

Validace české verze komplexního protokolu kvantitativního testování senzitivity

Validation of the Czech Version of the Quantitative Sensory Testing Protocol

Souhrn

Úvod: Komplexní protokol kvantitativního testování senzitivity (QST), zahrnující hodnocení široké škály modalit termické, algické, taktilní a vibrační citivosti, je často využívaným nástrojem pro kvantifikaci senzitivity a hodnocení tzv. senzitivního profilu, zejména u pacientů s neuropatickou bolestí. Protokol obsahuje složité slovní instrukce, které je pro dosažení standardizovaného výstupu nutné přesně následovat, což implikuje nutnost validace jeho jazykových mutací. **Soubor a metodika:** Pomocí české verze standardizovaných slovních instrukcí ke komplexnímu QST protokolu bylo vyšetřeno 75 zdravých dobrovolníků, 68 pacientů s periferní neuropatickou bolestí při diabetické neuropatii a 59 jedinců s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze, a to vždy na HKK i DKK. Pro hodnocení spolehlivosti bylo u 26 jedinců testování provedeno opakovaně (4x) s přibližně 30denními rozestupy mezi jednotlivými vyšetřeními. **Výsledky:** Vyšetření pomocí české verze komplexního QST protokolu bylo pro pacienty nenáročné či málo náročné. V souboru zdravých dobrovolníků spadalo 94 % zjištěných hodnot jednotlivých senzitivních parametrů na HKK a 95 % na DKK do rozsahu fyziologických nálezů podle publikovaných normativních dat. Alespoň jedna abnormalita z hodnocených senzitivních modalit byla zachycena u 90 % pacientů s neuropatickou bolestí. Shluková analýza umožnila identifikaci dvou symptomových profilů, z nichž jeden většinou odpovídal bolestivé diabetické neuropatii a druhý centrální bolesti při roztroušené skleróze. Reliabilita jednotlivých modalit hodnocená pomocí Cronbachova alfa se pohybovala v rozmezí 0,593–0,926. **Závěr:** Česká jazyková verze komplexního QST protokolu prokázala velmi dobrou praktickou použitelnost pro hodnocení širokého spektra senzitivních abnormalit a nízkou subjektivní náročnost vyšetření. Jedná se o spolehlivý test s vysokou vnitřní konzistencí a dobrou opakovatelností všech hodnocených parametrů.

Abstract

Background: Quantitative sensory testing (QST) following the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) is frequently used for the evaluation of sensory profiles in neuropathic pain patients. It covers a broad spectrum of sensory modalities using both nociceptive and non-nociceptive thermal and mechanical stimuli. The protocol requires the use of standardized instructions and thus necessitates validation of each language version. **Material and methods:** The standardized instructions for DFNS-QST protocol were translated using the forward-backward translation method and validated in a group of patients suffering from neuropathic pain of peripheral (n = 68) or central origin (n = 59) due to painful diabetic polyneuropathy or multiple sclerosis, and in a group of healthy volunteers (n = 75). The testing was repeated four times (with one-month interval between examinations) in 26 individuals to determine test-retest reliability. **Results:** In a group of healthy volunteers, 95% of values across all the parameters were within the physiological range based on published normal data. At least one sensory abnormality was found in 90% of neuropathic pain patients. Cluster analysis identified two distinctive pain profiles, the first mostly consisted of patients with painful diabetic neuropathy and the second of patients with pain in multiple sclerosis. Repeated administration confirmed an acceptable test-retest reliability (Cronbach's alpha of 0.59–0.93 for the different sensory modalities). **Conclusion:** The Czech version of DFNS-QST protocol instructions displayed a good practical applicability in evaluating sensory abnormalities in neuropathic pain patients, acceptable reliability and high internal consistency of the findings. The protocol provides results comparable to the original language version and can be recommended as an easy-to-apply and suitable testing method.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

I. Šrotová^{1,2}, E. Vlčková^{1,2},
J. Straková¹, S. Kinclová^{1,2},
B. Adamová^{1,2}, L. Dušek³,
J. Jarkovský³, J. Bednařík^{1,2}

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

³ Institut biostatistiky a analýz, LF a PŘF MU, Brno



MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: evlckova@email.cz

Přijato k recenzi: 11. 5. 2015

Přijato do tisku: 22. 6. 2015

Klíčová slova

neurologické vyšetření – senzitivní práh – algický práh – kvantitativní testování – neuropatická bolest – diabetická neuropatie – roztroušená skleróza

Key words

neurological examination – sensory threshold – pain threshold – quantitative evaluation – neuropathic pain – diabetic neuropathy – multiple sclerosis

Úvod

Detailní vyšetření senzitivity je podle aktuálních doporučení [1–3] jednou z klíčových součástí diagnostického procesu neuropatické bolesti a slouží zejména k vytvoření tzv. senzitivního profilu pacienta s neuropatickou bolestí, který pomáhá odhalit patofyziologické mechanismy jejího vzniku. Kvantitativní testování senzitivity (Quantitative Sensory Testing; QST) je přitom vhodnější než orientační kvalitativní vyšetření vzhledem k možnosti přesnějšího hodnocení míry postižení dané senzitivní modalit, detekci méně vyjádřených či subklinických změn, lepším možností interindividuálního srovnání i longitudinálního sledování vývoje jednotlivých vyšetřovaných senzitivních modalit [3]. V současnosti je v diagnostice neuropatické bolesti nejčastěji využíván komplexní standardizovaný QST protokol, zavedený německou pracovní skupinou pro výzkum neuropatické bolesti (Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS), The German Research Network on Neuropathic Pain) [4–6]. Protokol zahrnuje vyšetření senzitivních prahů pro termické modality (tepla a chladu včetně schopnosti jejich diskriminace), mechanickou kožní citlivost a vibrační cití, algických prahů pro tepelné modality (tepla a chladu), ostrou (mechanicky vyvolanou) bolest a hlubokou tlakovou bolest. Umožňuje také vyšetření mechanické dynamické alodynie a fenoménu časové sumace v percepci bolestivých podnětů. Reflektuje tedy funkci silných (A-beta) i tenkých nervových vláken (A-delta i C). Aktuálně je téměř bezvýhradně využíván ve studiích zaměřených

na neuropatickou bolest. V nich poskytuje detailní klinickou charakteristiku sledovaných pacientů, definici podskupin pacientů s různými senzitivními profily (a tedy předpokládanou odlišnou patofyziologií rozvoje neuropatické bolesti) a hodnocení terapeutického efektu preparátů využívaných v její léčbě, kde umožňuje mj. izolované sledování vlivu podávaného preparátu na jednotlivé její symptomy (např. hyperalgezií, alodynii apod.).

DFNS protokol obsahuje složité slovní instrukce pro testování jednotlivých hodnocených modalit. Pro dosažení standardizovaného výstupu je nutné tyto instrukce přesně následovat, což implikuje nutnost validace jeho jazykových mutací.

Cílem studie bylo vytvoření české jazykové verze instrukcí ke komplexnímu DFNS QST protokolu a jejich validace.

Soubor

Do studie byly zařazeny dvě skupiny pacientů: (A) pacienti s periferní či centrální neuropatickou bolestí (jako klinickým projevem diabetické polyneuropatie či roztroušené sklerózy) vyšetřovaní na Neurologické klinice LF MU a FN Brno a (B) zdraví dobrovolníci, bez přítomné nociceptivní či neuropatické bolesti či neurologického onemocnění podmiňujícího možnou lézi nebo onemocnění somatosenzitivního nervového systému jako možný příčinný faktor jejího vzniku [7]. Vstupním kritériem pro oba soubory byla dobrá spolupráce pacienta, ochota k zařazení do studie a absence kognitivního deficitu. Všichni zařazení jedinci byli informováni o účelu vyšetření a podepsali

informovaný souhlas. Protokol vyšetření byl schválen etickou komisí FN Brno.

Skupina A

Do souboru pacientů s neuropatickou bolestí bylo zařazeno 127 jedinců s diabetickou polyneuropatií nebo roztroušenou sklerózou (tab. 1). Diagnóza neuropatické bolesti byla u nich expertně stanovena na základě podrobného rozboru anamnestických dat a recentně validované české verze NPSI dotazníku (Neuropathic Pain Symptom Inventory; NPSI_{cz}) [8]. Léze nebo onemocnění somatosenzitivního nervového systému (jejichž přítomnost je dle současných doporučení vyžadována pro stanovení diagnózy neuropatické bolesti [7]) byla potvrzena pomocí klinického a EMG vyšetření u pacientů s periferní neuropatickou bolestí u diabetické polyneuropatie (Painful Diabetic Peripheral Neuropathy; pDPN; soubor A1, 68 pacientů, tab. 1) a/nebo pomocí klinického vyšetření, somatosenzitivních evokovaných potenciálů a MR vyšetření mozku a event. C či Th míchy u pacientů s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze (Pain in Multiple Sclerosis; pMS; soubor A2, 59 pacientů, tab. 1). Základní diagnóza (polyneuropatie a/nebo roztroušená skleróza) byla stanovena v souladu s aktuálními diagnostickými kritérii [9,10].

Skupina B

Skupinu zdravých dobrovolníků tvořilo 75 jedinců (tab. 1). Vylučujícími kritérii pro zařazení do studie byly: 1. přítomnost akutní či chronické bolesti neuropatické či nociceptivní, 2. známá přítomnost polyneuropatie, onemocnění centrálního nervového systému či bolesti radikulárního původu, 3. anamnestická přítomnost rizikových faktorů periferních neuropatií (zejména diabetu mellitu, chronického abúzu alkoholu či stavu po aplikaci chemoterapie v anamnéze), a/nebo 4. abnormální nález při klinickém neurologickém vyšetření (korelující s postižením periferních nervů nebo kořenů na HKK či DKK nebo s postižením centrálního nervového systému).

Metodika

Validace QST protokolu probíhala ve FN Brno od prosince 2013 do listopadu 2014.

Validaci předcházelo získání DFNS certifikátu pro provádění komplexního QST protokolu dvěma členy autorského kolektivu (IŠ + EV) v návaznosti na absolvované školení v prováděných metodách na jednom ze

Tab. 1. Základní charakteristika souboru.

Charakteristika ¹	A1, pDPN (n = 68)	A2, pMS (n = 59)	B, kontroly (n = 75)	p ²
pohlaví				
muži	39 (57,4 %)	9 (16,1 %)	25 (33,3 %)	< 0,001
ženy	29 (42,6 %)	47 (83,9 %)	50 (66,7 %)	
věk – spojitě	61 (41; 73)	42 (27; 56)	30 (23; 63)	< 0,001
věk – kategorie				
≤ 45 (n = 99)	7 (10,3 %)	38 (67,9 %)	54 (72,0 %)	< 0,001
> 45 (n = 100)	61 (89,7 %)	18 (32,1 %)	21 (28,0 %)	

¹ Absolutní a relativní četnosti pro data kategoriální; medián doplněný o 5.–95.% percentil pro data spojitá.

² Fisherův přesný test pro data kategoriální, Kruskalův-Wallisův test pro data spojitá.

pDPN – bolestivá diabetická polyneuropatie (painful Diabetic Peripheral Neuropathy), pMS – bolest při roztroušené skleróze (pain in Multiple Sclerosis).

dvou školících pracovišť DFNS skupiny (a to na Ruhr-Universität v Bochumi, Německo) v prosinci 2013.

Česká verze standardizovaných instrukcí pro provádění kompletního vyšetření, které jsou školícími pracovišti administrovány v originální německé a validované anglické verzi, byla vytvořena metodou forward-backward translation.

Před vlastním QST vyšetřením podstoupili všichni zařazení pacienti i zdravé kontroly detailní anamnestické a klinické neurologické vyšetření. U pacientů s neuropatickou bolestí bylo toto vyšetření součástí diagnostického procesu základního onemocnění a neuropatické bolesti jako takové a bylo zaměřeno mj. na potvrzení léze somatosenzitivního nervového systému.

U zdravých kontrol bylo cílem úvodního vyšetření naopak potvrzení absence vylučujících kritérií pro zařazení do studie, zejména vyloučení akutní či chronické bolesti a známek léze nebo onemocnění somatosenzitivního, resp. obecně centrálního či periferního nervového systému.

QST vyšetření probíhalo za standardizovaných podmínek v tiché klidné místnosti s eliminací rušivých vlivů, v polosedu při zajištění maximálního pohodlí pro pacienta, aby nebyla narušena jeho schopnost koncentrace. Během testování bylo sledováno trvání vyšetření jednotlivých parametrů i celého QST protokolu a hodnocena náročnost vyšetření každé z hodnocených senzitivních i algických modalit pro pacienty i vyšetřující, a to semikvantitativně na stupnici 1–5, kde 1 představuje „zcela nenáročný“ a 5 znamená „velmi náročný“.

Testování všech parametrů probíhalo na HKK v oblasti thenaru a následně na DKK na dorzu nohy nad m. extensor digitorum brevis. Výjimkou bylo pouze stanovení vibračních prahů, které byly vyšetřovány na kostních prominencích (processus styloideus radii, malleolus medialis). V úvodu vyšetření každé z hodnocených modalit byl princip testování pacientovi vysvětlen pomocí standardizovaných instrukcí. Průběh vyšetření včetně sekvence jednotlivých modalit byl u všech pacientů jednotný a odpovídal původní německé verzi protokolu. Detailní protokol testování a používané instrukce jsou k dispozici ve formě Supplementary data v online verzi článku.

Hodnocení termických a termoalgických modalit bylo provedeno pomocí softwaru Neurosensory analyser – model TSA-II (Medoc TSA 2001; Medoc Ltd., RamatYishai,

Izrael) a termosondy 2,5 × 5 cm. Detailní popis vyšetření včetně hodnocených parametrů byl již opakovaně publikován [11,12]. Termosonda se během vyšetření ohřívala či ochlazovala z neutrální teploty 32 °C. Při vyšetření *senzitivních prahů pro teplo a chlad* (Warm and Cold Detection Threshold; WDT, CDT) bylo úkolem vyšetřovaných jedinců stisknout tlačítko myši v okamžiku začátku vnímané změny teploty termosondy. Využíván byl algoritmus s pěti teplými a pěti chladnými podněty, aritmetický průměr rozdílů zjištěných hodnot od neutrální teploty (32 °C) představuje termický práh (CDT, WDT). Vedle absolutních hodnot prahů byl určován tzv. *thermal sensory limen* (TSL), tedy rozsah, v němž vyšetřený jedinec vnímá teplotu termosondy jako neutrální (a který odpovídá rozdílů absolutních hodnot prahu pro teplo a chlad, vyjádřenému ve °C). Dalším hodnoceným parametrem v tomto testu byl výskyt tzv. *paradoxního vnímání chladu jako tepla* (Paradoxical Heat Sensation; PHS), odrážejícího poruchu diskriminace teplotních modalit. PHS byl vyjádřen formou počtu takto nesprávně vnímaných chladných podnětů jako teplých či horkých ze tří testovaných. Při měření algických prahů pro horké a chladné podněty (Heat and Cold Pain Threshold; HPT, CPT) vyšetřované subjekty určovaly okamžik, kdy se při dále narůstající/klesající teplotě termosondy k původnímu teplému či studenému vjemu přidala další subjektivně nepříjemná složka (charakteru pálení, bodání, štípání apod.). Aplikovány byly vždy tři podněty příslušné modalit (tepla nebo chladu), aritmetický průměr zjištěných hodnot vyjádřených ve °C představoval práh (HPT nebo CPT).

Mechanická kožní citlivost byla testována pomocí monofilament evokujících při ohybu tlakovou sílu v rozmezí od 0,25 po 512 mN (Optihair, MarstockNerveTest, Německo). Práh (Mechanical Detection Threshold; MDT) byl stanoven jako geometrický průměr z detekovaných nad- a podprahových podnětů. Vyšetření začínalo od nejtentčího filamenta a postupovalo k silnějším. Pacient byl při každém dotyku vlákna na kůži dotázán, zda podnět cítí, a odpovídal „ano/ne“. Síla nejslabšího již percipovaného filamenta odpovídala první nadprahové hodnotě taktilního prahu (first suprathreshold value), poté vyšetření pokračovalo naopak sestupně slabšími filamenti k prvnímu již nepercipovanému vláknu, které představovalo první podprahovou hodnotu (first infrathreshold value). Od tohoto vlákna pokračovalo testování opět vzestupně směrem k vláknům silnějším. Celý postup byl opakován celkem pětkrát. Z takto stanovených hodnot byl následně vypočítán geometrický průměr (tj. všechny získané pod- a nadprahové hodnoty se vzájemně vynásobily a byla vypočtena desátá odmocnina takového výsledku), který představuje hledaný senzitivní práh (MDT), vyjádřený v mN [3,5,6].

Ostrá, mechanicky vyvolaná bolest byla testována pomocí sady sedmi špendlíků, které vyvolají vpich o tlakové síle 8, 16, 32, 64, 128, 256 a 512 mN na ploše o průměru 0,2 mm (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Německo). Při vyšetření algického prahu (Mechanical Pain Threshold; MPT) byla sada špendlíků zpočátku používána ve vzestupném pořadí, tedy od nejslabšího kalibrovaného špendlíku k silnějším s minimálním doporučeným časovým rozstupem mezi jednotlivými podněty v trvání alespoň 2 s. Vyšetřovaná osoba byla při každém podnětu dotázána, zda jej vnímá jako ostrý vjem nebo dotyk. Nejslabší stimulus, který byl již percipován vyšetřovanou osobou jako ostrý vjem (nikoli dotyk), odpovídal prvnímu nadprahovému podnětu (first suprathreshold value).

Po jeho dosažení pokračovalo vyšetření sestupně směrem ke slabším kalibrovaným špendlíkům až k prvnímu podnětu, který již nebyl percipován jako ostrý vjem (ale pouze jako dotyk), a tedy představoval první podprahový podnět (first infrathreshold value). Identický postup byl opakován celkem pětkrát. MPT (vyjádřený v mN) byl vypočten jako geometrický průměr pěti takto získaných nadprahových a pěti podprahových hodnot [3,5,6].

Stejná sada kalibrovaných špendlíků byla využívána pro vyšetření *senzitivity pro mechanicky vyvolanou bolest* (Mechanical Pain Sensitivity; MPS). Při tomto testu byl pacient vyšetřován jednotlivými kalibrovanými špendlíky v pseudonáhodném pořadí podle exaktního protokolu (k dispozici jako Supplementary data v online verzi článku), a to střídavě s podněty využívanými k hodnocení *mechanické dynamické alodynzie* (Dynamic Mechanic Allodynia; DMA), tj. vyvolanými kalibrovaným štětcem (působícím dotyk o tlakové síle ~200–400 mN, Somedic, Švédsko), štětíčkou (evokující tlakovou sílu ~100 mN, MRC Systems GmbH, Heidelberg, Německo) a smotkem vaty (s tlakovou silou ~3 mN). Bolestivost podnětů vnímaných při stimulaci kalibrovaným špendlíkem jako „ostré“ a/nebo podnětů evokovaných nástroji určenými k vyšetření DMA (v případě,

že tyto jako bolestivé vnímá) pacient hodnotil pomocí numerické škály bolesti (Numeric Rating Scale; NRS) o rozsahu 0–100, kde 0 představuje „žádnou bolest“ a 100 znamená „nejhorší pro pacienta představitelnou bolest“. Každý podnět byl během vyšetření použit celkem pětkrát. MPS byla následně vypočítána jako logaritmický průměr odpovědí pacienta na 35 podnětů evokovaných kalibrovanými špendlíky, DMA pak jako logaritmický průměr odpovědí na celkem 15 podnětů vyvolaných kalibrovaným štětcem, štětičkou a smotkem vaty [3,5,6]. Obě hodnoty jsou vyjádřeny v bodech NRS škály.

Posledním testovaným parametrem, využívajícím kalibrované špendlíky, byla časová sumace bolestivých podnětů, hodnocená pomocí tzv. *wind-up ratio* (WUR). Pro vyšetření byl používán kalibrovaný špendlík působící vpich o tlakové síle 256 mN. Srovnávána byla bolestivost (hodnocená pomocí NRS škály) izolovaného vpichu a série 10 opakovaných vpichů s frekvencí jeden vpich za sekundu v okruhu cca 1 cm² při použití stejného špendlíku. Test byl opakován celkem pětkrát, výsledný WUR je poměrem aritmetických průměrů NRS hodnocení série podnětů k aritmetickému průměru NRS hodnocení izolovaného stimulu [5,6]. Tento parametr nemá měrné jednotky (jedná se o poměr dvou hodnot vyjádřených v identických jednotkách).

Senzitivní práh pro vibrační čítí (Vibration Detection Threshold; VDT) byl hodnocen pomocí 128Hz kalibrované ladičky (graduated Rydel-Seiffer Tuning Fork se stupnicí 8/8), přikládáné na kostní prominence (proc. styloideus radii, malleolus lateralis). Vyšetření bylo provedeno standardním, v běžné klinické praxi rutinně prováděným způsobem. Detailní popis způsobu testování byl recentně publikován [3]. Vyšetření bylo provedeno vždy třikrát, práh (vyjádřený v jednotkách měřítka na kalibrované ladičce z osmi maximálně dosažitelných) byl stanoven jako aritmetický průměr z těchto tří pokusů.

Vyšetření hluboké tlakové bolesti bylo provedeno pomocí kalibrovaného tlakoměru (Wagner Instruments, Greenwich, USA). Během vyšetření postupně narůstal tlak vyvíjený kontinuálně na vyšetřovanou oblast. Rychlost nárůstu byla po celou dobu vyšetření konstantní, a to 50 kPa/s. Úkolem vyšetřovaného subjektu bylo upozornit na okamžik, kdy se změnil charakter vnímaného podnětu a k původnímu tlakovému vjemu se přidala jiná, subjektivně nepříjemná složka (bolest, pálení apod.). Aktuální hodnota vy-

víjeného tlaku v tomto okamžiku představovala hledaný práh. Vyšetření bylo provedeno celkem třikrát, práh pro hlubokou tlakovou bolest (Pressure Pain Threshold; PPT) vyjádřený v kPa byl vypočítán jako aritmetický průměr z těchto tří pokusů [3,5,6].

Hodnocení spolehlivosti (reliability) vyšetření

Za účelem orientačního zhodnocení spolehlivosti (reliability) stanovení jednotlivých parametrů byl celý protokol u 26 zdravých kontrol (14 mužů a 12 žen ve věkovém rozmezí 19–42 let s mediánem 25 let) vyšetřen opakovaně (a to celkem čtyřikrát). Opakované vyšetření bylo provedeno pouze v jedné lokalizaci, a to na PHK. Odstup mezi jednotlivými vyšetřeními byl u mužů 3–6 týdnů. Vzhledem k možnému vlivu menstruačního cyklu bylo vyšetření reprodukovatelnosti u žen provedeno vždy v téže (ovulační) fázi, tedy mezi 12. a 14. dnem menstruačního cyklu. Interval mezi opakovanými vyšetřeními u žen tudíž odpovídal standardní délce menstruačního cyklu u zařazených pacientek (mezi 24 a 35 dny).

Formát vyjádření dat

Hodnoty prahů ve všech provedených testech byly vypočteny výše popsaným způsobem v souladu s metodikou doporučenou autory originální verze DFNS protokolu. Vedle absolutních hodnot prahů vyjádřených v původních měrných jednotkách (°C, kPa, mN apod.) byly jednotlivé parametry vyjádřeny také formou tzv. Z-skóre, tedy počtu směrodatných odchylek od průměrné hodnoty prahu v příslušné věkové kategorii publikovaného normativního souboru [6].

Statistické zpracování

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí software SPSS 22.0.0.1 (IBM Corporation 2014) a R statistického software, verze 3.1.1 (The R Foundation for Statistical Computing, 2014).

Ke zviditelnění rozložení primárních hodnot jednotlivých testovaných parametrů byla použita standardní deskriptivní statistika: mediány s rozsahem hodnot (definovaným 5.–95. percentilem) a/nebo průměry se směrodatnými odchylkami (SD) pro spojitě proměnné a absolutní a relativní četnosti pro data kategoriální. Srovnání hodnocených parametrů mezi jednotlivými testovanými skupinami pacientů bylo provedeno pomocí exaktního Fisherova testu pro kategoriální proměnné a pomocí Manova-Whitneyho testu (při srovnávání dvou

skupin) a/nebo Kruskalova-Wallisova testu (při současném srovnání více skupin) pro data spojitá. Všechny analýzy byly provedeny s využitím jak základních hodnot všech sledovaných parametrů, tak i hodnot Z-skóre.

Prediktivní síla hodnocených parametrů v odlišení zdravých subjektů a pacientů s diabetickou polyneuropatií byla testována pomocí ROC analýzy a kvantifikována prostřednictvím tzv. plochy pod ROC křivkou (Area Under the Curve; AUC) a její statistické významnosti. Optimální cut-off hodnoty byly identifikovány pomocí Youden J statistiky. Dalšími hodnocenými parametry byly senzitivita, specifická, pozitivní a negativní prediktivní hodnota a celková přesnost měření.

Shluková analýza pacientů s diabetickou polyneuropatií a roztroušenou sklerózou byla založena na hodnocení Euklidovských vzdáleností standardizovaných parametrů z horních i dolních končetin a Wardově algoritmu (Ward's clustering algorithm).

Spolehlivost (reliability) testu byla hodnocena pomocí variability hodnot při opakovaných vyšetřeních a pomocí tzv. Cronbachova alfa, kde lze hodnoty od 0,5 výše lze považovat za dobré a hodnoty 0,7 a více odkazují na velmi vysokou spolehlivost testu.

Výsledky

Trvání a náročnost vyšetření

Vyšetření QST protokolu i jednotlivých testovaných parametrů bylo většinou pacientů i vyšetřujících hodnoceno jako nenáročná (1) nebo málo náročná (2) (data neuvedena). Obecně byly pro pacienty i vyšetřující náročnější testy, v nichž byla hodnocena senzitivita pro bolestivé podněty nebo jejich časová sumace anebo určování algický práh (s průměrnou náročností hodnocenou pacienty na úrovni 1,75–2,0), než testy zaměřené na hodnocení prahů senzitivních (průměrná náročnost pro pacienty kolem 1,2–1,5). Souhrnná subjektivní náročnost testování celého QST protokolu byla dle hodnocení pacientů průměrně 1,64 ± 1,23, dle vyšetřujících pak 1,28 ± 0,70. Trvání jednotlivých testů bylo na HKK přibližně 2–3 min (data detailněji neuvedena), na DKK mírně vyšší. Vyšetření celého protokolu včetně úvodních instrukcí trvalo na HKK v průměru 21,85 ± 8,13 min a na DKK 26,13 ± 7,88 min.

Nálezy v souboru zdravých kontrol

V souboru zdravých kontrol odpovídalo na HKK 94 % a na DKK dokonce 95 % zjištěných

Tab. 2a) Měřené charakteristiky pravé horní končetiny – základní hodnoty.

Charakteristika ¹	A1, pDPN (n = 68)	A2, pMS (n = 59)	B, kontroly (n = 75)	p ² A1 vs. B	p ² A2 vs. B	p ² A1 vs. A2
CDT	-2,8 (2,0); -2,3 (-7,9; -1,0)	-2,7 (2,3); -1,9 (-9,4; -1,1)	-1,5 (0,7); -1,4 (-2,7; -0,7)	< 0,001	< 0,001	0,316
WDT	4,4 (2,9); 3,5 (1,3; 11,1)	3,0 (2,1); 2,5 (1,1; 7,6)	1,9 (0,9); 1,7 (1,0; 3,2)	< 0,001	< 0,001	0,001
TSL	7,1 (4,6); 5,8 (2,4; 18,5)	5,8 (4,2); 4,4 (2,3; 17,1)	3,4 (1,5); 3,1 (1,8; 5,9)	< 0,001	< 0,001	0,014
CPT	12,8 (7,9); 12 (1,6; 24,9)	14,2 (9,1); 12,8 (0,0; 28,4)	10,5 (8,0); 9,5 (0,0; 26,4)	0,070	0,026	0,535
HPT	46,1 (3,8); 47,6 (38,3; 50,0)	44,0 (6,0); 44,6 (37,4; 50,0)	45,6 (3,8); 46,7 (39,1; 50,0)	0,354	0,210	0,062
PPT	782,8 (512,9); 691,7 (403,3; 1 416,7)	508,7 (171,9); 479,4 (300,7; 866,7)	599,5 (471,4); 550,8 (290,6; 924,7)	< 0,001	0,106	< 0,001
MPT	77,8 (153,2); 21,9 (6,5; 294,1)	74,9 (91,2); 42,3 (7,5; 274,4)	81,9 (91,4); 45,3 (12,1; 362,0)	0,001	0,274	0,053
MPS	7,8 (11,0); 3,0 (0,0; 31,7)	5,7 (8,7); 1,4 (0,1; 24,9)	3,4 (4,4); 2,5 (0,3; 14,4)	0,473	0,234	0,385
WUR	3,5 (3,1); 2,5 (1,3; 10,0)	3,9 (5,9); 2,0 (1,0; 15,3)	3,1 (2,2); 2,3 (0,9; 7,2)	0,971	0,198	0,095
MDT	0,6 (1,5); 0,2 (0,2; 1,4)	1,3 (2,5); 0,5 (0,2; 7,0)	0,6 (0,9); 0,4 (0,2; 1,4)	< 0,001	0,014	< 0,001
VDT	7,4 (1,0); 7,4 (5,0; 8,0)	7,2 (1,3); 7,2 (4,0; 8,0)	7,9 (0,2); 7,9 (7,0; 8,0)	< 0,001	< 0,001	0,552
PHS	0,1 (0,5); 0,0 (0,0; 0,0)	0,2 (0,9); 0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	0,067	0,019	0,502
DMA	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	0,2 (1,2); 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	0,999	0,100	0,118

¹ Průměr (směrodatná odchylka); medián (5.–95.% percentil).

² Mann-Whitney U test.

Použité zkratky – viz přehled zkratk v textu.

Tab. 2b) Měřené charakteristiky pravé dolní končetiny – základní hodnoty.

Charakteristika ¹	A1, pDPN (n = 68)	A2, pMS (n = 59)	B, kontroly (n = 75)	p ² A1 vs. B	p ² A2 vs. B	p ² A1 vs. A2
CDT	-13,1 (9,1); -10,3 (-32,0; -3,1)	-8,4 (8,4); -5,0 (-28,4; -1,3)	-3,0 (2,0); -2,4 (-7,7; -1,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
WDT	13,5 (4,1); 14,6 (5,0; 18,0)	9,7 (4,6); 9,1 (3,1; 17,2)	6,4 (3,4); 5,5 (2,1; 13,8)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
TSL	26,6 (11,9); 25,5 (8,8; 49,8)	18,1 (12,1); 14,0 (5,0; 43,4)	9,4 (4,9); 8,3 (3,0; 19,5)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
CPT	5,4 (7,4); 2,0 (0,0; 22,3)	12,0 (11,4); 9,5 (0,0; 27,6)	11,2 (9,8); 8,6 (0,0; 26,4)	< 0,001	0,870	0,001
HPT	49,1 (1,9); 50,0 (46,2; 50,0)	46,9 (3,7); 48,5 (38,3; 50,0)	46,3 (2,9); 46,7 (40,7; 50,0)	< 0,001	0,050	< 0,001
PPT	801,5 (374,7); 760,0 (303,3; 1603,3)	525,1 (235,4); 466,7 (216,7; 1070,9)	620,4 (209,7); 606,7 (336,3; 986,7)	0,002	0,002	< 0,001
MPT	208,4 (269,3); 64,0 (6,5; 724,1)	75,8 (92,7); 33,1 (5,7; 315,2)	54,4 (53,2); 42,2 (9,8; 194,0)	0,009	0,968	0,016
MPS	4,9 (8,6); 0,8 (0,0; 24,2)	5,1 (8,4); 1,2 (0,1; 20,4)	3,8 (4,9); 2,5 (0,3; 13,4)	0,016	0,155	0,214
WUR	3,8 (4,3); 2,4 (1,0; 12,2)	4,1 (4,5); 2,5 (0,7; 15,0)	3,5 (3,7); 2,2 (1,1; 8,0)	0,910	0,858	0,908
MDT	52,7 (158); 2,1 (0,3; 415,9)	2,1 (3,8); 0,6 (0,3; 14,6)	1,3 (2,3); 0,7 (0,3; 3,2)	< 0,001	0,627	< 0,001
VDT	4,8 (2,9); 4,8 (0,0; 8,0)	6,0 (2,3); 6,0 (0,0; 8,0)	7,7 (0,7); 7,7 (7,0; 8,0)	< 0,001	< 0,001	0,012
PHS	2,3 (2,0); 2,0 (0,0; 5,0)	1,6 (2,2); 0,0 (0,0; 5,0)	0,1 (0,5); 0,0 (0,0; 1,0)	< 0,001	< 0,001	0,026
DMA	0,5 (3,2); 0,0 (0,0; 0,2)	0,5 (2,9); 0,0 (0,0; 0,4)	0,0 (0,3); 0,0 (0,0; 0,0)	0,075	0,041	0,742

¹ Průměr (směrodatná odchylka); medián (5.–95.% percentil).

² Mann-Whitney U test.

Použité zkratky – viz přehled zkratk v textu.

hodnot fyziologickému rozsahu nálezů jednotlivých parametrů podle publikovaných věkově stratifikovaných normativních dat [6].

Při souhrnném hodnocení celého QST protokolu jsme abnormitu alespoň jednoho testovaného parametru prokázali u 43 % zdravých

jedinců kontrolního souboru na HKK a 41 % kontrol na DKK. Dvě a více abnormit pak v souboru zdravých kontrol vykazovalo 17 % jedinců na HKK a 11 % na DKK, zatímco tři a více abnormit bylo zachyceno pouze u 4 % zdravých kontrol v každé z vyšetřených lokalizací.

Nálezy u pacientů s neuropatickou bolestí

Mezi pacienty s neuropatickou bolestí byl výskyt abnormit vysoce signifikantně častější: abnormální nález alespoň jednoho z testovaných parametrů byl zachycen na

Tab. 3a) Měřené charakteristiky pravé horní končetiny – Z-skóre.

Charakteristika ¹	A1, pDPN (n = 68)	A2, pMS (n = 59)	B, kontroly (n = 75)	p ² A1 vs. B	p ² A2 vs. B	p ² A1 vs. A2
CDT	-0,8 (1,0); -0,6 (-2,9; 0,7)	-1,0 (1,3); -0,7 (-3,8; 0,5)	-0,2 (0,8); -0,2 (-1,7; 1,1)	0,001	< 0,001	0,517
WDT	-1,0 (1,2); -0,9 (-3,1; 0,9)	-0,7 (1,2); -0,5 (-3,3; 1,0)	0,0 (0,8); 0,1 (-1,1; 1,2)	< 0,001	< 0,001	0,188
TSL	-0,9 (0,9); -0,9 (-2,9; 0,5)	-0,9 (1,0); -0,7 (-3,2; 0,4)	-0,3 (0,6); -0,2 (-1,4; 0,7)	< 0,001	< 0,001	0,621
CPT	0,6 (1,2); 0,7 (-1; 2,6)	0,2 (1,1); 0,0 (-1,4; 1,9)	-0,3 (1,1); -0,3 (-1,8; 1,6)	< 0,001	0,020	0,035
HPT	-0,1 (1,5); -0,6 (-1,8; 3,1)	0,4 (1,8); 0,0 (-1,9; 2,7)	0,2 (1,4); 0,1 (-1,8; 2,3)	0,260	0,597	0,135
PPT	-1,5 (1,8); -1,4 (-4,0; 0,7)	-0,5 (1,0); -0,4 (-2,2; 1,1)	-0,9 (1,8); -1 (-2,8; 0,8)	0,005	0,049	< 0,001
MPT	1,4 (1,7); 1,7 (-1,9; 3,6)	0,7 (1,4); 0,7 (-1,8; 3,0)	0,5 (1,1); 0,5 (-1,5; 2,3)	< 0,001	0,316	0,010
MPS	1,1 (2,4); 1,4 (-3,1; 4,6)	0,8 (2,1); 0,7 (-2,3; 4,2)	1,1 (1,2); 1,3 (-1,2; 3,1)	0,474	0,218	0,385
WUR	0,5 (1,2); 0,1 (-0,9; 2,9)	0,1 (1,6); -0,3 (-1,6; 3,3)	0,2 (1,1); 0,1 (-1,5; 2,0)	0,235	0,243	0,032
MDT	1,3 (1,0); 1,6 (-0,5; 2,2)	0,4 (1,3); 0,7 (-2,1; 1,9)	0,8 (0,8); 0,9 (-0,7; 2,0)	< 0,001	0,346	< 0,001
VDT	-0,5 (2,3); -0,5 (-5,7; 1,2)	-1,7 (3,8); -1,7 (-11,4; 0,6)	0,4 (0,6); 0,4 (-1,2; 0,9)	0,137	< 0,001	< 0,001
PHS	0,1 (0,7); 0,0 (0,0; 0,0)	0,3 (1,4); 0,0 (0,0; 4,0)	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	0,067	0,019	0,490
DMA	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	1,3 (6,9); 0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0); 0,0 (0,0; 0,0)	0,999	0,100	0,118

¹ Průměr (směrodatná odchylka); medián (5.–95.% percentil).

² Mann-Whitney U test.

Použité zkratky – viz přehled zkratk v textu.

Tab. 3b) Měřené charakteristiky pravé dolní končetiny – Z-skóre.

Charakteristika ¹	A1, pDPN (n = 68)	A2, pMS (n = 59)	B, kontroly (n = 75)	p ² A1 vs. B	p ² A2 vs. B	p ² A1 vs. A2
CDT	-1,8 (1,2); -1,8 (-3,5; 0,0)	-1,3 (1,5); -1,2 (-4,0; 0,9)	-0,1 (0,9); 0,0 (-1,5; 1,5)	< 0,001	< 0,001	0,036
WDT	-1,6 (0,8); -1,8 (-2,7; 0,0)	-1,3 (1,1); -1,3 (-2,8; 1,0)	-0,5 (1,1); -0,5 (-2,3; 1,4)	< 0,001	< 0,001	0,145
TSL	-1,7 (1,0); -1,7 (-3,3; -0,1)	-1,4 (1,3); -1,2 (-3,7; 0,8)	-0,4 (1,0); -0,4 (-2,0; 1,4)	< 0,001	< 0,001	0,164
CPT	-0,5 (0,8); -0,9 (-1,1; 1,4)	0,0 (1,2); -0,4 (-1,4; 1,7)	-0,1 (1,1); -0,4 (-1,7; 1,6)	0,081	0,762	0,234
HPT	-1,3 (0,9); -1,5 (-2,0; -0,2)	-0,7 (1,5); -1,3 (-2,0; 2,9)	-0,6 (1,1); -0,7 (-2,1; 1,6)	< 0,001	0,132	0,031
PPT	-1,0 (1,4); -1,3 (-3,2; 1,5)	0,3 (1,3); 0,4 (-2,1; 3,0)	-0,3 (1,0); -0,4 (-1,9; 1,2)	0,001	0,002	< 0,001
MPT	0,0 (2,0); 0,1 (-3,2; 3,1)	0,7 (1,5); 0,8 (-1,8; 2,9)	0,7 (1,0); 0,6 (-1,0; 2,7)	0,032	0,845	0,051
MPS	-0,2 (2,5); 0,2 (-4,0; 3,4)	0,5 (2,0); 0,4 (-2,4; 3,7)	1,0 (1,3); 1,2 (-1,1; 3,2)	0,010	0,115	0,274
WUR	0,2 (1,3); 0,0 (-1,8; 3,2)	0,1 (1,6); 0,0 (-2,4; 3,1)	0,0 (1,1); -0,3 (-1,5; 2,0)	0,462	0,847	0,646
MDT	-0,4 (1,8); 0,0 (-4,3; 1,9)	0,6 (1,1); 0,9 (-2,0; 2,2)	0,7 (0,7); 0,8 (-0,6; 1,6)	< 0,001	0,734	0,001
VDT	-1,9 (2,8); -1,9 (-6,5; 1,0)	-1,6 (2,7); -1,6 (-6,5; 0,9)	0,5 (0,7); 0,5 (-0,7; 1,4)	< 0,001	< 0,001	0,584
PHS	2,6 (3,9); 1,6 (-1,8; 13,2)	1,8 (2,9); -0,2 (-0,3; 6,6)	-0,1 (1,1); -0,2 (-1,8; 0,5)	< 0,001	0,004	0,292
DMA	4,0 (17,2); 0,0 (0,0; 26,9)	3,1 (12,0); 0,0 (0,0; 39,8)	1,3 (11,5); 0,0 (0,0; 0,0)	0,077	0,044	0,786

¹ Průměr (směrodatná odchylka); medián (5.–95.% percentil).

² Mann-Whitney U test.

Použité zkratky – viz přehled zkratk v textu.

HKK u 86 % pacientů s bolestivou diabetickou polyneuropatií a na DKK u 90 % z nich. Dvě a více abnormit pak vykazovalo na HKK 64 % těchto pacientů a na DKK dokonce 70 %. Tři a více abnormit bylo na DKK prokázáno u 52 % pacientů s diabetickou neuropatií.

V souboru pacientů s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze byly výsledky velmi podobné (data neuvedena).

Na skupinové úrovni se hodnoty většiny sledovaných parametrů významně lišily mezi zdravými kontrolami a oběma skupinami

pacientů s neuropatickou bolestí (centrální i periferní), a to zejména na dolních končetinách a v lehce menším rozsahu i na končetinách horních. Tyto rozdíly byly patrné jak při srovnání absolutních hodnot jednotlivých senzitivních i algických prahů (tab. 2a,b), tak

Tab. 4. Predikční schopnost charakteristik pravé dolní končetiny – Z-skóre pro odlišení kontrol a bolestivé diabetické polyneuropatie.

Charakteristika ¹	Cut-off	Falešně negativní	Falešně pozitivní	Specifická	Senzitivita	PPV	NPV	Celková přesnost	AUC (95% CI) ¹	p ¹
CDT	-0,913	0,098	0,105	0,800	0,794	0,783	0,811	0,797	0,872 (0,814; 0,930)	< 0,001
WDT	0,145	0,105	0,105	0,800	0,779	0,779	0,800	0,790	0,813 (0,741; 0,885)	< 0,001
TSL	-0,277	0,140	0,098	0,813	0,706	0,774	0,753	0,762	0,828 (0,761; 0,894)	< 0,001
CPT	-1,303	0,154	0,217	0,587	0,676	0,597	0,667	0,629	0,585 (0,487; 0,682)	0,081
HPT	-0,585	0,105	0,154	0,707	0,779	0,707	0,779	0,741	0,721 (0,634; 0,809)	< 0,001
PPT	-0,462	0,217	0,070	0,867	0,544	0,787	0,677	0,713	0,665 (0,572; 0,758)	0,001
MPT	-0,335	0,266	0,063	0,880	0,441	0,769	0,635	0,671	0,604 (0,505; 0,703)	0,032
MPS	-1,225	0,322	0,007	0,987	0,324	0,957	0,617	0,671	0,625 (0,530; 0,721)	0,01
WUR	5,136	0,140	0,301	0,427	0,706	0,527	0,615	0,559	0,536 (0,440; 0,631)	0,462
MDT	-1,179	0,266	0,035	0,933	0,441	0,857	0,648	0,699	0,684 (0,593; 0,776)	< 0,001
VDT	-0,286	0,140	0,049	0,907	0,706	0,873	0,773	0,811	0,792 (0,709; 0,875)	< 0,001
PHS	-1,562	0,140	0,035	0,933	0,706	0,906	0,778	0,825	0,739 (0,646; 0,832)	< 0,001
DMA	-1,211	0,441	0,007	0,987	0,074	0,833	0,540	0,552	0,530 (0,435; 0,625)	0,539

¹ ROC analýza.

Použité zkratky – viz přehled v textu.

při srovnání hodnot Z-skóre, derivovaných na základě publikovaných, věkově stratifikovaných normativních dat (tab. 3a,b) [6].

Rozdíly hodnot většiny testovaných parametrů mezi pacienty s periferní neuropatickou bolestí při diabetické neuropatii a centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze byly patrné zejména při srovnání základních hodnot (a tedy byly z větší části relevantní odlišné věkové distribuci obou skupin) (tab. 2a,b), zatímco při srovnání Z-skóre nebyly výsledky většiny testovaných parametrů signifikantně odlišné (tab. 3a,b).

V souladu s uvedenými nálezy prokázala následná ROC analýza vynikající predikční schopnost většiny hodnocených senzitivních parametrů v odlišení pacientů s bolestivou diabetickou polyneuropatií a zdravých kontrol, a to zejména na DKK (tab. 4 a 4e, která je k dispozici ve formě Supplementary data v online verzi článku) a pro menší počet parametrů i na HKK (tab. 5 a 5e, která je k dispozici ve formě Supplementary data v online verzi článku). Výsledky ROC analýzy byly obdobné jak pro základní hodnoty sledovaných senzitivních parametrů, tak v případě vyjádření výsledků formou Z-skóre.

Nejnižší predikční schopnost v diagnostice bolestivé diabetické polyneuropatie a současně nejméně významné rozdíly hodnot mezi pacienty s diabetickou neuropatií a zdravými kontrolami vykazovaly

dynamická mechanická alodynne a časová sumace bolestivých podnětů, vyjádřená formou wind-up ratio. Tyto parametry nedokázaly odlišit pacienty s diabetickou neuropatií od zdravých kontrol na horních ani dolních končetinách.

Nejvýznamnější rozdíly a současně nejlepší predikční schopnost v diagnostice bolestivé diabetické neuropatie naopak vykazovaly senzitivní prahy pro termické a mechanické podněty a dále algické prahy pro ostrou mechanickou bolest a hlubokou tlakovou bolest, a to na horních i dolních končetinách. Pouze na dolních končetinách byly prokázány i vysoce významné rozdíly vibračních prahů a výskytu paradoxního vnímání chladných podnětů jako teplých (které bylo na horních končetinách zcela výjimečné).

Analýza symptomových profilů

Hierarchická aglomerativní shluková analýza umožnila vytvoření dendrogramu pacientů na základě jejich vzdálenosti ve vícerozměrném prostoru vycházející z 13 hodnocených senzitivních parametrů na horních i dolních končetinách. Čím kratší byl odstup mezi pacienty na tomto dendrogramu, tím si byli pacienti fenotypicky podobnější (graf 1e, k dispozici ve formě Supplementary data v online verzi článku). Následná analýza jasně identifikovala dva odlišné cluster odpovídající různým senzitivním profilům (graf 1a,b),

z nichž první zahrnoval většinově pacienty s bolestivou diabetickou polyneuropatií (cluster 1) a druhý nemocné s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze (cluster 2). Tyto výsledky svědčí pro významnou a spolehlivě identifikovatelnou možnost odlišení těchto dvou klinických jednotek s předpokládaným odlišným patofyziologickým mechanismem rozvoje neuropatické bolesti s použitím setu hodnocených senzitivních parametrů.

Reliabilita testování

Variabilita výsledků čtyř opakovaných měření dosahovala u všech vyšetřených QST modalit nízkých hodnot v rozmezí 6,0–17,4 % (tab. 6). Reliabilita jednotlivých modalit hodnocená pomocí Cronbachova alfa se pohybovala v rozmezí 0,593–0,926 (tab. 6).

Diskuze

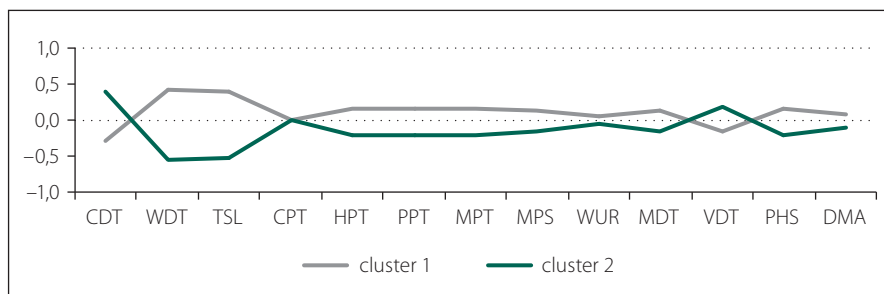
Prezentovaná studie prokázala velmi dobrou praktickou použitelnost české jazykové verze komplexního QST protokolu, uspokojivou reliabilitu testování a jeho přínos a využitelnost u pacientů s neuropatickou bolestí různé etiologie. Protokol poskytuje komplexní, kvantifikované informace o většině běžně hodnocených senzitivních a algických modalit a reflektuje funkci tenkých i silných nervových vláken. Jeho zařazení do diagnostického algoritmu přispívá k prohloubení a rozšíření

Tab. 5. Predikční schopnost charakteristik pravé horní končetiny – Z-skóre pro odlišení kontrol a bolestivé diabetické polyneuropatie.

Charakteristika ¹	Cut-off	Falešně negativní	Falešně pozitivní	Specifická	Senzitivita	PPV	NPV	Celková přesnost	AUC (95% CI) ¹	p ¹
CDT	0,154	0,063	0,322	0,387	0,868	0,562	0,763	0,615	0,657 (0,567; 0,746)	0,001
WDT	1,250	0,210	0,084	0,840	0,559	0,760	0,677	0,706	0,752 (0,672; 0,831)	< 0,001
TSL	1,362	0,224	0,077	0,853	0,529	0,766	0,667	0,699	0,721 (0,637; 0,805)	< 0,001
CPT	-0,756	0,203	0,119	0,773	0,574	0,696	0,667	0,678	0,711 (0,628; 0,795)	< 0,001
HPT	0,386	0,210	0,210	0,600	0,559	0,559	0,600	0,580	0,555 (0,460; 0,65)	0,260
PPT	-0,381	0,119	0,266	0,493	0,750	0,573	0,685	0,615	0,636 (0,544; 0,727)	0,005
MPT	1,205	0,161	0,133	0,747	0,662	0,703	0,709	0,706	0,681 (0,589; 0,773)	< 0,001
MPS	-0,821	0,280	0,077	0,853	0,412	0,718	0,615	0,643	0,535 (0,433; 0,636)	0,474
WUR	-1,000	0,133	0,301	0,427	0,721	0,533	0,627	0,566	0,558 (0,463; 0,652)	0,235
MDT	-0,447	0,147	0,105	0,800	0,691	0,758	0,741	0,748	0,752 (0,668; 0,837)	< 0,001
VDT	0,718	0,252	0,063	0,880	0,471	0,780	0,647	0,685	0,572 (0,467; 0,677)	0,139
PHS	1,962	0,455	0,000	1,000	0,044	1,000	0,536	0,545	0,522 (0,427; 0,617)	0,649
DMA	-0,858	0,000	0,524	0,000	1,000	0,476	0,000	0,476	0,500 (0,405; 0,595)	0,999

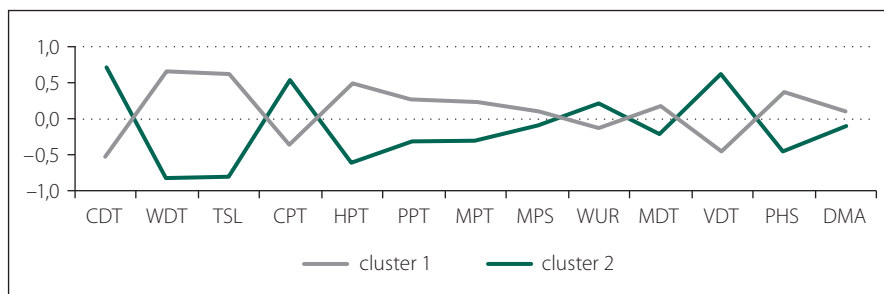
¹ ROC analýza.

Použité zkratky – viz přehled v textu.



Graf 1a. Průměrné standardizované hodnoty 13 hodnocených senzitivních parametrů na HKK v jednotlivých clusterech.

Vysvětlivky v seznamu zkratk.



Graf 1b. Průměrné standardizované hodnoty 13 hodnocených senzitivních parametrů na DKK v jednotlivých clusterech.

Vysvětlivky v seznamu zkratk.

klinických informací o testovaném pacientovi a na skupinové úrovni má potenciál přispět k odhalení patofyziologických mechanismů vzniku bolesti. Tato validační studie byla proto navržena s cílem vytvořit českou jazy-

kovou verzi tohoto v současnosti široce využívaného protokolu, protože nálezy jednotlivých testovaných parametrů jsou významně závislé na instrukcích k jednotlivým testům poskytovaných pacientům.

Z běžně vyšetřovaných senzitivních modalit [3] nereflektuje komplexní QST protokol pouze polohocit a pohybovit (statestézii a kinestézii, které však odrážejí postižení stejného typu vláken a senzitivních drah jako jiný z hodnocených parametrů, tj. vibrační cití, a jejichž kvantitativní testování je velmi složité [3]) a dále stereognozii (jejíž izolovaná abnormalita, bez změny jiných parametrů senzitivního testování nepatří do klinického obrazu pacientů s neuropatickou bolestí centrální ani periferní etiologie).

Jednotlivé soubory pacientů a zdravých dobrovolníků zařazených do naší studie neměly vzájemně odpovídající věkovou distribuci ani identické rozložení pohlaví. Tento fakt je podmíněn odlišnou věkovou distribucí pacientů s neuropatickou bolestí při sledovaných diagnózách a odlišným výskytem bolesti u mužů a žen v těchto skupinách nemocných. Zatímco výskyt bolestivé diabetické neuropatie významně vzrůstá s věkem i trváním diabetu mellitu, a jedná se tedy spíše o onemocnění starších jedinců [17], u pacientů s roztroušenou sklerózou se neuropatická bolest vyskytuje nejčastěji během prvních 20 let vývoje onemocnění a postihuje tudíž častěji mladší dospělou, a to zejména ženy [18]. Nehomogenní věková distribuce souborů a nestejně zastoupení pohlaví představují určitý problém při srovnávání absolutních hodnot jednotlivých prahů, a to vzhledem k fyziologic-

kým rozdílu citlivosti mezi muži a ženami a věkově podmíněnému poklesu percepce většiny senzitivních modalit [3,5,6]. V prezentované studii jsou však jednotlivé parametry QST protokolu hodnoceny ve formě tzv. Z-skóre, a tedy vztaženy k normativním hodnotám v příslušné věkové kategorii, což eliminuje význam věkových rozdílů mezi hodnocenými soubory.

Vyšetření kompletního protokolu v jedné lokalizaci trvá téměř 30 min. Pro pacienty i vyšetřující v naší studii však bylo testování navzdory zmíněnému trvání nenáročné či málo náročné a při zohlednění výše zmíněného přínosu je trvání komplexního QST protokolu možné pokládat za přijatelné. Pacienta je však vhodné před vyšetřením na tuto okolnost upozornit a během něj zajistit optimální podmínky umožňující udržení pozornosti pacienta po celou dobu testování. Vyšetření je proto nutné provádět v tichém klidném prostředí, bez zevních rušivých vlivů. Testovat také nelze pacienty s poruchou pozornosti či výrazným kognitivním deficitem, nespolupracující, unavené nebo pod vlivem psychoaktivních látek. Všechny tyto okolnosti byly reflektovány v prezentované studii.

Hodnoty jednotlivých testovaných parametrů v souboru zdravých kontrol vykazovaly vynikající (94–95 %) shodu s publikovanými normativními daty v obou testovaných lokalizacích (HKK i DKK) [6]. Zohledníme-li skutečnost, že normativní data jsou obvykle derivována tak, aby pokrývala 90–95 % hodnot v souborech zdravých kontrol, je zmíněná shoda prakticky ideální a potvrzuje vynikající použitelnost české jazykové verze komplexního QST protokolu a správnost testování všech hodnocených senzitivních modalit. Současně tyto výsledky poukazují na možnost bezvýhradného převzetí zmíněných publikovaných normativních dat u pacientů vyšetřovaných českou jazykovou verzí tohoto protokolu.

Při souhrnném hodnocení protokolu byla v souboru zdravých kontrol zachycena alespoň jedna abnormita u 43, resp. 41 % jedinců na HKK/DKK, dvě a více abnormit pak u 17, resp. 11 % kontrol (opět na HKK a DKK) a tři nebo více abnormit u 4 % z nich. Při interpretaci těchto nálezů je nezbytné opět zohlednit výše zmíněnou skutečnost, že normativní data jsou nastavena tak, aby pokrývala asi 90–95 % hodnot v souboru zdravých kontrol. Pokud použijeme přísnější z těchto kritérií, tedy normy zahrnující 95 % hodnot normativního souboru, pak 5 % nálezů v tomto

Tab. 6. Deskriptivní statistika a reliabilita čtyř opakovaných měření QST protokolu (n = 26).

Test	Průměr ze čtyř měření ¹	SD ze čtyř měření ¹	Min. a max. hodnota ²	SD ze čtyř měření v % celk. rozsahu ³	Reliabilita ⁴
CDT	-1,09	0,24	-1,90; -0,50	17,4 %	0,782
WDT	1,45	0,32	0,60; 3,30	11,9 %	0,699
TSL	2,54	0,52	1,10; 4,50	15,4 %	0,711
CPT	10,20	3,66	0,00; 27,30	13,4 %	0,892
HPT	47,31	2,15	33,00; 50,00	12,7 %	0,663
PPT	921,12	144,63	340,00; 1 800,00	9,9 %	0,926
MPT	60,02	35,05	5,66; 415,87	8,5 %	0,887
MPS	6,30	3,03	0,08; 50,18	6,0 %	0,918
WUR	2,36	0,63	1,06; 5,92	12,9 %	0,737
MDT	0,33	0,12	0,18; 1,08	13,1 %	0,593
VDT	7,83	0,12	7,00; 8,00	11,7 %	0,845
PHS	0,00	0,00	0,00; 0,00	–	–
DMA	0,00	0,00	0,00; 0,00	–	–

¹ Průměrná hodnota ze čtyř agregovaných měření daného parametru všech vyšetřených jedinců.

² Min. a max. hodnota ze všech vyšetřených subjektů ve čtyřech měřeních (určuje rozsah měřených hodnot).

³ Variabilita (SD mezi jednotlivými měřeními) vyjádřená jako procento rozsahu měřených hodnot.

⁴ Cronbachova alfa.

Použité zkratky – viz přehled v textu.

souboru zdravých kontrol bude při použití těchto normativních dat abnormální. Při 13 hodnocených parametrech lze statisticky snadno odvodit, že pravděpodobnost zcela normálního nálezu všech vyšetřených parametrů je u zdravých kontrol 51,3 %. Abnormitu alespoň jedné z testovaných senzitivních modalit lze tedy statisticky očekávat u 48,7 % testovaných jedinců. Pravděpodobnost výskytu dvou a více abnormit je pak 13,5 % a průkaz tří a více abnormit lze očekávat u 2,5 % zdravých kontrol. Tyto statisticky odvozené náhodné pravděpodobnosti výskytu zmíněného počtu abnormit jsou opět ve vynikající shodě se zjištěnými nálezy v našem souboru zdravých dobrovolníků. Podobný záchyt abnormit v souboru zdravých kontrol byl prokázán i ve velké multicentrické německé studii autorů originální verze protokolu [13], kde byla abnormita alespoň jedné z testovaných senzitivních modalit prokázána u více než 40 % testovaných zdravých jedinců kontrolního souboru. Tyto nálezy znovu potvrzují velmi dobrou validitu používané české verze komplexního QST protokolu, správnost testování sledovaných

parametrů a vhodný výběr jedinců do souboru zdravých kontrol.

Při hodnocení nálezů na skupinové úrovni prokázala naše studie vysoce signifikantní rozdíly většiny testovaných senzitivních parametrů mezi zdravými kontrolami a pacienty s neuropatickou bolestí (centrální i periferní). Abnormální nález alespoň jedné z hodnocených senzitivních modalit byl při souhrnném hodnocení celého protokolu zachycen u 90 % pacientů s neuropatickou bolestí. Tyto výsledky zcela odpovídají publikovaným velkým souborům pacientů vyšetřovaných pomocí originální verze DFNS-QST protokolu [13], kde byla alespoň jedna senzitivní abnormita zachycena u 92 % pacientů s neuropatickou bolestí (při zařazení širšího spektra klinických jednotek vedoucích k jejímu rozvoji). Plně v souladu s těmito nálezy je i výborná prediktivní schopnost většiny testovaných senzitivních parametrů v odlišení zdravých kontrol a pacientů s bolestivou diabetickou neuropatií. Česká jazyková verze protokolu proto vykazuje vysokou a s původní verzí srovnatelnou schopnost detekce senzitivních abnormit u pacientů s neuropatickou bolestí různé etiologie.

Všechny zařazené senzitivní parametry nevykazovaly v naší studii stejnou četnost záchytu abnormit a predikční schopnost v diagnostice neuropatické bolesti. Určité rozdíly byly v tomto smyslu prokázány dokonce i mezi hodnocenými skupinami pacientů s neuropatickou bolestí (centrální ve srovnání s periferní). Podkladem těchto rozdílů je skutečnost, že různé druhy neuropatické bolesti (s předpokládaným odlišným patofyziologickým mechanismem vzniku) vykazují odlišné spektrum senzitivních abnormit. Každý z hodnocených senzitivních parametrů má tedy odlišnou frekvenci abnormit u různých typů neuropatické bolesti [13]. Parametry s nízkou prediktivní schopností v naší studii (DMA, WUR) vykazovaly u pacientů s diabetickou neuropatií a centrální neuropatickou bolestí nízký záchyt abnormálních nálezů i ve velkém multicentrické studii hodnotící výskyt senzitivních abnormit u 1 236 pacientů s neuropatickou bolestí různé etiologie [13]. Abnormity těchto senzitivních parametrů jsou však naopak velmi časté u pacientů s jinými klinickými jednotkami manifestujícími se neuropatickou bolestí, které nebyly v naší studii hodnoceny, tedy zejména u postherpetické neuralgie či CRPS [13]. Protože protokol není specifický pro diagnostiku určitého typu neuropatické bolesti, ale naopak je využíván k hodnocení senzitivních abnormit u celého spektra pacientů s neuropatickou bolestí v plné šíři možných vyvolávajících příčin, je zařazení těchto senzitivních parametrů do komplexního QST testování zcela opodstatněné.

Právě odlišný výskyt jednotlivých senzitivních abnormit u různých pacientů a klinických jednotek manifestujících se neuropatickou bolestí je podkladem pro možnost odlišení různých senzitivních profilů [13]. Podle současných předpokladů odpovídají tyto profily různým patofyziologickým mechanismům rozvoje neuropatické bolesti a jejich výskyt může být různý dokonce i u identické klinické jednotky vedoucí ke vzniku algického stavu (na velkých souborech pacientů byly např. prokázány různé senzitivní profily u pacientů diabetickou neuropatií, které mohou vysvětlit třeba variabilní klinické obtíže či odlišnou medikamentózní ovlivnitelnost bolesti u různých skupin pacientů s touto klinickou jednotkou) [14]. Podobně jako specializované dotazníkové nástroje [8,15,16] tak komplexní QST protokol umožňuje odlišení různých typů neuropatické bolesti jako podklad pro stratifikaci

pacientů např. pro potřeby lékových studií či sledování odlišného přirozeného vývoje postižení u různých typů neuropatické bolesti. Detailní zhodnocení výskytu senzitivních abnormit u pacientů s neuropatickou bolestí na skupinové i individuální úrovni navíc přispívá k odhalení příslušných patofyziologických mechanismů jejího vzniku. Naše studie prokázala schopnost české verze QST protokolu odlišit různé profily neuropatické bolesti u dvou skupin pacientů s předpokládaným odlišným mechanismem rozvoje neuropatické bolesti (tedy u bolestivé diabetické neuropatie a roztroušené sklerózy). Zjištěné typy senzitivních abnormit v naší studii byly u obou těchto skupin pacientů obdobné jako v publikované multicentrické německé studii autorů originální verze protokolu [13], což potvrzuje dobrou a s původní verzí srovnatelnou konstruktovou validitu české verze QST protokolu ve schopnosti odlišení různých typů senzitivních profilů.

Opakované testování kompletního protokolu v souboru zdravých dobrovolníků prokázalo nízkou variabilitu nálezů a uspokojivou reliabilitu všech hodnocených parametrů. Při hodnocení opakovatelnosti vyšetření představuje u psychofyzikálních vyšetřovacích metod vždy určitý problém nastavení vhodného odstupů mezi jednotlivými prováděnými vyšetřeními. V klinické praxi jsou vyšetření určená pro monitoraci vývoje klinického stavu pacienta a/nebo monitoraci terapeutického efektu preparátů používaných v terapii neuropatické bolesti prováděna obvykle s většími odstupy (mnoho měsíců či spíše let). Při testování opakovatelnosti vyšetření v rámci validačních studií je vhodné vyhnout se velmi krátkým (několikadenním) odstupům mezi opakovanými vyšetřeními, zejména proto, aby si vyšetřovaní jedinci neměli možnost spolehlivě pamatovat minulý výsledek jednotlivých testů, což by mohlo vést k falešně lepší opakovatelnosti vyšetření. Velmi dlouhé intervaly mezi provedenými vyšetřeními (v řádu několika měsíců či let) jsou naopak podkladem velké časové náročnosti studie, častým důvodem pro předčasné ukončení účasti ve studii ze strany řady zařazených jedinců a event. i příčinou falešně horší opakovatelnosti vzhledem k možnému ovlivnění nálezů případným vývojem klinického stavu vyšetřovaných jedinců.

V naší studii jsme zvolili měsíční interval mezi jednotlivými opakováními testování, který se jeví jako optimální proto, že jednak eliminuje nevýhody obou výše zmíně-

ných méně vhodných časových nastavení (tj. velmi krátkých i velmi dlouhých intervalů mezi testováními) a jednak umožňuje vyšetření žen vždy v identické fázi menstruačního cyklu, což napomáhá eliminaci dalšího z faktorů s potenciálním vlivem na senzitivní percepci.

Závěry

Prezentovaná studie prokázala velmi dobrou praktickou použitelnost a nízkou subjektivní náročnost vyšetření všech hodnocených parametrů české jazykové verze komplexního QST protokolu pro pacienty i vyšetřující, a to navzdory skutečnosti, že je testování poměrně časově náročné. Poskytuje však unikátní kvantifikované souhrnné informace o velmi širokém spektru senzitivních modalit.

Hodnoty všech vyšetřených parametrů a počty zjištěných abnormit při kumulativním hodnocení celého protokolu byly v souboru zdravých kontrol ve zcela vynikající shodě s publikovanými normativními daty, což potvrdilo velmi dobrou validitu české jazykové verze QST protokolu a správnost testování všech zařazených senzitivních modalit v provedené studii a umožnilo bezvýhradně převzetí publikovaných normativních dat [6].

Signifikantní rozdíly většiny testovaných senzitivních parametrů komplexního QST protokolu mezi pacienty s neuropatickou bolestí (centrálního i periferního původu) a zdravými kontrolami a jejich vynikající prediktivní schopnost v odlišení zdravých kontrol a pacientů s diabetickou neuropatií verifikovaly velmi dobrou použitelnost komplexního QST protokolu pro hodnocení výskytu širokého spektra senzitivních abnormit u pacientů s neuropatickou bolestí různé etiologie.

Absence signifikantních rozdílů většiny hodnocených senzitivních modalit mezi pacienty s bolestivou diabetickou neuropatií a nemocnými s centrální neuropatickou bolestí při roztroušené skleróze potvrdilo, že tyto jednotky nelze spolehlivě odlišit pomocí izolovaného hodnocení jednotlivých QST parametrů. Obě skupiny však vykazovaly odlišný senzitivní profil, zjištěný souhrnným zhodnocením všech zařazených QST parametrů pomocí shlukové analýzy. Tyto nálezy verifikovaly schopnost české verze komplexního QST protokolu diferencovat skupiny pacientů s odlišným mechanismem vzniku neuropatické bolesti pomocí odlišení různých senzitivních profilů.

Nízká variabilita hodnot všech 13 testovaných senzitivních parametrů a uspokojivá až velmi dobrá reliabilita nálezů opakovaných vyšetření prokázala, že česká verze komplexního QST protokolu je spolehlivým testem s vysokou vnitřní konzistencí a dobrou opakovatelností a lze ji doporučit pro použití v klinické praxi, včetně dlouhodobého klinického sledování pacientů a hodnocení terapeutického efektu léků určených pro léčbu neuropatické bolesti.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 13523-4 a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705), interními zdroji CEITEC MUNI, projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/0935/2013 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě a 7. rámcovým programem Evropské unie v rámci projektu No. 602133 (Non-coding RNAs for personalised pain medicine).

Autoři práce děkují paní Janě Novohradské za zásadní pomoc při sběru dat a vyšetřování pacientů.

Použité zkratky

AUC – Area Under Curve (plocha pod ROC křivkou)
 CDT – Cold Detection Threshold (senzitivní práh pro chlad)
 CPT – Cold Pain Threshold (termoalgický práh pro chlad)
 DFNS – Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (německá multicentrická skupina zaměřená na výzkum neuropatické bolesti)
 DMA – Dynamic Mechanic Allodynia (dynamická mechanická alodynie)
 HPT – Heat Pain Threshold (termoalgický práh pro teplo)
 MDT – Mechanical Detection Threshold (senzitivní práh pro mechanickou kožní citlivost)
 MPS – Mechanical Pain Sensitivity (senzitivita pro ostrou, mechanicky vyvolanou bolest)
 MPT – Mechanical Pain Threshold (algický práh pro ostrou, mechanicky vyvolanou bolest)
 NPSI – Neuropathic Pain Symptom Inventory (dotazník používaný v diagnostice neuropatické bolesti)
 NRS – Numeric Rating Scale (numerická škála bolesti)

pDPN – painful Diabetic Peripheral Neuropathy (bolestivá diabetická polyneuropatie)
 pMS – pain in Multiple Sclerosis (bolest při roztroušené skleróze)
 PHS – Paradoxical Heat Sensation (paradoxní vnímání chladných podnětů jako horkých)
 PPT – Pressure Pain Threshold (algický práh pro hlubokou tlakovou bolest)
 QST – Quantitative Sensory Testing (kvantitativní testování senzitivity)
 ROC křivka – Receiver Operating Characteristic curve
 TSL – Thermal Sensory Limen (teplotní rozsah vnímaný jako neutrální)
 VDT – Vibration Detection Threshold (senzitivní práh pro vibrační čítí)
 WDT – Warm Detection Threshold (senzitivní práh pro teplo)
 WUR – Wind-Up Ratio (časová sumace ostrých mechanicky vyvolaných bolestivých podnětů)

Literatura

1. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17(8): 1010–1018. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
2. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152(1): 14–27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031.
3. Vlčková E, Šrotová I. Vyšetření senzitivity. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(4): 402–418.
4. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006; 10(1): 77–88.
5. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123(3): 231–243.
6. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010; 151(3): 598–605. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.026.
7. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Ostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Brain* 2008; 131(18): 1630–1635.

8. Šrotová I, Vlčková E, Straková J, Kincová S, Ryba L, Dušek L et al. Validace české verze Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSIcz). *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(1): 45–56.
9. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64(2): 199–207.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
11. Moravcová E, Bednařík J. Počítačem asistované stanovení termického prahu. *Cesk Slov Neurol N* 2003; 66/99(4): 263–269.
12. Buršová Š, Vlčková E, Hnojčíková M, Němec M, Mičánková Adamová B, Bednařík J. Přístrojově asistované kvantitativní testování senzitivity – normativní data. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(4): 444–453.
13. Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1,236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; 150(3): 439–450. doi: 10.1016/j.pain.2010.05.002.
14. Krumova EK, Geber C, Westermann A, Maier C. Neuropathic pain: is quantitative sensory testing helpful? *Curr Diab Rep* 2012; 12(4): 393–402. doi: 10.1007/s11892-012-0282-7.
15. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007; 127(3): 199–203.
16. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108(3): 248–257.
17. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36(2): 150–154.
18. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005; 9(5): 531–542.

Elektronické přílohy naleznete na stránkách www.csnn.eu.