

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS
SVEIKATOS MOKSLŲ INSTITUTAS
REABILITACIJOS, FIZINĖS IR SPORTO MEDICINOS KATEDRA

Dominykas Sabaliauskas

**CENTRINIO JAUTRUMO FENOMENAS, ESANT LĖTINIAM
SKAUSMUI: IŠPLĖSTINĖ LITERATŪROS APŽVALGA**

KINEZITERAPIJOS BAKALAURO BAIGIAMASIS DARBAS

Darbo vadovas: jaunesnysis asistentas Julijus Motiejūnas

VILNIUS, 2023

DARBO ANOTACIJA

Kineziterapijos bakalauro baigiamasis darbas „Centrinio jautrumo fenomenas, esant lėtiniam skausmui: išplėstinė literatūros apžvalga“ atliktas 2022 – 2023 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Sveikatos mokslų instituto Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos katedroje.

Darbo autorius: Dominykas Sabaliauskas, Vilniaus universiteto Kineziterapijos bakalauro studijų programos IV kurso studentas.

Darbo vadovas: jaunesnysis asistentas Julijus Motiejūnas, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Sveikatos mokslų instituto Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos katedra.

Baigiamasis darbas apsvarstytas VU MF SMI Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos katedros Jungtinio Reabilitacijos studijų programų komiteto sudarytoje komisijoje 2023 m. balandžio mėn. 28 d., įvertintas teigiamai ir rekomenduotas viešai ginti.

Darbo recenzentas: doc. dr. Daiva Majauskienė

TURINYS

SANTRAUKA.....	
ABSTRACT.....	
1. ĮVADAS	
2. DARBO METODIKA.....	
3. LITERATŪROS APŽVALGA	
3.1. Centrinis jautrumo fenomenas.....	
3.1.1. Centrinio jautrumo fenomeno atradimas	
3.1.2. Centrinis ir periferinis jautrumo fenomenai	
3.1.3. Centrinio jautrumo fenomeno mechanizmai	
3.2. Centrinio jautrumo fenomeno diagnostika	
3.2.1. Persidengiančios lėtinio skausmo būklės.....	
3.2.2. Kiekybinis jutimų tyrimas	
3.2.3. Centrinio jautrumo fenomeno inventorių	
3.2.4. Centrinio jautrumo fenomenas ir nociplastinis skausmas	
3.3. Kineziterapijos metodai.....	
3.3.1. Skausmo neurofiziologijos edukacija	
3.3.2. McKenzie metodika.....	
3.3.3. Centrinio jautrumo fenomenas ir miego sutrikimai esant lėtiniam skausmui	
3.3.4. Atsipalaidavimo technikos	
3.3.5. Masažo technikos	
3.3.6. Skirtingų tipo fiziniai pratimai	
3.3.7. Manualinė terapija	
4. LITERATŪROS APŽVALGOS APIBENDRINIMAS.....	

5. IŠVADOS	
6. REKOMENDACIJOS	
7. LITERATŪROS SĄRAŠAS	

SANTRAUKA

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas Sveikatos mokslų institutas

Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos katedra

Kineziterapijos bakalauro studijų programa

CENTRINIO JAUTRUMO FENOMENAS, ESANT LĖTINIAM SKAUSMUI: IŠPLĖSTINĖ LITERATŪROS APŽVALGA

Kineziterapijos bakalauro baigiamasis darbas

Darbo autorius: Dominykas Sabaliauskas

Darbo vadovas: jaunesnysis asistentas Julijus Motiejūnas

Pagrindinės sąvokos (raktiniai žodžiai): centrinio jautrumo fenomenas, lėtinis skausmas, centrinio jautrumo inventorių, centrinio jautrumo sindromai, fibromialgija, lėtinis apatinės nugaros dalies skausmas, lėtinis kaklo skausmas, skausmo neurofiziologijos edukacija, manualinė terapija

Darbo tikslas: Išnagrinėti centrinio jautrumo fenomeno sąsajas su lėtiniu skausmu ir susijusių simptomų mažinimui taikytinų kineziterapijos metodų efektyvumą.

Darbo uždaviniai:

1. Išnagrinėti centrinio jautrumo fenomeno veikimo mechanizmą ir pateikti dažniausiai aprašomą jo pasireiškimą, esant lėtinio skausmo būklėms.
2. Nustatyti centrinio jautrumo fenomeno diagnostikos būdus, esant lėtiniam skausmui.
3. Išanalizavus mokslinėje literatūroje pateikiamus kineziterapijos metodus, išskirti efektyviausią centrinio jautrumo fenomeno simptomų mažinimo būdą.

Išvados:

1. Centrinio jautrumo fenomeną sąlygoja pakitusi pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies reguliacinė veikla, lemianti sensorinių nervų galūnėlių sensitizaciją, hiperalgezinė

potenciacija ir jaudrinimas, galiausiai sukeltys ilgalaikę potenciaciją bei sumažėjęs skausmą slopinančių įterptinių neuronų funkcionalumas. Esant centrinio jautrumo fenomenui ir lėtiniam skausmui tai pasireiškia alodinija, hiperalgezija, antrine hiperalgezija, laikiniu sumavimu bei sumažėjusiais spaudimo sukulto skausmo slenksčiais.

2. Centrinio jautrumo fenomenui diagnostikos metu taikomas kiekybinis jutimų tyrimas ir/arba centrinio jautrumo fenomeno inventorių su diagnozei reikalinga ≥ 40 balų verte.
3. Efektyviausias centrinio jautrumo fenomeno simptomų mažinimo būdas apima skausmo neurofiziologijos edukacijos taikymą kartu su fiziniais pratimais ir/ar manualine terapija.

ABSTRACT

Vilnius University Faculty of Medicine Health Science Institute

Department of Rehabilitation, Physical and Sports Medicine

Bachelor's Degree of Physiotherapy

CENTRAL SENSITIZATION IN CHRONIC PAIN: AN EXTENDED LITERATURE REVIEW

Physiotherapy Bachelor's Thesis

The Author: Dominykas Sabaliauskas

Academic supervisor: junior assistant Julijus Motiejūnas

Keywords: central sensitization, chronic pain, central sensitivity syndromes, quantitative sensory testing, fibromyalgia, chronic lower back pain, chronic neck pain, pain neuroscience education, manual therapy

The aim of research work: to examine the link between central sensitization and chronic pain and discuss the physiotherapy methods of desensitization

Tasks of work:

1. To examine the mechanism behind central sensitization and present its most frequently described manifestation in chronic pain conditions.
2. To determine the diagnostic methods of the central sensitization in chronic pain.
3. After analyzing the physiotherapy methods presented in the scientific literature, identify the most effective way of reducing the symptoms of central sensitization.

Conclusions:

1. Central sensitization is caused by the altered regulatory activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, which leads to sensitization of sensory nerve endings, hyperalgesic priming and wind-up, ultimately causing long-term potentiation and reduced functionality

of pain-inhibiting interneurons. Central sensitization in chronic pain manifests as allodynia, hyperalgesia, secondary hyperalgesia, temporary summation, and reduced pressure-induced pain thresholds.

2. A quantitative sensory testing and/or an central sensitization inventory with a cut-off score of ≥ 40 points required for diagnosis of chronic sensitization in chronic pain.
3. The most effective way to reduce the symptoms of central sensitization involves the application of pain neurophysiology education together with physical exercises and/or manual therapy.

1. ĮVADAS

Darbo aktualumas. Tarptautinė skausmo tyrimų asociacija lėtinį skausmą apibrėžia kaip nemalonią sensorinę ir emocinę patirtį susijusią su faktiniu ar potencialiu audinių pažeidimu [1]. Naujausiu tyrimu duomenimis daugiau nei 1 iš 5 suaugusiųjų Jungtinėse Amerikos Valstijose patiria lėtinį skausmą [2], o pati būklė sukelia didžiulę asmeninę ir ekonominę naštą. Visame pasaulyje ši našta didėja: yra nustatyta, kad daugiau nei 1,9 mlrd. žmonių kenčia nuo pasikartojančių įtampos tipo galvos skausmų, kurie yra dažniausiai pasitaikanti simptominė lėtinė būklė [3]. Jeigu pažvelgtume į metų, pragyventų su negalia statistiką, lėtinis apatinės nugaros dalies ir kaklo skausmai tarptautiniu mastu jau ilgą laiką yra pagrindinė sveiko gyvenimo metus atimanti priežastis, o kitos lėtinį skausmą sukeliančios būklės taip pat patenka į šį dešimtuką [3]. Be to, esant lėtiniam apatinės nugaros dalies skausmui su stipriai išreikštais centrinio jautrumo fenomeno simptomams, tikėtina, kad atsakas į lokalų gydymą bus prastesnis [4], todėl būtina pakeisti požiūrį į lėtinį skausmą. Tradiciškai skausmas būdavo klasifikuojamas kaip neuropatinis (sukeltas nervų sistemos pažeidimo) arba nociceptinis (sukeltas audinių sužeidimo) [5]. Neuromokslų pažangos dėka mūsų suvokimas apie skausmą per pastaruosius dešimtmečius smarkiai patobulėjo, įskaitant centrinės nervų sistemos sensitizacijos vaidmenį, kuri dabar trumpiau vadinama centriniu jautrumu. Pirmasis hiperjautrumą skausmui ir jo galimą santykį su pokyčiais centrinėje nervų sistemoje dar 1983 m. aprašė Vulfas [6]. Vėliau centrinio jautrumo fenomenas buvo apibrėžtas jau kaip fiziologinis procesas: „padidėjęs nociceptinių neuronų jautrumas centrinėje nervų sistemoje palyginus su įprastu arba subslenkstiniu aferentiniu impulsu“ [7]. Paprasčiau tai galima būtų apibūdinti kaip skausmą, kuris jau nebėra apsaugantis – tokiose situacijose jis atsiranda spontaniškai, gali būti sukeltas įprastai nekenksmingų dirgiklių (alodinija), yra perdėtas ir užsitęsęs reaguojant į kenksmingus dirgiklius (hiperalgezija) ir plinta už pažeidimo vietas (antrinė hiperalgezija) [8]. Atsižvelgiant į centrinio jautrumo fenomeno sudėtingumą ir sąsajas su daugeliu lėtinį skausmą sukeliančių ligų, kaip osteoartritas [9], apatinės nugaros dalies skausmas [10], fibromialgija [11] ir reumatoidinis artritas [12], centrinės nervų sistemos desensitizacijai yra taikoma plati kineziterapijos metodų įvairovė – skausmo neurofiziologijos edukacija, relaksacinės technikos, aerobiniai, izometriniai ir pasipriešinimo pratimai bei

manualinė terapija, tačiau efektyviausias į centrinės nervų sistemos hiperjautrumo mažinimą nukreiptas būdas lieka neapibrėžtas.

Hipotezė. Skausmo fiziologijos edukacija ir kineziterapija yra efektyvesnis būdas mažinti centrinės nervų sistemos hiperjautrumą, esant lėtiniam skausmui, nei kineziterapija atskirai.

Tyrimo objektas. Kineziterapijos metodų efektyvumas centrinio jautrumo fenomeno gydymui.

Tyrimo subjektas. Ilgiau nei 3 mėn. skausmą kenčiantys pacientai.

Praktinė darbo reikšmė. Įvairių tyrimų duomenimis lėtinis skausmas paveikia daugiau nei 30 proc. žmonių pasaulyje, tačiau nepaisant mokslo pažangos, daugelis lėtinio skausmo būklių lieka neišgydomos ir reikalauja pastovios priežiūros. Supažindinimas su šiame darbe nagrinėjamu centrinio jautrumo fenomenu padės pakeisti kineziterapeutų požiūrį į iš pirmo žvilgsnio „nepaaiškinamą“ lėtinį skausmą. Tuo tarpu apžvelgtos mokslinės literatūros pagalba išskirti centrinio jautrumo fenomeno simptomų, esant lėtiniam skausmui, mažinimo metodai, padės kineziterapeutams sudaryti efektyvią reabilitacijos programą.

Darbo tikslas: Išnagrinėti centrinio jautrumo fenomeno sąsajas su lėtiniu skausmu ir susijusių simptomų mažinimui taikytinų kineziterapijos metodų efektyvumą.

Darbo uždaviniai:

1. Išnagrinėti centrinio jautrumo fenomeno veikimo mechanizmą ir pateikti dažniausiai aprašomą jo pasireiškimą, esant lėtinio skausmo būklėms.
2. Nustatyti centrinio jautrumo fenomeno diagnostikos būdus, esant lėtiniam skausmui.
3. Išanalizavus mokslinėje literatūroje pateikiamus kineziterapijos metodus, išskirti efektyviausią centrinio jautrumo fenomeno simptomų mažinimo būdą.

Išvados:

1. Centrinio jautrumo fenomeną sąlygoja pakitusi pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies reguliacinė veikla, lemianti sensorinių nervų galūnėlių sensitizaciją, hiperalgezinę potenciaciją ir jaudrinimas, galiausiai sukeliantys ilgalaikę potenciaciją bei sumažėjęs skausmą slopinančių įterptinių neuronų funkcionalumas. Esant centrinio jautrumo fenomenui ir lėtiniam skausmui

tai pasireiškia alodinija, hiperalgezija, antrine hiperalgezija, laikiniu sumavimu bei sumažėjusiais spaudimo sukkelto skausmo slenksčiais.

2. Centrinio jautrumo fenomenui diagnostikos metu taikomas kiekybinis jutimų tyrimas ir/arba centrinio jautrumo fenomeno inventorius su diagnozei reikalinga ≥ 40 balų verte.
3. Efektyviausias centrinio jautrumo fenomeno simptomų mažinimo būdas apima skausmo neurofiziologijos edukacijos taikymą kartu su fiziniais pratimais ir/ar manualine terapija.

2. DARBO METODIKA

Tyrimas buvo atliktas 2022 spalio – 2023 balandžio mėn.

Šaltinių paieškai buvo pasitelkta „PubMed“ duomenų bazė bei VU virtualioji biblioteka.

Daugiausia (>70%) analizuotų straipsnių buvo publikuoti 2016-2023 m., o seniausias jų - 1982 m.

Buvo suformuluoti šie raktažodžiai:

- (central sensitization) AND (chronic pain)
- (central sensitization) AND (Quantitative Sensory Testing)
- (central sensitization inventory) AND (chronic pain)
- (central sensitization) AND (pain neuroscience education)
- (central sensitization) AND (chronic lower back pain)
- (central sensitization) AND (fibromyalgia)
- (central sensitization) AND (chronic neck pain)

Šaltinių įtraukimo kriterijai:

- tiriamieji yra suaugusieji (>18 m. amžiaus)
- nagrinėjamas centrinio jautrumo fenomenas, simptomai ir gydymas
- tik anglų kalba pateikti tyrimai
- griaučių ir raumenų sistemos

Šaltinių atmetimo kriterijai:

- skausmas, trunkantis trumpiau nei 3 mėn,
- gydymui taikoma tik chirurginė arba farmakologinė intervencija

Iš viso buvo įtraukta 217 šaltinių.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Centrinio jautrumo fenomenas

3.1.1. Centrinio jautrumo fenomeno atradimas

Pirmieji įrodymai apie padidėjusio jautrumo skausmui centrinių komponentą buvo pateikti 1983 m. [1]. Tyrimo metu, nociceptinės sistemos atsakui išmatuoti buvo pasitelkti elektrofiziologiniai duomenys iš žiurkių šlaunies dvigalvio raumens alfa motoneurono aksonų, o gautas atsakas kenksmingų dirgiklių sukeltas galūnės lenkimo (atitraukimo) refleksas. Kaip ir tikėtasi, šie duomenys parodė, kad normaliomis sąlygomis spontaniško aktyvumo motoriniuose neuronuose nebuvo, o jų aktyvacijai reikėjo kenksmingo mechaninis ar terminis dirgiklis. Taip pat, šie neuronai turėjo aukšto slenksčio nocicepcijai specifinius sensorinius laukus, apsiribojančius apatinės galūnės pirštais arba užpakaline letena ir galėjo būti aktyvuojami tik kaip atitraukimo reflekso dalis. Tačiau pakartotinai veikiant užpakalinę leteną kenksmingais periferiniais karščio dirgikliais, siekiant sukelti lengvą uždegimo procesą, buvo pastebėtas padidėjęs motorinių neuronų jaudrumas, kuris tęsėsi keletą valandų ir apėmė aktyvacijos slenksčio sumažėjimą bei odos sensorinių laukų padidėjimą. Lenkiamojo raumens motoriniai neuronai tapo nebe nocicepciškai specifiški, o aktyvuojami mažo intensyvumo (nekenksmingais) periferiniais impulsais, tokiais kaip lengvas prisilietimas [1]. Tuomet buvo atlikti trys eksperimentai, kurie pademonstravo, kad šis sensorinio lauko savybių pokytis atsirado dėl pakitimų centrinėje nervų sistemoje, o ne periferijoje. Pirmojo eksperimento metu, prieš tai kenksmingais sąlyginiais šilumos dirgikliais paveiktų, antrojo tipo sensorinių skaidulų, esančių motoriniuose neuronuose, elektrostimuliacija ėmė skleisti atsakus, nors anksčiau šie impulsai nesukėlė jokios reakcijos. Antrojo eksperimento metu į periferinio pažeidimo vietą buvo suleista anestetiko, siekiant sukurti visišką pažeidimo ir aplinkui esančio uždegiminio audinio sensorinį bloką. Praėjus 10-15 minučių paaiškėjo, kad nepaisant vietinio anestetinio bloko, išsiplėtę sensoriniai laukai liko nepaveikti, o atsakas į periferinį dirgiklį liko padidėjęs palyginus su priešpažeidiminiu. Galiausiai, trečiojo eksperimento metu, prieš tai

kenksmingų šilumos dirgiklių sukkelto hiperjautrumo atkartojimui, pakako vos 20 sekundžių paveikti staibinį nervą (lot. nervus suralis) žemo dažnio elektrine stimuliacija, kad būtų sukelti pokyčiai, trunkantys dešimtis minučių [1]. Remiantis šių eksperimentų rezultatais, buvo padaryta išvada, kenksminga šiluminė stimuliacija, aktyvuodama C grupės nervinio audinio nociceptorius, sužadina centrinį nociceptinės sistemos plastiškumą. Dėl to, nociceptinė sistema vėliau gali reaguoti ir į dirgiklius, esančius už pažeidimo vietos, ir į žemo slenksčio aferentinius signalus, kurie anksčiau nesuaktyvindavo nociceptinės sistemos. Tai leido iškelti bendresnę hipotezę, kad trumpos C grupės nervinio audinio nociceptorių impulsų serijos gali suaktyvinti arba sąlygoti ilgalaikę nociceptinės sistemos sensitizaciją (efektą, apibrėžiama kaip centrinio jautrumo fenomeną) ir sukelti užpakaliniame nugaros smegenų rage esančių neuronų funkcinį savybių pokyčius, prisidedančius prie padidėjusio jautrumo skausmui [2].

3.1.2. Centrinis ir periferinis jautrumo fenomenai

Ūmus nocicepcinis skausmas yra fiziologinis sužeidimo pojūtis, atsirandantis dėl nocicepcinių takų suaktyvinimo periferiniais dirgikliais, kurių intensyvumas yra pakankamas, kad sukeltų audinių pažeidimą (kenksmingi dirgikliai) [3]. Nocicepcija – kenksmingų dirgiklių aptikimas – yra apsauginis procesas, padedantis išvengti sužalojimų bei sukeliantis atitraukimo refleksą ir labai nemalonų pojūtį, kurie kartu sąlygoja sudėtingos elgesio strategijos implementaciją, siekiant išvengti tolimesnio kontakto su šiais dirgikliais. Svarbus papildomas reiškiny, dar labiau sustiprinantis šia apsauginę funkciją, yra nocicepcinės sistemos sensitizacija, atsirandanti po pasikartojančių ar ypač intensyvių kenksmingų dirgiklių, dėl kurių jos aktyvacijos slenkstis nukrenta, o atsakas į vėlesnes įvestis padidėja [4], [5], [6]. Kuomet nebelieka audinių pažeidimo, ši padidėjusio jautrumo būseną ilgainiui grįžta į normalią pradinę padėtį, kur nociceptinio skausmo pradžia vėl reikia didelio intensyvumo dirgiklių; reiškiny yra ilgalaikis, bet ne nuolatinis. Nociceptorių sukeliama somatosensorinės sistemos sensitizacija yra adaptyvi, nes jos hyperaktyvi būseną aktyvuojama tada, kai yra didelė tolimesnio pažeidimo rizika, pavyzdžiui, iškart po intensyvaus ar žalingo dirgiklio poveikio. Šią centrinėje nervų sistemoje nociceptoriaus signalo sukeliama sensitizaciją galima apibūdinti kaip nuo naudojimo priklausoma sinapsinio plastiškumo išraišką, kuri ir buvo pirmasis padidėjusio centrinės nervų sistemos jautrumo pavyzdys, atrastas prieš 39 metus [1].

Nuo tada mes sužinojome, kad daugybė skirtingų funkcinio, cheminio ir struktūrinio plastiškumo formų gali sukelti centrinę nocicepcinės sistemos sensitizaciją ir sąlygoti padidėjusį jautrumą skausmui tiek įprastomis, tiek pataloginėmis aplinkybėmis, iš kurių dalis yra nuolatinės. Tokiomis aplinkybėmis, daugelio klinikinių sindromų atveju skausmas nebeatlieka apsauginės funkcijos. Skausmas tokiose situacijose atsiranda spontaniškai, gali būti sukeltas įprastai nekenksmingų dirgiklių (alodinija), yra perdėtas ir užsitęsęs reaguojant į kenksmingus dirgiklius (hiperalgezija) ir plinta už pažeidimo vietos (antrinė hiperalgezija). Centrinio jautrumo fenomenas suteikė mechaninį paaiškinimą daugeliui laikinų, erdvinų ir slenkstinių jautrumo skausmui pokyčių esant ūminiam ir lėtiniam klinikiniam skausmui bei išryškino esminį CNS pokyčių indėlį į nenormalaus jautrumo skausmui atsiradimą. Nors fenomenologiškai centrinę sensitizaciją gali pasirodyti panaši į periferinę, ji iš esmės skiriasi tiek atsakingais molekuliniiais mechanizmais, tiek savo pasireiškimu. Periferinės sensitizacijos atveju sumažėja aktyvacijos slenkstis ir padidėja nociceptorių jautrumas, atsirandantis, kai šių aukšto slenksčio pirminių sensorinių neuronų periferiniai terminalai yra paveikiami uždegiminių mediatorių ir pažeistų audinių [7], [8], [9], [10] ir dėl to apsiriboja audinių pažeidimo vieta [9]. Nors periferinė sensitizacija neabejotinai prisideda prie nocicepcinės sistemos jautrinimo ir dėl to padidėjusio jautrumo uždegiminiui skausmui uždegimo vietose (pirminė hiperalgezija), vis dėlto tai yra skausmo forma, kurią sukelia nociceptorių aktyvacija, nors ir su sumažėjusiu aktyvacijos slenksčiu dėl padidinto periferinės transdukcijos jautrumo, o jos palaikymui paprastai reikia esamos periferinės patologijos [2]. Taigi, periferinė sensitizacija atlieka svarbų vaidmenį kintant šilumos, bet ne mechaniniam jautrumui, kuris yra pagrindinis centrinio jautrinimo požymis.

Centrinio jautrumo fenomenas, priešingai nei periferinis, sukelia hiperjautrumą skausmui neuždegiminiame audinyje, pakeisdamas jutimo atsaką, sukeltą įprastų įvesčių, ir padidina jautrumą skausmui dar ilgai po to, kai pradinė priežastis būna išnykusi ir nebelieka periferinės patologijos. Kadangi centrinę sensitizaciją atsiranda dėl CNS neuronų savybių pokyčių, kitaip nei ūminio nocicepcinio skausmo atveju, čia skausmas nebėra susijęs su tam tikrų periferinių dirgiklių buvimu, intensyvumu ar trukme. Vietoj to, centrinio jautrumo fenomenas apibūdina nenormalų nocicepcinės sistemos jautrumą. Pokyčiai CNS lemia efektyvią skausmo generaciją ir vėliau modifikuoja, kaip centrinė nervų sistema reaguoja į jutimines įvestis, o ne atspindi periferinių kenksmingų dirgiklių buvimą [2]. Taigi, šiuo atžvilgiu centrinę sensitizaciją

atspindi didelį somatosensorinės sistemos funkcinį pokytį nuo aukšto slenksčio nocicepcijos iki žemo slenksčio hiperjautrumo skausmui.

3.1.3. Centrinio jautrumo fenomeno mechanizmai

Pacientų, sergančių lėtiniais sutrikimais, kurie iš dalies gali būti siejami su centriniais mechanizmais, pavyzdžiui fibromialgija, migrena ir lėtiniais dubens skausmo sindromais, ligos istorijoje dažnai aptinkami smurtas, prievarta, apleistumas arba nepriežiūra [183,184]. Šiems pacientams taip pat dažniau pasireiškia persidengiantys skausmo sindromai, komorbidiški nuotaikos sutrikimai, kaip depresija, nerimas arba panikos sutrikimas, kartu su mažesniais gyvenimo kokybės klausimynų rezultatais [184,185]. Vienas iš šių simptomų pasunkėjimą ir komorbidiskumą paaiškinančių faktorių yra pakitusi pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies veikla [159]. Pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies programavimas vyksta ankstyvame raidos etape, todėl nepriežiūra, apleistumas ar netinkamas elgesys gali paveikti tiek organizme už reakcijos į stresą atsakingos sistemos reguliaciją ir atsaką, tiek vėliau periferijoje vykstantį nociceptinį apdorojimą, visam laikui [186]. Normaliomis sąlygomis, ūminis stresorius signalizuoja pagumburio paraventrikulinį branduolį į hipofizines vartų venas išskirti kortikotropiną atpalaiduojantį hormoną ir arginino vazopresiną, kurie sukelia adrenokortikotropinio hormono išsiskyrimą priekinėje hipofizės dalyje [159]. Tuomet cirkuliuojantis adrenokortikotropinis hormonas signalizuoja antinksčių žievę išskirti gliukokortikoidus, kurie turi metabolinį poveikį [253, 254]. Sukuriamas neigiamas grįžtamasis ryšis, skirtas nutraukti pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies aktyvaciją, slopinant kortikotropiną atpalaiduojančio ir adrenokortikotropinio hormonų gamybą pasibaigus pradiniam stresoriaus veikimui [255, 256]. Po stresą sukeliančio įvykio, atstatyti pagumburio-hipofizės-antinksčių ašį padeda limbinės sistemos dalys, įskaitant hipokampą, migdolinį kūną ir prefrontalinę žievę, kurios taip pat reguliuoja jos veiklą. Šiame kontekste hipokampas atlieka slopinimo funkciją ir gali pristabdyti kortikotropiną atpalaiduojančio hormono išsiskyrimą, nusiunčiant signalą į pagumburį, o migdolinis kūnas – priešingai, suintensyvinti kortikotropiną atpalaiduojančio hormono išsiskyrimą [159]. Dėl to šių limbinės sistemos dalių sukuriamas balansas yra labai svarbus generuojant normalų atsaką į stresą, o jį sutrikdžius, galiausiai paveikiamas ir skausmo suvokimas. Tai įvyksta dėl padidėjusios kortikotropiną

atpalaiduojančio hormono ekspresijos migdoliniame kūne bei sumažėjusios gliukokortikoidų receptorių ir smegenų neurotrofinio faktoriaus ekspresijos hipokampe, kurie pristabdo slopinimo funkciją. Galiausiai, šie pokyčiai lemia padidėjusį kortikotropiną atpalaiduojančio hormono išsiskyrimą pagumburyje, padidintą ir užsitęsusį adrenokortikotropinio hormono išsiskyrimą stresoriui pasibaigus bei padidėjusią gliukokortikoidų gamybą, kartu su sumažėjusiu neigiamu grįžtamoju ryšiu aukštesnėse struktūrose [159]. Padidėjęs kortikotropiną atpalaiduojančio hormono išsiskyrimas sukelia didesnę mastocitų aktyvaciją ir infiltraciją, kurie yra aptinkami šalia memielinizuotų nervinių skaidulų visame žmogaus kūne bei tiesiogiai kontaktuoja su nervinėmis skaidulomis kietajame smegenų dangale [257]. Šios aferentinės skaidulos išskiria receptorius, dalyvaujančius skausmo jutime (nocicepcijoje), kurie yra randami ne tik nerviniuose mazguose, bet ir periferinėse projekcijose į odą bei gilesnius audinius, kaip kad raumenis ir vidaus organus [258, 259]. Padidėjusi šių receptorių aktyvacija ne tik sustiprina su skausmu susijusį aferentinių skaidulų impulso perdavimą į centrinę nervų sistemą bet ir sukuria ir palaiko periferinį neurogeninį uždegimą, išskirdami neuropeptidus, kurie užtikrina uždegiminių mediatorių išsiskyrimą aplinkinėje srityje [159]. Taigi, padidėjęs periferinis kortikotropiną atpalaiduojančio hormono išsiskyrimas dėl sutrikusios pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies veiklos, gali lemti mastocitų aktyvaciją ir, savo ruožtu, netoliese esančių sensorinių nervų galūnėlių sensitizaciją bei sumažėjusius skausmo slenksčius.

Be reguliacinių pokyčių pagumburio-hipofizės-antinksčių ašyje, yra dar keletas glaudžiai susijusių mechanizmai, kuriuos būtina gerai suvokti norint paveikti sutrikusį skausmo suvokimą. Tiek periferiniai, tiek centriniai neuronai yra labai plastiški, o tai reiškia, kad jie gali adaptuotis prie gaunamos sensorinės informacijos. Tai paprastai sukelia sustiprintą signalų perdavimą [160] ir gali sukurti „skausmo atmintį“ [161]. Ši „skausmo atmintis“ yra vadinama „hiperalgezine potenciacija“ kuri įvyksta, kai periferinis nociceptorius pažeidžiamas arba yra paveikiamas kito jaudrinimo proceso. Tai lemia ilgalaikius pakitimus, dėl kurių aferentinis laidas tampa jautresniu vėlesnių aktyvacijų metu [162]. Vienas iš siūlomų mechanizmų, susijusių su hiperalgezine potenciacija yra padidėjusi lokalizuotos iRNR transliacija, kuri įprastai sinapsėje nevyksta [163]. Šį greitą transliacijos atsaką įgalina dendritų spygliukų apačioje esančios ribosomos [164], todėl nebereikia perkelti iRNR iš lastelės kūno, kad būtų pakeista genų ekspresija. Nervų augimo faktorius ir interleukinas-6

gali aktyvuoti baltymų sintezei naudingas kinazes, įskaitant žinduolių rapamicino taikinio kompleksą 1 ir ekstraląstelinio signalo reguliuojamą kinazę. Žinduolių rapamicino taikinio komplekso 1 ekstraląstelinio signalo reguliuojamos kinazės padidėjimas sukelia vietinį baltymų sintezės padidėjimą [165] dėl kurio pakinta nociceptorių jautrumas. Kai ši „skausmo atmintis“ įsitvirtina nociceptoriuje, ilgainiui ji gali įsitvirtinti ir centrinėje nervų sistemoje kaip ilgalaikės potenciacijos forma. Nors manoma, kad didžioji dalis ilgalaikės stuburo smegenų potenciacijos yra sukeliamą aukšto dažnio aferentinių skaidulų stimuliacijos, buvo įrodyta, kad ilgalaikė potenciacija nugaros smegenų užpakaliniame rage gali būti sukelta žemo dažnio C grupės nervinių skaidulų aktyvacijos [166]. Taigi, padidėjusį kylančių laidų jautrumą vėlesnių aktyvacijų metu sukelia mechanizmas, vadinamas hiperalgezinė potenciacija.

Kitas su centrinio jautrumo fenomeno išsivystymu susijęs procesas yra žinomas kaip „jaudrinimas“, kuri galima apibūdinti pasikartojančiais, į periferines C grupės nervines skaidulas nukreiptų žemo dažnio impulsais, dėl kurių prasideda aktyvacija ir susidaro laikinis sumavimas, galiausiai sukeliantis skausmo atsaką [167]. Tai sukelia hiperjautrumą, kuriam būdingi sumažėję „jaudrinimui“ sukelti ir palaikyti būtini slenksčiai [168]. Padažnęję periferiniai impulsai ilgainiui sukelia ilgalaikius arba negrįžtamus smegenų pokyčius, ypač dalyse, susijusiose su emociniu skausmo komponentu. Pasikartojantis periferinių nociceptorių aktyvinimas lemia centrinio migdolinio kūno branduolio remodeliaciją [169], kuris yra svarbus skausmo reguliavimui ir emocinei reakcijai į skausmą. Taip pat, po periferinio nervo pažeidimo, buvo aptikta ilgalaikė potenciacija ir smegenų žievės plastiškumas [170]. Specifiškai, struktūros bei jungčių pokyčiai buvo pastebėti lėtinį skausmą patiriančių pacientų priekinėje cingulinėje žievėje ir saloje [171]. Pakitimai šiose smegenų dalyse gali lemti sumažėjusią motorinių neuronų slopinimo kontrolę ir stiprėjanti skausmo signalų perdavimą per šių smegenų jungtis, kurios galiausiai užbaigia nugaros smegenyse [159]. Kiti du pagrindiniai motoriniais neuronais sklindančių skausmo signalų slopinimo komponentai, periakveduktinė pilkoji medžiaga ir smegenų kamieno viršutinis ventromedialinis pagumburio branduolys nukreipia slopinančius signalus į stuburo smegenyse esančius įterptinius neuronus ir normaliomis sąlygomis sustabdo nociceptinius signalus [170]. Taigi, sumažėjęs šių slopinimo funkciją atliekančių įterptinių neuronų funkcionalumas yra dar vienas mechanizmas, galimai lemiantis centrinio jautrumo fenomeno susidarymą.

Dabartinių smegenų vaizdavimo metodų pažanga leido nuodugniai ištirti pilkosios medžiagos tūrį, funkcinį ryšį ir metabolitų lygius skausmui svarbiose lėtinį skausmą patiriančių pacientų smegenų srityse. Nors lėtinį nugaros skausmą patiriančių pacientų smegenų vaizdavimo tyrimai atskleidė pilkosios medžiagos sumažėjimą srityse, susijusiose su skausmo suvokimu ir moduliacija [173], pacientai, sergantys centralizuoto skausmo sindromais, dažniausiai demonstruoja pilkosios medžiagos padidėjimą, kuris yra siejamas su didesniu išplitusiu skausmu ir gretutinėmis ligomis [174-177]. Apibendrinant galima teigti, kad pagrindiniai už centrinio jautrumo fenomeno išsivystymo slypintys mechanizmai yra pakitusi pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies veikla, hiperalgezinė potenciacija ir jaudrinimas bei sumažėjęs skausmą slopinančių įterptinių neuronų funkcionalumas.

3.2. Centrinio jautrumo fenomeno diagnostika

3.2.1. Persidengiančios lėtinio skausmo būklės

Iš 100 milijonų asmenų, kenčiančių lėtinį skausmą, nemaža dalis, daugiausia moterys, kenčia nuo kelių lėtinio skausmo būklių vienu metu [74]. Kartu egzistuojančių skausmo būklių idėją, kaip sutrikimų, galinčių turėti bendrą mechanizmą (pvz.: centrinio jautrumo fenomeną) rinkinį pripažino Nacionaliniai sveikatos institutai, o šis apima, bet neapsiriboja temporomandibuliniais sutrikimais, fibromialgija, dirgliosios žarnos sindromu, vulvodinija, mialginiu encefalomielitu/lėtinio nuovargio sindromu, intersticiniu cistitu/skausmingos šlapimo pūslės sindromu, endometrioze, lėtiniu įtampos tipo galvos skausmu, migreniniu galvos skausmu ir lėtiniu apatinės nugaros dalies skausmu [75]. Taigi, nepaisant to, kad kiekviena būklė diagnozuojama atskirai, problema gali būti visai ne konkretus nusiskundimas, bet bendras mechanizmas, kuris sustiprina periferinę įvestį iš kelių kūno vietų, kad sukeltų centralizuotai padidintą skausmą [74, 77]. Pavyzdžiui, pacientą turintį ir dirgliosios žarnos sindromą, ir temporomandibulinio sąnario sutrikimą, greičiausiai apžiūrės ir gastroenterologas, siekiantis nustatyti virškinamojo trakto patologiją, ir dantistas, siekiantis nustatyti patologiją žandikaulyje [75]. Praktikoje, tikėtina, kad nė vienas iš jų neįtars bendro, už šių būklių slypinčio, mechanizmo, kaip kad nenormalaus skausmo apdorojimo centrinėje nervų sistemoje. Vietoj to, gydymas greičiausiai būtų sutelktas į kiekvieno iš nusiskundimų dėl skausmo periferinio ar anatominio šaltinio „šalinimą“ – metodą, kuris greičiausiai nebus nukreiptas į bendrą šių sutrikimų etiologiją [74, 76].

Vienas iš persidengiančių lėtinio skausmo būklių kontekste ištirtų centrinio jautrumo fenomeno bruožų yra išplitęs sensorinis hiperjautrumas. Pavyzdžiui, sergant fibromialgija, pagrindinis simptomas yra smarkiai išplitęs skausmas ir jautrumas prisilietus. Tačiau naujausių tyrimų duomenimis, šie pacientai taip pat yra linkę į hiperjautrumą ir kitiems sensoriniams modalumams, įskaitant klausos, uoslės ir regos dirgiklius [79]. Sensorinis hiperjautrumas buvo rastas ir kitose persidengiančio lėtinio skausmo būklėse, kaip migrena [80], dirgliosios žarnos sindromas [81] ir lėtinio nuovargio sindromas [82]. Išplitęs sensorinis hiperjautrumas yra siejamas su smegenų žievės neuroninio tinklo, sudaryto iš priekinės

juostos, salos ir prefrontalinės žievės, aktyvacija [83]. Šio tinklo funkcija nėra susijusi tik su skausmu, o veikiau turi kiek platesnį vaidmenį – išskirti svarbiausius jutiminius dirgiklius tolesniam, aukštesnio laipsnio, nerviniam apdorojimui [84, 85]. Priemonės, kuriomis šis tinklas nustato dirgiklių išskirtinumą, yra pagrįstos šiais veiksniais: (1) dirgiklio naujumas, (2) dirgiklio aštrumas (3) dirgiklio nuokrypis (4) dirgiklio intensyvumas palyginti su ne tiek svarbiais foniniais dirgikliais [86]. Nors kliniškai šią smegenų žievės veiklą pasitelkiant vaizdavimo technikas įvertinti būtų sunku, tačiau čia gali padėti kiekybinis jutimų tyrimas [75].

3.2.2. Kiekybinis jutimų tyrimas

Kiekybinis jutimų tyrimas yra paremtas procedūromis, kurių metu į organizmą sistemingai perduodami kiekybiniai dirgikliai (pvz.: mechaniniai, temperatūros arba elektriniai). Paciento reakcija į šiuos dirgiklius, įskaitant neverbalinio elgesio atsakus, tokius kaip atsitraukimas, suvokiamo dirgiklio intensyvumo ir nemalonumo vertinimus bei fiziologinės reakcijos yra naudojamos jutimų padidėjimui arba sumažėjimui nustatyti [87]. Kiekybinio jutimo tyrimo studijų duomenys rodo platų varpo formos jautrumo skausmui pasiskirstymą bendroje populiacijoje. Dauguma, bet ne visi, pacientai su persidengiančiomis lėtinio skausmo būklėmis ir pogrupis pacientų su bet kokia kita lėtinio skausmo būkle, įprastai patenka į dešinę kreivės pusę, su reikšmingu išplitusiu hiperjautrumu už pažeidimo srities ribų (t. y. antrine hiperalgezija ir alodinija) [88-96]. Hiperalgezija paprastai vertinama pacientams nustatant skausmo slenksčius, naudojant standartizuotus dirgiklius, kurių taikymą palengvina algometrai, arba kompiuterizuoti mechaninio testavimo prietaisai, tokie kaip Multimodalinė Automatizuoto Sensorinio Testavimo (MAST) Sistema [97]. Alodinijos atveju, pacientas su centrinio jautrumo fenomeno diagnoze gali jausti skausmą, kaip atsaką į lengvą brūkštelėjimą plunksna ar teptuku. Dažnai standartizuoto alodinijos vertinimo metu naudojami monofilamentai arba lengvi teptuko potėpiai [98]. Kitas kiekybiniu jutimų tyrimu vertinamas centrinio jautrumo fenomeno mechanizmas yra laikinis sumavimas. Juo išreiškiamas jaučiamo skausmo, kaip atsako į pakartotinius vienodo stiprumo dirgiklius, padidėjimas [75].

Pavyzdžiui, jeigu tam tikrą kūno dalį skausmingu dirgikliu veiksime 1-3 kartus per sekunde iš viso 5-10s, skausmas integruosis ir dirgiklių sekos pabaigoje bus didesnis [99]. Laikinis

sumavimas yra laikomas labai stipriu mechanizmu, kuri sunku užblokuoti įprastais analgetikais ar anestetinėmis procedūromis [100]. Endogeninių skausmo moduliavimo tinklų efektyvumas yra paskutinis žymuo, kurį galima išmatuoti kiekybiniu jutimų tyrimu. Šiuos tinklus tiek žmonėse, tiek gyvūnuose galima aktyvuoti taikant kenksmingą „sąlyginį“ dirgiklį vienoje vietoje, dėl ko suvokiamas skausmas kitoje kūno vietoje, kur taikomas „testinis“ dirgiklis, sumažėja – gaunamas efektas, vadinamas sąlyginiu skausmo moduliavimu [87]. Taigi, keturi pagrindiniai kiekybinio jutimų tyrimo metu pasitelkiami komponentai, galimai centrinio jautrumo fenomeno diagnozei nustatyti, yra hiperalgezija, alodinija, laikinis sumavimas ir sąlyginis skausmo moduliavimas.

3.3.3. Centrinio jautrumo fenomeno inventoriųs

Istoriškai, įvairiems somatizaciniams sutrikimams grupuoti būdavo tokie terminai kaip „funkciniai sindromai“ [32], „mediciniškai nepaaiškinami simptomai“ [33] bei „kūno distreso sindromas“ [34]. Šie sindromai turi daug bendrų požymių, įskaitant skausmą, nuovargį, prastą miego kokybę, pažintinį deficitą, galvos skausmus, nerimą ir depresiją, o tai rodo, kad juos galimai sieja bendra etiologija [33]. Pirmasis pateikęs įrodymų, kad šia sąsaja gali būti centrinio jautrumo fenomenas buvo Yunus [35], kuris vėliau šiems neorganiniams sutrikimams įvardinti pasiūlė terminą „centrinio jautrumo sindromai“ [36]. Priešingai nei ankstesnė terminologija, centrinio jautrumo sindromo modelis pateikė teorinę sutrikimų skirstymo sistemą ir leido pažvelgti į šiuos, prieš tai individualiais laikytus somatoforminius sutrikimus, kaip į įvairias centrinio jautrumo formas, kurių pagrindinė priežastis yra pats centrinio jautrumo fenomenas [37, 38].

Buvo daugybė bandymų surasti objektyvų centrinio jautrumo fenomeno įvertinimo būdą [39], įskaitant jau aptartą kiekybinį jutimų tyrimą [40] bei smegenų vaizdavimo technikas [39], tačiau šie metodai yra sudėtingi, brangūs ir užima daug laiko [40]. Tai pasikeitė 2012 m., kai buvo publikuotas Majerio atliktas tyrimo, kurio tikslas buvo sukurti naują priemonę pagrindiniams somatiniams ir emociniams nusiskundimams, susijusiems su centrinio jautrumo sindromais, įvertinti. Siekiant supaprastinti simptomų, kurie, kaip manoma, yra susiję su centrinio jautrumo fenomenu, įvertinimą, palengvinti gydytojų ir kitų sveikatos specialistų

darbą identifikuojant sindromo intensyvumą ir sunkumą bei planuojant gydymą ir sumažinant arba galimai visai išvengiant nereikalingų diagnostikos ir gydymo procedūrų, buvo sudarytas centrinio jautrumo fenomeno inventoriųs [29]. Inventoriaus A dalį sudaro 25 su dabartiniais sveikatos simptomais susiję teiginiai, vertinami penkiabalėje Likerto skalėje, kur Niekada (0), Retai (1), Kartais (2), Dažnai (3), Visada (4). Suminis balas svyruoja nuo 0 iki 100. Pacientui surinkus daugiau nei 40 balų yra nustatomas kliniškai reikšmingas centrinio jautrumo fenomeno simptomų buvimas [67, 68]. Inventoriaus B dalyje pacientas atsako į 10 uždarų taip-arba-ne tipo klausimų apie ankščiau diagnozuotus centrinio jautrumo sindromus bei susijusius sveikatos būklės sutrikimus. Šiuo metu centrinio jautrumo fenomeno inventoriųs yra išverstas, patvirtintas ir išleistas nyderlandų [41], prancūzų [42], ispanų [43], Brazilijos portugalų [44], serbų [45], japonų [46], vokiečių [47], lenkų [48], turkų [49], persų [50], korėjiečių [51], arabų [52], graikų [53], suomių [54], italų [55] bei nepaliečių [56] kalbomis. Naujausių tyrimų duomenimis, centrinio jautrumo fenomeno inventoriųs yra toks pat naudingas kaip ir kiekybinis jutimų tyrimas [101, 102] ir yra laikomas pagrindine centrinio jautrumo fenomeno simptomų įsivertinimo priemone pasaulyje [57].

3.3.4. Centrinio jautrumo fenomenas ir nociplastinis skausmas

Ankstyvo centrinio jautrumo fenomeno atpažinimo poreikį pas pacientus, kenčiančius lėtinį skausmą, taip pat suprato ir Tarptautinė skausmo studijų asociacija (TSSA), kuri 2017 m. įvedė terminą „nociplastinis skausmas“ kaip trečią mechaninį skausmo apibūdinimą prie nociceptinio ir neuropatinio skausmo [30]. Nociplastinis skausmas TSSA yra apibrėžiamas kaip „skausmas, atsirandantis dėl pakitusios nocicepcijos, nepaisant to, kad nėra aiškių faktinio ar gresiančio audinių pažeidimo, sukeliančio periferinių nociceptorių aktyvaciją arba ligos ar somatosensorinės sistemos pažeidimo, sukeliančio skausmą, įrodymų“. Centrinė sensitizacija nėra nociplastinio skausmo apibrėžimo dalis, tačiau sensitizacijos požymiai paprastai pastebimi nociceptinio skausmo būklėse [30]. Be to, sensitizacija yra pagrindinis nociplastinio skausmo mechanizmas [31]. Taigi pacientai, kurių simptomai ir klinikiniai požymiai atitinka centrinio jautrumo fenomeną yra priskiriami prie patiriančių nociplastinį skausmą. Neseniai TSTA išleido klinikinius kriterijus ir klasifikavimo sistemą, skirtą griaučių-raumenų sistemą paveikiančiam nociplastiniam skausmui [31].

TSTA klinikiniai kriterijai griaučių-raumenų sistemos nociplastiniam skausmui teigia, kad norint kliniškai klasifikuoti nociplastinį skausmą pacientai turi:

- (1) pranešti apie skausmą, trunkanti mažiausiai 3 mėnesius;
- (2) pranešti apie regioninį, o ne pavienį skausmo pasiskirstymą;
- (3) pranešti apie skausmą, kuris negali būti pilnai paaiškinamas nociceptiniais arba neuropatiniais mechanizmais
- (4) turėti klinikinių padidėjusio jautrumo skausmui požymių (pvz.: hiperjautrumo skausmui reiškiniai, tokie kaip statinė ar dinaminė mechaninė alodinija, karščio arba šalčio alodinija, ir/arba skausmingi pojūčiai po bet kurių iš minėtų hiperjautrumo skausmui įvertinimų), kurie yra aktyvūs bent jau skausmo srityje [31].

Jeigu pacientas pažymi visus 4 kriterijus, galima jį klasifikuoti kaip turintį „galimą nociplastinį skausmą“. Taigi atvejais, kai atitinkami visi keturi kriterijai, o prie jų paciento istorijoje papildomai yra pažymėtas hiperjautrumas skausmui pačioje skausmo srityje (pvz.: jautrumas prisilietimui, judesiui, spaudimui arba karščiui/šalčiui ir bent viena iš gretutinių ligų (padidėjęs jautrumas garsui, šviesai ir/arba kvapams, miego sutrikimai su dažnu prabudimu, nuovargis ar pažinimo sutrikimai) skausmas klasifikuojamas kaip „tikėtinas nociplastinis skausmas“ [31].

3.3. Kineziterapijos metodai

3.3.1. Skausmo neurofiziologijos edukacija

Nors per pastaruosius dešimtmečius mokslinis suvokimas apie „nepaaiškinamus“ lėtinio skausmo sutrikimus labai išaugo, kasdienėje praktikoje šias žinias pritaikyti specialistams tebėra sudėtinga [103]. Klinikinės gairės, kaip atpažinti [40] ir gydyti [104, 105] pacientus su centrinio jautrumo fenomeno diagnoze ir lėtinio skausmo būklėmis buvo paskelbtos jau prieš dešimtį metų, tačiau daug problemų išlieka net ir šiandien. Tokiais atvejais, kai pacientas skeptiškai vertina biopsichosocialinį modelį ir yra įsitikinęs, kad pradinė trauma sukėlė rimtą mechaninį pažeidimą, kurio šiuolaikiniai vaizdavimo tiesiog negali užfiksuoti, prieš pradedant gydymą yra ypatingai svarbu pakeisti paciento skausmo ir ligos suvokimą ir padėti sukurti labiau prisitaikantį požiūrį į esamą būklę [103]. Tai galima pasiekti mokant pacientus apie centrinį jautrumo fenomeną ir jo vaidmenį esant lėtiniam skausmui – taikyti strategiją, dažnai vadinama „skausmo neurofiziologijos edukacija“ arba „skausmo biologijos mokymu“ [103]. Pavyzdžiui atsitiktinių imčių kontroliuojamo, dvigubai aklo tyrimo metu buvo palyginta intensyvi skausmo fiziologijos edukacija ir kontrolinei grupei priskirta kasdienės veiklos valdymo strategija [108]. Pastarąja buvo skatinama surasti tinkamą balansą tarp aktyvios veiklos ir poilsio, kad būtų išvengta paūmėjimo ir nusistovėtų realistiški aktyvumo didinimo tikslai. Rezultatai parodė, kad mokymas apie skausmo neurofiziologiją ilgalaikėje perspektyvoje pagerino energingumą, fizinio aktyvumo lygius, psichikos sveikatą, bendrą sveikatos suvokimą bei turėjo teigiamą poveikį endogeninio skausmo slopinimui. 2014 m. atlikto daugiacentrio atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo apie rašytinės skausmo neurofiziologijos edukacijos efektyvumą sergant fibromialgija rezultatai rodo, kad nei intervencinės, nei kontrolinės grupės pacientams, kur vietoj mokymo apie skausmo neurofiziologiją buvo taikyta rašytinė atsipalaidavimo pratimų edukacija, kliniškai reikšmingų pokyčių skausmo katastrofizavime bei fibromialgijos poveikyje kasdieniam gyvenimui, pastebėta nebuvo [107]. Kito Tuo tarpu lyginant su įprastu fibromialgijos gydymu, skausmo neurofiziologijos edukacija buvo veiksmingesnė mažinant fibromialgijos įtaką skausmui, nerimui bei katastrofiško pobūdžio mintims [109]. Pastarojo tyrimo metu, kliniškai reikšmingi

rezultatai buvo pastebėti jau po pirmojo mėnesio ir išliko tiek šeštąjį, tiek dvyliktąjį mėnesius atliktų pakartotinių stebėjimų metu. Lygiai taip pat, didesnę efektyvumą nei įprastas gydymas parodė ir skausmo fiziologijos edukacijos įtraukimas į multimodalinę programą – Serat ir bendraautorių 2020 m. atlikto tyrimo rezultatai atskleidė, kad intervencinėje grupėje reikšmingiau padidėjo fibromialgija sergančių pacientų funkcionalumas ir sumažėjo jaučiamas skausmas, depresiškumas, nerimas, nuovargis, kineziofobija bei skausmo katastrofizavimas, palyginus su kontroline grupe, kur buvo taikomas įprastas gydymas [110]. Tai atspindi ir 2016 m. atliktos sisteminės apžvalgos rezultatuose, kurios tikslas buvo palyginti pacientų edukacijos apie skausmą poveikį skausmui, gyvenimo kokybei ir funkcionalumui [190]. Surinkti duomenys parodė, kad nors ir pacientams, sergantiems fibromialgija, edukacijos apie skausmą taikymas atskirai efektyvus nebuvo, tačiau buvo rasta patikimų įrodymų, kad mokymo apie skausmą įtraukimas į fizinių pratimų ir aktyvumo programą padeda sumažinti skausmą, pagerina gyvenimo kokybę ir funkcionalumą tiek trumpalaikėje, tiek ilgalaikėje perspektyvoje. Palyginus su pastarojo tyrimo rezultatais, labai įdomus atvejis buvo užfiksuotas Michalef ir kolegų atliktame tyrime, kuriame dalyviai buvo padalinti į dvi grupės, kuriose buvo lyginamas individualiai pritaikytų kineziterapijos metodų ir vienkartinės 30 min. konsultacijos efektyvumas, esant lėtiniam kaklo skausmui po botago kirčio traumos [232]. Prieš intervenciją visi dalyviai taip pat gavo edukacinę brošiūrą apie kirčio traumos reabilitaciją. Rezultatai atskleidė, kad 12 savaičių trukmės visapusiška reabilitacijos programa nebuvo efektyvesnė mažinant skausmo intensyvumą nei vienkartinė konsultacija su kineziterapeutu. Panašiai, 2019 m. atliktame tyrime 583 fibromialgija sergantiems pacientams buvo priskirtas arba įprastas gydymas, arba patobulinta savipriežiūros edukacijos ir reabilitacijos programa [191]. Gauti rezultatai leido padaryti išvadą, kad modifikuota reabilitacijos programa, yra efektyvesnis fibromialgijos simptomų mažinimo metodas nei įprastas gydymas, tačiau šis poveikis buvo trumpalaikis. Sarakoglu ir bendraautorių atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje buvo tiriama skausmo neurofiziologijos edukacijos įtraukimo į multimodalinę fibromialgijos gydymo programą nauda [192]. Surinkti duomenys parodė, kad skausmo fiziologijos mokymas kartu su multimodaliniu požiūriu į reabilitacijos procesą padeda padidinti pacientų funkcionalumą, sumažina skausmo intensyvumą ir katastrofizavimą bei depresiškumo simptomus. Lygiai taip pat, 2021 m. tyrimo rezultatai atskleidė, kad skausmo neurofiziologijos edukacija kartu su fiziniais pratimais yra

efektyvesnis funkcionalumo didinimo metodas nei fiziniai pratimai atskirai trumpalaikėje perspektyvoje [193]. Vadinasi, aktyvi skausmo fiziologijos edukacija bei jos įtraukimas į kineziterapijos programą yra efektyvus centrinio jautrumo fenomeno simptomų mažinimo metodas, esant fibromialgijai.

Priešingai nei fibromialgijos atveju, labai menkai ištirtas yra skausmo fiziologijos edukacijos efektyvumas esant lėtiniam nespecifiniam stuburo skausmui, tačiau Malflyt ir bendraautorių atliktame tyrime buvo patikrintas skausmo fiziologijos mokymo kartu su sensomotorinės kontrolės pratimais efektyvumas prieš įrodymais pagrįstą kineziterapiją [119]. Atsižvelgus į tyrimo metu surinktus centrinio jautrumo fenomeno inventoriaus ir kitus rezultatus, galima daryti išvadą, kad skausmo fiziologijos edukacijos derinimas su sensomotorine kontrole yra efektyvesnis centrinės sensitizacijos simptomų, kineziofobijos bei skausmo intensyvumo mažinimo metodas ir kliniškai reikšmingai pranoko kontrolinę grupę. Dar vieno 2018 m. atlikto tyrimo metu skausmo fiziologijos edukacija buvo palyginta su biomediciniškai pagrįstu mokymu apie kaklą ir nugarą [111]. Rezultatai parodė, kad skausmo fiziologijos edukacija yra pranašesnė už biomedicininį mokymą apie kaklą ir nugarą, mažinant kineziofobiją bei juntamas neigiamas pasekmes ir ligos cikliškumą pacientams su lėtiniu nespecifišku stuburo skausmu, nepaisant pradinių centrinio jautrumo fenomeno simptomų stiprumo. Tačiau atvirkščiai, tik pacientams su stipriai išreikštais centrinio jautrumo fenomeno simptomais, skausmo fiziologijos edukacija pagerino skausmo katastrofizavimo rodiklius [111]. Taigi, lėtinio nespecifinio stuburo skausmo atveju, skausmo fiziologijos edukacija įtraukimas į reabilitacijos programą padeda sumažinti skausmą ir kineziofobiją, o esant didelio intensyvumo centrinio jautrumo fenomeno simptomams, gali sumažinti skausmo katastrofizavimą.

Skausmo neurofiziologijos edukacijos taikymas esant lėtiniam kaklo skausmui taip pat padeda sužaminti centrinio jautrumo fenomeno simptomus. Vienas to pavyzdžių – 2021 m. atlikto atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrimas, kuriame lėtinį nespecifinį kaklo skausmą patiriantys pacientai buvo padalinti į tris grupes: fizinių pratimų, fizinių pratimų ir skausmo neurofiziologijos bei kontrolinę [260]. Rezultatai atskleidė, kad po 6 savaitių intervencijos palyginus su atskirai atliekamais pratimais, kombinuotoje skausmo neurofiziologijos mokymo ir fizinių pratimų grupėje buvo užfiksuotas reikšmingesnis poveikis mažinant kaklo skausmą

ir negalią bei skausmo katastrofizavimą ($p \leq 0.05$). 2022 m. atliktame tyrime buvo patikrintas atskirai taikomos skausmo neurofiziologijos poveikis, esant lėtiniam nespecifiniam kaklo skausmui [261]. Surinkti duomenys atskleidė, kad skausmo neurofiziologijos, kaip atskiros intervencijos, taikymas reikšmingo poveikio mažinant skausmą neturi ($P = 0.23$). 2016 m. atliktos sisteminėje ažuvalgoje buvo nagrinėjamas skausmo neurofiziologijos poveikis, esant įvairioms lėtinio skausmo būklėms [262]. Apžvelgus 13 atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, buvo pateikta išvada, kad skausmo neurofiziologijos įtraukimas į fizinių pratimų ir/ar manualinės terapijos programą, padeda sumažinti ne tik skausmą, bet ir negalią, kineziofobiją, skausmo katastrofizavimo rodiklius bei padidina skausmo pažinimą. Taigi, centrinio jautrumo fenomeno simptomams mažinti, esant lėtiniam kaklo skausmui, kartu su skausmo neurofiziologijos mokymo tikslinga derinti fizinius pratimus.

Ne mažiau svarbi skausmo fiziologijos edukacija ir jos poveikis centrinio jautrumo fenomeno simptomams, esant lėtiniam apatinės nugaros dalies skausmui. Pavyzdžiui 2018 m. Bodes ir bendraautorių atlikto tyrimo rezultatai atskleidė, kad skausmo neurofiziologijos edukacijos įtraukimas į fizinių pratimų kompleksą yra efektyvesnis būdas padidinti spaudimo sukulto skausmo slenksčius ir funkcionalumą bei sumažinti skausmą ir kineziofobiją nei fizinių pratimų taikymas atskirai [106]. Be to, intervencinėje skausmo neurofiziologijos grupėje buvo pastebėtas reikšmingas skausmo katastrofizavimo sumažėjimas, patvirtinantis ir ankstesnių tyrimų [112, 113] išvadas, kad paciento mokymas apie skausmą yra veiksmingas metodas skausmo katastrofizavimo skalės rodikliams mažinti. Panašūs rezultatai buvo užfiksuoti ir 2021 m. tyrime, kuriame buvo lyginama kineziterapija kartu su skausmo fiziologijos edukacija ir kineziterapija atskirai [114]. Čia kineziofobijos rodikliai daug reikšmingiau sumažėjo būtent eksperimentinėje skausmo fiziologijos mokymo grupėje. Tačiau priešingai, Pireso atliktame tyrime [115], kur buvo palyginta skausmo fiziologijos edukacija kartu su kineziterapija vandenyje ir kineziterapija vandenyje atskirai, jokio reikšmingo skirtumo tarp Tampa kineziofobijos skalės duomenų lyginant intervencinę ir kontrolinę grupės pastebėta nebuvo. Iš pastarųjų išsiskiriantis yra Orhano atliktas bandomasis tyrimas, kuriame buvo palygintas kultūriškai jautrios ir įprastos skausmo fiziologijos edukacijos efektyvumas, esant lėtiniam apatinės nugaros dalies skausmui [116]. Tyrimo išvados atskleidė, kad tiek kultūriškai jautri, tiek standartinė skausmo fiziologijos edukacinė programa sumažino skausmo intensyvumą, katastrofizavimą bei judesio baimę, tačiau jokio reikšmingo skirtumo tarp šių rodiklių grupėse

užfiksuota nebuvo. Kito 2020 m. atlikto tyrimo tikslas buvo palyginti individualizuoto gydymo, apimančio skausmo fiziologijos edukaciją ir motorinės kontrolės pratimus, pranašumą prieš įprastus grupinius užsiėmimus esant lėtiniam apatinės nugaros dalies skausmui [117]. Rezultatai atskleidė statistiškai reikšmingą skirtumą tarp intervencinės ir kontrolinės grupių duomenų, įrodantį didesnę skausmo fiziologijos kartu su motorinės kontrolės pratimais efektyvumą mažinant pacientų skausmo intensyvumą ir didinant jų funkcionalumo lygį. Sarakoglu ir bendraautorių atliktame tyrime dalyviai buvo paskirstyti į 3 grupes po 23 tiriamuosius: pirmajai grupei buvo taikyta skausmo fiziologijos edukacija, manualinė terapija bei pratimų namų programa, antrajai – manualinė terapija ir namų programa, o trečiajai, kontrolinei, tik namų programa [118]. Skausmo fiziologijos mokymas čia taip pat turėjo teigiamą poveikį, o pirmajai grupei priklausantys dalyviai pademonstravo mažesnius skausmo intensyvumo ir kineziofobijos rodiklius nei antroji bei kontrolinė grupės. 2023 m. publikuotoje sisteminėje apžvalgoje buvo nagrinėjamas skirtingų skausmo neurofiziologijos edukacijos taikymo būdų efektyvumas esant įvairioms lėtinio skausmo būklėms ir centrinio jautrumo fenomeno diagnozei [244]. Rezultatai atskleidė, kad skausmo neurofiziologijos yra efektyvus metodas sumažinti skausmui, negaliai ir pagerinti psichosocialiniams faktoriams, ypač kai kineziterapeutas su pacientu dirba gyvai ir individualiai, o užsiėmimų metu yra suteikiama papildoma medžiaga (brošiūros, suvokimo pratimai). Ho ir kolegų atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje buvo nagrinėjamas įvairių psichologinių intervencijų poveikis centrinio jautrumo fenomeno simptomams, esant lėtiniam nespecifiniam apatinės nugaros dalies skausmui [263]. Autoriai tyrimus išskirstė pagal po intervencijos ir pakartotinio stebėjimo praėjusį laiko tarpą, taip išskiriant trumpalaikį, vidutinio laikotarpio bei ilgalaikį poveikį. Buvo rasta vidutinio patikimumo įrodymų, kad skausmo neurofiziologijos edukacijos įtraukimas į įprastą kineziterapijos programą reikšmingai sumažina skausmo intensyvumą, tačiau poveikis buvo trumpalaikis. Mažiausiai vidutinio laikotarpio poveikis buvo užfiksuotas kineziterapijos ir skausmo neurofiziologijos grupėje didinant pacientų funkcionalumą. Apibendrinant galima teigti, kad lėtinio apatinės nugaros dalies skausmo atvejais, skausmo fiziologijos edukacija yra efektyvus tokių centrinio jautrumo fenomeno simptomų, kaip skausmo intensyvumo, kineziofobijos bei spaudimo sukulto skausmo slenksčių, mažinimo metodas ir taikant turėtų būti derinama su kitais kineziterapijos metodais, kaip motorinės kontrolės pratimai ar manualine terapija.

3.3.2. McKenzie metodika

Robino McKenzie metodiką sudaro 3 pagrindiniai komponentai: (1) įvertinimas (pacientas atlieka pakartotinius judesius, kurių metu apatinės nugaros dalies ir apatinių galūnių simptomai yra suskirstomi į 3 sindromus: degeneracijos, disfunkcijos arba laikysenos); (2) fiziniai pratimai (parenkami individualiai atsižvelgiant į skausmo kryptį); (3) prevencija (edukacinis komponentas, kuriuo siekiama išmokyti pacientą valdyti simptomus) [65, 66].

2017 m. tyrime Bidas su kolegomis palygino aštuonių savaičių trukmės įprastos ir McKenzie kineziterapijos programų efektyvumą mažinant centrinio jautrumo fenomeno simptomus, esant lėtiniam nespecifiniam apatinės nugaros dalies skausmui [64]. Rezultatai atskleidė, kad po McKenzie pratimų programos dalyvių patiriamo skausmo intensyvumas ir centrinio jautrumo inventoriaus bei negalios klausimyno rodikliai buvo reikšmingai mažesni, o spaudimo sukulto skausmo slenksčiai reikšmingai didesni ($p < 0,05$), palyginus su kontroline grupe, kuriai buvo taikyta įprasta kineziterapija. Garsijos ir bendraautorių atliktame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame tyrime McKenzie metodika buvo palyginta su penkias savaites taikytu placebinio gydymu, esant lėtiniam nespecifiniam apatinės nugaros dalies skausmui [239]. Palyginus grupes, statistiškai mažesnis skausmo intensyvumas McKenzie pratimų grupėje buvo užfiksuotas tik penktąją savaitę ($p = 0.04$), o pakartotinių tyrimų trečiąją, šeštąją ir dvyliktąją mėnesius, reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo. Kitame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime buvo palygintas McKenzie ir Pilateso treniruočių poveikis, esant lėtiniam apatinės nugaros dalies skausmui [240]. Po šešias savaites trukusios intervencijos, skausmas reikšmingai sumažėjo tiek McKenzie ($P = 0.006$), tiek Pilateso ($P = 0.009$) treniruočių grupėse, o reikšmingo skirtumo tarp jų užfiksuota nebuvo ($P = 0.327$). 2019 m. sisteminėje apžvalgoje McKenzie metodikos efektyvumas buvo palygintas su manualine terapija [241]. Surinkti duomenys parodė, kad McKenzie metodika turi didesnę poveikį skausmo mažinimui nei manualine terapija, bet tik trumpalaikėje perspektyvoje. Tačiau ilgalaikis poveikis buvo užfiksuotas didinant pacientų, patiriančių lėtinį apatinės nugaros dalies skausmą, funkcionalumą. Heyden ir kolegų atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje buvo nagrinėjamas skirtingų pratimų tipų poveikis skausmo intensyvumui ir funkcion [242]. Rezultatai atskleidė, kad McKenzie, Pilateso ir funkcinio atsigavimo

treniruotės yra efektyviausi metodai didinti pacientų funkcines galimybes bei mažinti skausmo intensyvumą. Kitokia išvada buvo pateikta 2022 m. apžvalgoje ir metaanalizėje, kurioje buvo siekiama nustatyti efektyviausią pratimų tipą, mažinant skausmo intensyvumą ir funkcinę negalią, esant lėtiniam apatinės nugaros dalies skausmui [243]. Autorių teigimu, vienintelė McKenzie metodika neturėjo statistiškai reikšmingo poveikio sumažinant negalią, tačiau priešingai nei tempimo pratimai, sumažino skausmo intensyvumą. Apibendrinant galima teigti, kad McKenzie metodika yra efektyvus būdas mažinti skausmo intensyvumą, esant lėtiniam apatinės nugaros dalies skausmui kartu su centrinio jautrumo fenomeno simptomais.

3.3.3. Centrinio jautrumo fenomenas ir miego sutrikimai, esant lėtiniam skausmui

Nesant kitų vidinių miego sutrikimų ir netinkamų sąlygų miegui (pvz.: darbas pamainomis), nemiga yra apibūdinama kaip negebėjimas užmigti ir/arba prabudimas, trunkantis ilgiau nei 30 min., dažniau nei 3 kartus per savaitę ir besitęsiantis ilgiau nei 3 mėnesius [120-122]. Nemiga yra plačiai paplitusi tarp lėtinį skausmą patiriančių žmonių – apie 50% jų kenčia nuo nemigos arba kitų kliniškai reikšmingų miego sutrikimų, o 50% kenčiančiųjų nuo nemigos patiria lėtinį skausmą [123]. Pavyzdžiui žmonės, patiriantis lėtinį nugaros skausmą turi 18 kartų didesnę tikimybę patirti nemigą nei sveika populiacijos dalis [124]. Be to, net 42% pacientų, kenčiančių lėtinį apatinės nugaros dalies skausmą, miega mažiau nei šešias valandas per parą, o maždaug penktadalis jų – mažiau nei keturias [131]. Nemiga gali veikti ir kaip provokuojantis, ir kaip tęstinumo faktorius [120]. Longitudinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad miego sutrikimai gali padėti numatyti lėtinio skausmo atsiradimą ir paūmėjimą [125]. Remiantis šia literatūra, buvo padaryta išvada, kad miego sutrikimai padeda numatyti lėtinį skausmą labiau, nei lėtinis skausmas padeda numatyti miego sutrikimus [125]. Galiausiai, žmonės, patiriantys lėtinį skausmą, yra linkę spontaniškai užsiimti didesniu fizinės veiklos krūviu po geresnės nakties miego [126]. Iš to galima daryti išvadą, kad nakties miego pagerinimas yra tiesiausias kelias paskatinti didesnę pacientų, kenčiančių lėtinį skausmą, fizinį aktyvumą dienos metu [126]. Esant lėtiniam skausmui, centrinio jautrumo fenomeną ir miego sutrikimus sieja artimas ryšys [127]. Yra įrodyta, kad vos viena bemiegė naktis sveikam

žmogui gali sukelti generalizuotą hiperalgeziją ir padidinti nerimą [128, 129]. Lygiai taip pat, trumpiau nei vidutiniškai trunkantis miegas sutrikdo sveiko žmogaus endogeninę nociceptinio slopinimo funkciją ir padidina spontanišką (sugeneruotą kasdienės veiklos) skausmą [130]. Šie duomenys rodo, kad miego sutrikimai gali ne tik užtęsti padidėjusio centrinės nervų sistemos jaudrumo būseną žmonėms, patiriantiems lėtinį skausmą, bet ir atlikti etiologinio faktoriaus vaidmenį [127]. Taip savo ruožtu gali atsirasti užburtas ratas: prastas kokybės miegas sumažina skausmo slenksčius [121, 130], šie tuomet prisideda prie hiperalgezijos [130], o šią seką padažnėjusi nemiga ir/ar jos sunkumas [121]. Ryšys tarp centrinio jautrumo fenomeno ir nemigos yra pabrėžiamas ir įvairių mokslinių darbų rezultatų – Campbell ir bendraautorių atlikto tyrimo metu paaiškėjo, kad pacientai, kuriems yra diagnozuotas tiek kelio osteoartritas, tiek nemiga pademonstravo aukščiausio laipsnio centrinę sensitizaciją iš visų 4 grupių [132]. Taip pat buvo pastebėta, kad pacientai sergantys osteoartritu, besiskundžiantys suprastėjusia miego kokybe bei pasižymintys didesniu skausmo katastrofizavimu, demonstruoja didesnius centrinės sensitizacijos lygius. Panašiai, kitame didesnės apimties tyrime, kuriame dalyvavo 961 lėtinį skausmą patiriantis pacientas, pasitelkus kiekybinį jutimų tyrimą buvo rastas reikšmingas ryšys tarp su skausmu susijusių miego trikdžių ir hiperjautrumo skausmui [133]. Tyrimo autoriai padarė išvadą, kad miego kokybės gerinimas gali būti svarbus faktorius mažinant hiperjautrumą ir padėti kovoje su skausmu. Vieno iš metodų – kognityvinės ir elgesio terapijos – efektyvumas gydant nemigą buvo apžvelgtas 2018 m. tyrime, kuriame dalyvavo 126 fibromialgija sergantys pacientai [134]. Buvo sudarytos trys grupės: 1) įprasto fibromialgijos gydymo; 2) kognityvinės ir elgesio terapijos skausmui; 3) kognityvinės ir elgesio terapijos nemigai ir skausmui. Iš visų grupių, tik pastarojoje buvo užfiksuotas reikšmingas poveikis keliems miego rodikliams – subjektyvios miego kokybės pagerėjimas, sutrumpėjęs užmigimo laikas, didesnis miego efektyvumas bei mažesnis migdomųjų poreikis. Taip pat, pakartotinio tyrimo metu kognityvinės ir elgesio terapijos nemigai ir skausmui grupėje buvo užfiksuotas mažesnis skausmo intensyvumas, o kognityvinės ir elgesio terapijos skausmui grupėje – mažesnis skausmo katastrofizavimas [134]. Panašūs rezultatai buvo gauti ir kitame skirtingas kognityvinės ir elgesio terapijas lyginančiame tyrime [135]. Gauti duomenys atskleidė, kad nors tiek kognityvinė ir elgesio terapija nemigai, tiek kognityvinė ir elgesio terapija skausmui padeda sutrumpinti prabudimo nakties metu trukmę, padidinti miego efektyvumą, pagerinti

miego kokybę bei sumažinti skausmą, didesnę poveikį pademonstravo kognityvinės ir elgesio terapijos nemigai grupė, o joje užfiksuotas skausmo sumažėjimas po 6 mėnesių pakartotinio tyrimo buvo didesnis [135]. Taigi, kognityvinė ir elgesio terapija tinka ne tik su centrinio jautrumo fenomenu ir lėtiniu skausmo susijusios nemigos gydymui, bet gali padėti sumažinti ir patį skausmą.

2021 m. publikuotame tyrime buvo apžvelgtas kitas būdas miego kokybei pagerinti, kuriame dalyviai buvo padalinti į kineziterapijos vandenyje ir kontrolinę grupes [136]. Iš gautų duomenų buvo padaryta išvada, kad intervencinei grupei priklausančių pacientų su lėtiniu skausmu bendra gryno miego trukmė reikšmingai padidėjo, jie pademonstravo didesnę miego efektyvumą ir mažesnę skausmą nei kontrolinė grupė [136]. Viklundo ir bendraautorių atliktame tyrime 299 dalyviai buvo į fizinių pratimų, priėmimo ir įsipareigojimo terapija pagrįsta streso valdymo bei kontrolinę grupes [137]. Rezultatų analizė atskleidė, kad fiziniai pratimai turėjo reikšmingesnę teigiamą poveikį nemigai palyginus su kontroline grupe, kuris, pakartotinai atlikto tyrimo duomenimis, išliko ir po 12 mėnesių [137]. Labai panašius rezultatus užfiksavo Vilsonas su bendraautoriais, kurie ištyrė tarpdisciplininės lėtinio skausmo reabilitacijos programos poveikį nemigos simptomų mažinimui [138]. Nors šiuo atveju po kombinuotos skausmo edukacijos, fizinių pratimų bei grupinės psichoterapijos intervencijos praėjus ilgesniam laikui nebuvo atliktas pakartotinis tyrimas, pirminiai rezultatai atskleidė, kad didžiajai daliai tiriamųjų reabilitacijos programa turėjo teigiamą poveikį ir sėkmingai sumažino nemigos rodiklius [138]. Kitokį tyrimą atliko Akodu ir bendraautoris, kurio metu lėtiniu nespecifiniu nugaros skausmu ir nemiga besiskundžiantiems pacientams buvo skirta stabilizacinių pratimų programa [139]. Po 8 savaites trukusios programos buvo užfiksuotas ne tik statistiškai reikšmingas poveikis miego sutrikimams ir tiriamųjų psichologinei būsenai (depresiskumui ir nerimui) bet ir didelis efektyvumas mažinant su negalia susijusį skausmą. Šiek tiek anksčiau atlikto tyrimo, kurio dalyviai taip pat skundėsi lėtiniu apatinės nugaros dalies skausmu buvo palygintas įprastos kineziterapijos, vaikščiojimo programos bei užsiėmimų, fizinius pratimus atliekant su priežiūra, poveikis miego sutrikimams [140]. Rezultatai atskleidė nedidelį, tačiau teigiamą poveikį miego rodikliams, o statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių užfiksuota nebuvo. Dar vieno Akodu ir bendraautorių atlikto tyrimo tikslas buvo ištirti kaklo stabilizavimo ir Pilateso pratimų poveikį skausmui, miego sutrikimams, kaklo negaliai ir kineziofobijai [141]. Tyrimo dalyviai – pacientai, patiriantys

lėtinį nespecifinį kaklo skausmą – buvo atsitiktinai padalinti į tris grupes; kaklo stabilizavimo pratimų, pilateso arba kaklo dinaminių izometrinių pratimų. Gauti duomenys atskleidė, kad tiek kaklo stabilizacinių pratimų, tiek pilateso grupėse buvo užfiksuotas statistiškai reikšmingas miego kokybės pagerėjimas. Taip pat, tiek kaklo stabilizacinių pratimų, tiek pilateso grupėje buvo aptiktas statistiškai reikšmingas poveikis negaliai ir kineziofobijai. Galiausiai, abejos grupės pademonstravo reikšmingą poveikį skausmui, o kaklo stabilizavimo pratimai čia buvo pranašesni. Taigi siekiant pagerinti pacientų, patiriančių centrinio jautrumo fenomeno simptomus ir lėtinį skausmą, miego kokybę, yra tikslinga taikyti kineziterapiją vandenyje, Pilateso ir stabilizacinius pratimus.

3.3.4. Atsipalaidavimo technikos

Relaksacija yra vienas iš nefarmakologinio gydymo pavyzdžių, kuris vis dažniau priimamas kaip intervencija, skirta skausmo mažinimui ir įveikimui [142]. Atsipalaidavimo būseną dažnai apima psichologinės ir kūno gerovės bei ramybės jausmą [143]. Atsipalaidavimo technikų tikslas – sumažinti simpatinės nervų sistemos aktyvumą, sukeliant stresui priešingą reakciją – atsipalaidavimą. Atsipalaidavimo technikų praktikavimas yra siejamas su sumažėjusiu kraujospūdžiu, deguonies suvartojimu, kvėpavimo ir širdies susitraukimų dažniu bei raumenų įtampa [143]. Atsipalaidavimo technikos taip pat turi ir keletą aptinkamų fiziologinių efektų, pavyzdžiui, uždegiminių procesų slopinimas ir kortizolio lygio mažinimas [144,145]. Taip pat, relaksacija padeda įveikti stresą ir mažina nerimą [146]. Atsipalaidavimo technikos yra laikomos vienu iš labiausiai prieinamų ir ekonomiškiausių lėtinio skausmo gydymo būdų. Be to, nėra žinomo šalutinio poveikio [147]. Pavyzdžiui, atsitiktinių imčių tyrime, kuriame dalyvavo 169 pacientai, patiriantys lėtinį įtampos tipo galvos skausmą, buvo aptiktas teigiamas progresuojančios raumenų relaksacijos ir gilaus kvėpavimo pratimų poveikis [148]. Po 12 savaičių trukusios intervencijos buvo padaryta išvada, kad šios relaksacijos technikos padeda sumažinti skausmo intensyvumą, negalią bei pagerina miego kokybę. Šie rezultatai sutampa su Kesik ir bendraautorių atlikto tyrimo rezultatais, kuriame buvo palyginta progresuojanti raumenų relaksacija ir Bensono relaksacijos metodika [149]. Abi intervencinės grupės pademonstravo statistiškai reikšmingą skausmo, nuovargio bei kineziofobijos laipsnio sumažėjimą palyginus su kontroline grupe,

tačiau progresuojanti raumenų relaksacija buvo pranašesnė nei Bensonso metodika. Dar viename moksliniame darbe buvo tiriamas progresuojančios raumenų relaksacijos ir aerobinių pratimų poveikis migrenai [150]. Rezultatai atskleidė, kad aerobiniai pratimai atliekami kartu su progresuojančia raumenų relaksacija turi teigiamą poveikį migrenai ir statistiškai reikšmingai sumažino negalią bei centrinės sensitizacijos simptomus. Yoo ir bendraautorių atliktame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime buvo stebimas progresuojančios raumenų relaksacijos poveikis pacientams sergant fibromialgija [178]. Iš gautų duomenų buvo padaryta išvada, kad progresuojanti raumenų relaksacija yra perspektyvi reabilitacinė terapija ir padėjo reikšmingai sumažinti nuovargį ir skausmą intervencinę grupę palyginus su kontroline. Panašiai, 2018 m. atliktame tyrime buvo siekama išsiaiškinti ar progresuojanti raumenų relaksacija gali padėti sužmažinti lėtinį nespecifinį apatinės nugaros dalies skausmą [180]. Surinkti duomenys patvirtino savarankiškos relaksacinės intervencijos veiksmingumą ir priimtinumą mažinant lėtinį nespecifinį apatinės nugaros dalies skausmą. Dar viename tyrime buvo tikrinamas vieno progresuojančios raumenų relaksacijos poveikis centrinio skausmo moduliacijai esant lėtinei botago kirčio traumai ir fibromialgijai [181]. Iš gautų rezultatų buvo padaryta išvada, kad vienas progresuojančios raumenų relaksacijos užsiėmimas, gali turėti neigiamą ūminį efektą skausmo moduliacijai pacientams su fibromialgija. Tuo tarpu laikiną sumavimą relaksacijos taikymas sumažino tiek lėtinę botago kirčio traumą patyrusių pacientų, tiek sveikų tyrimo dalyvių grupėje. Kitame tyrime progresuojančios relaksacijos meditacija buvo palyginta su dėmesingu įsisąmonimu paremta meditacija, kurios sudaro du labiausiai paplitusius meditacijos tipus [151]. Dėmesingo įsisąmoninimo meditacijai skiriama vis daugiau dėmesio dėl jos suderinamumo su daugiadisciplininėmis gydymo programomis, skirtomis padėti pacientams susidoroti su lėtiniu skausmu [152]. Šio tyrimo rezultatai atskleidė, kad tiek progresuojančios relaksacijos meditacija, tiek dėmesingo įsisąmonimo meditacija reikšmingai sumažina vidutinį kasdienį skausmą, tačiau didesnę poveikį turėjo dėmesingo įsisąmonimo meditacija [151]. Šie rezultatai sutampa su ankstesnių tyrimų rezultatais [153,154] ir patvirtina, kad dėmesingo įsisąmonimo meditacija pagerina kliniškai svarbius pažinimo ir sveikatos rodiklius bei sumažina lėtinį skausmą. Anvaras ir bendraautorių atliktame tyrime buvo palygintas kitos atsipalaidavimo technikos – kvėpavimo – įtraukimo į kineziterapijos programą efektyvumas su įprasta kineziterapija, esant lėtiniam nespecifiniam kaklo skausmui [155]. Surinkti duomenys pademonstravo kliniškai reikšmingą skausmo

sumažėjimą tiek intervencinėje, tiek kontrolinėje grupėse, tačiau pranašesnis buvo kombinuotas relaksacinių kvėpavimo pratimų ir kineziterapijos metodas. Iš pastarųjų išsiskiriantį tyrimą atliko Pachas su bendraautoriais, kurio tikslas buvo įvertinti mobiliąja programėle paremtų atsipalaidavimo technikų, įskaitant garsinę autogeninę treniruotę, dėmesingo įsisavinimo meditaciją bei relaksaciją panaudojant vaizdinius, efektyvumą mažinant lėtinį kaklo skausmą [156]. Įdomu tai, kad iš 2015 m. atliktos sisteminės apžvalgos metu [157] identifikuotų 606 mobiliųjų programėlių skirtų dėmesingam įsisąmonimui tik 3,8 % (23/606) iš jų siūlė dėmesingo įsisąmoninimo pratimus ir tik viena [158] buvo patikrinta atsitiktinių imčių kontroliuojamu tyrimu. Nors 60% intervencinei grupei priklausančių dalyvių teigė jaučiantys, kad kaklo skausmas sumažėjo palyginus su 30% kontrolinės grupės dalyvių, surinkti duomenys atskleidė, kad papildomos, programėle pagrįstos, relaksacinės technikos nėra efektyvesnės nei vien tik įprasta priežiūra mažinant lėtinį kaklo skausmą. Panašiai, Šariat ir bendraautorių atliktame tyrime dalyviai su lėtiniu nugaros skausmu buvo atsitiktinai padalinti į keturias grupes; pirmajai buvo priskirti fiziniai pratimai, antrajai – relaksacinė terapija, trečiajai – fiziniai pratimai ir relaksacinė terapija, o kontrolinei grupei jokia intervencija nebuvo taikyta [179]. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad skausmo intensyvumas sumažėjo visose intervencinėse grupėse ir išliko po 3 mėnesių atlikto pakartotinio tyrimo metu. Apžvelgti tyrimai rodo, kad aktyvus įvairių relaksacinių technikų, įskaitant progresuojančią raumenų relaksaciją, relaksacinius kvėpavimo pratimus, dėmesingą įsisąmoninimą ir meditaciją, taikymas turi teigiamą poveikį mažinant lėtinį skausmą.

3.3.5. Masažo technikos

Nors sergant lėtinio skausmo ligomis ir esant centrinio jautrumo fenomenui, pavyzdžiui fibromialgija, masažo terapija gali sukelti ypač didelį skausmą, tačiau nepaisant to, daugelis pacientų vis tiek teikia jai pirmenybę dėl galimos ilgalaikės naudos [195]. Anot Robertso, kad masažas būtų efektyvus ir nesukeltų didelio skausmo, jo metu turėtų būti išlaikomas vidutinis intensyvumas [196]. 2018 m. atliktame tyrime, buvo nagrinėjamas 3 mėnesių terapinio masažo programos, skirtos fibromialgija sergantiems pacientams, poveikis kortizolio koncentracijai, subjektyviai suvokiamo streso rodikliams, skausmo intensyvumui bei gyvenimo kokybei [198]. Iš gautų duomenų buvo padaryta išvada, kad terapinio masažo

programa turėjo reikšmingą poveikį pagerinant sergančių fibromialgija pacientų gyvenimo kokybę bei mažinant skausmą ir streso lygius. Celenai ir bendraautorių atliktame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime buvo palygintas jungiamojo audinio masažo kartu su fiziniais pratimais efektyvumas prieš fizinius pratimus atskirai [199]. Nors tiek fizinių pratimų ($P < 0.05$), tiek kombinuotos programos grupėje ($P < 0.05$) buvo užfiksuotas skausmo ir nuovargio sumažėjimas bei geresni gyvenimo kokybės rodikliai, rezultatų skirtumas tarp abiejų grupių leido padaryti išvadą, kad jungiamojo audinio masažo įtraukimas į programą turi didesnę naudą fibromialgija sergantiems pacientams nei atskirai atliekami fiziniai pratimai. Dar vienos masažo technikos – refleksologijos – efektyvumas mažinant fibromialgijos simptomus buvo ištirtas Korhano ir bendraautorių atliktame tyrime [200]. Gauti duomenys atskleidė, kad 6 savaitių trukmės refleksologijos terapija padeda statistiškai reikšmingai sumažinti skausmą ($P < 0.05$). Anot Li ir bendraautorių atliktos sisteminės apžvalgos rezultatų, masažo terapija, trunkanti ≥ 5 savaites turi tiesioginį teigiamą poveikį mažinant skausmą, nerimą ir depresiskumą sergant fibromialgija [197]. Apibendrinant galima teigti, kad įvairios masažo technikos padeda sumažinti skausmą ir gali būti kombinuojamos su fiziniais pratimais.

3.3.6. Skirtingo tipo fiziniai pratimai

Vienas iš neakivaizdžių fizinės veiklos privalumų yra sumažėjęs jautrumas skausmui. Tai vadinama fizinių pratimų sukelta hipoalgezija, kuri, manoma, yra endogeninių skausmo slopinimo procesų rezultatas [245]. Tačiau tyrimuose buvo pastebėta, kad esant įvairioms lėtinio skausmo būklėms, pavyzdžiui fibromialgijai, šie skausmo slopinimo procesai yra sutrikę ir lemia sumažėjusius skausmo slenksčius [246, 247]. Siekiant atkurti sutrikusią hipoalgezinę funkciją mokslininkai nagrinėja įvairių pratimų poveikį, esant su centrinio jautrumo fenomenu susijusioms lėtinėms būklėms, vienas tokių pavyzdžių - Alsouhibani su kolega atliktas tyrimas, kurio metu buvo fibromialgija sergantiems pacientams buvo taikomi izometriniai pratimai [212]. Rezultatai atskleidė, kad žemo intensyvumo izometrinio susitraukimo užlaikymas sėkmingai aktyvavo hipoalgezinę funkciją ir padidino spaudimo sukulto skausmo slenksčius ($P < 0.01$). Priešingai, hipoalgezinės funkcijos atkurti nepavyko 15 savaitių pasipriešinimo pratimų programa, kurią Liofgren su kolegomis taikė fibromialgija sergantiems pacientams, nagrinėjant poveikį skausmo moduliacijai [211]. Iš gautų duomenų

buvo padaryta išvada, kad pasipriešinimo pratimų programa statistškai reikšmingai sumažino fibromialgija sergančių pacientų skausmą ($p = 0.001$) ir depresiškumą ($p = 0.01$), tačiau priešingai sudarytai hipotezei, nepadidino spaudimo sukulto skausmo slenksčių ir nepaveikė sutrikusios hipoalgezinės funkcijos. 2020 m. atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 32 fibromialgija sergančios moterys, buvo rastas teigiamas žemo intensyvumo treniruočių poveikis [210]. Rezultatai atskleidė, kad 8 savaičių ištvermės ir koordinacijos programa reikšmingai pagerino subjektyviai suvokiamo skausmo ir gyvenimo kokybės rodiklius bei reikšmingai sumažino skausmo katastrofizavimą, nerimą, streso bei depresiškumo rodiklius ($p < 0.05$) intervencinėje grupėje. Tuo tarpu kontrolinėje grupėje nei vienas iš šių rodiklių nepagerėjo, o spaudimo sukulto skausmo slenkstis dar labiau sumažėjo ($p < 0.05$). Berardi ir bendraautorių atliktame tyrime buvo nagrinėjamas izometrinių ir koncentrinų pasipriešinimo pratimų poveikis skausmui, sergant fibromialgija [213]. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad tiek izometriniai, tiek koncentriniai pasipriešinimo pratimai padidino skausmą, tačiau jis buvo lokalus ir užfiksuojamas tik treniruojamose rankoje. Palyginus grupes tarpusavyje didesnę skausmą sukėlė koncentriniai pratimai. Kita vertus, ir izometriniai, ir koncentriniai pratimai lėmė didesnę spaudimo sukulto skausmo slenkstį treniruojamose rankoje. Ribeiro ir kolegų atliktame tyrime buvo palygintas skirtingų pasipriešinimo pratimų modelių poveikis fibromialgijos ir centrinio jautrumo fenomeno sukeliama lėtiniam skausmui [214]. Pacientai buvo padalinti į keturias grupes ir pagal tai atliko atitinkamą pasipriešinimo pratimų programą, kur atliekamų pratimų intensyvumas buvo arba nustatytas specialistų, arba jį buvo leista pasirinkti pačiam pacientui. Skausmo balo įvertis pagal VAS visose grupėse padidėjo iškart po intervencijos ($p < 0.0001$) ir mažėjo praėjus 48, 72, 96 valandoms ($p < 0.0001$), tačiau liko pakilęs palyginus su tyrimo pradžioje atliktais vertinimais. Kolak ir bendraautorių atliktame tyrime buvo palygintas skirtingų pratimų poveikis fibromialgija sergančių pacientų depresiškumo simptomams, gyvenimo kokybei bei patiriamam skausmui [215]. 41 tyrime dalyvavusi moteris buvo priskirta vienai iš trijų grupių: su priežiūra atliekamų aerobinių ir tempimo pratimų, su priežiūra atliekamų pasipriešinimo ir tempimo pratimų, o trečioji grupė savarankiškai atliko tempimo pratimus namuose. 12 savaičių trukusi intervencija visose grupėse pademonstravo teigiamą poveikį, tačiau statistškai reikšmingas skirtumas tarp grupių buvo užfiksuotas tik skausmo įvertinime pagal VAS, kuris buvo reikšmingai mažesnis grupėse atlikusiose kombinuotus tempimo ir aerobinius arba pasipriešinimo pratimus ($p < 0.001$).

Pastarosios tarpusavyje reikšmingai nesiskyrė. 2020 m. publikuoto atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu buvo tiriamas tempimo pratimų įtraukimas į vidutinio intensyvumo aerobinių pratimų programą [216]. Gauti rezultatai atskleidė, kad tiek po 4, tiek po 12 savaičių, vidutinio intensyvumo aerobinių ir tempimo pratimų grupėje buvo pastebėtas statistškai reikšmingas miego kokybės pagerėjimas ($P < 0.001$) bei skausmo sumažėjimas ($P < 0.001$) palyginus su kontroline grupe. 2022 m. Čen su kolegomis publikavo metaanalizę, kurioje palygino skirtingų pratimų (aerobinių, pasipriešinimo ir aerobinių kartu su pasipriešinimo) programų efektyvumą mažinant fibromialgijos ir centrinio jautrumo fenomeno simptomus [217]. Surinkti duomenys parodė, kad tiek aerobiniai, tiek pasipriešinimo, tiek aerobiniai kartu su pasipriešinimo pratimais padeda statistškai reikšmingai pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Tuo tarpu tik vidutinio intensyvumo aerobinių ir pasipriešinimo pratimų programa, trunkanti trumpiau nei 24 savaites statistškai reikšmingai sumažino skausmą. Taigi, sergant fibromialgija ir siekiant sumažinti centrinio jautrumo fenomeno simptomus, tikslinga kombinuoti aerobinius, pasipriešinimo ir tempimo pratimus bei išlaikyti vidutinį intensyvumą.

Panašaus tipo pratimai centrinio jautrumo fenomeno simptomams mažinti yra taikomi ir esant lėtiniam kaklo skausmui. Pavyzdžiui, Ikmanis ir bendraautorių atliktame tyrime buvo nagrinėjamas submaksimalaus intensyvumo aerobinės treniruotės efektyvumas, esant lėtiniam kaklo skausmui po botago kirčio traumos [231]. Nors vyrų pogrupyje iškart po intervencijos buvo užfiksuotas statistškai reikšmingas skausmo intensyvumo sumažėjimas ($P = 0.007$), po 24 valandų poveikio nebeliko ($P > 0.05$). Tik moterų pogrupyje po intervencijos buvo užfiksuotas reikšmingas laikinio sumavimo sumažėjimas ($P = 0.020$). Spaudimo sukulto skausmo ir skausmo tolerancijos slenksčiams bei skausmo slopinimui submaksimalaus intensyvumo aerobinė treniruotė reikšmingo poveikio neturėjo nei viename pogrupyje ($P > 0.05$). Heredia-Rizo ir bendraautorių atliktame tyrime buvo analizuojamas ekscentrinų pratimų poveikis centrinio jautrumo fenomeno simptomams, esant lėtiniam kaklo skausmui [230]. Po penkias savaites trukusios intervencijos tyrimo rezultatai parodė, kad ekscentrinų pratimų kompleksas reikšmingai sumažino kaklo/peties skausmo intensyvumą ir negalią ($P < 0.05$), o poveikis išliko reikšmingu ir trečio bei šešto mėnesių atliktų pakartotinių tyrimų metu ($P = 0.002$). Be to, po intervencijos buvo užfiksuotas reikšmingas spaudimo sukulto skausmo ($P < 0.001$) ir skausmo tolerancijos ($P = 0.004$) slenksčių padidėjimas. 2016 m. tyrime buvo palygintas 3 mėnesių specifiskai kaklui skirtų pratimų programos efektyvumas su kontroline

grupe, kuri gydymo laukė eilėje [233]. Surinkti duomenys parodė, intervencinei grupei skirti pratimai reikšmingai sumažino kaklo negalią ir skausmą bei pagerino su sveikata susijusios gyvenimo kokybės rodiklius ($P < 0.01$). Laikui bėgant visi rodikliai intervencinėje grupėje reikšmingai pagerėjo ($P < 0.0001$), o jokio gydymo negavusioje kontrolinėje grupėje – reikšmingai pablogėjo ($P = 0.002–0.0002$). Kitame atsitiktinių imčių tyrime buvo nagrinėjamas elgsenos terapijos įtraukimas į specifiskai kaklui skirtų pasipriešinimo pratimų programą [234]. Dalyviai, patiriantys lėtinį kaklo skausmą po botago kirčio traumos, buvo padalinti į tris grupes: kaklo pratimų, kaklo pratimų kartu su elgsenos terapija ir nustatyto fizinio aktyvumo. Rezultatai atskleidė, kad per pirmuosius tris mėnesius, elgsenos terapijos taikymas kartu su kaklo pratimų programa sumažino bendrą skausmo sukeltą negalią 28% ($P < 0.001$) ir šis poveikis buvo ilgalaikis (6, 12 ir 24 mėnesius $P < 0.01$) palyginus su atskirai atliekamais kaklo pratimais ($P > 0.42$) bei palaikant nustatytą fizinį aktyvumą ($P > 0.43$). Ir kaklo pratimų grupėje ($P < 0.01$) ir elgsenos terapijos kartu su kaklo pratimais ($P < 0.01$) grupėse reikšmingai sumažėjo skausmo katastrofizavimas, tačiau tik pastarojoje sumažėjimas išliko 24 mėnesius ($P < 0.01$). Tuo tarpu fizinio aktyvumo grupėje joks pokytis nebuvo užfiksuotas ($P > 0.82$). Nuo tyrimo pradžios iki 12 mėnesio buvo užfiksuotas reikšmingai mažesnis kineziofobijos lygis ($P < 0.01$), o nuo intervencijos iki 12 bei 24 mėnesių nerimo rodikliai sumažėjo ($P > 0.02$), tik atskirai kaklo pratimus atlikusioje grupėje. Ludvigson su kolegomis atlikto identiško formato tyrimo rezultatai parodė, kad tiek kartu su elgsenos terapija, tiek atskirai atliekami kaklo pratimai sumažino kaklo negalią bei padidino funkcionalumą reikšmingiau ($p < 0.01$) nei palaikomo nustatyto fizinio aktyvumo grupei priklausę pacientai praėjus 12 mėnesių po intervencijos [235]. Be to, praėjus 12 mėnesių po intervencijos, abiem kaklo pratimų grupėms priklausantys dalyviai teigė patiriantys 50% mažesnę skausmą ($p \leq 0.02$), tačiau 24 mėnesių poveikis buvo nebereikšmingas ($p \geq 0.11$). 2017 m. sisteminėje apžvalgoje buvo nagrinėjamas ilgalaikis pratimų poveikis skausmui ir negaliai, esant lėtiniam kaklo skausmui po botago kirčio traumos [238]. Rezultatai atskleidė, kad tiek atskirai, tiek kartu su konsultacijomis taikomos visapusiškos pratimų intervencijos ilgalaikėje perspektyvoje nėra efektyvesnės nei konsultacijos suteikimas atskirai. Apibendrinant galima teigti, kad padidėjusio centrinės nervų sistemos jautrumo simptomams mažinti, esant lėtiniam kaklo skausmui, geriausiai tinka ekscentriniai pasipriešinimo pratimai bei elgsenos terapijos įtraukimas.

3.3.7. Manualinė terapija

Dar vienas nefarmakologinis centrinio jautrumo fenomeno simptomų gydymo būdas yra manualinė terapija. Viena iš priežasčių, keliančių tyrėjų susidomėjimą manualinės terapijos taikymu, yra jos poveikis kylantiems nociceptiniams laidams, kurie galimai yra susiję su centrinės nervų sistemos sensitizacija, taip mechaninių ir neurofiziologinių mechanizmų dėka sumažinant skausmą [201]. Manualinės terapijos efektyvumą tiriančioje literatūroje, rezultatai stipriai varijuoja, pavyzdžiui, 2020 m. atliktoje sisteminėje apžvalgoje išvados apie manualinės terapijos naudą mažinant skausmą ir gerinant sergančiųjų gyvenimo kokybę pateikti nepavyko dėl labai žemo ir vidutinio patikimumo tyrimu [202]. Kitas įdomus pavyzdys yra Juan ir bendraautorių 2015 m. atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė [203]. Joje autoriai pateikė vidutinio patikimumo įrodymų, kad miofascialinis atpalaidavimas padeda sumažinti skausmą sergant fibromialgija, tačiau anot naujesnės, jau 2018 m. atliktos sisteminės apžvalgos, dviejų tyrimų rezultatai, kuriais ši 2015 m. metaanalizės išvada buvo paremta, iš tikrųjų nepasiekė ribos, kuri atspindėtų minimalų kliniškai svarbų skirtumą ir leistų priėti tokią išvadą [204]. Dar vienoje sisteminėje apžvalgoje buvo tiriamas miofascialinės terapijos ir limfos drenažo efektyvumas mažinant fibromialgijos simptomus. Autoriams išanalizavus duomenis buvo padaryta išvada, kad abi intervencinės technikos yra tinkamos sergant fibromialgija ir padeda sumažinti skausmą bei pagerina gyvenimo kokybės rodiklius [205]. Teigiamas poveikis fibromialgijos simptomų mažinimui taip pat buvo rastas ir 2021 m. sisteminėje apžvalgoje, nagrinėjusioje miofascialinį atpalaidavimą [206]. Surinkti duomenys pademonstravo vidutinio patikimumo įrodymus, kad tiek pritaikytas specialisto, tiek savarankiškai taikomas miofascialinis atpalaidavimas reikšmingai sumažina skausmą bei pagerina miego ir gyvenimo kokybės rodiklius palyginus su apgaulingo gydymo (angl. sham treatment) ir jokio gydymo negavusiomis grupėmis. Nepaisant to, apžvalgos autoriai pabrėžia naujų, aukštos kokybės atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, kurie leistų pateikti apibendrintą išvadą, poreikį. Vienas tokių pavyzdžių galėtų būti 2023 m. publikuotas tyrimas, kuriame buvo nagrinėjamas stuburo manipuliacijų, kaip papildomos intervencijos prieš farmakologinio fibromialgijos gydymo, efektyvumas [207]. Rezultatai atskleidė, kad priešingai nei po pirmo mėnesio, trečiąjį mėnesį stuburo manipuliacijų grupėje pacientų patiriamas skausmas reikšmingai sumažėjo palyginus su kontroline bei apgaulingos

manipuliacijos grupėmis. Apibendrinant galima teigti, kad manualinė terapija yra perspektyvus centrinio jautrumo fenomeno simptomu, sergant fibromialgija, metodas ir gali turėti ilgalaikį poveikį, tačiau šiuo metu trūksta aukštos kokybės tyrimų.

Aukštos kokybės tyrimų trūkumas pastebimas ir 2019 m. atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje, kurioje buvo nagrinėjamas manipuliacijos ir mobilizacijos efektyvumas, esant lėtiniam nespecifiniam kaklo skausmui [248]. Pateikti įrodymai, kad manipuliacija ir mobilizacija gali sumažinti skausmą ir padidinti funkcionalumą, palyginus su kitomis intervencijomis, buvo žemo ir vidutinio patikimumo. Fernandezo-Karnero ir bendraautorių atliktame atsitiktinių imčių tyrime buvo siekama nustatyti nervo mobilizacijos poveikį sąlyginei skausmo moduliacijai [249]. Rezultatai atskleidė, kad intervencinėje grupėje statistiškai reikšmingai pagerėjo sąlyginė skausmo moduliacija ($P = 0.002$), tačiau nervo mobilizacija nebuvo efektyvesnė už kontrolinei grupei taikytą apgaulingą gydymą, mažinant skausmo intensyvumą. Hidalgo ir bendraautorių atliktoje sisteminėje apžvalgoje buvo nagrinėjamas manualinės terapijos ir fizinių pratimų efektyvumas [251]. Iš surinktų duomenų buvo padaryta išvada, kad manualinės terapijos ir fizinių pratimų kombinacija yra efektyvesnis skausmo ir negalios mažinimo metodas nei bet kuri iš intervencijų atskirai. Taigi, esant lėtiniam kaklo skausmui ir siekiant didžiausio poveikio mažinant centrinio jautrumo fenomeno simptomus, manualine terapija reikėtų derinti kartu su fiziniais pratimais.

4. LITERATŪROS APŽVALGOS APIBENDRINIMAS

Nors centrinio jautrumo fenomenas pirmą kartą buvo aprašytas prieš beveik keturis dešimtmečius [1], o suvokimas apie lėtinio skausmo ir centrinio jautrumo fenomeno sąveiką stipriai išaugo, su klinikiu šių žinių pritaikymu susiję iššūkiai išlieka iki pat šios dienos. Išsiaiškinome, kad centrinio jautrumo fenomeną sąlygoja sudėtingų mechanizmų derinys, todėl diagnozės neužtenka suprasti kaip vien tik „padidėjusio nociceptinių neuronų jautrumo centrinėje nervų sistemoje palyginus su įprastu arba subslenkstiniu aferentiniu dirgikliu“ [222], ir indikuoja biopsichosocialinio požiūrio poreikį. Suvokiant centrinio jautrumo fenomeno ir jo santykio su lėtiniu skausmu kompleksiskumą, neužtenka vertinti vien tik skausmo parametrų – reikia atsižvelgti į skausmą sąlygojančius faktorius, tokius kaip stresas, miego sutrikimai ir koreliuojantis fizinis neaktyvumas [126], kineziofobiją ir svarbiausia paties paciento požiūrį į skausmą, kuris veda prie pirmojo iš iššūkių. Esant lėtinio skausmo būklėms ir centrinės nervų sistemos hiperjautrumui, pirma kineziterapeuto užduotis turi būti skausmo rekonceptualizavimas, kertinis skausmo neurofiziologijos edukacijos akmuo, kuriuo siekiama, kad pacientai patiriamą skausmą suvoktų kitaip. Tai nereiškia, kad skausmas staiga dings, tačiau pakeitus požiūrį, skausmas bus suvokiamas kaip dalis centrinės nervų sistemos hiperjautrumo, o ne audinių pažeidimo ir laikui bėgant sumažės. Šiuo atveju, Louv ir bendraautorių atliktoje sisteminėje apžvalgoje, kurioje buvo nagrinėjamas skausmo neurofiziologijos edukacijos efektyvumas esant įvairioms lėtinio skausmo būklėms, yra akcentuojamas mokymo derinimas su kitais kineziterapijos metodais [262]. Iš penkių atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, kurie buvo įtraukti į šia apžvalgą ir nagrinėjo atskirai taikomos skausmo neurofiziologijos edukacijos efektyvumą, nei viename nepavyko sumažinti skausmo. Nors apžvelgtose kombinuotose intervencijose buvo pripažįstamas teigiamas skausmo neurofiziologijos edukacijos, poveikis mažinant centrinio jautrumo fenomeno simptomus, tačiau tyrimuose trūksta ilgalaikio poveikio vertinimo. Tai veda prie kito su centrinio jautrumo fenomenu gydymu susijusio iššūkio. Du pagrindiniai trūkumai, siejantys didžiąją dalį apžvelgtų intervencijų buvo arba ilgalaikio poveikio nebuvimas, arba žemas rezultatų patikimumas. Vienas pavyzdžių – atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame buvo nagrinėjamas kaklui skirtų pratimų poveikis mažinant centrinio jautrumo fenomeno požymius, esant lėtiniam skausmui po botago kirčio traumos įtraukiant elgesnos

terapiją ir pratimus atliekant atskirai [234]. Nors buvo užfiksuotas ilgalaikis, 24 mėnesių, kaklo negalios sumažėjimui, prieš intervenciją tiriamieji pasižymėjo beveik dvigubai žemesniais kaklo negalios indekso rodikliais, nei būdinga šiai būklei, o daugiau nei 50% tiriamųjų dirbo pilnu etatu, kas nurodo gana didelį adaptyvumo procentą. Paskutinysis iššūkis, su kuriuo buvo susidurta apžvelgtuose tyrimuose, buvo specifiskai centrinio jautrumo diagnostikai skirtų centrinio jautrumo fenomeno ir kiekybinio jutimų tyrimo rodiklių trūkumas. Didžiojoje dalyje intervencijų buvo stebimas kineziterapijos metodų poveikis centrinio jautrumo fenomeno simptomams, tačiau pasigedome centrinio jautrumo fenomeno inventoriaus verčių, kaip vieno iš rodiklių nustatyti kineziterapijos efektyvumui. Mūsų apžvelgtuose tyrimuose tyrėjai pabrėžė esminį skausmo neurofiziologijos edukacijos vaidmenį sudarant kineziterapijos programą. Darbo pradžioje sudaryta hipotezė, teigianti, kad skausmo fiziologijos edukacija ir kineziterapija yra efektyvesnis būdas mažinti centrinės nervų sistemos hiperjautrumą, esant lėtiniam skausmui, nei kineziterapija atskirai pasitvirtino, o apžvelgtų intervencijų rezultatai teigia, kad efektyviam centrinio jautrumo fenomeno simptomų mažinimui, esant lėtiniam skausmui, skausmo neurofiziologijos edukacija tikslinga derinti kartu su fiziniais pratimais ir/ar manualine terapija.

5. IŠVADOS

1. Centrinio jautrumo fenomeną sąlygoja pakitusi pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies reguliacinė veikla, lemianti sensorinių nervų galūnėlių sensitizaciją, hiperalgezinę potenciaciją ir jaudrinimas, galiausiai sukeliantys ilgalaikę potenciaciją bei sumažėjęs skausmą slopinančių įterptinių neuronų funkcionalumas. Esant centrinio jautrumo fenomenui ir lėtiniam skausmui tai pasireiškia alodinija, hiperalgezija, antrine hiperalgezija, laikiniu sumavimu bei sumažėjusiais spaudimo sukulto skausmo slenksčiais.
2. Centrinio jautrumo fenomenui diagnozuoti taikomas kiekybinis jutimų tyrimas ir centrinio jautrumo fenomeno inventorių su diagnozei reikalinga ≥ 40 balų verte.
3. Efektyviausias centrinio jautrumo
4. fenomeno simptomų mažinimo būdas apima skausmo neurofiziologijos edukacijos taikymą kartu su fiziniais pratimais ir/ar manualine terapija.

6. REKOMENDACIJOS

1. Remiantis šiais literatūros šaltiniais tikslinga manyti, kad centrinio jautrumo fenomeno, esant lėtiniam skausmui, diagnostikai Lietuvoje reikalinga lietuviška centrinio jautrumo fenomeno inventoriaus versija.

7. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. PMID: 32694387; PMCID: PMC7680716.
2. Yong RJ, Mullins PM, Bhattacharyya N. Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *Pain*. 2022 Feb 1;163(2):e328-e332. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002291. PMID: 33990113.
3. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38. PMID: 28919117; PMCID: PMC5605509.
4. Aguilar Ferrándiz ME, Nijs J, Gidron Y, Roussel N, Vanderstraeten R, Van Dyck D, Huysmans E, De Kooning M. Auto-Targeted Neurostimulation Is Not Superior to Placebo in Chronic Low Back Pain: A Fourfold Blind Randomized Clinical Trial. *Pain Physician*. 2016 Jul;19(5):E707-19. PMID: 27389114.
5. Nijs J, Leysen L, Vanlauwe J, Logghe T, Ickmans K, Polli A, Malfliet A, Coppieters I, Huysmans E. Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: time for change? *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Nov;20(16):1961-1970. doi: 10.1080/14656566.2019.1647166. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31355689.
6. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983 Dec 15-21;306(5944):686-8. doi: 10.1038/306686a0. PMID: 6656869.
7. IASP. I.A.f.t.S.o.P. IASP Terminology. IASP Terminology 2017. Available from: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Centralsensitization>
8. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895-926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012. PMID: 19712899; PMCID: PMC2750819.
9. Lluch Girbés E, Nijs J, Torres-Cueco R, López Cubas C. Pain treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization. *Phys Ther*. 2013 Jun;93(6):842-51. doi: 10.2522/ptj.20120253. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23392185.
10. Roussel NA, Nijs J, Meeus M, Mylius V, Fayt C, Oostendorp R. Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain: fact or myth? *Clin J Pain*. 2013 Jul;29(7):625-38. doi: 10.1097/AJP.0b013e31826f9a71. PMID: 23739534.
11. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):511-513. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001. Epub 2017 Mar 12. PMID: 28300697.
12. Meeus M, Vervisch S, De Clerck LS, Moorkens G, Hans G, Nijs J. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012

Feb;41(4):556-67. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.08.001. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22035625.

13. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895-926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012. PMID: 19712899; PMCID: PMC2750819.
14. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):353-64. doi: 10.1016/j.neuron.2007.07.016. PMID: 17678850.
15. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*. 2003 Dec;26(12):696-705. doi: 10.1016/j.tins.2003.09.017. PMID: 14624855.
16. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000 Jun 9;288(5472):1765-9. doi: 10.1126/science.288.5472.1765. PMID: 10846153.
17. Woolf CJ, Walters ET. Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitization in mammals and *Aplysia*. *Trends Neurosci*. 1991 Feb;14(2):74-8. doi: 10.1016/0166-2236(91)90024-o. PMID: 1708540.
18. Chen X, Tanner K, Levine JD. Mechanical sensitization of cutaneous C-fiber nociceptors by prostaglandin E2 in the rat. *Neurosci Lett*. 1999 May 28;267(2):105-8. doi: 10.1016/s0304-3940(99)00345-6. PMID: 10400223.
19. Guenther S, Reeh PW, Kress M. Rises in $[Ca^{2+}]_i$ mediate capsaicin- and proton-induced heat sensitization of rat primary nociceptive neurons. *Eur J Neurosci*. 1999 Sep;11(9):3143-50. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00734.x. PMID: 10510178.
20. Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):365-76. doi: 10.1016/j.neuron.2007.07.008. PMID: 17678851.
21. Pethö G, Derow A, Reeh PW. Bradykinin-induced nociceptor sensitization to heat is mediated by cyclooxygenase products in isolated rat skin. *Eur J Neurosci*. 2001 Jul;14(2):210-8. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01651.x. PMID: 11553274.
22. Riegel B, Bruenahl CA, Ahyai S, Bingel U, Fisch M, Löwe B. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men -- a systematic review. *J Psychosom Res*. 2014 Nov;77(5):333-50. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.09.012. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25300538.
23. Nicol AL, Sieberg CB, Clauw DJ, Hassett AL, Moser SE, Brummett CM. The Association Between a History of Lifetime Traumatic Events and Pain Severity, Physical Function, and Affective Distress in Patients With Chronic Pain. *J Pain*. 2016 Dec;17(12):1334-1348. doi: 10.1016/j.jpain.2016.09.003. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27641311.
24. Lai HH, Jemielita T, Sutcliffe S, Bradley CS, Naliboff B, Williams DA, Gereau RW 4th, Kreder K, Clemens JQ, Rodriguez LV, Krieger JN, Farrar JT, Robinson N, Landis JR; MAPP Research Network. Characterization of Whole Body Pain in Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome at Baseline: A MAPP Research Network Study. *J Urol*. 2017 Sep;198(3):622-631. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.132. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28373134; PMCID: PMC5562525.

25. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci.* 2018 Feb 13;12:35. doi: 10.3389/fncel.2018.00035. PMID: 29487504; PMCID: PMC5816755.
26. Burke NN, Finn DP, McGuire BE, Roche M. Psychological stress in early life as a predisposing factor for the development of chronic pain: Clinical and preclinical evidence and neurobiological mechanisms. *J Neurosci Res.* 2017 Jun;95(6):1257-1270. doi: 10.1002/jnr.23802. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27402412.
27. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Dec;29(8):1201-13. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.08.006. Epub 2005 Nov 4. PMID: 16271821.
28. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jun;10(6):397-409. doi: 10.1038/nrn2647. PMID: 19469025; PMCID: PMC4240627.
29. Kageyama K, Suda T. Regulatory mechanisms underlying corticotropin-releasing factor gene expression in the hypothalamus. *Endocr J.* 2009;56(3):335-44. doi: 10.1507/endocrj.k09e-075. Epub 2009 Apr 7. PMID: 19352056.
30. Tasker JG, Herman JP. Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Stress.* 2011 Jul;14(4):398-406. doi: 10.3109/10253890.2011.586446. PMID: 21663538; PMCID: PMC4675656.
31. Rozniecki JJ, Dimitriadou V, Lambracht-Hall M, Pang X, Theoharides TC. Morphological and functional demonstration of rat dura mater mast cell-neuron interactions in vitro and in vivo. *Brain Res.* 1999 Dec 4;849(1-2):1-15. doi: 10.1016/s0006-8993(99)01855-7. PMID: 10592282.
32. D'Andrea MR, Derian CK, Leturcq D, Baker SM, Brunmark A, Ling P, Darrow AL, Santulli RJ, Brass LF, Andrade-Gordon P. Characterization of protease-activated receptor-2 immunoreactivity in normal human tissues. *J Histochem Cytochem.* 1998 Feb;46(2):157-64. doi: 10.1177/002215549804600204. PMID: 9446822.
33. Bautista DM, Pellegrino M, Tsunozaki M. TRPA1: A gatekeeper for inflammation. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:181-200. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183811. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23020579; PMCID: PMC4041114.
34. Woolf CJ, Walters ET. Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitization in mammals and Aplysia. *Trends Neurosci.* 1991 Feb;14(2):74-8. doi: 10.1016/0166-2236(91)90024-o. PMID: 1708540.
35. Dennis SG, Melzack R. Self-mutilation after dorsal rhizotomy in rats: effects of prior pain and pattern of root lesions. *Exp Neurol.* 1979 Aug;65(2):412-21. doi: 10.1016/0014-4886(79)90108-0. PMID: 573205.
36. Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci.* 2009 Dec;32(12):611-8. doi: 10.1016/j.tins.2009.07.007. Epub 2009 Sep 24. PMID: 19781793; PMCID: PMC2787756.
37. Price TJ, Géranton SM. Translating nociceptor sensitivity: the role of axonal protein synthesis in nociceptor physiology. *Eur J Neurosci.* 2009 Jun;29(12):2253-63. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06786.x. Epub 2009 May 29. PMID: 19490023; PMCID: PMC2914561.

38. Steward O, Levy WB. Preferential localization of polyribosomes under the base of dendritic spines in granule cells of the dentate gyrus. *J Neurosci*. 1982 Mar;2(3):284-91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.02-03-00284.1982. PMID: 7062109; PMCID: PMC6564334.
39. Melemedjian OK, Asiedu MN, Tillu DV, Peebles KA, Yan J, Ertz N, Dussor GO, Price TJ. IL-6- and NGF-induced rapid control of protein synthesis and nociceptive plasticity via convergent signaling to the eIF4F complex. *J Neurosci*. 2010 Nov 10;30(45):15113-23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3947-10.2010. PMID: 21068317; PMCID: PMC3056511.
40. Ikeda H, Stark J, Fischer H, Wagner M, Drdla R, Jäger T, Sandkühler J. Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn. *Science*. 2006 Jun 16;312(5780):1659-62. doi: 10.1126/science.1127233. PMID: 16778058.
41. MENDELL LM, WALL PD. RESPONSES OF SINGLE DORSAL CORD CELLS TO PERIPHERAL CUTANEOUS UNMYELINATED FIBRES. *Nature*. 1965 Apr 3;206:97-9. doi: 10.1038/206097a0. PMID: 14334366.
42. Li J, Simone DA, Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*. 1999 Jan;79(1):75-82. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00154-7. PMID: 9928779.
43. Cheng SJ, Chen CC, Yang HW, Chang YT, Bai SW, Chen CC, Yen CT, Min MY. Role of extracellular signal-regulated kinase in synaptic transmission and plasticity of a nociceptive input on capsular central amygdaloid neurons in normal and acid-induced muscle pain mice. *J Neurosci*. 2011 Feb 9;31(6):2258-70. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5564-10.2011. PMID: 21307262; PMCID: PMC6633051.
44. Zhuo M. Cortical excitation and chronic pain. *Trends Neurosci*. 2008 Apr;31(4):199-207. doi: 10.1016/j.tins.2008.01.003. Epub 2008 Mar 7. PMID: 18329111.
45. Kutch JJ, Labus JS, Harris RE, Martucci KT, Farmer MA, Fenske S, Fling C, Ichesco E, Peltier S, Petre B, Guo W, Hou X, Stephens AJ, Mullins C, Clauw DJ, Mackey SC, Apkarian AV, Landis JR, Mayer EA; MAPP Research Network. Resting-state functional connectivity predicts longitudinal pain symptom change in urologic chronic pelvic pain syndrome: a MAPP network study. *Pain*. 2017 Jun;158(6):1069-1082. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000886. PMID: 28328579; PMCID: PMC5435510.
46. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004 Nov 17;24(46):10410-5. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004. PMID: 15548656; PMCID: PMC6730296.
47. Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, Jürgens T, Schuierer G, Leinisch E, Bogdahn U. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia--a voxel-based morphometry study. *Pain*. 2007 Nov;132 Suppl 1:S109-S116. doi: 10.1016/j.pain.2007.05.010. Epub 2007 Jun 22. PMID: 17587497.
48. Schweinhardt P, Kuchinad A, Pukall CF, Bushnell MC. Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain. *Pain*. 2008 Dec;140(3):411-419. doi: 10.1016/j.pain.2008.09.014. Epub 2008 Oct 17. PMID: 18930351.
49. Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA, Tillisch K, Naliboff BD, Bushnell MC, Mayer EA. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):48-57.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.049. Epub 2010 Mar 27. PMID: 20347816; PMCID: PMC2902717.

50. Kutch JJ, Ichescio E, Hampson JP, Labus JS, Farmer MA, Martucci KT, Ness TJ, Deutsch G, Apkarian AV, Mackey SC, Klumpp DJ, Schaeffer AJ, Rodriguez LV, Kreder KJ, Buchwald D, Andriole GL, Lai HH, Mullins C, Kusek JW, Landis JR, Mayer EA, Clemens JQ, Clauw DJ, Harris RE; MAPP Research Network. Brain signature and functional impact of centralized pain: a multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain (MAPP) network study. *Pain*. 2017 Oct;158(10):1979-1991. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001001. PMID: 28692006; PMCID: PMC5964335.
51. Maixner W, Fillingim RB, Williams DA, Smith SB, Slade GD. Overlapping Chronic Pain Conditions: Implications for Diagnosis and Classification. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl):T93-T107. doi: 10.1016/j.jpain.2016.06.002. PMID: 27586833; PMCID: PMC6193199.
52. Williams DA. Phenotypic Features of Central Sensitization. *J Appl Biobehav Res*. 2018 Jun;23(2):e12135. doi: 10.1111/jabr.12135. Epub 2018 Jun 27. PMID: 30479469; PMCID: PMC6251410.
53. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1547-55. doi: 10.1001/jama.2014.3266. PMID: 24737367.
54. Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain*. 2009 Aug;10(8):777-91. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.001. PMID: 19638325; PMCID: PMC2741022.
55. Dorris ER, Maccarthy J, Simpson K, McCarthy GM. Sensory Perception Quotient Reveals Visual, Scent and Touch Sensory Hypersensitivity in People With Fibromyalgia Syndrome. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022 Jul 5;3:926331. doi: 10.3389/fpain.2022.926331. PMID: 35866137; PMCID: PMC9294149.
56. Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, Okamura M, Haruyama Y, Tatsumoto M, Hirata K. Investigating the relationships between the burden of multiple sensory hypersensitivity symptoms and headache-related disability in patients with migraine. *J Headache Pain*. 2021 Jul 19;22(1):77. doi: 10.1186/s10194-021-01294-8. PMID: 34281498; PMCID: PMC8287675.
57. Zhang Y, Qin G, Liu DR, Wang Y, Yao SK. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor is correlated with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 14;25(2):269-281. doi: 10.3748/wjg.v25.i2.269. PMID: 30670915; PMCID: PMC6337018.
58. Maeda KI, Islam MF, Conroy KE, Jason L. Health outcomes of sensory hypersensitivities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Psychol Health Med*. 2023 Mar 28;1-12. doi: 10.1080/13548506.2023.2195670. Epub ahead of print. PMID: 36977713.
59. Pujol J, Macià D, Garcia-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, López-Solà M, Garcia-Blanco S, Poca-Dias V, Harrison BJ, Contreras-Rodríguez O, Monfort J, Garcia-Fructuoso F, Deus J. The contribution of sensory system functional connectivity reduction to clinical pain in fibromyalgia. *Pain*. 2014 Aug;155(8):1492-1503. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.028. Epub 2014 May 2. PMID: 24792477.
60. Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res*. 2010 Aug;205(1):1-12. doi: 10.1007/s00221-010-2340-1. Epub 2010 Jul 6. PMID: 20607220.
61. Schmidt-Wilcke T, Kairys A, Ichescio E, Fernandez-Sanchez ML, Barjola P, Heitzeg M, Harris RE, Clauw DJ, Glass J, Williams DA. Changes in clinical pain in fibromyalgia patients

- correlate with changes in brain activation in the cingulate cortex in a response inhibition task. *Pain Med.* 2014 Aug;15(8):1346-58. doi: 10.1111/pme.12460. Epub 2014 Jul 4. PMID: 24995850.
62. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol.* 2011 Jan;93(1):111-24. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.005. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21040755.
 63. Harte, SE, Harris RE, Clauw DJ. The neurobiology of central sensitization. *J Appl Behav Res.* 2018 Jun;23(2):e12137. doi: 10.1111/jabr.12137
 64. Ablin K, Clauw DJ. From fibrositis to functional somatic syndromes to a bell-shaped curve of pain and sensory sensitivity: evolution of a clinical construct. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 May;35(2):233-51. doi: 10.1016/j.rdc.2009.06.006. PMID: 19647139.
 65. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Belfer I, Max MB, Goldman D, Maixner W. Responses to Drs. Kim and Dionne regarding comments on Diatchenko, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain* 2006; 125: 216-24. *Pain.* 2007 Jun;129(3):366-370. doi: 10.1016/j.pain.2007.02.012. PMID: 17851590; PMCID: PMC1976270.
 66. Fillingim RB. Individual differences in pain responses. *Curr Rheumatol Rep.* 2005 Oct;7(5):342-7. doi: 10.1007/s11926-005-0018-7. PMID: 16174481.
 67. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, Carr AJ, Chizh B, Chessell I, Tracey I. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1226-34. doi: 10.1002/art.24837. PMID: 19714588.
 68. Kleinböhl D, Hölzl R, Möltner A, Rommel C, Weber C, Osswald PM. Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain.* 1999 May;81(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00266-8. PMID: 10353491.
 69. Neddermeyer TJ, Flühr K, Lötsch J. Principle components analysis of pain thresholds to thermal, electrical, and mechanical stimuli suggests a predominant common source of variance. *Pain.* 2008 Aug 31;138(2):286-291. doi: 10.1016/j.pain.2007.12.015. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18243556.
 70. Nielsen CS, Staud R, Price DD. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain.* 2009 Mar;10(3):231-7. doi: 10.1016/j.jpain.2008.09.010. Epub 2009 Jan 29. PMID: 19185545.
 71. Tracey I, Bushnell MC. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain.* 2009 Nov;10(11):1113-20. doi: 10.1016/j.jpain.2009.09.001. PMID: 19878862.
 72. Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain.* 2009 Aug;10(8):777-91. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.001. PMID: 19638325; PMCID: PMC2741022.
 73. Wasserman RA, Hassett AL, Harte SE, Goesling J, Malinoff HL, Berland DW, Zollars J, Moser SE, Brummett CM. Pressure Pain Sensitivity in Patients With Suspected Opioid-Induced Hyperalgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2015 Nov-Dec;40(6):687-93. doi: 10.1097/AAP.0000000000000315. PMID: 26469365; PMCID: PMC4650890.

74. Maracle EC, Hung LY, Fell SI, Osmond MR, Brown SH, Srbely JZ. A Comparison of the Sensitivity of Brush Allodynia and Semmes-Weinstein Monofilament Testing in the Detection of Allodynia Within Regions of Secondary Hyperalgesia in Humans. *Pain Pract.* 2017 Jan;17(1):16-24. doi: 10.1111/papr.12418. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26936430.
75. Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup S, Bak P. Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1994;68(3):266-73. doi: 10.1007/BF00376776. PMID: 8039524.
76. Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M, Bjerring P, Zbinden AM. The effects of isoflurane on repeated nociceptive stimuli (central temporal summation). *Pain.* 1996 Feb;64(2):277-281. doi: 10.1016/0304-3959(95)00111-5. PMID: 8740605.
77. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med.* 1999 Jun 1;130(11):910-21. doi: 10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00016. PMID: 10375340.
78. Schur EA, Afari N, Furberg H, Olarte M, Goldberg J, Sullivan PF, Buchwald D. Feeling bad in more ways than one: comorbidity patterns of medically unexplained and psychiatric conditions. *J Gen Intern Med.* 2007 Jun;22(6):818-21. doi: 10.1007/s11606-007-0140-5. PMID: 17503107; PMCID: PMC2219854.
79. Fink P, Schröder A. One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders. *J Psychosom Res.* 2010 May;68(5):415-26. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.02.004. PMID: 20403500.
80. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Jun;36(6):339-56. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.12.009. Epub 2007 Mar 13. PMID: 17350675.
81. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: A unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. *Journal of Indian Rheumatology Association.* 2000;8:27–33.
82. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. The Discriminative validity of "nociceptive," "peripheral neuropathic," and "central sensitization" as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain. *Clin J Pain.* 2011 Oct;27(8):655-63. doi: 10.1097/AJP.0b013e318215f16a. PMID: 21471812.
83. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20961685; PMCID: PMC3268359.
84. den Boer C, Dries L, Terluin B, van der Wouden JC, Blankenstein AH, van Wilgen CP, Lucassen P, van der Horst HE. Central sensitization in chronic pain and medically unexplained symptom research: A systematic review of definitions, operationalizations and measurement instruments. *J Psychosom Res.* 2019 Feb;117:32-40. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.12.010. Epub 2018 Dec 25. PMID: 30665594.
85. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther.* 2010 Apr;15(2):135-41. doi: 10.1016/j.math.2009.12.001. Epub 2009 Dec 24. PMID: 20036180.
86. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, Perez Y, Gatchel RJ. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain*

- Pract. 2012 Apr;12(4):276-85. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21951710; PMCID: PMC3248986.
87. Cuesta-Vargas AI, Neblett R, Chiarotto A, Kregel J, Nijs J, van Wilgen CP, Pitance L, Knezevic A, Gatchel RJ, Mayer TG, Viti C, Roldan-Jiménez C, Testa M, Caumo W, Jeremic-Knezevic M, Luciano JV. Dimensionality and Reliability of the Central Sensitization Inventory in a Pooled Multicountry Sample. *J Pain*. 2018 Mar;19(3):317-329. doi: 10.1016/j.jpain.2017.11.006. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29198933.
 88. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, Gatchel RJ. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain*. 2013 May;14(5):438-45. doi: 10.1016/j.jpain.2012.11.012. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23490634; PMCID: PMC3644381.
 89. Kregel J, Vuijk PJ, Descheemaeker F, Keizer D, van der Noord R, Nijs J, Cagnie B, Meeus M, van Wilgen P. The Dutch Central Sensitization Inventory (CSI): Factor Analysis, Discriminative Power, and Test-Retest Reliability. *Clin J Pain*. 2016 Jul;32(7):624-30. doi: 10.1097/AJP.0000000000000306. PMID: 26418360.
 90. Pitance L, Piroux E, Lannoy B, Meeus M, Berquin A, Eeckhout C, Roussel N. Cross cultural adaptation, reliability and validity of the French version of the central sensitization inventory. *Manual Therapy*. 2016 Sep;25, e83–e84. doi:10.1016/j.math.2016.05.139
 91. Cuesta-Vargas AI, Roldan-Jimenez C, Neblett R, Gatchel RJ. Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory. *Springerplus*. 2016 Oct 21;5(1):1837. doi: 10.1186/s40064-016-3515-4. PMID: 27818875; PMCID: PMC5074937.
 92. Caumo W, Antunes LC, Elkfury JL, Herbstrith EG, Busanello Sipmann R, Souza A, Torres IL, Souza Dos Santos V, Neblett R. The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J Pain Res*. 2017 Sep 1;10:2109-2122. doi: 10.2147/JPR.S131479. PMID: 28979158; PMCID: PMC5589103.
 93. Knezevic A, Neblett R, Jeremic-Knezevic M, Tomasevic-Todorovic S, Boskovic K, Colovic P, Cuesta-Vargas A. Cross-Cultural Adaptation and Psychometric Validation of the Serbian Version of the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract*. 2018 Apr;18(4):463-472. doi: 10.1111/papr.12618. Epub 2017 Nov 20. PMID: 28777895.
 94. Tanaka K, Nishigami T, Mibu A, Manfuku M, Yono S, Shinohara Y, Tanabe A, Ono R. Validation of the Japanese version of the Central Sensitization Inventory in patients with musculoskeletal disorders. *PLoS One*. 2017 Dec 7;12(12):e0188719. doi: 10.1371/journal.pone.0188719. PMID: 29216211; PMCID: PMC5720706.
 95. Klute M, Laekeman M, Kuss K, Petzke F, Dieterich A, Leha A, Neblett R, Ehrhardt S, Ulma J, Schäfer A. Cross-cultural adaptation and validation of the German Central Sensitization Inventory (CSI-GE). *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Aug 18;22(1):708. doi: 10.1186/s12891-021-04481-5. PMID: 34407773; PMCID: PMC8375049.
 96. Kosińska B, Tarnacka B, Turczyn P, Gromadzka G, Malec-Milewska M, Janikowska-Hołowenko D, Neblett R. Psychometric validation of the Polish version of the Central Sensitization Inventory in subjects with chronic spinal pain. *BMC Neurol*. 2021 Dec 11;21(1):483. doi: 10.1186/s12883-021-02510-3. PMID: 34893020; PMCID: PMC8665486.

97. Düzce Keleş E, Birtane M, Ekuklu G, Kılınçer C, Çalıyurt O, Taştekin N, Is EE, Ketenci A, Neblett R. Validity and reliability of the Turkish version of the central sensitization inventory. *Arch Rheumatol*. 2021 Oct 18;36(4):518-526. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2022.8665. PMID: 35382371; PMCID: PMC8957757.
98. Noorollahzadeh K, Kahrizi S, Fesharaki MG, Heidarian M, Neblett R, Behzadipour S. Cross-cultural adaptation and psychometric validation of the Persian version of the central sensitization inventory. *Musculoskelet Sci Pract*. 2021 Feb;51:102314. doi: 10.1016/j.msksp.2020.102314. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33360651.
99. Kim MS, Koh IJ, Kim CK, Choi KY, Kim CY, In Y. Cross-cultural adaptation and validation of the Korean version of the Central Sensitization Inventory in patients undergoing total knee arthroplasty for knee osteoarthritis. *PLoS One*. 2020 Dec 1;15(12):e0242912. doi: 10.1371/journal.pone.0242912. PMID: 33259513; PMCID: PMC7707521.
100. Madi M, Hamzeh H, Abujaber S, Altubasi I. Cross cultural adaptation, validity, and reliability of Central Sensitization Inventory in Arabic language. *Disabil Rehabil*. 2022 Dec;44(25):8075-8083. doi: 10.1080/09638288.2021.2006322. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34813384.
101. Bilika P, Neblett R, Georgoudis G, Dimitriadis Z, Fandridis E, Strimpakos N, Kapreli E. Cross-cultural Adaptation and Psychometric Properties of the Greek Version of the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract*. 2020 Feb;20(2):188-196. doi: 10.1111/papr.12843. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31605651.
102. Mikkonen J, Luomajoki H, Airaksinen O, Neblett R, Selander T, Leinonen V. Cross-cultural adaptation and validation of the Finnish version of the central sensitization inventory and its relationship with dizziness and postural control. *BMC Neurol*. 2021 Mar 31;21(1):141. doi: 10.1186/s12883-021-02151-6. PMID: 33784969; PMCID: PMC8011151.
103. Chiarotto A, Viti C, Sulli A, Cutolo M, Testa M, Piscitelli D. Cross-cultural adaptation and validity of the Italian version of the Central Sensitization Inventory. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018 Oct;37:20-28. doi: 10.1016/j.msksp.2018.06.005. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29966856.
104. Sharma S, Jha J, Pathak A, Neblett R. Translation, cross-cultural adaptation, and measurement properties of the Nepali version of the central sensitization inventory (CSI). *BMC Neurol*. 2020 Jul 27;20(1):286. doi: 10.1186/s12883-020-01867-1. PMID: 32718330; PMCID: PMC7385946.
105. Coronado RA, George SZ. The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018 Aug;36:61-67. doi: 10.1016/j.msksp.2018.04.009. Epub 2018 May 3. PMID: 29751194; PMCID: PMC6671673.
106. Scerbo T, Colasurdo J, Dunn S, Unger J, Nijs J, Cook C. Measurement Properties of the Central Sensitization Inventory: A Systematic Review. *Pain Pract*. 2018 Apr;18(4):544-554. doi: 10.1111/papr.12636. Epub 2017 Nov 20. PMID: 28851012.
107. Neblett R. The central sensitization inventory: A user's manual. *J Appl Biobehav Res*. 2018;23(2):e12123. doi:10.1111/jabr.12123.

108. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, Rief W, Sluka AK. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016 Jul;157(7):1382-1386. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000507. PMID: 26835783.
109. Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, Mico JA, Rice ASC, Sterling M. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021 Nov 1;162(11):2629-2634. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002324. PMID: 33974577.
110. Nijs J, Paul van Wilgen C, Van Oosterwijck J, van Ittersum M, Meeus M. How to explain central sensitization to patients with 'unexplained' chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Man Ther*. 2011 Oct;16(5):413-8. doi: 10.1016/j.math.2011.04.005. Epub 2011 May 31. PMID: 21632273.
111. Nijs J, Van Houdenhove B. From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther*. 2009 Feb;14(1):3-12. doi: 10.1016/j.math.2008.03.001. Epub 2008 Jun 3. PMID: 18511329.
112. Nijs J, Van Oosterwijck J, De Hertogh W. Rehabilitation of chronic whiplash: treatment of cervical dysfunctions or chronic pain syndrome? *Clin Rheumatol*. 2009 Mar;28(3):243-51. doi: 10.1007/s10067-008-1083-x. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19160000.
113. Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, De Schryver M, Pascal A, Lambrecht L, Nijs J. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 2013 Oct;29(10):873-82. doi: 10.1097/AJP.0b013e31827c7a7d. PMID: 23370076.
114. van Ittersum MW, van Wilgen CP, van der Schans CP, Lambrecht L, Groothoff JW, Nijs J. Written pain neuroscience education in fibromyalgia: a multicenter randomized controlled trial. *Pain Pract*. 2014 Nov;14(8):689-700. doi: 10.1111/papr.12137. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24251724.
115. Barrenengoa-Cuadra MJ, Muñoa-Capron-Manieux M, Fernández-Luco M, Angón-Puras LÁ, Romón-Gómez AJ, Azkuenaga M, Etxebarria A, Orrantia G, Pikaza A, Uribe-Etxebarria L, Zorrilla A, Larrinaga G, Arana-Arri E, Gracia-Ballarín R; FIMIDOC Working Group researchers. Effectiveness of a structured group intervention based on pain neuroscience education for patients with fibromyalgia in primary care: A multicentre randomized open-label controlled trial. *Eur J Pain*. 2021 May;25(5):1137-1149. doi: 10.1002/ejp.1738. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33512028; PMCID: PMC8247853.
116. Serrat M, Almirall M, Musté M, Sanabria-Mazo JP, Feliu-Soler A, Méndez-Ulrich JL, Luciano JV, Sanz A. Effectiveness of a Multicomponent Treatment for Fibromyalgia Based on Pain Neuroscience Education, Exercise Therapy, Psychological Support, and Nature Exposure (NAT-FM): A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2020 Oct 18;9(10):3348. doi: 10.3390/jcm9103348. PMID: 33081069; PMCID: PMC7603188.
117. Elizagaray-Garcia I, Muriente-Gonzalez J, Gil-Martinez A. Educacion al paciente con fibromialgia. Revision sistematica de ensayos clinicos aleatorizados [Education for patients with fibromyalgia. A systematic review of randomised clinical trials]. *Rev Neurol*. 2016 Jan 16;62(2):49-60. Spanish. PMID: 26758351.

118. Michaleff ZA, Maher CG, Lin CW, Rebbeck T, Jull G, Latimer J, Connelly L, Sterling M. Comprehensive physiotherapy exercise programme or advice for chronic whiplash (PROMISE): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):133-41. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60457-8. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24703832.
119. Musekamp G, Gerlich C, Ehlebracht-Ki Nig I, Dorn M, Hi Fter A, Tomiak C, Schlittenhardt D, Faller H, Reusch A. Evaluation of a self-management patient education programme for fibromyalgia-results of a cluster-RCT in inpatient rehabilitation. *Health Educ Res*. 2019 Apr 1;34(2):209-222. doi: 10.1093/her/cyy055. PMID: 30689860.
120. Saracoglu I, Akin E, Aydin Dincer GB. Efficacy of adding pain neuroscience education to a multimodal treatment in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2022 Apr;25(4):394-404. doi: 10.1111/1756-185X.14293. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35061337.
121. Ceballos-Laita L, Mingo-Gómez MT, Estébanez-de-Miguel E, Bueno-Gracia E, Navas-Cámara FJ, Verde-Rello Z, Fernández-Araque A, Jiménez-Del-Barrio S. Does the Addition of Pain Neurophysiology Education to a Therapeutic Exercise Program Improve Physical Function in Women with Fibromyalgia Syndrome? Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021 Jun 7;10(11):2518. doi: 10.3390/jcm10112518. PMID: 34200137; PMCID: PMC8201111.
122. Malfliet A, Kregel J, Coppieters I, De Pauw R, Meeus M, Roussel N, Cagnie B, Danneels L, Nijs J. Effect of Pain Neuroscience Education Combined With Cognition-Targeted Motor Control Training on Chronic Spinal Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Jul 1;75(7):808-817. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0492. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2019 Mar 1;76(3):373. PMID: 29710099; PMCID: PMC6145763
123. Malfliet A, Kregel J, Meeus M, Danneels L, Cagnie B, Roussel N, Nijs J. Patients With Chronic Spinal Pain Benefit From Pain Neuroscience Education Regardless the Self-Reported Signs of Central Sensitization: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Multicenter Trial. *PM R*. 2018 Dec;10(12):1330-1343.e1. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.04.010. Epub 2018 May 9. PMID: 29753112.
124. Javdaneh N, Saeterbakken AH, Shams A, Barati AH. Pain Neuroscience Education Combined with Therapeutic Exercises Provides Added Benefit in the Treatment of Chronic Neck Pain. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 22;18(16):8848. doi: 10.3390/ijerph18168848. PMID: 34444594; PMCID: PMC8394804.
125. Khosrokiani Z, Letafatkar A, Hadadnezhad M, Sokhanguei Y. Comparison the Effect of Pain Neuroscience and Pain Biomechanics Education on Neck Pain and Fear of Movement in Patients with Chronic Nonspecific Neck Pain During the COVID-19 Pandemic. *Pain Ther*. 2022 Jun;11(2):601-611. doi: 10.1007/s40122-022-00371-3. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35312949; PMCID: PMC8935612.
126. Louw A, Zimney K, Puentedura EJ, Diener I. The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiother Theory Pract*. 2016 Jul;32(5):332-55. doi: 10.1080/09593985.2016.1194646. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27351541.
127. Bodes Pardo G, Lluch Gírbés E, Roussel NA, Gallego Izquierdo T, Jiménez Penick V, Pecos Martín D. Pain Neurophysiology Education and Therapeutic Exercise for

- Patients With Chronic Low Back Pain: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018 Feb;99(2):338-347. doi: 10.1016/j.apmr.2017.10.016. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29138049.
128. Louw A, Diener I, Butler DS, Puentedura EJ. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Dec;92(12):2041-56. doi: 10.1016/j.apmr.2011.07.198. PMID: 22133255.
 129. Clarke CL, Ryan CG, Martin DJ. Pain neurophysiology education for the management of individuals with chronic low back pain: systematic review and meta-analysis. *Man Ther.* 2011 Dec;16(6):544-9. doi: 10.1016/j.math.2011.05.003. Epub 2011 Jun 25. PMID: 21705261.
 130. Gül H, Erel S, Toraman NF. Physiotherapy combined with therapeutic neuroscience education versus physiotherapy alone for patients with chronic low back pain: A pilot, randomized-controlled trial. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2021 Sep 1;67(3):283-290. doi: 10.5606/tftrd.2021.5556. PMID: 34870114; PMCID: PMC8606998.
 131. Pires D, Cruz EB, Caeiro C. Aquatic exercise and pain neurophysiology education versus aquatic exercise alone for patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2015 Jun;29(6):538-47. doi: 10.1177/0269215514549033. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25200879.
 132. Orhan C, Lenoir D, Favoreel A, Van Looveren E, Yildiz Kabak V, Mukhtar NB, Cagnie B, Meeus M. Culture-sensitive and standard pain neuroscience education improves pain, disability, and pain cognitions in first-generation Turkish migrants with chronic low back pain: a pilot randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract.* 2021 May;37(5):633-645. doi: 10.1080/09593985.2019.1639231. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31280694.
 133. Rabiei P, Sheikhi B, Letafatkar A. Comparing Pain Neuroscience Education Followed by Motor Control Exercises With Group-Based Exercises for Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. *Pain Pract.* 2021 Mar;21(3):333-342. doi: 10.1111/papr.12963. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33135286.
 134. Saracoglu I, Arik MI, Afsar E, Gokpinar HH. The effectiveness of pain neuroscience education combined with manual therapy and home exercise for chronic low back pain: A single-blind randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract.* 2022 Jul;38(7):868-878. doi: 10.1080/09593985.2020.1809046. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32812478.
 135. Lepri B, Romani D, Storari L, Barbari V. Effectiveness of Pain Neuroscience Education in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain and Central Sensitization: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Feb 24;20(5):4098. doi: 10.3390/ijerph20054098. PMID: 36901108; PMCID: PMC10001851.
 136. Ho EK, Chen L, Simic M, Ashton-James CE, Comachio J, Wang DXM, Hayden JA, Ferreira ML, Ferreira PH. Psychological interventions for chronic, non-specific low back pain: systematic review with network meta-analysis. *BMJ.* 2022 Mar 30;376:e067718. doi: 10.1136/bmj-2021-067718. PMID: 35354560; PMCID: PMC8965745.
 137. McKenzie R, May S. *The Lumbar Spine Mechanical Diagnosis and Therapy Vol-2.* 2 ed. Waikanae, New Zealand: Spinal Publications; 2003.

138. McKenzie R, May S. The Lumbar Spine: Mechanical Diagnosis and Therapy Vol-1. 2 ed. Waikanae, New Zealand: Spinal Publications; 2003.
139. Bid DD, Soni CN, Yadav SA, Rathod VP. A study on central sensitization in chronic non-specific low back pain. *Indian J Physiother Occup Ther.* 2017;11(4):165. doi: 10.5958/0973-5674.2017.00140.X
140. Garcia AN, Costa LDCM, Hancock MJ, Souza FS, Gomes GVFO, Almeida MO, Costa LOP. McKenzie Method of Mechanical Diagnosis and Therapy was slightly more effective than placebo for pain, but not for disability, in patients with chronic non-specific low back pain: a randomised placebo controlled trial with short and longer term follow-up. *Br J Sports Med.* 2018 May;52(9):594-600. doi: 10.1136/bjsports-2016-097327. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28701365.
141. Hasanpour-Dehkordi A, Dehghani A, Solati K. A Comparison of the Effects of Pilates and McKenzie Training on Pain and General Health in Men with Chronic Low Back Pain: A Randomized Trial. *Indian J Palliat Care.* 2017 Jan-Mar;23(1):36-40. doi: 10.4103/0973-1075.197945. PMID: 28216860; PMCID: PMC5294435.
142. Namnaqani FI, Mashabi AS, Yaseen KM, Alshehri MA. The effectiveness of McKenzie method compared to manual therapy for treating chronic low back pain: a systematic review. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2019 Dec 1;19(4):492-499. PMID: 31789300; PMCID: PMC6944795.
143. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, Stewart SA, Bagg MK, Stanojevic S, Yamato TP, Saragiotto BT. Some types of exercise are more effective than others in people with chronic low back pain: a network meta-analysis. *J Physiother.* 2021 Oct;67(4):252-262. doi: 10.1016/j.jphys.2021.09.004. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34538747.
144. Fernández-Rodríguez R, Álvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, Torres-Costoso A, Pozuelo-Carrascosa DP, Reina-Gutiérrez S, Pascual-Morena C, Martínez-Vizcaíno V. Best Exercise Options for Reducing Pain and Disability in Adults With Chronic Low Back Pain: Pilates, Strength, Core-Based, and Mind-Body. A Network Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2022 Aug;52(8):505-521. doi: 10.2519/jospt.2022.10671. Epub 2022 Jun 19. PMID: 35722759.
145. Jungquist CR, O'Brien C, Matteson-Rusby S, Smith MT, Pigeon WR, Xia Y, Lu N, Perlis ML. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain. *Sleep Med.* 2010 Mar;11(3):302-9. doi: 10.1016/j.sleep.2009.05.018. Epub 2010 Feb 4. PMID: 20133188; PMCID: PMC2830371.
146. Pigeon WR, Moynihan J, Matteson-Rusby S, Jungquist CR, Xia Y, Tu X, Perlis ML. Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: a pilot study. *Behav Res Ther.* 2012 Nov;50(11):685-9. doi: 10.1016/j.brat.2012.07.005. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22982083; PMCID: PMC3466363.
147. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014 Nov;146(5):1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970. PMID: 25367475.
148. Todd J, Austin H, Clarke P, Notebaert L. Chronic Pain, Insomnia and their Mutual Maintenance: A Call for Cognitive Bias Research. *J Pain.* 2022 Sep;23(9):1530-1542. doi: 10.1016/j.jpain.2022.03.241. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35472519.

149. Tang NK, Wright KJ, Salkovskis PM. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J Sleep Res.* 2007 Mar;16(1):85-95. doi: 10.1111/j.1365-2869.2007.00571.x. PMID: 17309767.
150. Artner J, Cakir B, Spiekermann JA, Kurz S, Leucht F, Reichel H, Lattig F. Prevalence of sleep deprivation in patients with chronic neck and back pain: a retrospective evaluation of 1016 patients. *J Pain Res.* 2013;6:1-6. doi: 10.2147/JPR.S36386. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23300350; PMCID: PMC3536352
151. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain.* 2013 Dec;14(12):1539-52. doi: 10.1016/j.jpain.2013.08.007. PMID: 24290442; PMCID: PMC4046588.
152. Tang NK, Sanborn AN. Better quality sleep promotes daytime physical activity in patients with chronic pain? A multilevel analysis of the within-person relationship. *PLoS One.* 2014 Mar 25;9(3):e92158. doi: 10.1371/journal.pone.0092158. PMID: 24667276; PMCID: PMC3965418.
153. Nijs J, Mairesse O, Neu D, Leysen L, Danneels L, Cagnie B, Meeus M, Moens M, Ickmans K, Goubert D. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther.* 2018 May 1;98(5):325-335. doi: 10.1093/ptj/pzy020. PMID: 29425327.
154. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res.* 2001 Mar;10(1):35-42. doi: 10.1046/j.1365-2869.2001.00240.x. PMID: 11285053.
155. Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau DB, Caspani O, Magerl W, Kennedy JD, Treede RD. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain.* 2013 Sep;154(9):1613-1621. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.046. Epub 2013 May 11. PMID: 23707287.
156. Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep.* 2007 Apr;30(4):494-505. doi: 10.1093/sleep/30.4.494. PMID: 17520794.
157. Campbell CM, Buenaver LF, Finan P, Bounds SC, Redding M, McCauley L, Robinson M, Edwards RR, Smith MT. Sleep, Pain Catastrophizing, and Central Sensitization in Knee Osteoarthritis Patients With and Without Insomnia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Oct;67(10):1387-96. doi: 10.1002/acr.22609. PMID: 26041510; PMCID: PMC4580506.
158. Curatolo M, Müller M, Ashraf A, Neziri AY, Streitberger K, Andersen OK, Arendt-Nielsen L. Pain hypersensitivity and spinal nociceptive hypersensitivity in chronic pain: prevalence and associated factors. *Pain.* 2015 Nov;156(11):2373-2382. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000289. PMID: 26172555.
159. Lami MJ, Martínez MP, Miró E, Sánchez AI, Prados G, Cáliz R, et al. Efficacy of combined cognitive-behavioral therapy for insomnia and pain in patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Cognit Ther Res.* 2018;42(1):63–79. doi: 10.1007/s10608-017-9875-4

160. McCrae CS, Williams J, Roditi D, Anderson R, Mundt JM, Miller MB, Curtis AF, Waxenberg LB, Staud R, Berry RB, Robinson ME. Cognitive behavioral treatments for insomnia and pain in adults with comorbid chronic insomnia and fibromyalgia: clinical outcomes from the SPIN randomized controlled trial. *Sleep*. 2019 Mar 1;42(3):zsy234. doi: 10.1093/sleep/zsy234. PMID: 30496533; PMCID: PMC6424087.
161. So BCL, Kwok SC, Lee PH. Effect of Aquatic Exercise on Sleep Efficiency of Adults With Chronic Musculoskeletal Pain. *J Phys Act Health*. 2021 Jun 30;18(9):1037-1045. doi: 10.1123/jpah.2020-0476. PMID: 34193628.
162. Wiklund T, Linton SJ, Alföldi P, Gerdle B. Is sleep disturbance in patients with chronic pain affected by physical exercise or ACT-based stress management? - A randomized controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Apr 10;19(1):111. doi: 10.1186/s12891-018-2020-z. PMID: 29631567; PMCID: PMC5892036.
163. Wilson KG, Kowal J, Ferguson EJ. Clinically Important Change in Insomnia Severity After Chronic Pain Rehabilitation. *Clin J Pain*. 2016 Sep;32(9):784-91. doi: 10.1097/AJP.0000000000000325. PMID: 26626293.
164. Akodu AK, Akindutire OM. The effect of stabilization exercise on pain-related disability, sleep disturbance, and psychological status of patients with non-specific chronic low back pain. *Korean J Pain*. 2018 Jul;31(3):199-205. doi: 10.3344/kjp.2018.31.3.199. Epub 2018 Jul 2. PMID: 30013734; PMCID: PMC6037811.
165. Eadie J, van de Water AT, Lonsdale C, Tully MA, van Mechelen W, Boreham CA, Daly L, McDonough SM, Hurley DA. Physiotherapy for sleep disturbance in people with chronic low back pain: results of a feasibility randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Nov;94(11):2083-92. doi: 10.1016/j.apmr.2013.04.017. Epub 2013 May 2. PMID: 23643716.
166. Akodu AK, Nwanne CA, Fapojuwo OA. Efficacy of neck stabilization and Pilates exercises on pain, sleep disturbance and kinesiophobia in patients with non-specific chronic neck pain: A randomized controlled trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2021 Apr;26:411-419. doi: 10.1016/j.jbmt.2020.09.008. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33992276.
167. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jul;14(7):502-11. doi: 10.1038/nrn3516. Epub 2013 May 30. PMID: 23719569; PMCID: PMC4465351.
168. Vambheim SM, Kyllö TM, Hegland S, Bystad M. Relaxation techniques as an intervention for chronic pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Heliyon*. 2021 Aug 20;7(8):e07837. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07837. PMID: 34485731; PMCID: PMC8405991.
169. Chang BH, Dusek JA, Benson H. Psychobiological changes from relaxation response elicitation: long-term practitioners vs. novices. *Psychosomatics*. 2011 Nov-Dec;52(6):550-9. doi: 10.1016/j.psych.2011.05.001. PMID: 22054625.
170. Bhasin MK, Dusek JA, Chang BH, Joseph MG, Denninger JW, Fricchione GL, Benson H, Libermann TA. Relaxation response induces temporal transcriptome changes in energy metabolism, insulin secretion and inflammatory pathways. *PLoS One*. 2013 May 1;8(5):e62817. doi: 10.1371/journal.pone.0062817. Erratum in: *PLoS One*. 2017 Feb 21;12(2):e0172873. PMID: 23650531; PMCID: PMC3641112.

171. Manzoni GM, Pagnini F, Castelnuovo G, Molinari E. Relaxation training for anxiety: a ten-years systematic review with meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2008 Jun 2;8:41. doi: 10.1186/1471-244X-8-41. PMID: 18518981; PMCID: PMC2427027.
172. Nazari F, Soheili M, Hosseini S, Shaygannejad V. A comparison of the effects of reflexology and relaxation on pain in women with multiple sclerosis. *J Complement Integr Med*. 2016 Mar;13(1):65-71. doi: 10.1515/jcim-2015-0046. PMID: 26581073.
173. Gopichandran L, Srivastava AK, Vanamail P, Kanniammal C, Valli G, Mahendra J, Dhandapani M. Effectiveness of Progressive Muscle Relaxation and Deep Breathing Exercise on Pain, Disability, and Sleep Among Patients With Chronic Tension-Type Headache: A Randomized Control Trial. *Holist Nurs Pract*. 2021 May 28. doi: 10.1097/HNP.0000000000000460. Epub ahead of print. PMID: 34054116.
174. Kesik G, Ozdemir L, Mungan Ozturk S. The Effects of Relaxation Techniques on Pain, Fatigue, and Kinesiophobia in Multiple Sclerosis Patients: A 3-Arm Randomized Trial. *J Neurosci Nurs*. 2022 Apr 1;54(2):86-91. doi: 10.1097/JNN.0000000000000620. PMID: 35149625.
175. Butt MN, Maryum M, Amjad I, Khan OJ, Awan L. Effects of aerobic exercise and progressive muscle relaxation on migraine. *J Pak Med Assoc*. 2022 Jun;72(6):1153-1157. doi: 10.47391/JPMA.0838. PMID: 35751327.
176. Yoo SA, Kim CY, Kim HD, Kim SW. Effects of progressive muscle relaxation therapy with home exercise on pain, fatigue, and stress in subjects with fibromyalgia syndrome: A pilot randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2022;35(2):289-299. doi: 10.3233/BMR-191703. PMID: 34151818.
177. Mateu M, Alda O, Inda MD, Margarit C, Ajo R, Morales D, van-der Hofstadt CJ, Peiró AM. Randomized, Controlled, Crossover Study of Self-administered Jacobson Relaxation in Chronic, Nonspecific, Low-back Pain. *Altern Ther Health Med*. 2018 Nov;24(6):22-30. PMID: 30982021.
178. Coppieters I, Cagnie B, Nijs J, van Oosterwijck J, Danneels L, De Pauw R, Meeus M. Effects of Stress and Relaxation on Central Pain Modulation in Chronic Whiplash and Fibromyalgia Patients Compared to Healthy Controls. *Pain Physician*. 2016 Mar;19(3):119-30. PMID: 27008285.
179. Hussain N, Said ASA. Mindfulness-Based Meditation Versus Progressive Relaxation Meditation: Impact on Chronic Pain in Older Female Patients With Diabetic Neuropathy. *J Evid Based Integr Med*. 2019 Jan-Dec;24:2515690X19876599. doi: 10.1177/2515690X19876599. PMID: 31544476; PMCID: PMC6757487.
180. Khoo EL, Small R, Cheng W, Hatchard T, Glynn B, Rice DB, Skidmore B, Kenny S, Hutton B, Poulin PA. Comparative evaluation of group-based mindfulness-based stress reduction and cognitive behavioural therapy for the treatment and management of chronic pain: A systematic review and network meta-analysis. *Evid Based Ment Health*. 2019 Feb;22(1):26-35. doi: 10.1136/ebmental-2018-300062. PMID: 30705039.
181. Tang YY, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Apr;16(4):213-25. doi: 10.1038/nrn3916. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25783612.

182. Ball EF, Nur Shafina Muhammad Sharizan E, Franklin G, Rogozińska E. Does mindfulness meditation improve chronic pain? A systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Dec;29(6):359-366. doi: 10.1097/GCO.0000000000000417. PMID: 28961631.
183. Anwar S, Arsalan SA, Ahmad A, Zafar H, Gillani SA, Hanif A. Effects of breathing re-education on clinical outcomes in patients with nonspecific chronic neck pain. *J Pak Med Assoc*. 2022 Nov;72(11):2278-2282. doi: 10.47391/JPA.3583. PMID: 37013302.
184. Pach D, Blödt S, Wang J, Keller T, Bergmann B, Rogge AA, Barth J, Icke K, Roll S, Witt CM. App-Based Relaxation Exercises for Patients With Chronic Neck Pain: Pragmatic Randomized Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022 Jan 7;10(1):e31482. doi: 10.2196/31482. PMID: 34994708; PMCID: PMC8783271.
185. Mani M, Kavanagh DJ, Hides L, Stoyanov SR. Review and Evaluation of Mindfulness-Based iPhone Apps. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2015 Aug 19;3(3):e82. doi: 10.2196/mhealth.4328. PMID: 26290327; PMCID: PMC4705029.
186. Shariat A, Alizadeh R, Moradi V, Afsharnia E, Hakakzadeh A, Ansari NN, Ingle L, Shaw BS, Shaw I. The impact of modified exercise and relaxation therapy on chronic lower back pain in office workers: a randomized clinical trial. *J Exerc Rehabil*. 2019 Oct 28;15(5):703-708. doi: 10.12965/jer.1938490.245. PMID: 31723560; PMCID: PMC6834712.
187. Nadal-Nicolás Y, Rubio-Arias JÁ, Martínez-Olcina M, Reche-García C, Hernández-García M, Martínez-Rodríguez A. Effects of Manual Therapy on Fatigue, Pain, and Psychological Aspects in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 26;17(12):4611. doi: 10.3390/ijerph17124611. PMID: 32604939; PMCID: PMC7345776.
188. Roberts L. Effects of patterns of pressure application on resting electromyography during massage. *Int J Ther Massage Bodywork*. 2011 Mar 30;4(1):4-11. doi: 10.3822/ijtm.v4i1.25. PMID: 21589690; PMCID: PMC3088531.
189. de Oliveira FR, Visnardi Gonçalves LC, Borghi F, da Silva LGRV, Gomes AE, Trevisan G, Luiz de Souza A, Grassi-Kassisse DM, de Oliveira Crege DRX. Massage therapy in cortisol circadian rhythm, pain intensity, perceived stress index and quality of life of fibromyalgia syndrome patients. *Complement Ther Clin Pract*. 2018 Feb;30:85-90. doi: 10.1016/j.ctcp.2017.12.006. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29389485.
190. Toprak Celenay S, Anaforoglu Kulunkoglu B, Yasa ME, Sahbaz Pirincci C, Un Yildirim N, Kucuksahin O, Ugurlu FG, Akkus S. A comparison of the effects of exercises plus connective tissue massage to exercises alone in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2017 Nov;37(11):1799-1806. doi: 10.1007/s00296-017-3805-3. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28840379.
191. Akin Korhan E, Uyar M, Eyigör C, Yönt GH, Khorshid L. Effects of Reflexology on Pain in Patients With Fibromyalgia. *Holist Nurs Pract*. 2016 Nov/Dec;30(6):351-359. doi: 10.1097/HNP.000000000000178. PMID: 27763930.
192. Li YH, Wang FY, Feng CQ, Yang XF, Sun YH. Massage therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014 Feb 20;9(2):e89304. doi: 10.1371/journal.pone.0089304. PMID: 24586677; PMCID: PMC3930706.

193. Schwarz L, Kindermann W. Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med.* 1992 Jan;13(1):25-36. doi: 10.2165/00007256-199213010-00003. PMID: 1553453.
194. Meeus M, Hermans L, Ickmans K, Struyf F, Van Cauwenbergh D, Bronckaerts L, De Clerck LS, Moorken G, Hans G, Grosemans S, Nijs J. Endogenous pain modulation in response to exercise in patients with rheumatoid arthritis, patients with chronic fatigue syndrome and comorbid fibromyalgia, and healthy controls: a double-blind randomized controlled trial. *Pain Pract.* 2015 Feb;15(2):98-106. doi: 10.1111/papr.12181. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24528544.
195. Nijs J, Kosek E, Van Oosterwijck J, Meeus M. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician.* 2012 Jul;15(3 Suppl):ES205-13. PMID: 22786458.
196. Alsouhibani A, Hoeger Bement M. Impaired conditioned pain modulation was restored after a single exercise session in individuals with and without fibromyalgia. *Pain Rep.* 2022 Apr 1;7(3):e996. doi: 10.1097/PR9.0000000000000996. PMID: 35399187; PMCID: PMC8984585.
197. Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, Gimeno-Mallench L, Chirivella-Garrido J, Kropotov J, Serra-Añó P. Low-Intensity Physical Exercise Improves Pain Catastrophizing and Other Psychological and Physical Aspects in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 May 21;17(10):3634. doi: 10.3390/ijerph17103634. PMID: 32455853; PMCID: PMC7277480.
198. Berardi G, Senefeld JW, Hunter SK, Bement MKH. Impact of isometric and concentric resistance exercise on pain and fatigue in fibromyalgia. *Eur J Appl Physiol.* 2021 May;121(5):1389-1404. doi: 10.1007/s00421-021-04600-z. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33616753; PMCID: PMC8076092.
199. da Cunha Ribeiro RP, Franco TC, Pinto AJ, Pontes Filho MAG, Domiciano DS, de Sá Pinto AL, Lima FR, Roschel H, Gualano B. Prescribed Versus Preferred Intensity Resistance Exercise in Fibromyalgia Pain. *Front Physiol.* 2018 Aug 10;9:1097. doi: 10.3389/fphys.2018.01097. PMID: 30158876; PMCID: PMC6104489.
200. Kolak E, Ardiç F, Findıkoğlu G. Effects of different types of exercises on pain, quality of life, depression, and body composition in women with fibromyalgia: A three-arm, parallel-group, randomized trial. *Arch Rheumatol.* 2022 May 7;37(3):444-455. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2022.9190. PMID: 36589612; PMCID: PMC9791552.
201. Gómez-Hernández M, Gallego-Izquierdo T, Martínez-Merinerio P, Pecos-Martín D, Ferragut-Garcías A, Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Montañez-Aguilera FJ, Achalandabaso Ochoa A. Benefits of adding stretching to a moderate-intensity aerobic exercise programme in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2020 Feb;34(2):242-251. doi: 10.1177/0269215519893107. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31847574.
202. Chen J, Han B, Wu C. On the superiority of a combination of aerobic and resistance exercise for fibromyalgia syndrome: A network meta-analysis. *Front Psychol.* 2022 Sep 28;13:949256. doi: 10.3389/fpsyg.2022.949256. PMID: 36248603; PMCID: PMC9554347.

203. Ickmans K, Malfliet A, De Kooning M, Goudman L, Hubloue I, Schmitz T, Goubert D, Aguilar-Ferrandiz ME. Lack of Gender and Age Differences in Pain Measurements Following Exercise in People with Chronic Whiplash-Associated Disorders. *Pain Physician*. 2017 Sep;20(6):E829-E840. PMID: 28934789.
204. Heredia-Rizo AM, Petersen KK, Madeleine P, Arendt-Nielsen L. Clinical Outcomes and Central Pain Mechanisms are Improved After Upper Trapezius Eccentric Training in Female Computer Users With Chronic Neck/Shoulder Pain. *Clin J Pain*. 2019 Jan;35(1):65-76. doi: 10.1097/AJP.0000000000000656. PMID: 30222615.
205. Peolsson A, Landén Ludvigsson M, Tigerfors AM, Peterson G. Effects of Neck-Specific Exercises Compared to Waiting List for Individuals With Chronic Whiplash-Associated Disorders: A Prospective, Randomized Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Feb;97(2):189-95. doi: 10.1016/j.apmr.2015.10.087. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26514296.
206. Overmeer T, Peterson G, Landén Ludvigsson M, Peolsson A. The effect of neck-specific exercise with or without a behavioral approach on psychological factors in chronic whiplash-associated disorders: A randomized controlled trial with a 2-year follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(34):e4430. doi: 10.1097/MD.0000000000004430. PMID: 27559950; PMCID: PMC5400316.
207. Ludvigsson ML, Peterson G, Dederind Å, Peolsson A. One- and two-year follow-up of a randomized trial of neck-specific exercise with or without a behavioural approach compared with prescription of physical activity in chronic whiplash disorder. *J Rehabil Med*. 2016 Jan;48(1):56-64. doi: 10.2340/16501977-2041. PMID: 26660722.
208. Griffin A, Leaver A, Moloney N. General Exercise Does Not Improve Long-Term Pain and Disability in Individuals With Whiplash-Associated Disorders: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017 Jul;47(7):472-480. doi: 10.2519/jospt.2017.7081. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28622749.
209. Schulze NB, Salemi MM, de Alencar GG, Moreira MC, de Siqueira GR. Efficacy of Manual Therapy on Pain, Impact of Disease, and Quality of Life in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2020 Sep;23(5):461-476. PMID: 32967389.
210. Yuan SL, Matsutani LA, Marques AP. Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Man Ther*. 2015
211. Laimi K, Mäkilä A, Bärlund E, Katajapuu N, Oksanen A, Seikkula V, Karppinen J, Saltychev M. Effectiveness of myofascial release in treatment of chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2018 Apr;32(4):440-450. doi: 10.1177/0269215517732820. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28956477.
212. Algar-Ramírez M, Úbeda-D'Ocasar E, Hervás-Pérez JP. Efficacy of manual lymph drainage and myofascial therapy in patients with fibromyalgia : A systematic review. *Schmerz*. 2021 Oct;35(5):349-359. English. doi: 10.1007/s00482-020-00520-7. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33326048.
213. Ughreja RA, Venkatesan P, Balebail Gopalakrishna D, Singh YP. Effectiveness of myofascial release on pain, sleep, and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome:

A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2021 Nov;45:101477. doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101477. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34507243.

214. Ince B, Kara M, Erdem I, Yurdakul OV, Erden T, Aydın T. Effectiveness of spinal manipulation in addition to pharmacological treatment in fibromyalgia: A blinded randomized trial. *PM R*. 2023 Mar;15(3):342-351. doi: 10.1002/pmrj.12953. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36695286.
215. Coulter ID, Crawford C, Vernon H, Hurwitz EL, Khorsan R, Booth MS, Herman PM. Manipulation and Mobilization for Treating Chronic Nonspecific Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis for an Appropriateness Panel. *Pain Physician*. 2019 Mar;22(2):E55-E70. PMID: 30921975; PMCID: PMC6800035.
216. Fernández-Carnero J, Sierra-Silvestre E, Beltran-Alacreu H, Gil-Martínez A, La Touche R. Neural Tension Technique Improves Immediate Conditioned Pain Modulation in Patients with Chronic Neck Pain: A Randomized Clinical Trial. *Pain Med*. 2019 Jun 1;20(6):1227-1235. doi: 10.1093/pm/pny115. PMID: 29945245.
217. Hidalgo B, Hall T, Bossert J, Dugeny A, Cagnie B, Pitance L. The efficacy of manual therapy and exercise for treating non-specific neck pain: A systematic review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017 Nov 6;30(6):1149-1169. doi: 10.3233/BMR-169615. PMID: 28826164; PMCID: PMC5814665.