

Dizertačná práca

**Funkčné zobrazovanie kôrových evokovaných
potenciálov pri bolestivej a nebolestivej stimulácii
u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s chronickou
bolesťou**

MUDr. Hubert Poláček

Školiteľ: prof. PhDr. Andrej Stančák, CSc.

Abstrakt

Skúsenosti s tesnými vzťahmi bolestivého a nebolestivého telesného vnímania viedli už v dávnejšej minulosti k vypracovaniu viacerých dodnes používaných analgetických metód. K vedeckému vysvetleniu ich pôsobenia a ďalšiemu vývoju ešte nedávno prispievali prevažne animálne neuroanatomické a neurofyziologické práce, skúmajúce prepojenie rôznych etáží nervového systému pri bolestivom a nebolestivom dráždení. Recentne sa limitácie spojené so zvieracími modelmi darí preklenovať pomocou sofistikovaných neinvazívnych zobrazovacích metód u humánnych probandov in vivo.

Cieľom predkladanej práce je preskúmať u normálnych dobrovoľníkov a pacientov s alterovaným algickým vnímaním časopriestorové vzťahy odpovedí mozgovej kôry pri súčasnom bolestivom a nebolestivom somatickom dráždení. Následne interpretovať nájdené modulačné vplyvy v svetle súčasného poznania a navrhnúť ďalšie využitie nových zistení.

Prezentované sú 3 experimentálne štúdie s účasťou zdravých dobrovoľníkov a 1 štúdia s účasťou pacientov s postdisrektomickým syndrómom liečených implantovaným miechovým stimulátorom (SCS). Pri všetkých boli zdrojovou analýzou vyhodnocované kôrové evokované potenciály (SEPy) získané zo záznamu EEG s vysokým rozlíšením (75–111 kanálov, vzorkovacia frekvencia 1024 Hz) po fázickej elektrickej stimulácii n. medianus, n. tibialis alebo n. suralis na pravej strane. U zdravých dobrovoľníkov boli vyhodnocované fázické a tonické modulačné efekty heterotopicky aplikovanej bolestivej tepelnej stimulácie pravej ruky (v porovnaní s nebolestivou stimuláciou – experiment 1), pravej vs. ľavej nohy (experiment 2), a efekty očakávania homotopickej averzívnej vs. neaverzívnej stimulácie (experiment 3). U pacientov boli analyzované tonické efekty SCS (experiment 4).

Výsledky potvrdili tonické aj fázické tlmivé pôsobenie heterotopicky aplikovanej bolesti na kôrové SEPy z rovnakej končatiny. Pri bolestivom dráždení opačnej končatiny bol zaznamenaný fázický útlm krátkolatenčných a tonický útlm stredne- a dlholatenčných SEPov. Pri súčasne pôsobiacom nebolestivom tepelnom dráždení bol u väčšiny zdrojov zistený mierny nárast amplitúd SEPov v stredných a dlhých latenciách. Pri očakávaní opakujúcej sa averzívnej stimulácie bol zistený nárast amplitúd SEPov v stredných a dlhých latenciách a pokles amplitúd krátkolatenčných SEPov. Očakávanie opakujúcich sa neaverzívnych podnetov viedlo k takmer rovnakým, no menej výrazným efektom ako očakávanie averzívnych podnetov. Facilitačné anticipačné efekty sa zvýraznili pri stimulácii s nepredvídateľnou averzívitou prichádzajúcich podnetov, ktorá zároveň viedla k pomalšiemu kôrovému spracovaniu stredne- a dlholatenčných komponentov ako predvídateľná stimulácia.

U pacientov v čase pôsobenia miechovej stimulácie bol zaznamenaný tonický útlm väčšiny SEPov, amplitúda cingulárneho neskorolatenčného komponentu však vzrástla.

Zaznamenané tlmivé vplyvy pravdepodobne vyplývajú hlavne z funkčne významnej konvergencie bolestivej a nebolestivej aferentácie na úrovni somatosenzorických kôrových oblastí, nezanedbateľnú úlohu však pravdepodobne hrá aj averzívnou stimuláciou aktivovaná descendná inhibícia. Fázické facilitačné efekty zaznamenané v súvislosti s očakávaním averzívnych/cieľových podnetov pravdepodobne súvisia so zameraním pozornosti na stimulovanú končatinu a afektívno-kognitívnym kôrovým spracovaním dôležitých podnetov. Facilitácia cingulárneho zdroja pri miechovej stimulácii môže prispievať k jej analgetickému pôsobeniu prostredníctvom aktivácie endogénnej analgézie.

Abstract

A close relationship between painful and non-painful (somatosensory) perception was noticed already in the past centuries and led into development of many analgesic methods. Only basic neuroanatomical and neurophysiological research using animal models of nociception was able to shed more light on their proper mechanisms until the era of modern non-invasive imaging methods.

The main aim of this thesis was to analyze non-invasively, in human volunteers and patients with chronic pain, spatiotemporal relations between brain evoked responses to painful (or aversive) and non-painful stimuli. In next step, to discuss the roles of different engaged mechanisms in found interactions and suggest recommendations for further research of pain.

4 experimental studies (3 in healthy volunteers and 1 in patients with failed back surgery syndrome) are presented. Using high-resolution EEG, phasic electrical stimulation of median, tibial or sural nerve(s), and source analysis of recorded data, modulations of all representative components of somatosensory evoked potentials (SEPs) by several interfering conditions were analyzed. In healthy volunteers, effects of heterotopic repetitive heat pain administered to the right side of the body (ipsilateral to electrically stimulated nerve) were tested in Experiment 1 (compared to the same-site non-painful thermal stimulation) and Experiment 2 (compared to heat pain administered to the left side of the body). In Experiment 3 we tried to isolate endogenous anticipatory and/or attentional modulations by using homotopic target (aversive or non-aversive) stimuli administered in predictable (similar to Experiments 1 and 2) or unpredictable manner. In Experiment 4 the modulatory effects of spinal cord stimulation (SCS) on painful (n. suralis) and non-painful (n. tibialis) SEPs were analyzed.

In the same extremity administration, both phasic and tonic inhibitory effects of pain on short-latency (exogenous) cortical SEPs were found. Heat pain administered contralaterally to the tibial nerve electrical stimulation led to phasic reduction of short-latency SEPs only. Mid- and long-latency (endogenous) components were modulated in more complicated way – both augmenting and attenuating effects of painful and non-painful heat were found. Anticipation of target stimuli led to reduction of short-latency and facilitation of mid- and long-latency SEPs. Augmenting effects of anticipation on mid- and long-latency SEPs were enhanced in unpredictable (compared to predictable) blocks of Experiment 3. During SCS, robust reduction of most cortical SEPs was seen. However, the response of mid-cingulate cortex in painful sural nerve stimulation was enhanced by SCS.

Results suggest parallel engagement of both bottom-up and top-down influences in observed modulations. We emphasize the hypotheses of interference between nociceptive and non-nociceptive processing on the cortical level. In anticipation, similar attenuating effects compared to pain probably result from endogenous activation of descending inhibitory systems. On the other hand, many reported augmenting effects point to the key role of increased attention in processing of aversive stimuli. In SCS, enhanced cingulate SEP points to the active involvement of cerebral cortex in its analgesic mechanisms. Implications for further pain research are discussed.

Podakovanie

Ďakujem svojmu školiteľovi prof. PhDr. Andrejovi Stančákovi, CSc. za vedenie a podporu pri práci a kolegom MUDr. Jiřímu Vránovi, PhD., Ing. Josefovi Mlynářovi, PhD., MUDr. Rose Vydrovej rod. Rachmanovej, Ing. Jiřímu Svobodovi, PhD., Davidovi Laňkovi a Věre Vodičkovej za pomoc pri experimentoch a za cenné pripomienky. V neposlednom rade ďakujem svojim najbližším, predovšetkým rodičom a manželke Janke, ktorí mi svojím trpezlivým a ochotným prístupom pomohli prácu dokončiť.

Čestné prehlásenie

Prehlasujem, že som na tejto dizertačnej práci pracoval samostatne a uviedol všetku použitú literatúru. Súhlasím s použitím alebo zverejnením práce alebo jej časti v prípade súhlasu 3. lekárskej fakulty UK.

MUDr. Hubert Poláček

Obsah

Abstrakt	i
<i>Abstract</i>	ii
PodĎakovanie	iii
Čestné prehlásenie	iv
Obsah	v
1 Zoznam skratiek	10
2 Prehľad literatúry a teoretický úvod	14
2.1 Fenomén bolesti, bolesť vs. nocicepcia	15
2.1.1 Definície pojmov	15
2.1.2 Nociceptívne/bolestivé vnímanie z pohľadu fylogénzy a výskumu	16
2.1.3 Non-nociceptívne vstupy modulujúce nociceptívne vnímanie.....	18
2.1.4 Nociceptívne vstupy modulujúce non-nociceptívne vnímanie.....	24
2.2 Vzťahy noci- a non-nociceptívneho somatosenzorického vnímania.....	31
2.2.1 Morfológický substrát	31
2.2.1.1 Periférne zakončenia senzoričných neurónov	31
2.2.1.2 Aferentné vlákna a primárne senzoričné neuróny, spinálne ganglium.....	32
2.2.1.3 Dráhy CNS, 2. a 3. senzoričný neurón, mozgová kôra, kontrolné systémy	35
2.2.2 Mechanizmy interakcií noci- a non-nociceptívneho vnímania.....	41
2.2.2.1 Úroveň podnetu.....	41
2.2.2.2 Stimulované tkanivo a nervové zakončenia	43
2.2.2.3 Mechanizmy prenášané z periférie na vyššie úrovne nervového systému.....	45
2.2.2.4 Špecifické neuronálne mechanizmy vyšších etáží	47
2.2.2.5 Kôrové interakcie	55
2.2.3 Zhrnutie	69
2.3 Metodické poznámky k experimentálnej časti práce.....	71
2.3.1 Experimentálna elektrická stimulácia	71
2.3.2 Experimentálna nociceptívna stimulácia a efekty "bolesti"	71
2.3.3 EEG a zdrojová analýza evokovaných potenciálov	73
3 Riešené problémy	76
3.1 Modulácia somatosenzorických evokovaných potenciálov súčasnou tepelnou bolestivou (a nebolestivou) stimuláciou.....	76
3.2 Modulácia somatosenzorických evokovaných potenciálov očakávaním averzívneho podnetu	78

3.3	Vplyv terapeutickej miechovej stimulácie (SCS) na bolestivé a nebolestivé somatosenzorické evokované potenciály	79
4	Ciele práce	80
5	Metodika	81
5.1	Experiment 1 – Vplyv nebolestivej a bolestivej tepelnej stimulácie na kôrové somatosenzorické evokované potenciály n. medianus	81
5.1.1	Dobrovoľníci a stimulácia	81
5.1.2	Registrácia EEG	83
5.1.3	Analýza a štatistické spracovanie dát	83
5.1.4	Subjektívne hodnotenie tepelnej stimulácie	84
5.2	Experiment 2 – Vplyv bolestivej tepelnej stimulácie ipsi- a kontralaterálnej dolnej končatiny na kôrové somatosenzorické evokované potenciály n. tibialis.....	85
5.2.1	Dobrovoľníci a stimulácia	85
5.2.2	Registrácia EEG	85
5.2.3	Subjektívne hodnotenie stimulácie.....	87
5.2.4	Analýza a štatistické spracovanie dát	87
5.3	Experiment 3 – Vplyv očakávania averzívnej a neaverzívnej stimulácie na kôrové evokované potenciály n. medianus	88
5.3.1	Dobrovoľníci a stimulácia.....	88
5.3.2	Subjektívne hodnotenie stimulácie.....	90
5.3.3	Registrácia EEG	90
5.3.4	Analýza a štatistické spracovanie elektroencefalografických dát	91
5.3.5	Analýza vizuálnych analógových škál.....	92
5.4	Experiment 4 – Vplyv terapeutickej miechovej stimulácie (SCS) na somatosenzorické evokované potenciály n. tibialis a n. suralis u pacientov so syndrómom "failed back surgery"	93
5.4.1	Pacienti.....	93
5.4.2	Stimulačný protokol a subjektívne hodnotenie stimulácie	94
5.4.3	Registrácia EEG	95
5.4.4	Analýza a štatistické spracovanie dát	95
6	Výsledky	97
6.1	Experiment 1 – Vplyv nebolestivej a bolestivej tepelnej stimulácie na kôrové somatosenzorické evokované potenciály n. medianus.....	97
6.1.1	Subjektívne hodnotenie intenzít stimulácie	97
6.1.2	Zdrojový model kôrových evokovaných potenciálov	98
6.1.3	Modulácia komponentov kmeňa	100
6.1.4	Modulácie kôrových komponentov	100
6.1.4.1	Modulácie krátkolatenčných komponentov tangenciálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej oblasti (S1 _{tan}).....	100
6.1.4.2	Modulácie strednelatenčných komponentov tangenciálneho zdroja v S1	102
6.1.4.3	Modulácie komponentov radiálneho zdroja v S1 (S1 _{rad}).....	103
6.1.4.4	Modulácie strednelatenčného komponentu zdroja v ľavej sekundárnej somatosenzorickej oblasti (kontralaterálnej k stimulovanému n. medianus, S2 _L).....	105
6.1.4.5	Modulácia strednelatenčného komponentu zdroja v pravej sekundárnej somatosenzorickej oblasti (ipsilaterálnej k stimulovanému n. medianus, S2 _R)	105

6.1.4.6	Modulácie komponentov zdroja v suplementárnej motorickej resp. v strednej cingulárnej kôre (SMA/MCC)	106
6.1.4.7	Modulácie dlholatenčného komponentu zdroja v prednej cingulárnej kôre (ACC).....	109
6.2	Experiment 2 – Vplyv bolestivej tepelnej stimulácie ipsi- a kontralaterálnej dolnej končatiny na kôrové somatosenzorické evokované potenciály n. tibialis.....	110
6.2.1	Subjektívne hodnotenie intenzít stimulácie	110
6.2.2	Zdrojový model kôrových evokovaných potenciálov	111
6.2.3	Komponenty s krátkou latenciou.....	112
6.2.4	Komponenty so strednou a dlhou latenciou	114
6.3	Experiment 3 – Vplyv očakávania averzívnej a neaverzívnej stimulácie na kôrové evokované potenciály n. medianus	116
6.3.1	Vizuálne analógové škály	116
6.3.2	Zdrojový model kôrových evokovaných potenciálov	118
6.3.3	Modulácie amplitúd komponentov SEPov štandardných podnetov pri predikovateľnej averzívnej vs. neaverzívnej stimulácii.....	120
6.3.3.1	Mozgový kmeň	120
6.3.3.2	Tangenciálny zdroj v primárnej somatosenzorickej oblasti (S1 _{tan})	121
6.3.3.3	Radiálny zdroj v primárnej somatosenzorickej oblasti (S1 _{rad})	122
6.3.3.4	Ľavá operkuloinzulárna kôra (OIL)	125
6.3.3.5	Pravá operkuloinzulárna kôra (OIR)	126
6.3.3.6	Ľavá sekundárna somatosenzorická oblasť (S2 _L)	127
6.3.3.7	Pravá sekundárna somatosenzorická oblasť (S2 _R).....	128
6.3.3.8	Suplementárna motorická oblasť resp. stredná cingulárna kôra (SMA/MCC).....	129
6.3.3.9	Predná cingulárna kôra (ACC)	131
6.3.4	Porovnanie amplitúd SEPov štandardných podnetov pri predikovateľnej averzívnej, predikovateľnej neaverzívnej, nepredikovateľnej a kontrolnej stimulácii	132
6.3.5	Porovnanie amplitúd SEPov cieľových podnetov pri predikovateľnej averzívnej, predikovateľnej neaverzívnej, nepredikovateľnej a kontrolnej stimulácii	134
6.4	Experiment 4 – Vplyv terapeutickej miechovej stimulácie (SCS) na somatosenzorické evokované potenciály n. tibialis a n. suralis u pacientov so syndrómom "failed back surgery"	143
6.4.1	Subjektívne hodnotenie intenzít stimulácie (VAS).....	143
6.4.2	Somatosenzorické evokované potenciály n. tibialis	143
6.4.3	Somatosenzorické evokované potenciály n. suralis	146
6.4.4	Korelácie so subjektívnymi škálami	149
6.5	Zhrnutie porovnateľných výsledkov všetkých experimentov	150
7	Diskusia	152
7.1	Experiment 1 – Vplyv nebolestivej a bolestivej tepelnej stimulácie na kôrové somatosenzorické evokované potenciály n. medianus	152
7.1.1	Tonické efekty	152
7.1.1.1	Pri bolesti tonicky utlmené komponenty primárnej somatosenzorickej kôry (S1 – P21, N34 a N47)	153
7.1.1.2	Komponent N134 zdroja v ľavej sekundárnej somatosenzorickej oblasti (S2 _L)	154

7.1.1.3	Komponent N118 zdroja v suplementárnej motorickej oblasti resp. strednej cingulárnej kôre (SMA/MCC).....	155
7.1.1.4	Pri bolesti tonicky zvýraznený krátkolatenčný komponent zdroja v kmeni.....	156
7.1.1.5	Pri bolesti tonicky zvýraznený dlholatenčný komponent zdroja v prednej cingulárnej kôre (ACC N298).....	157
7.1.1.6	Pri bolesti tonicky zvýraznený strednelatenčný komponent tangenciálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{tan}$ N73).....	158
7.1.1.7	Pri bolesti tonicky zvýraznené krátkolatenčné komponenty oboch zdrojov v primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{tan}$ N21 a $S1_{rad}$ N27).....	158
7.1.2	Fázické efekty.....	159
7.1.2.1	Fázické zmeny amplitúd komponentov tangenciálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{tan}$ N21, N34 a N73).....	159
7.1.2.2	Fázické zmeny amplitúd komponentov radiálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{rad}$ N27 a N47).....	160
7.1.2.3	Fázické zmeny amplitúd komponentu v ľavej sekundárnej somatosenzorickej kôre ($S2_L$ N134).....	161
7.1.2.4	Fázické zmeny amplitúd komponentu v pravej sekundárnej somatosenzorickej kôre ($S2_R$ N138).....	162
7.1.2.5	Fázické zmeny amplitúd komponentov zdroja v suplementárnej motorickej oblasti resp. strednej cingulárnej kôre (SMA/MCC N118 a N214).....	162
7.1.2.6	Fázické zmeny amplitúd komponentu zdroja v prednej cingulárnej kôre (ACC N298).....	163
7.1.3	Efekty "bolesti" – zhrnutie.....	164
7.2	Experiment 2 – Vplyv bolestivej tepelnej stimulácie ipsi- a kontralaterálnej dolnej končatiny na kôrové somatosenzorické evokované potenciály n. tibialis.....	165
7.2.1	Tonické efekty.....	165
7.2.2	Fázické efekty.....	166
7.3	Experiment 3 – Vplyv očakávania averzívnej a neaverzívnej stimulácie na kôrové evokované potenciály n. medianus.....	168
7.3.1	Modulácia amplitúd SEPov štandardných podnetov pri predikovateľnej averzívnej vs. predikovateľnej neaverzívnej vs. kontrolnej stimulácii – tonické efekty.....	168
7.3.2	Modulácia amplitúd SEPov štandardných podnetov pri predikovateľnej averzívnej vs. neaverzívnej cieľovej stimulácii – fázické efekty.....	170
7.3.3	Modulácia amplitúd SEPov štandardných podnetov pri nepredikovateľnej stimulácii.....	172
7.3.4	Strednelatenčný komponent P100 zdroja v suplementárnej motorickej oblasti resp. strednej cingulárnej kôre (SMA/MCC) v kontexte výsledkov Experimentov 1 a 2.....	173
7.3.5	Amplitúdové modulácie SEPov po averzívnych vs. neaverzívnych cieľových podnetoch.....	174
7.3.6	Latenčné modulácie SEPov po averzívnych vs. neaverzívnych cieľových podnetoch.....	174
7.3.7	Amplitúdové a latenčné modulácie SEPov cieľových podnetov pri predikovateľnej vs. nepredikovateľnej stimulácii.....	175

7.4	Experiment 4 – Vplyv terapeutickej miechovej stimulácie (SCS) na somatosenzorické evokované potenciály n. tibialis a n. suralis u pacientov so syndrómom " <i>failed back surgery</i> "	177
7.4.1	Strednelatenčné komponenty somatosenzorických evokovaných potenciálov n. tibialis.....	177
7.4.2	Efekty SCS.....	177
7.5	Záverečná diskusia	180
8	Závery	183
9	Grantová podpora	184
10	Publikačná činnosť autora	184
10.1	Účasť na výskumných projektoch	184
10.2	Impaktované publikácie	185
10.3	Neimpaktované publikácie	185
10.4	Abstrakty.....	186
11	Zoznam tabuliek.....	188
12	Zoznam obrázkov.....	189
13	Textové prílohy	191
14	Použitá literatúra	196

1 Zoznam skratiek*

3D – trojdimenzionálny, priestorový (napríklad súradnice)

a pod. – a podobne

$A\alpha$, $A\beta$, $A\delta$ – rôzne triedy myelinizovaných nervových vlákien (bližšie vid' Obr. 5)

ACC – *anterior cingulate cortex*, predná cingulárna kôra

ANOVA – *analysis of variance*, analýza variancie

ASIC – *acid sensing ion channel*, neuronálny napäťovo nezávislý molekulárny receptor aktivovaný extracelulárnymi protónmi

atď. – a tak ďalej

B – bloky s nebolestivou tepelnou stimuláciou resp. amplitúdy SEP v týchto blokoch

BA – *Brodmann area*, Brodmannova kôrová oblasť (Brodmann 1909)

BESA – *Brain Electrical Source Analysis*, metóda a software na zdrojovú analýzu skalpových[†] EEG/MEG dát

BOLD – *blood oxygenation-level dependent (signal)*, MR (signál) závislý na oxygenácii krvi

C – 1. nemyelinizované nervové vlákna

– 2. krčné (cervikálne) stavce a segmenty miechy

CHEPs – *contact heat evoked potentials*, EP po rýchlej kontaktnej tepelnej stimulácii

cm – centimeter

CMP – cievna mozgová príhoda

CNS – centrálny nervový systém

CO₂ – oxid uhličitý

CRPS – *complex regional pain syndrome*, komplexný regionálny bolestivý syndróm

dB – decibel

DBS – *deep brain stimulation*, terapeutická stimulácia hlbokých štruktúr mozgu

DNIC – *diffuse noxious inhibitory controls*, difúzny inhibičný systém kontroly bolesti (Le Bars et al. 1979a; Le Bars 2002)

DRG – *dorsal root ganglion*, spinálne ganglion

ε – štatistický parameter testu sféricity podľa Greenhouse a Geissera (1959)

EEG – elektroencefalograf, elektroencefalogram, elektroencefalografia

EKG – elektrokardiogram

EMG – elektromyogram

EP – evokovaný potenciál, niekde označovaný aj ERP

ERP – *event-related potential*, potenciál viazaný na podnet, vid' aj EP

et al. – a kolektív, skratka používaná v citáciach prác s viac ako 2 autormi

FBSS – *failed-back surgery syndrome*, bolestivý syndróm po jednej alebo viacerých operáciách chrbtice, tiež aj PDS (postdiscektomický syndróm)

¹⁸FDG – fluórdeoxyglukóza s pozitronovým žiaričom ¹⁸F, rádiofarmakum používané v PET diagnostike

* anglosaské termíny, z ktorých sú mnohé rutinne používané aj v našich vedeckých publikáciách, sú kvôli prehľadnosti v tejto aj nasledujúcich kapitolách odlišené šikmým písmom (kurzívou).

[†] prívlastok skalpový, prevzatý z anglosaskej literatúry, bude kvôli jednoduchosti používaný na označenie bežnej neinvazívnej montáže EEG elektród resp. z nej získaného záznamu

- F – štatistický parameter analýzy variancie pre opakované merania
fMR – *functional magnetic resonance*, funkčná magnetická rezonancia, pozri aj fMRI
fMRI – *functional magnetic resonance imaging*, funkčné zobrazovanie pomocou MR,
označenie sa významovo prekrýva s fMR
Fos – proteín, ktorého expresia koreluje s nociceptívnym dráždením
g. – *gyrus*, závit
GABA – γ -aminobutyrová kyselina – dôležitý inhibičný mediátor CNS
Gly – glycín – neesenciálna aminokyselina fungujúca aj ako inhibičný mediátor CNS
GFP – *global field power*, potenciálový výkon na všetkých (EEG) elektródach
h – hodina
H₂¹⁵O – rádioaktívna voda emitujúca pozitrony, rádiofarmakum na meranie rCBF
i.c. – intrakutánny, spôsob aplikácie napr. kapsaicínu pri navodzovaní hyperalgézie
i.m. – intramuskulárny, spôsob aplikácie napr. askorbátu pri navodzovaní hlbkej
svalovej bolesti
IASP – *International Association for the Study of Pain*
in vivo – v živom organizme
k Ω – kiloohm
L – 1. bedrové (lumbálne) stavce a segmenty miechy
– 2. *left*, ľavá strana
LEF – *laser-evoked field*, magnetické pole vyvolané laserovou stimuláciou
LEP – *laser-evoked potential*, EEG vyvolaný potenciál po laserovej stimulácii
LORETA – *Low Resolution brain Electromagnetic Tomography*, tomografia mozgu na
základe elektromagnetických signálov snímaných z povrchu hlavy (napr. EEG)
LTP – *long term potentiation*, dlhodobé posilnenie prenosu signálu medzi dvomi
neurónmi v dôsledku intenzívnej (synchronnej) stimulácie, mechanizmus typicky
sprostredkovaný NMDA receptormi
LTD – *long term depression*, opak LTP, vyplýva buď z príliš silného alebo naopak
príliš slabého dráždenia neurónov
m – meter
m. – *musculus*, sval
M1 – primárna motorická oblasť (kôra)
MCC – *midcingulate cortex*, stredná cingulárna kôra
MCS – *motor cortex stimulation*, terapeutická stimulácia motorickej kôry
MEG – magnetoencefalografia
MEP – motorický evokovaný potenciál
mg – miligram
MR – magnetická rezonancia
ms – milisekunda
n. – *nervus*, nerv
N – 1. označenie negatívnych komponentov evokovaných potenciálov
– 2. bloky s nebolestivou tepelnou stimuláciou resp. amplitúdy SEP v týchto blokoch
– 3. označenie veľkosti štatistického súboru
N2 – najvýraznejší negatívny komponent laserových evokovaných potenciálov
napr. – napríklad

- ncl. – nucleus, jadro
- NMDA – N-metyl D-aspartát, agonista glutamátového receptora dôležitého pri centrálnom prenose bolesti a pri učení (viď aj. LTP, LTD)
- p – štatistický parameter udávajúci pravdepodobnosť potvrdenia nulovej hypotézy, pri nižších hodnotách je vyššia pravdepodobnosť odlišnosti skúmaných súborov
- P – označenie pozitívnych komponentov evokovaných potenciálov
- P1, P2 – prvé pozitívne komponenty laserových evokovaných potenciálov
- P3, P3a, P3b, P300 – pozitívne dlholatenčné komponenty evokovaných potenciálov vyvolané väčšinou v súvislosti s kognitívnou úlohou alebo aplikáciou vzácnych (resp. nových alebo cieľových) sensorických podnetov
- PAG – *periaqueductal gray*, periakveduktálna sivá hmota
- PCC – *posterior cingulate cortex*, zadná cingulárna kôra
- PDS – postdiscektomický syndróm, bolestivý syndróm po jednej alebo viacerých operáciách lumbálnej chrbtice, tiež aj FBSS (viď vyššie)
- PET – *positron emission tomography*, pozitronová emisná tomografia
- PNS – periferna nervová stimulácia
- PPC – *posterior parietal cortex*, zadná parietálna kôra
- QST – *quantitative sensory testing*, neurologické testy somatosenzorickej citlivosti, napr. prahy citlivosti pre dotyk, tlak, vibrácie, chlad, teplo, tepelná resp. chladová bolesť
- r – Pearsonov korelačný koeficient
- R – 1. označenie komponentov regionálneho zdroja evokovaných potenciálov
– 2. *right*, pravá strana
- RII – viď RIII
- RIII – spinálny polysynaptický flečný reflex vyvolaný najčastejšie elektrickým bolestivým podráždením A δ -vlákien n. suralis; je používaný ako indikátor periférnej a spinálnej nociceptívnej excitability; v porovnaní s ním RII je rýchla individuálne variabilná reakcia na nebolestivé podráždenie A β -vlákien (rev. Sandrini et al. 2005)
- RA – *rapidly adapting*, rýchlo sa adaptujúce receptory
- RV – reziduálna variancia, percentuálny podiel nameraných elektroencefalografických údajov (resp. z nich vypočítaných evokovaných potenciálov) nevysvetlený zdrojovým modelom
- rCBF – *regional cerebral blood flow*, regionálny krvný prietok tkanivom mozgu
- rCMRO₂ – *regional cerebral metabolic rate of oxygen*, regionálna metabolická spotreba kyslíka tkanivom mozgu
- rev. – review, prehľadová práca
- S – krížové (sakrálne) stavce a segmenty miechy
- S1 – primárna somatosenzorická oblasť (kôra)
- S1/M1 – primárna sensorimotorická oblasť (kôra)
- S2 – sekundárna somatosenzorická oblasť (kôra)
- SA – *slowly adapting*, pomaly sa adaptujúce receptory
- SCS – *spinal cord stimulation*, miechová stimulácia, terapeutická elektrická stimulácia predovšetkým zadných povrazcov miechy
- SD – *standard deviation*, štandardná odchýlka
- SEF – *somatosensory-evoked field*, somatosenzorické evokované magnetické pole

SEP – *somatosensory-evoked potential*, somatosenzorický evokovaný potenciál

SMA – suplementárna motorická area (oblasť)

sub. – *submitted* – práca odoslaná do zahraničného karentovaného časopisu

subj. – subjektívny

t – hlavný štatistický parameter Studentovho testu

TENS – *transcutaneous electrical nerve stimulation*, transkutánná elektrická nervová stimulácia

Th – hrudné (thorakálne) stavce a segmenty miechy

tj. – to jest, to znamená

tr. – tractus, anatomická dráha

TRPA – *transient potential receptor ankyrin*, rodina prevažne chemosenzitívnych molekulárnych receptorov

TRPV – *transient potential receptor vanilloid*, rodina vaniloidných molekulárnych receptorov, polymodálne kationové kanály angažované hlavne v nocicepcii

TSA-II – *Thermosensory Analyser II (Medoc, Haifa, Izrael)*, tepelný stimulátor s príslušenstvom na kvantitatívne senzorické testy (QST)

V. – 5. hlavový nerv (n. trigeminus)

VAS – *visual analogue scale*, vizuálna analógová škála

vs. – versus, voči, oproti, v porovnaní

WDR – *wide dynamic range*, označenie neurónov v hlbokých laminách zadného rohu miechy reagujúcich na široké spektrum senzorických podnetov

2 Prehľad literatúry a teoretický úvod

Výskumu úloh mozgovej kôry pri sensorickom vnímaní je vďaka rozvoju neinvazívnych zobrazovacích metód hlavne v posledných dvoch desaťročiach venovaná značná pozornosť. U somatosenzorického kôrového vnímania sa darí čoraz detailnejšie špecifikovať jeho exteroceptívnu a interoceptívnu zložku, na pomedzí ktorých stojí vnímanie bolesti. Akútna aj chronická bolesť interaguje predovšetkým so somatosenzorickým (nebolestivým) dráždením. V súčasnosti už bežne využívané stimulačné analgetické metódy (TENS, PNS, SCS, DBS, MCS) túto interakciu využívajú, poznatky o jej presných mechanizmoch aj zapojených úrovniach CNS sú však stále veľmi strohé.

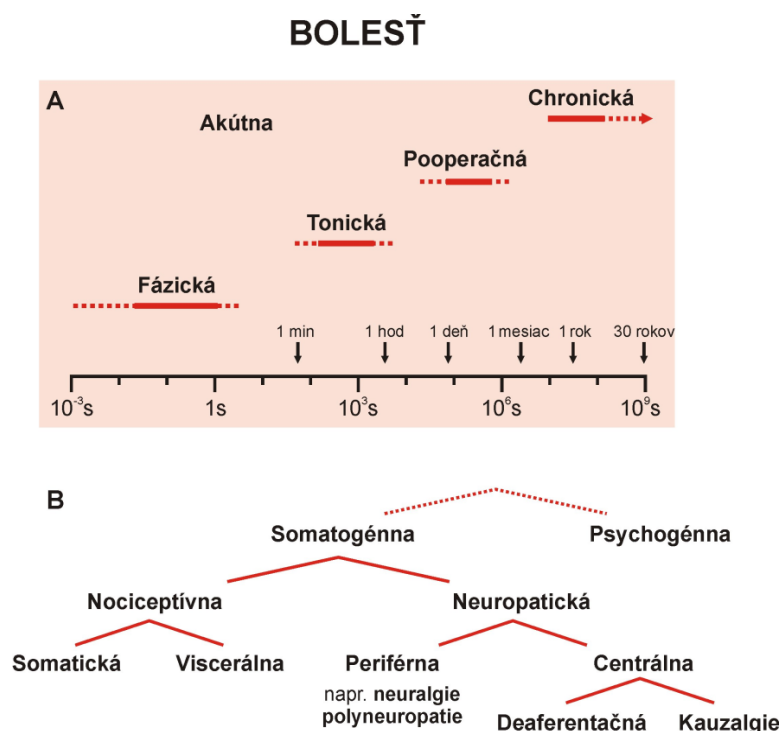
Cieľom predkladanej práce je pomocou zdrojovej analýzy elektroencefalografických (EEG) vyvolaných potenciálov u človeka preskúmať časopriestorové vzťahy kôrových odpovedí pri súčasnom bolestivom a nebolestivom somatickom dráždení. Následne sa pokúsiť bližšie objasniť modulačné mechanizmy somatosenzorických kôrových oblastí v podmienkach normálneho aj alterovaného algického vnímania pri terapeuticknej stimulácii. Nakoniec pre získané poznatky navrhnuť ďalšie využitie.

2.1 FENOMÉN BOLESTI, BOLEŠŤ VS. NOCICEPCIA

2.1.1 Definície pojmov

Bolešť je jedna zo základných kvalít resp. modalít somatosenzorického vnímania. Podľa *International Association for the Study of Pain* je definovaná ako: "neprijemná zmyslová a emočná skúsenosť vyplývajúca zo skutočného alebo potenciálneho poškodenia tkanív, alebo popísaná v termínoch takéhoto poškodenia." (IASP 1979; Merskey 1991). Na odlíšenie resp. bližšiu špecifikáciu aktivity nervového systému pri detekcii a signalizácii poškodenia tkanív od psychologickkej (emočnej resp. endogénnej) reakcie organizmu, bol v neurofyziológii zavedený pojem nocicepcia (podľa Sherringtona 1906), ktorým sa v dnešnej dobe všeobecne označujú nervové procesy kódovania a spracovania bolestivých podnetov (aktualizovaná definícia vid' Loeser a Treede 2008).

Na *Obr. 1A* je schematicky znázornených niekoľko zaužívaných delení bolesti z časového hľadiska. Akútna bolesť ako priamy korelát nocicepcie (nociceptívna bolesť) má predovšetkým regulačné funkcie nastavujúce organizmus ako celok aj jeho lokálne efektorové mechanizmy na odstránenie noxy a minimalizáciu ďalšieho potenciálneho poškodenia. Chronická bolesť vyplýva z poruchy mechanizmov akútnej bolesti a z hľadiska fungovania organizmu je maladaptívna. *Obr. 1B* ukazuje podrobnejšie delenie bolesti z časového hľadiska.



Obr. 1 Typy bolesti.

Rozdelenie z časového hľadiska (A) a podľa vyvolávajúcej príčiny (B). Modifikované podľa Treede (1995) a Pasero et al. (1999).

Každý typ bolesti predstavuje pre človeka nepríjemnú (averzívnu) skúsenosť. Bolesť je najčastejší klinický symptóm, a patrí k hlavným dôvodom návštevy postihnutého pacienta u lekára prípadne v lekárni s cieľom získať nástroj na úľavu (*pain relief*). Chronické bolestivé stavy významne znižujú kvalitu života a podľa najnovších poznatkov je potrebné ich zastrešiť pod spoločnú nozologickú jednotkou resp. syndróm "chronická bolesť" (Tracey a Bushnell 2009).

2.1.2 Nociceptívne/bolestivé vnímanie z pohľadu fylogénzy a výskumu

Výsledky prevažne animálnych experimentálnych štúdií poukazujú na archaickú povahu nocicepcie a jej kľúčové pôsobenie pri udržiavaní homeostázy organizmu. Nociceptívna bolesť je dnes chápaná ako jeden z najdôležitejších senzorických prejavov prevažne neuvedomovaného interoceptívneho vnímania (Craig 2002, 2003a, 2009; Critchley et al. 2004), ktorý má charakter primordiálnej emócie s porovnateľným existenčným významom a motivačnými funkciami ako hlad po vode (smäd), vzduchu, mineráloch a pod. (Denton et al. 2009). Napriek zdieľanému neuronálnemu substrátu s inými, hlavne somatosenzorickými modalitami, základný výskum našiel u všetkých stavovcov charakteristické nervové štruktúry a behaviorálne prejavy, ktoré nocicepciu relatívne jasne vymedzujú.

- Sú to: 1. špecifické nociceptory[‡]
 2. mozgové štruktúry selektívne spracovávajúce nociceptívne impulzy
 3. nadradené mozgové štruktúry
 4. opioidné mediátory a receptory
 5. tlmivý účinok analgetík
 6. vyhýbavé správanie a s ním spojené učenie
 7. disruptívny vplyv nociceptívneho vnímania na normálne správanie

modifikované podľa Sneddon (2004)

Každý z uvedených bodov je extenzívne skúmaný v animálnom aj humánnom výskume. Obr. 2 schematicky znázorňuje najčastejšie stimulačné metódy dotýkajúce sa bodov 1. až 3., ktorým sa bližšie venuje aj predkladaná práca. Spolu s druhmi stimulácie sú vyznačené aj hlavné skupiny testovaných probandov, animálne modely, najbežnejšie používané detekčné metódy a vzťah k výskumu chronickej bolesti.

[‡] Pojem nociceptor tradične označuje nervovú bunku s telom v spinálnom gangliu, moderné práce však poukazujú na potrebu odlíšenia nervovej bunky (navrhované označenie nociceptívny neurón) a jej periférneho zakončenia (nový užší význam pojmu nociceptor), viď Loeser a Treede (2008). V predkladanej práci bude pojem používaný v pôvodnom širšom význame.

	1. Probandi	2. Stimulácia	3. Hodnotenie	
Animálny výskum	<ul style="list-style-type: none"> živé preparáty periférny nerv ★ CNS (mozgové rezy) spinalizované zvieratá decerebrované dekortikované genetické modifikácie mutantné kmene knock-out ★ animálne lezióne modely ★ nelezióne modely ľudských chorôb 	<p>Fázická</p> <ul style="list-style-type: none"> ● laser Aδ ● laser C ● laser wind-up ● tail-flick ● hot/cold plate ● Peltier, thermal grill ● ponorenie do teplej/horúcej/mierne studenej vody ● chladový presorový test ● kryo/popáleninové lézie 	<p>Molekulárno-biologické a imunohistochemické metódy</p> <p>In vivo trasovacie štúdie nervových dráh</p> <p>Mikroskopia</p> <p>Behaviorálne prejavy</p> <ul style="list-style-type: none"> motorické vyhýbavé freezing zvukové tíšivé sociálne zmeny schopností (napr. učenia) 	
		<p>Tonická</p> <p>tepelná</p>		<p>Jednotkové potenciály (single-unit)</p> <p>Membránové potenciály (patch-clamp)</p> <p>Reflexy</p> <ul style="list-style-type: none"> nociceptívne polysynaptické (RIII) non-nociceptívne monosynaptické (H) vegetatívne <p>Funkčné invazívne zobrazovanie</p> <ul style="list-style-type: none"> Optické metódy Vnorené elektródy resp. grid
		<p>Chronická</p> <p>mechanická</p> <ul style="list-style-type: none"> ● air-puff ● vibrotaktilná ● von Freyove vlákna ● brush ● pressure ● pinch ● squeeze ● viscerálna distenzia ● incízie 		<p>Funkčné neinvazívne zobrazovanie</p> <ul style="list-style-type: none"> Magnetická rezonancia ★ morfometria fMRI BOLD, CBF, CMRO₂ konektivita spektroskopia PET/SPECT prietok, trapping ¹⁸F₂FDG, CMRO₂ molekulárne zobrazovanie optické metódy laser doppler flowmetry NIRS ★ EEG a MEG SEP/SEF ERD spektrálna analýza PCA, ICA Grangerova kauzalita koherencie LORETA
Animálny a ľudský výskum	<ul style="list-style-type: none"> molekuly membrány kmeňové bunky wild type kmene normálni (zdraví) dobrovoľníci 	<p>biochemická</p> <ul style="list-style-type: none"> ● metódy využívané pri meraniach patch-clamp iritačné roztoky (hypertonické, kyslé, enzýmy, mediátory modulátory molekulárnych sensorov...) ● formalín ★ kapsaicín ● horčicový olej ● mentol ● bradykinín ● substancia P ● mediátory chronického zápalu ● karagén, kaolín ● Freundovo adjuvans 	<p>Výkonnostné testy</p> <p>Subjektívne výpovede</p> <ul style="list-style-type: none"> QST prahy citlivosti prahy bolestivosti prahy tolerancie ★ vizuálne analógové škály (VAS) ★ dotazníky 	
		<p>ischemická</p> <ul style="list-style-type: none"> ● turniketová ischemia ● ligatúry a embolizácie ciev ● ligatúry nervov 		
		<p>elektrická</p> <p>krátke impulzy s nízkou frekvenciou</p> <ul style="list-style-type: none"> ● zmiešané/motorické nervy ● kožné (senzitivne) nervy transkutánna, subepidermálna... ● zubná dreň <p>vysokofrekvenčná stimulácia</p> <ul style="list-style-type: none"> ● salvy ● kontinuálna ● elektrokoagulačné lézie 		
Ľudský výskum	<ul style="list-style-type: none"> pacienti bez algických porúch genetické syndrómy insenzitivita ★ hypersenzitivita chronické algické stavy neurodegenerácie nádorová bolesť centrálna bolesť viscerálna bolesť vegetatívne algické syndrómy bolesti hlavy psychogénna bolesť ★ neuralgie, neuropatie periférne poúrazové stavy lézie nervového systému destrukcie transekcie deaferektácie ikty zápaly degenerácie nádory 			

Obr. 2 Výskum bolesti prostredníctvom stimulačných experimentov.

Najčastejšie používané druhy stimulácie (2. stĺpec) u rôznych typov probandov (1. stĺpec). Najpoužívanejšie detekčné metódy (3. stĺpec). Pomer zelenej voči bielej časti plochy krúžku orientačne udáva nociceptívnu selektivitu stimulačnej metódy. Tučným písmom zvýraznené položky vyznačujú najdôležitejšie metódy a smery výskumu, ktoré sa priamo dotýkajú cieľov prekladanej práce a vykonaných experimentov. Červené hviezdičky ukazujú na položky, ktoré sú častým predmetom výskumu chronických algických stavov.

Skratky nevysvetlené v kapitole Zoznam skratiek: H – Hoffmanov monosynaptický svalový reflex vyvolaný elektrickou stimuláciou sensorického nervu; ICA – independent component analysis a PCA – principal component analysis – analýza nezávislých a hlavných komponentov – obidve sú matematické metódy, umožňujúce v zložitých dátach nájsť charakteristické jednoduchšie zložky

2.1.3 Non-nociceptívne vstupy modulujúce nociceptívne vnímanie

Obr. 3 poskytuje schematický prehľad doteraz zistených hlavných faktorov:

Modulačné vplyvy na senzorické vnímanie vo vzťahu k bolesti	
Exogénne	Endogénne
typ testovanej stimulácie (2. stĺpec v Obr. 2)	druh probanda (1. stĺpec v Obr. 2)
komplexné podmienky a vplyvy výskumnej štúdie (3. stĺpec v Obr. 2)	
anestézia (celková, lokálna, disociačná, žiadna)	stav vedomia (kvalitatívny, kvantitatívny)
analgetická/algeziologická liečba (farmakologická, stimulačná , rehabilitačná)	hypnóza
protizápalová liečba	pozornosť, očakávanie
neurologická liečba	precitlivosť na bolesť <i>(pain catastrophizing)</i>
psychiatrická/psychologická liečba	pamäť, učenie, meditácia
iná interagujúca liečba	nálada, motivácia
placebo/nocebo	
pridané senzorické a motorické interagujúce podnety a vplyvy	
nociceptívne/non-nociceptívne somatické/viscerálne/chuťové/čuchové/sluchové/zrakové súvisiace/nesúvisiace s telesnou schémou distrahujúce/zvyšujúce pozornosť nepríjemné/príjemné uvedomované/neuvedomované	

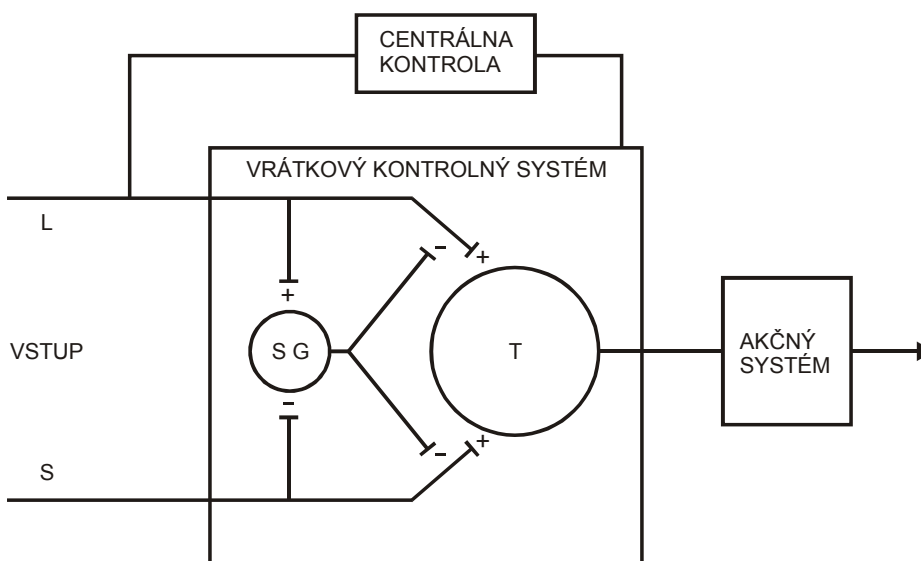
Obr. 3 Prehľad hlavných modulačných vplyvov na nociceptívne vnímanie.

Tučným písmom zvýraznené položky sa priamo týkajú vykonaných experimentov v predkladanej práci.

Každým vplyvom sa zaoberalo a stále zaoberá mnoho výskumných prác (prehľad viď napr. Tracey a Mantyh 2007) s primárnym účelom hľadania analgetických nástrojov aplikovateľných do klinickej praxe. Úspešnosť najčastejšie využívanej farmakologickej analgetickej liečby u chronickej bolesti je v dnešnej dobe len asi 30% (Borsook et al. 2011). Hľadanie ďalších prostriedkov, ktoré môžu vychádzať z uvedených vplyvov, je preto jednou z najväčších výziev súčasného biomedicínskeho výskumu.

Po analgetikách dnes najlepšie terapeutické výsledky v liečbe bolesti dosahujú metódy založené na tlmivom pôsobení stimulácie nervových štruktúr, ktoré sú do vnímania konkrétneho bolestivého stavu zapojené len nepriamo.

Najcitovanejším mechanizmom je "vrátková teória" Melzacka a Walla (1965), vysvetľujúca útlm prevažne nociceptívnej aferentácie v zadnom rohu miechy pomocou modulačného pôsobenia hrubých myelinizovaných non-nociceptívnych aferentov z rovnakého segmentu prostredníctvom inhibičných interneurónov v marginálnej zóne (Obr. 4).



Obr. 4 Schematické znázornenie mechanizmu vrátkovej teórie.

Vysvetlivky: L – hrubé myelinizované vlákna, S – tenké vlákna. Všetky projikujú do marginálnej zóny (substantia gelatinosa, SG) a k prvému centrálnemu (T) neurónu. Inhibičný efekt (-), ktorým pôsobí SG na aferentné zakončenia vlákien sa zvyšuje (+) aktivitou v L vláknach a znižuje aktivitou v S vláknach. Centrálny kontrolný spúšťač je znázornený čiarou idúcou z L systému k mechanizmom centrálnej kontroly, ktoré majú projekcie nazad do vrátkového kontrolného systému. T bunky projikujú do vstupných buniek akčného systému. Prevzaté z práce Melzack a Wall (1965).

Okrem vrátkovej teórie Melzack a Wall (1965) priniesli "paternistickú teóriu", uvádzajúcu dnes už široko používaný pojem "*pain matrix*" (Melzack a Casey 1968, Melzack 1999). Táto teória do vysvetlenia fenoménu bolesti vniesla pochybnosti o prítomnosti špecifických nociceptorov a vyšších neuronálnych nociceptívnych štruktúr. *Pain matrix* je podľa nej rozptýlená sieť oblastí na rôznych úrovniach CNS, v ktorej vzniká bolestivý vnem len vďaka konvergencii a priestorovej sumácii primárne nebolestivej aferentácie. Paternistická teória dlho vysvetľovala refrakternosť centrálnej deafe-rentačnej bolesti lepšie ako teória špecifických nociceptorov. V svetle dnešných poznatkov sa však kľúčové neurofyziologické mechanizmy vrátkovej ani paternistickej teórie, navrhované v práci Melzack a Wall (1965), nepotvrдили (Craig 2003b).

Prínos formulácie a publikácie obidvoch zmienovaných teórií spočíva predovšetkým v následnej koncentrácii úsilia základného aj klinického výskumu bolesti na analgetické vplyvy nebolestivej aferencie, neurofyziologické mechanizmy fungovania zadného rohu miechy, a hľadanie centrálnych štruktúr *pain matrix*. Boli objavené nové analgetické metódy, mnohé založené na stimulácii non-nociceptívnych aferentov (napr. SCS, TENS, prehľad vid' Tab. 1) a postulované nové hypotézy fungovania metód používaných už v dávnej minulosti (napr. akupunktúry).

Tab. 1 Stručný prehľad výskumu analgetických stimulačných metód od najnižších úrovní nervového systému k najvyšším.

Referencie	Metóda, stimulovaná štruktúra	Probandi	Zistený efekt; <i>mechanizmus</i>
Nilsson et al. 1997	CFS zavedenie metódy proti pruritu, elektrická stimulácia kožných C-vlákien v postihnutej oblasti	zdraví dobrovoľníci s transdermálne aplikovaným histaminom	po 4 h redukcia pruritu na 32% TENS po 2h na 56%; <i>centrálny inhibičný mechanizmus</i>
Nilsson a Schouenborg 1999	CFS vs. TENS, kožná bolesť vyvolaná CO2 laserom a mechanicky	zdraví dobrovoľníci	prolongovaný efekt, selektívnejšia stimulácia A δ -a C-vlákien vedie k lepším analgetickým účinkom; <i>supraspinálne aj segmentálne mechanizmy</i>
Wall a Sweet 1967	TENS perif. nervy alebo zadné korene inervujúce bolestivú oblasť	8 pacientov s chronickou bolesťou	zavedenie metódy, u 4 pacientov s postihnutím periférnych nervov 2-minútová stimulácia stačila na polhodinový analgetický efekt; <i>vrátková teória</i>
Marchand et al. 1991	TENS vs. placebo	zdraví dobrovoľníci	dobry inhibičný efekt na experimentálnu bolesť, placebo žiadny efekt, na vizuálnu stimuláciu TENS nemala efekt
Hoshiyama a Kakigi 2000	TENS mechanizmus n. medianus vpravo	zdraví, 13 TENS vs. 7 kontrol	pokles bolestivých SEP (EEG) bez zmien SEF (MEG) a VAS
Vrána 2006	TENS mechanizmus, n. medianus vpravo pri oscilujúcej tonickú tepelnej bolesti	12M zdraví	pozitívne interakcie v bilat. operkuloinsulárnej kôre, kmeni, laterálnej orbitofrontálnej a okcipitálnej kôre, negatívne v mediálnej orbitofrontálnej kôre, laterálnej prefrontálnej a okcipitálnej, bez efektu na VAS; <i>k analgetickému mechanizmu môže prispievať aktivácia prefrontálnej kôry a kmeňových štruktúr</i>
DeSantana et al. 2008	TENS	pacienti s prevažne periférnou bolesťou a hyperalgiou	prehľadová práca integrujúca výsledky klinického a základného výskumu, pre dlhodobý efekt je potrebné správne dávkovanie hlavne intenzity
Toyama a Nishizawa 1972	Akupunktúra – kompilačný prehľad, diskusia mechanizmov	vegetatívne poruchy, chronická bolesť, infekcie, kontraindikácie akútne chirurgické príhody; <i>visceromotorická adjustácia pri stimulácii Headových zón, stimulácia produkcie ACTH cez vyššie oblasti CNS (kôra, amygdala, hypotalamus), sedatívna akupunktúra naopak tlmivé efekty na sympatikus, korekcia reaktivity na stresory, anestézia neobjasnené mechanizmy najskôr hormonálne (noradrenalin)</i>	
Xu et al. 1993	Akupunktúra – efekt na evokované potenciály	prehľadová práca, boli zistené väčšinou tlmivé efekty na bolestivé evokované potenciály, zvýšenie prahov bolesti; <i>aktivácia antinociceptívneho systému</i>	
Liu 1986, Liu et al. 1990	Elektroakupunktúra (EA) mechanizmus	potkany	EA spôsobuje excitáciu nucleus raphe magnus, inhibuje nociceptívne odpovede tohto jadra, efekt je reverzibilný Naloxonom, analgézia závisí od zachovania retikulospinálnej dráhy; <i>EA aktivuje descendtnú inhibíciu cez nucleus raphe magnus</i>
Zhang et al. 2003a	Elektroakupunktúra (EA) mechanizmus testovaný na chladovej bolesti	8 zdraví dobrovoľníci	nárast nociceptívnych aktivácií S2 bilaterálne, v mediálnej prefrontálnej kôre a ACC, pokles v kontralaterálnej S1, MCC a PPC; <i>analgetický efekt je daný moduláciou senzorického aj emočného spracovania bolesti na úrovni kôry</i>
Zhang et al. 2003b	Elektroakupunktúra (EA) mechanizmus pôsobenia rôznych frekvencií – 2Hz vs. 100Hz	zdraví dobrovoľníci	nárast aktivácií S2 a inzulý bilaterálne a ACC a talamu kontralaterálne korelujúci s analgetickým účinkom, u 2 Hz navyše v kontralaterálnej M1, SMA, ipsilaterálnom hornom g. temporalis, pokles v hipokampe bilat., u 100 Hz navyše nárast v kontralaterálnej dolnej PPC, ipsilaterálnej ACC, ncl. accumbens a pons, pokles v kontralaterálnej amygdale; <i>rôzne angažované kórové siete vysvetľujú variabilitu analgetických odpovedí</i>
Choi et al. 2011	Elektroakupunktúra vs. meditačná skúsenosť s potláčaním bolesti	8 meditátorov, 40 kontrol	potlačenie turniketovej ischemickej bolesti u kontrol na úroveň meditátorov, u meditátorov analgetický efekt elektroakupunktúry nebol prítomný
Napadow et al. 2008	Akupunktúra, elektroakupunktúra	prehľadová práca diskutujúca hlavné skúmané efekty akupunktúry a trendy výskumu, diskusia mechanistických mechanizmov na úrovni nervového systému, svalov, spojivového tkaniva; <i>aktivácia opioidných a GABA descendtných systémov, regulácia sympatiky aj kortikoidných hormónov (prostredníctvom zvýšenia sekrécie CRH, ACTH, a priamo kortikosterónu v nadobličkách)</i>	
Campbell a Long 1976	PNS	33 pacientov, rôzne algické stavy	najlepšie výsledky u poranení nervov 8 výborné výsledky, 7 stredné, 17 bezvýznamný prínos
Wang et al. 2004a	PNS mechanizmus	potkany	zníženie nociceptívnych odpovedí VP talamu a S1, naopak zvýšenie v MD talame a menej významné zníženie v ACC, <i>pravdepodobne vyvolaná nociceptívna supresia a antinociceptívna aktivácia</i>

Funkčné zobrazovanie kôrových evokovaných potenciálov pri bolestivej a nebolestivej stimulácii u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s chronickou bolesťou

Referencie	Metóda, stimulovaná štruktúra	Probandi	Zistený efekt; <i>mechanizmus</i>
Ristič et al. 2008	PNS mechanizmus	23 zdraví	pokles amplitúd neskorolatenčných LEP pri ipsi- aj kontralaterálnej PNS, predĺženie latencií strednelatenčného komponentu a pokles VAS len pri ipsilaterálnej PNS; <i>silný pokles mechanosenzitivity kvôli antidrómej Aβ desenzitizácii, kombinácia periférnych a centrálnych anestetických a analgetických mechanizmov</i>
Kozák et al. 2011	PNS	pacient s refraktérnou neuropatickou bolesťou CRPS	prehľadová práca, postulované nové indikačné kritéria u pacienta bol dosiahnutý najlepší efekt v porovnaní s inými analgetickými metódami
Meyerson a Hakansson 1980	Stimulácia ganglion Gasseri (6-21 mesiacov)	5 pacientov s bolesťou nereagujúcou na inú liečbu	zavedenie metódy, 5 kazuistik s úspešným použitím (výborný alebo dobrý analgetický efekt)
Taub et al. 1997	Stimulácia ganglion Gasseri (22,5 mesiaca)	34 pacientov s chronickou neliečiteľnou faciálnou bolesťou 65% neuralgia n. trigeminus 21% centrálna bolesť po CMP 12% postherpetická neuralgia 3% neklasifikovateľná bolesť	u 56% po úspešnom teste pomocou TENS bol implantovaný stimulátor, z toho dlhodobý úspech bol dosiahnutý u 71% pacientov s centrálnou bolesťou, 23% u pacientov s neuralgiou trigeminu a 0% u pacientov s postherpetickou neuralgiou
Shealy et al. 1967	SCS implantované elektródy nad zadné povrazce	1 pacient s nádorovou bolesťou	zavedenie úspešnej metódy
Koeze et al. 1987	SCS dlhodobá stimulácia (28 mesiacov) detailná analýza dopadu na kvalitu života	26 neuropatická a deafferentačná bolesť	polovica 50% a lepšia úľava od bolesti, viac ako polovica zlepšenie kvality života a zníženie dávok analgetík
Mittal et al. 1987	SCS dlhodobá stimulácia (do 8 rokov)	31 FBSS	60% dobrá úľava bolesti
Kumar et al. 1997a	SCS u reflexnej sympatickej dystrofie	12 pacientov, 8 predtým podstúpilo sympatektómiu	po 41 mesiacoch u všetkých významný útlm bolesti (8 výborný, 4 dobrý), len 2 potrebovali navyše malé dávky analgetík, lepšie výsledky ako po sympatektómii
Kumar et al. 1997c	SCS u bolestivej ischemickej choroby dolných končatín	39 pacientov s nemožnosťou arteriálnej rekonštrukcie	77% úspešná liečba, zlepšenie prekrvenia aj zdravej končatiny, najlepší dlhodobý efekt u pacientov s dobrým počiatočným analgetickým efektom a nárastom parciálneho tlaku kyslíka o 10 Torr, najlepšie výsledky u pacientov s vážnymi ľudovými kaudikáciami no bez trofických defektov; <i>mechanizmus zatiaľ neznámy</i>
Foreman et al. 1976	SCS mechanizmus, vplyv na odpovede tr. spinothalamicus	anestezované opice	tlmivý vplyv, u nízkoprahových najprv prechodná augmentácia odpovedi; <i>antidróma aktivácia kolaterál vedie na spinálnej úrovni k zníženiu dráždivosti</i>
Linderoth et al. 1992	SCS mechanizmus	anestezované decerebrované mačky	významné zvýšenie koncentrácií serotonínu v zadnom rohu miechy u decerebrovaných zvierat, bez zvýšenia substance P (hoci bolestivá stimulácia k zvýšeniu koncentrácií viedla), u anestezovaných zvierat k zvýšeniu koncentrácie substance P v zadnom rohu po SCS došlo
Hautvast et al. 1997	SCS u angina pectoris mechanizmus	9 pacientov	SCS aktivuje ventrolaterálnu PAG vľavo, mediálnu prefrontálnu kôru (BA 9/10), bilaterálne dorzomediálny talamus, ľavý stredný g. temporalis (BA 21), ľavý pulvinar talamu, bilaterálne zadné caudatum a PCC (BA 30), SCS tlmi bilaterálnu inzulárnu kôru (BA 20/21,38), pravý dolný g. temporalis (BA 19/37), pravý dolný g. frontalis (BA 45), ľavé parietálne operkulum (BA 40), mediálny g. temporalis (BA 39) a ACC (BA 24); <i>modulácia kôrových ústredí nocicepcie a kardiovaskulárnej kontroly</i>
Theuvenet et al. 1999	SCS mechanizmus	3 pacienti s neuropatickou bolesťou, u ktorých boli na strane bolesti zaznamenané abnormálne zvýšené SEPy n. medianus (100 ms) a n. tibialis (110 a 150 ms)	zníženie amplitúd SEP po SCS, po dlhobodej úspešnej stimulácii už abnormálne zvýšené SEPy neboli prítomné
Poláček et al. 2007	SCS ON vs. OFF, mechanizmus, kaudálna hrudná miecha	9 pacientov s FBSS, dlhodobou úspešne liečenú	útlm krátko- a strednelatenčných komponentov EEG SEP, nárast dlholatenčného cingulárneho po bolestivej stimulácii n. suralis; <i>kombinované prevažne tlmivé pôsobenie na spinálnej úrovni, predpokladaná Aβ centrálna desenzitizácia, augmentácia cingulárnej kôry môže prispievať k descendentnej inhibícii</i>
Stančák et al. 2008	SCS ON vs. OFF, mechanizmus, kaudálna hrudná miecha	8 pacientov s FBSS, dlhodobou úspešne liečenú	aktivácie v somatosenzorickej kôre bilat. (aj nociceptívne oblasti), pri ON a tepelnej bolesti sa zvýraznila aktivácia kaudálnej temporálnej kôry a mozochka; <i>aktívne porovnanie v rámci jedného dermatómu</i>
Krames a Foreman 2007	SCS u viscerálnej bolesti mechanizmus na základe metaanalýzy	prehľadová práca poukazujúca na neuropatickú a senzitivizačnú (iritačnú) etiológiu viscerálnej bolesti; <i>SCS pravdepodobne tlmi tr. spinothalamicus aj postsynaptickú dráhu zadných povrazcov</i>	
Kishima et al. 2010	SCS po ON vs. OFF, kaudálna hrudná miecha	9 pacientov s neuropatickou a deafferentačnou bolesťou	zvýšený prietok H ₂ ¹⁵ O v kontralaterálnom talame a bilat. parietálnej asociačnej kôre, tiež v ACC a bilat. prefrontálnej kôre, korelácia subjektívneho analgetického pôsobenia s metabolizmom v prefrontálnej kôre; <i>normalizácia talamického vnímania a modulácia kôrového (prahov aj emočného doprovodu bolesti)</i>
Tiede et al. 2006	SCS u refraktérnej abdominálnej bolesti	2 pacienti	prehľadová práca, diskusia mechanizmov; <i>veľký význam má útlm viscerálnej hypersenzitivity</i>
Börjesson et al. 2008	SCS u angina pectoris	prehľadová práca, SCS znižuje ataky angíny a zvyšuje kvalitu života aj funkčný status pacientov (výkonnosť), nemá negatívny vplyv na mortalitu a má malé percento komplikácií	
Falowski et al. 2008	SCS dlhodobá stimulácia, nové techniky	prehľad indikácií, medzi ktorými okrem neuropatických bolestí dominuje abdominálna a viscerálna bolesť, optimalizácia pomocou implantácie poľa elektród namiesto monopólarneho usporiadania, diskusia spôsobov implantácie a komplikácií	

Referencie	Metóda, stimulovaná štruktúra	Probandi	Zistený efekt; <i>mechanizmus</i>
Cogiamanian et al. 2008	Spinálna tDCS (anodálna a katodálna) hrudná miecha	12 zdraví dobrovoľníci	zníženie cervikomedulárneho komponentu SEP n. tibialis (n. medianus bez zmien) pretrvávajúce 20 min. po stimulácii, bez zmien spinálnych a kórových SEP n. medianus aj tibialis; <i>ovplyvnenie lemniskálnej aferencie</i>
Cogiamanian et al. 2011	Anodálna spinálna tDCS hrudná miecha	11 zdraví dobrovoľníci	inhibícia RIII reflexu, zachovanie RII
Truini et al. 2011	Spinálna tDCS (anodálna a katodálna) hrudná miecha	20 zdraví dobrovoľníci	zníženie amplitúd bolestivých LEP z oblasti nohy, bez efektu na tvárové LEP, lepší efekt anodálnej tDCS na toleranciu pri chladovom presorovom teste; <i>zníženie spinálnej asecendentnej nociceptívnej aferencie</i>
Reynolds 1969	DBS PAG hlavne dorzolaterálny obvod	potkany	eliminácia odpovedí na averzívnu stimuláciu (exploratívna laparotómia), prítom motorická reaktivita zachovaná
Adams et al. 1974	DBS capsula interna	pacienti s chronickou bolesťou	uviedenie metódy
Mazars et al. 1974	DBS VPL talamus		uviedenie metódy; <i>kompensácia deficitu proprioceptívnych vstupov do talamu</i>
Richardson a Akil 1977a	DBS PVG zadnej časti	30 pacientov s chronickou bolesťou	18 (66%) úspešné dlhodobé výsledky, 4 pacienti len slabý efekt, ostatní žiadny resp. technické problémy
Richardson a Akil 1977b	DBS mediálny talamus	5 pacientov s akútnou bolesťou	diskusia efektov stimulácie PAG, ktorá sa ukazuje ako neefektívna pri chronických algických stavoch kvôli nežiadúcim efektom, stimulácia mediálneho talamu má menej nežiadúcich účinkov a je účinná aj pri akútnej bolesti (u 2 z 5 pacientov)
Turnbull et al. 1980	DBS VPL talamus	18 pacientov s chronickou neuropatickou bolesťou	14 dobrý efekt, z toho 12 pretrvávajúci pri pravidelnej stimulácii, u 1 spontánna remisia, u ostatných technické problémy resp. u 1 nežiadúce dlhotrvajúce tepelné dysestézie
Andy 1980	DBS CM talamu ncl. parafascicularis	pacienti s chronickou bolesťou a súčasne dyskinézou	úľava od bolesti a dyskinézy súčasne (maximálny efekt pri vyššej frekvencii stimulácie u bolesti oproti dyskinéze); <i>neurohumorálny efekt?, aktivácia terciárneho inhibičného systému bolesti a suprasegmentálneho gama systému?</i>
Tasker 1982	DBS spinotalamická dráha spinoretikulárna dráha S-R dráha pri deaferentačnej bolesti septum hypotalamus PVG PAG DCN, VC talamus, capsula interna	recenzia humánnych DBS štúdií, pacienti s deaferentačnou bolesťou	- málokedy pocit bolesti (skôr tepla, chladu) - žiadne pocity - páľivá bolesť totožného charakteru ako spontánna - nával a pocit tepla, parestézie, nystagmus, - pocit hrôzy, autonómne efekty - teplo, pohodlie, relax - dyskomfort, tiešeň, úzkosť, plač - parestézie, dlhodobo úľava od deaferentačnej bolesti
Shulman et al. 1982	DBS talamus	24 nezvládnuteľná neuropatická bolesť	z 6 pacientov s neúspešnou operáciou 2 spáchali samovraždu, ostatní sa vrátili k takmer normálnemu resp. uspokojivému spôsobu života
Young et al. 1992	DBS nucleus Kölliker-Fuse, PAG, PVG, somatosenzorický talamus	6 neliečiteľná chronická bolesť	50% výborný efekt pri kombinovanej stimulácii s talamom, PAG alebo PVG
Kumar et al. 1997b	DBS PVG, somatosenzorický talamus, capsula interna dlhodobý efekt (priemer 78 mesiacov)	pacienti s chronickou bolesťou: 43 FBSS, 6 periférna neuro/radikulopatia, 4 trigeminálna neuropatia, 3 traumatická lézia miechy 2 kauzalgická bolesť, 1 fantómová bolesť, 1 bolesť pri rakovine	u 62% dlhodobá efektívna kontrola bolesti, lepšia u FBSS, trigeminálnych a periférnych neuropatií, horšia u talamickej bolesti, úrazov miechy a posttherpetických neuralgií
Leone et al. 2001	DBS homolaterálny zadný hypotalamus	pacienti s každodennými refraktérnymi bolesťami hlavy spojenými s potením (cluster headache)	zavedenie úspešnej metódy, 48 h trvajúci efekt, pri stálej stimulácii ataky v celom sledovanom období (13 mesiacov) vymizli
Marchand et al. 2003	DBS talamus VPL/VPM vs. placebo dlhodobý efekt (priemer 3,5 roka)	6 pacientov s deaferentačnou bolesťou, neuralgie nervus trigeminus	priemerná dlhodobá úľava 53%, efekt aj na experimentálnu bolesť; <i>účinnosť placebo nie je bezvýznamná</i>
Katayama et al. 2003	DBS VC a zadného talamu, MCS	pacienti s poruchami hybnosti a neuropatickou bolesťou po CMP	DBS VC talamu resp. capsula interna väčšinou malý efekt, MCS výborný efekt u 50% pacientov po CMP, výborný efekt má stimulácia zadného talamu (ncl. ovalis)
Rasche et al. 2006a	DBS dlhodobá stimulácia senzorickeho talamu a PVG	56 pacientov s FBSS, CRPS, centrálnou bolesťou	dobrý dlhodobý efekt u FBSS a CRPS, horší u centrálnej bolesti po zraneniach miechy a iktoch
Bittar et al. 2005	DBS metaanalýza PAG/PVG PAG/PVG + senzoricke tal. + capsula interna senzoricke talamus	pacienti s FBSS, algické stavy po CMP, fantómová bolesť, neuropatie	- 79% dlhodobý efekt - 87% dlhodobý efekt - 58% dlhodobý efekt 63% vs. 47% dlhodobý efekt na nociceptívnu vs. deaferentačnú bolesť
Richardson a Akil 1977c	DBS PVG	prehľadová práca, dlhotrvajúci a často bilaterálny analgetický efekt s minimom nežiadúcich účinkov, prerušovaná stimulácia nevedie k adaptácii; <i>aktivácia endogénnych opioidov</i>	
Mayer a Hayes 1975	DBS PAG mechanizmus tolerancie	potkany	<i>spoločný mechanizmus pôsobenia opiátov a DBS, rovnako spoločná vlastnosť navodenia tolerancie pri opakovanej aplikácii</i>
Sandkühler et al. 1987	DBS PAG mechanizmus	paralyzované anestetizované mačky	<i>PAG a nucleus raphe magnus pôsobia inhibične na spinálne nociceptívne vnímanie prostredníctvom odlišných dráh (PAG ventrálne, nucleus raphe magnus dorzolaterálne)</i>
Sakata et al. 1988	DBS nucleus parafascicularis mechanizmus	anestetizované potkany	dráždenie vyvoláva výraznú aktiváciu PAG (80% neurónov, z ktorých 91% je aktivovaných zároveň tepelnou bolesťou), PAG následne aktivuje NRM a descendentnú analgéziu; <i>aktivovaný späťnaväzobný fyziologický analgetický mechanizmus cez IL talamus</i>

Funkčné zobrazovanie kôrových evokovaných potenciálov pri bolestivej a nebolestivej stimulácii u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s chronickou bolesťou

Referencie	Metóda, stimulovaná štruktúra	Probandi	Zistený efekt; <i>mechanizmus</i>
Sakata et al. 1989	DBS nucleus parafascicularis (M resp. IL talamus) vs. VPL talamus	anestezované potkany	PAG aktivácia (a analgédia) koreluje s aktiváciou M talamu a je závislá na opioidoch, s VPL súvisí málo a VPL analgédia teda nie je závislá na opioidoch
Kuroki et al. 1992	DBS analg. stimulácia VC talamu mechanizmus, parestézie pokrývali bolestivú oblasť	13 pacientov s deaferentačnou bolesťou: 4 talamická lézia, 7 supratalamická, 2 infratalamická	korelujúci útlm talamických SEP n. medianus s analgetickým účinkom
Filho 1994	DBS VB talamu mechanizmus	recenzia a diskusia možných mechanizmov analgetického pôsobenia; navrhnutý multisynaptický mechanizmus cez aktiváciu somatomotorickej kôry, descendennú a spätnoväzobnú aktiváciu bazálnych ganglií, s výslednou inhibíciou mediálneho talamu	
May et al. 2006	DBS homolaterálny zadný hypotalamus ON vs. OFF	10 pacientov s implantovaným stimulatorom	H ₂ ¹⁵ O PET rCBFaktivácia ipsilaterálneho hypotalamu, talamu, somatosenzorickej kôry, prekuneu, ACC, trigeminálneho jadra a ganglia, deaktivácia stredného temporálneho závitú, PCC a kontralaterálnej prednej inzulzy; funkčná modulácia nociceptívnych oblastí a dráh
Lyons 2011	DBS prehľadová recenzia	dobry efekt DBS zadného hypotalamu na bolesti hlavy (cluster, SUNCT, iné), na iné algické syndrómy lepšia DBS VPL resp. VPM talamu (neuropatická bolesť) resp. PAG/PVG (nociceptívna bolesť)	
Tsubokawa et al. 1991	MCS dlhodobá	12 pacientov s deaferentačnou centrálnou bolesťou	5/12 kompletná úľava + zlepšenie hemiparézy (bolesť bola citlivá na barbituráty a rezistentná k morfiu), ďalších 3/12 dobrý efekt
Katayama et al. 1998	MCS dlhodobý efekt (viac ako 2 roky)	31 pacientov s chronickou bolesťou po CMP	48% výborný alebo dobrý efekt (pokles bolesti o > 60%) významne lepší efekt u pacientov bez resp. len s mierou parézou a u pacientov s indukovateľnou motorickou odpoveďou, bez korelácie so senzoricými poruchami a stimuláciou indukovanými javmi (parestézie, zlepšenie motoriky, atenuácia mimovoľných pohybov); analgetický efekt si vyžaduje zachované motorické dráhy
García-Larrea 1999	MCS mechanizmus	10 pacientov	významné zvýšenie prietoku H ₂ ¹⁵ O v mediálnom talame, ACC, orbitofrontálnej kôre, prednej inzulze a hornom kmeni, bez zmien v motorickej a somatosenzorickej kôre, bez efektu na SEPY, atenuácia nociceptívnych reflexov; hlavné účinky sprostredkované talamom, zníženie afektívno-emočných komponentov chronickej bolesti prostredníctvom aktivácie frontálnej kôry, a kmeňovej descendentnej analgédie, zanedbateľná úloha senzorickej oblasti
Nguyen et al. 1999	MCS dlhodobý efekt (v priemere 27,3 mesiaca), zlepšená navigácia pri implantácii	32 pacientov s refraktérnou centrálnou a periférnou neuropatickou bolesťou	výborný efekt (pokles bolesti o > 75%) u 10 z 13 pacientov s centrálnou a 10 z 12 pacientov s periférnou faciálnou bolesťou, prítomný efekt aj u 1 z 3 pacientov s bolesťou po paraplégii, u 1 pacienta s avulziou plexus brachialis a 1 pacienta s interkostálnym herpes zoster
Rasche et al. 2006b	MCS dlhodobá (až 10 rokov)	10 pacientov s neuropatickou trigeminálnou bolesťou a 7 s bolesťou po CMP	35% nonrespondérov bolo rýchlo identifikovaných pomocou dvojito zaslepeného testovania, u zvyšných 5 (50%) pacientov s trigeminálnou a 3 (43%) s bolesťou po CMP bola zistená dlhodobá redukcia bolesti (> 50%)
Kishima et al. 2007	MCS mechanizmus	úspešne liečení pacienti s deaferentačnou bolesťou ľavej ruky: 1 zranenie kmeňa, 1 krčnej chrbtice, 1 talamické krvácanie, 3 avulzia plexus brachialis	významne zvýšený prietok H ₂ ¹⁵ O v ľavom zadnom talame a zadnej inzulze, tesne po stimulácii aj v pravej orbitofrontálnej kôre a pokles v pravom g. precentralis, v neskoršom období nárast v zadnej časti ACC, aktivácia talamu z inzulárnej a frontálnej kôry (zvýšenie prahu bolesti) a kaudálneho cingula (emočná kontrola)
Levy et al. 2010	intrakraniálna stimulácia MCS DBS	Prehľadová práca, hlavné úspechy pri: - neuropatická bolesť, centrálna bolesť (talamická) - širšie spektrum – aj nociceptívna bolesť, cluster headache, lumbago, FBSS, periférna neuropatická bolesť, deaferentačná bolesť v tvári, po avulzii plexus brachialis	
Nguyen et al. 2011	invazívna stimulácia SCS, MCS, DBS	Prehľadová práca, úspechy SCS pri FBSS, DBS pri periférnej neuropatickej a fantómovej bolesti, MCS má dnes najširšie indikačné spektrum vrátane refraktérnej neuropatickej bolesti a centrálny bolesti po CMP avšak kritéria ešte neboli presne stanovené	
Matsunaga et al. 2004	tDCS senzomotorickej kôry vľavo (anodálna aj katodálna 10 min.)	8 zdraví dobrovoľníci	nárast amplitúd kôrových SEP pravého n. medianus pretrvávajúci 60 minút po anodálnej tDCS; indukcia plastických zmien na kôrovej úrovni
Antal et al. 2010	Anodálna tDCS motorickej kôry (5 dní po sebe)	pacienti s chronickou bolesťou: neuralgia trigeminu, bolesť po CMP, bolesť chrbta, fibromyalgia	pokles VAS bolesti trvajúci aj 3-4 týždne po aplikácii, znížená intrakortikálna inhibícia
Antal a Paulus 2010	Anodálna tDCS motorickej kôry (v 3 rôznych cykloch trvajúcich niekoľko dní) spolu s agonistom NMDA (cykloserin)	1 pacientka s farmakorezistentnou faciálnou bolesťou (8/10 VAS)	po opakovaných sedeniach s anodálnou aj katodálnou tDCS a aplikácii cykloserínu došlo k významnému poklesu (60%) bolesti trvajúcej približne 6 týždňov
Pascual-Leone et al. 1992a,b	TMS efekt na akustické, vizuálne a somatosenzorické reakčné časy	zdraví dobrovoľníci	významné skrátenie asi o 30 ms; skorší začiatok iniciácie motorickej excitability
Huang et al. 2005	rTMS theta-burst	prehľad krátkodobých poznatkov o novej metóde s dlhotrvajúcim terapeutickým (plastickým) pôsobením po krátkodobej aplikácii	
Ishikawa et al. 2007	rTMS theta-burst S1 a M1 vľavo	zdraví dobrovoľníci	nárast amplitúd kôrových P25/N33 SEP pravého n. medianus pretrvávajúci 53 minút po stimulácii M1, po stimulácii S1 naopak pokles pretrvávajúci 13 minút, pokles amplitúd MEP prvého m. interosseus bilat. po stimulácii M1; rýchla reorganizácia kôrových somatosenzorických a motorických oblastí
Borckardt et al. 2007	rTMS ľavá prefrontálna kôra 10 Hz (15 minút)	20 zdraví dobrovoľníci	krátkodobé zvýšenie prahov tepelnej bolesti
Poreisz et al. 2008a	rTMS S1 theta burst S1	12 zdraví dobrovoľníci	pokles N2 LEP pri kontralaterálnej stimulácii bez zmien vnímania bolesti; mechanizmus na kôrovej úrovni neznámy, pravdepodobne facilitácia a inhibícia zároveň

Referencie	Metóda, stimulovaná štruktúra	Probandi	Zistený efekt; <i>mechanizmus</i>
Poreisz et al. 2008b	kontinuálna TMS theta-burst M1 vľavo	zdraví dobrovoľníci	približne 1h trvajúca inhibícia M1, pokles VAS laserovej bolesti výraznejší na pravej ruke
Borckardt et al. 2009	rTMS ľavá prefrontálna kôra 10 Hz	4 pacienti s chronickou neuropatickou bolesťou	nárast prahov tepelnej aj mechanickej bolesti, významné zlepšenie bolesti počas dňa u 3 pacientov, priemerne o 19% VAS
Borckardt et al. 2011	rTMS motorická kôra rôzne parametre	65 dobrovoľníkov	samotná TMS je mierne bolestivá, najvýraznejší efekt na QST (prahy tepla a chladu, nadprahová nepríjemnosť stimulácie, <i>windup</i> bolesti) je u 10Hz stimulácie s intenzitou prahovo vyvolávajúcou motorickú odpoveď, implikácie pre pacientov s chronickou bolesťou

Vysvetlivky k *Tab. 1*: V prvom stĺpci sú odkazy na príslušné referencie. Prehľadové práce a názvy metód resp. bežne používané skratky názvov sú zvýraznené tučným písmom.

Skratky nevysvetlené v kapitole Zoznam skratiek:

ACTH – adrenokortikotropný hormón; CFS – *cutaneous field stimulation* (kožná elektrická stimulácia); CM – *centromedian* (talamicke jadro); DBS – *deep brain stimulation* (hlboká mozgová stimulácia resp. stimulácia zanorenými elektródami); DCN – *dorsal column nuclei* (jadrá zadných povrazcov); deafer. – deaferentačný; EA – elektroakupunktúra; H₂¹⁵O – voda s rádioaktívnym izotopom kyslíka umožňujúcim PET detekciu; IL – intralaminárne jadrá talamu; M – mediálny talamus; MCS – motor cortex stimulation (stimulácia motorickej kôry); MD – mediodorzálne jadro talamu; MEP – motorický evokovaný potenciál; NRM – nucleus raphe magnus; ON vs. OFF zapnutý vs. vypnutý stimulátor; PAG – periakveduktálna sivá hmota; PNS – periférna nervová stimulácia; PVG – periventrikulárna sivá hmota; rTMS – repetitívna TMS; S-R – spinoretikulárna (dráha); SCS – *spinal cord stimulation* (miechová stimulácia); SUNCT – *short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing* (krátkodobá neuralgiformná bolesť hlavy so zvýšeným slzením); tDCS – *transcranial direct current stimulation* (transkraniálna stimulácia jednosmerným prúdom); TENS – transkutánná elektrická nervová stimulácia; TMS – transkraniálna magnetická stimulácia; VB – ventrobazálny (talamus); VC – *ventrocaudal* (ventrocaudálne jadro talamu); VPL – ventroposterolaterálny (talamus); VPM – ventroposteromedialný (talamus).

2.1.4 Nociceptívne vstupy modulujúce non-nociceptívne vnímanie

Vďaka zameraniu sa na bolesť ako mnohorozmerný fenomén, nadradený ostatným sensorickým modalitám, bol najmenej 30 rokov od formulácie paternistickej teórie relatívne zanedbaný výskum opačných modulačných vplyvov, tj. bolesti na ostatnú senzorku resp. iné funkcie nervového systému. Hlavne u dlhodobejšie pôsobiacej bolesti boli zistené disruptívne efekty nielen na ostatné vnímanie a s ním súvisiace behaviorálne resp. kognitívne funkcie (Eccleston 1995; Lorenz et al. 1997), ale aj na morfológiu a fungovanie tkanív (Giamberardino et al. 1999), mozgu (Apkarian et al. 2004; Baliki et al. 2008; Buckalew et al. 2008), a organizmu ako celku (Blackburn-Munro a Blackburn-Munro 2001; Terada et al. 2008). Mechanizmy devastujúcich účinkov chronickej bolesti sú študované hlavne v posledných rokoch prostredníctvom viacerých experimentálnych modelov, ktoré sú schematicky znázornené červenými hviezdikami na *Obr. 2*.

Predkladaná práca sa zaoberá hlavne vplyvmi akútnej bolesti na non-nociceptívne kôrové vnímanie. Keďže akútna aj chronická bolesť sú morfologicky aj funkčne veľmi tesne prepojené, u zistených mechanizmov sa dajú predpokladať aplikácie aj na chronické algické stavy. Prehľad doterajších hlavných prác základného a klinického výskumu v tejto oblasti je uvedený v *Tab. 2*:

Tab. 2 Doteraz experimentálne zdokumentované modulačné pôsobenie bolesti na non-nociceptívne senzoričné vnímanie.

Referencie	Testovaná modalita (druh conditioning stimulácie), lokalita	*Strana	Testovacia stimulácia; lokalita	Zobrazovacia metóda	Probandi, **pohľavia	Zistený efekt; predpokladaná úroveň/mechanizmus interakcie s nocicepciou resp. bolesťou; Poznámky
Apkarian et al. 1992	ton. tepelná bolesť vodný kúpeľ vs. somatosenzorické dráždenie, L ruka	I, hom	ton. prietok krvi v C S1	^{99m} Tc-HMPAO SPECT	zdraví dobrovoľníci 3M	útlm S1 pri tepelnej bol., aktivácia pri somatosenzorickom dráždení; lokálny inhibičný kôrový mechanizmus, no nevyvíjajúce periférne interakcie
Apkarian et al. 1994	ton. kontaktná Peltier tepelná bolesť 45°C	I, hom	fáz. vibrotaktálna 1 Hz, 10 Hz, 100 Hz; thenar	prahy	zdraví 5M ŽŽ	nárast vibrotaktálnych prahov pri bolesti; somatosenzorická kôra S1 "touch gate" – inhibícia nebolestiveho vnímania bolesti, ktorá môže pomôcť presnejšie spracovať bolestivý podnet
Apkarian et al. 2000	ton. kontaktná Peltier tepelná bolesť malá vs. veľká stimulovaná plocha 45°C, R ruka	I, hom	ton. BOLD, vibrotaktálna 50 Hz	fMRI BOLD prahy	7, ďalších 7 VAS	menší útlm somatosenzorických oblastí pri veľkoplášnej stimulácii, vibrotaktálne prahy bez zmien, pri maloplášnej rastú; rozdielny efekt laterálnej inhibície na úrovni kôry
Baron et al. 2000	ton. kapsaicín navodenie hyperalgie Aδ, R predlaktie	I, hom	fáz. transkutánna elek. nebol. pod motor. prahom; predlaktie	MEG SEF	zdraví 4M ŽŽ	nárast amplitúd SEF S1 45–55 ms; zvýšenie excitability S1 po kapsaicíne
Bolanowski et al. 1996	ton. Peltier tepelná bolesť		fáz. vibrotaktálna	prahy		útlm vibrotaktálnej citlivosti; centrálna "touch-gate"
Bolanowski et al. 2000	ton. Peltier tepelná (> 43°C) a chladová (< 14°C) bolesť, R zápästie, predlaktie, L thenar, predlaktie, len tepelná heterotopicky	I, C, hom, het	fáz. vibrotaktálna; R thenar	prahy	zdraví 3M ŽŽ	nárast prahov výraznejší pri tepelnej (voči chladovej) bolesti a hom voči het, nie pri C; "touch-gate" je závislá od aktívacie C- alebo hibotických nociceptorov, úroveň pravdepodobne talamus alebo (skôr) S1
Bolanowski et al. 2001	ton. Peltier tepelná bolesť 42-44°C, R thenar	I, hom	fáz. vibrotaktálna; R thenar	prahy, differ. limen	zdraví 1M ŽŽ	útlm prahov, bez efektu na diskriminovateľnosť intenzity, zníženie excitability senzoričných neurónov, zachovanie diskriminácie podľa Weberovho zákona
Buchner et al. 2000	ton. chladová bolesť (ponorenie 4. a 5. prsta do ľadovej vody) vs. pozornosť – nebol. taktilné dráždenie dorza 4. a 5. prsta	I, het	fáz. elektrická nebol.; 2. a 3. prst R ruky	krátkolatenčné SEPy S1, poloha dorza, VAS	zdraví 7M ŽŽ	facilitácia a posun zdroja v S1 medálne pri pozornosti, bez zmien amplitúdy pri bolesti no výraznejší posun medálnejšie; priestorová pozornosť a bolesť vedú k plastickej reorganizácii S1 inými mechanizmami, modulácia lemniskálnych dráh nociceptívnymi od úrovne zadného rohu miechy
Burstein et al. 1998	ton. chemická IS vs. PB, reverzibilita po aplikácii lokálneho anestetika lidokainu, meningy	B, hom, het	fáz. mechan. von Frey, B-P-P, dura, koža hlavy a trupu	single-unit kmeň	paralyzované ventilované potkany	centrálna senzitivácia, navodenie I hom (reverzibilnej lokálnej anestetikom) a I het (ireverzibilnej) bulbárnej hypersenzitivity, kmeň, suprabulbárna
Burstein et al. 2010	ton. chemická IS vs. SIF, meningy	B, het	fáz. mechan. von Frey B-P-P, Peltier bol. teplo	single-unit talamus	potkany v celkovej anestéze	centrálna senzitivácia C hom a I het tal. neurónov; kmeň, suprabulbárna
	ton. migrenózný záchvat s extracerealicou alodýniou vs. interiktálne obdobie	I, het	fáz. mechan. trenie, Peltier bol. tesne nad prahom; na strane s migr. bolesťami	fMRI talamus	migr. pac. s cefalicou a extracerealicou alodýniou 8	podobný C a I tal. efekt ako u potkanov, nárast B aktivácii hlavne v zadnom tal. – MD (teplo) VA, VL, CM (brusň), senzoričky I VP tal. hyperaktivovaný pri trení
Casey et al. 1993	fáz. (15 s) bol. 48°C a nebol. 43°C teplo, chlad, vibrácie, blízke a vzdialené prstové vankúšky k testovacej stimulácii	I, hom, het	fáz. Peltier 5 s tepelné impulzy 36°C až 51°C; prstové vankúšky	VAS	zdraví 14	nárast subj. intenzity 36–43°C len pri hom tepelnej bolesti, hom pokles subj. intenzity bolesti pri každej conditioning stimulácii okrem 120 Hz vibrácií a 15°C chladu; somatopicky viazané moduluácie, termoreceptcia spätovazobne tlmi nocicepciu (vnímanie bol. intenzity)
Checkosky et al. 1996	chron. bolesťivý aj nebolesťivý syndróm karpálneho tunelu	I, het	fáz. vibrotaktálna; thenar	VAS	pac. 24 vs. zdraví 20	bez významného efektu
Davidson a Gale 1983	chron. myofasciálna bolesť, tvár (m. masseter)	I, C, het	kožné prahy citlivosti; nad m. masseter a na predlaktiach	QST	pac. 12 vs. zdraví 12	bez významného efektu
Dowman a Zimmer 1996	ton. Peltier tepelná bolesť do 45°C R vs. L, lýtko	I, C, hom, het	fáz. elektrická n. sur.; v rôznych intenzitách	VAS, CAP R n. sur.	zdraví 14M 6Ž z toho 10 kontrol	nárast vnímanej intenzity I hom a I het stimulácie aj CAP, hranične významný pokles vnímanej intenzity C, pri vyšších intenzitách elek. stimulácie boli rozdiely nevýznamné; periférny mechanizmus súvisiaci so zvýšením teploty v dermatome
Dowman 1996	fáz. elek. n. suralis bol. (pridaná nociceptívna Aδ-aferencia)	I, hom	fáz. elek.; n. sur. nebol. (prevažne Aδ-aferencia)	EEG SEP n. sur.	zdraví	nárast amplitúd stredne- a dlhotrvalých SEP s predčujúcimi sa intervalmi, pokles S1 SEP 161–177 ms pri bol.; non-nociceptívna odpoveď S1 tlmená nociceptívnou aferenciou

Referencie	Testovaná modalita (druh conditioningu stimulácie), lokalita	*Strana	Testovacia stimulácia; lokalita	Zobrazovacia metóda	Probandi, **pohlavie	Zistený efekt; predpokladaná úroveň/mechanizmus interakcie s nocicepciou resp. bolesťou; Poznámky
Dowman 1999	fáz. CO ₂ laser bol. 200ms, R lýtko	I, C, <i>het</i>	fáz. elektrická nebol.; A8 n. sur. / vs. C	VAS, EEG SEP n. sur.	zdraví 8M Ž / vs. 8M Ž C	významný nárast vnímanej intenzity nebol. zložky vnemu, a hranice aj dlhohatých SEP pri / bolesti.
Eilav a Gracely 1998	ton. chron. zmeny po extrakcii 3. molára: zápal a poškodenie vs. iba zápal vs. centrálna senzitivizácia	<i>hom</i>	fáz. nebol. elektrická a taktická (mikrofilamenty), prahy detekcie, bolesti	prahy	pac., kontroly bez extrakcie	zápal znižuje prahy detekcie, poškodenie znižuje prahy bolesti; A8-senzitivizácia ako podklad hyperalgie a alodynie
Fillingim 1998	chron. temporomandibulárna bolesť s následnou biat. generalizovanou alodýniou efekt dextrometorfanu (NMDA antagonist) 2. a 3. prsta	<i>het</i>	fáz. vibrotaktická stimulácia	prahy	pac. 1	NMDA antagonistia znížila bolesť vyvolanú vibrotaktickou stimuláciou
Gobbelé et al. 2007	bol. vs. taktická interferujúca stimulácia 2. a 3. prsta	I, <i>hom</i>	fáz. nebol. SEP; n. medianus	EEG SEP 20–450 Hz, HFO 450–750 Hz	zdraví	pokles SEP S1 pri obidvoch interferujúcich stimuláciách, nárast taktických pri bol., nárast HFO v talame aj kôre; súčasné spracovanie v S1, HFO reagujú na obidve modality podobne bez interferencie
Graven-Nielsen et al. 2000	ton. až chronická svalová bol., či už endogénna (po námahe, pacient) alebo exogénna (chemická/ischemická stimulácia), recenzia bez špecifikácie lokality		vôľová kontrakcia, statická aj dynamická, klud	EMG, svalová sila	zdraví, pac.	bolesť pri aktivite znižuje silu kontrakcie a amplitúdy EMG v agónistických (normálne aktívnych) svaloch a vyvoláva aktivitu v antagonistoch (normálne neaktívnych) svaloch, spinálna modulácia aifa motoneurónov
Hansson et al. 1988	ton. pooperačná intraorálna bolesť	I, <i>het</i>	prahy: dotyk, teplo, chlad, Pettier bol., koža tváre	QST, RT	pac. 6Ž 2M po excizii 3. molára	QST bez zmien, predčizenie RT na tepelný podnet, intrasegmentárny inhibičný efekt
Harper a Hollins 2012	ton. tepelná bolesť 45°C dlan, efekty distraktibility, strachu, úzkosti, hypervigilancie, kognitívnej úlohy	<i>hom</i>	fáz. nebol. vibrotaktická	prahy	zdraví	nárast prahov bez ohľadu na kognitívne resp. psychologické distraktívne vplyvy a parametre probandov; "touch gate" je špecifický senzorycký mechanizmus
Hoheisel a Mense 1989	ton. svalová bolesť po inj. bradykinínu	I, <i>hom</i>	ton. receptívne polia	single unit zadný roh	anestezované mačky	nárast receptívnych polí a odpovedí aj predtým tichých buniek, zvýšenie spontánnej aktivity; senzitivizácia na úrovni zadného rohu
Hollins et al. 1996	chron. myalgická temporomandibulárna bol. vs. kontroly	I, <i>hom?</i>	fáz. nebol. vibrotaktická 27 Hz	prahy	pac. 20 zdraví 20	vyššie prahy; "touch gate" alebo skôr limitované kórové kapacity zafázené bolesťou
Hollins a Sigurdsson 1998	chron. myalgická temporomandibulárna bol. vs. kontroly	I, <i>hom?</i>	fáz. nebol. vibrotaktická rôzne frekvencie a intenzity	prahy, differ. limen		rozdelenie vyššie prahy pre rôzne frekvencie ale nie intenzity; gating bolesťou nepravdepodobný, skôr centrálna posilnutie S1
Hollins et al. 2001	chron. myalgická temporomandibulárna bol. vs. kontroly	I, <i>hom?</i>	fáz. nebol. vibrotaktická 20 a 200 Hz	prahy	pac. 18 zdraví 18	bolesť a senzitivita nepriamo úmerne koreluje s nárastom prahov pre 20Hz a nie 200Hz vibrotaktické dráždenie; chýbajúce Paciniho telieska na tvári
Iadarola et al. 1998	ton. kapsalcín navodenie alodýnie, L ventrálna prediaktie	I, <i>hom</i>	fáz. nebol. brush pred aplikáciou kapsalcínu a po odznení bolesti (alodýnia)	PET H ₂ ¹⁵ O rCBF	zdraví 5F 8M	po kapsalcíne aktivácia: senzorická kôra, pozornosť oblasti, descendingná inhibícia, senzomotorické integračné oblasti, v porovnaní s brush slabšie aktivácie S2 a vermis cerebelli, alodýnia ako kapsalcín + brush + navyiac kaudálna prefrontálna kôra biat.
Ikeda et al. 2000	3x100 Hz salvy trvajúce 1 s s odstupom 10 s dráždiace A-viákna, efekt NMDA, GABA a Gly antagonistov, a nízkofrekvenčnej A-stimulácie (0,2–1 Hz 10 minút)	I, <i>hom</i>	vychytávanie napätovo senzitivného farbiva po impulze aktivujúcom A- a C-viákna	optická absorbcia	lumbosakrálna miechové rezy	navodenie asi 1h trvajúcej LTD, nie pri blokáde NMDA, pri blokáde GABA a Gly namiesto toho LTP; inhibícia potenciácie nízkofrekvenčnou stimuláciou
Jones 1981	dotyk, vibrotaktická, bolesťivá, tepelná	I, <i>hom, het</i>	fáz. nebol.; n. medianus	SEP cervikálne, kórové	zdraví dobrovoľníci 14	<i>hom</i> aj <i>het</i> útlm všetkých SEP pri (vibro-) taktickej stimulácii, bez efektu tepelnej a bolestivej; interferencia v lemniskálnom dráhe
Kaupilla 1998	ton. kapsalcín vs. placebo	I, <i>hom, het</i>	fáz. nebol. vibrácie, dotyk, rôzne drsné povrchy; ľavá ruka	prahy diskriminačná citlivosť	zdraví dobrovoľníci	<i>hom</i> aj <i>het</i> mechanická alodýnia, <i>hom</i> znížená diskriminačná schopnosť a schopnosť rozoznať rôznu drsnosť povrchu, zväčšenie receptívnych polí v periférnom aj centrálnom nervovom systéme
Kennner-Mabiata a Pauli 2005	fáz. obrázky s afektívnou valenciou (pozitívne, negatívne, neutrálne)		fáz. bol. a nebol.	SEP kórové, VAS	zdraví dobrovoľníci 30	útlm N150 a VAS (bol.) pri pozitívnych obrázkoch, nárast pri negat., útlm P260 (bol. aj nebol.) pri pozitívnych aj negatívnych oproti neutrálnym; afektívna modulácia vnímania bolesti a afektívne efekty na pozornosť

Funkčné zobrazovanie kôrových evokovaných potenciálov pri bolestivej a nebolestivej stimulácii u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s chronickou bolesťou

Referencie	Testovaná modalita (druh conditioning stimulácie), lokalita	*Strana	Testovacia stimulácia; lokalita	Zobrazovacia metóda	Probandi, **pohlavie	Zistený efekt; predpokladaná úroveň/mechanizmus interakcie s nocicepciou resp. bolesťou; Poznámky
Lamour et al. 1983	chron. polyartritická bol. navodená adjuvantne vs. normálne zvieratá		fáz. dotyková (brush), mechanická, bolestivá manipulácia, tonický tlak	single unit SM1	artritické potkany	alterácia fáz. nebolestivých odpovedí, akcentácia bolestivých
Leffler et al. 2000a	ton. provokácia bolesti u pac. s chronickou epicondylitídou a efekt následnej lokálnej analgézie	I, het	fáz. dotyková, v mieste prenesenej bolesti	diskriminačná citlivosť	pac.	alterácia diskriminačnej citlivosti, normalizácia po aplikácii lokálneho anestetika k laterálnemu epikondyliu
Leffler et al. 2000b	ton. svalová bol. po aplikácii hypertonického 5% roztoku soli do L. m. infraspinatus	I, C, het	fáz. nebol. a bol. von Frey; v zóne prenesenej bolesti a na druhej strane (C)	citlivosť taktilná, tepelná, tlaková bolesť	12 zdraví	zníženie dotykovej senzitivita počas a tesne po svalovej bolesti, zvýšenie vnímanie a pokles prahov tepelnej bolesti po odznení svalovej bolesti, bez efektu na tlakovú bolesť a nebolestivú tepelnú vnímanie
Maihöfner et al. 2003 a 2004	chron. CRPS postihnutá vs. zdravá homá končatina, efekt úspešnej liečby resp. zotavovania	I, C	fáz. nebol.; 1. a 5. prst vs. pera	MEG dip, dlhodobé VAS	pac. 12, z nich 10 aj po roku úspešnej liečby	zmenšenie S1 kôrovej reprezentácie pre ruku a posun smerom k pere na postihnutej strane, nárast amplitúd S1, korelácia s dlhodobým subj. vnímaním bol. (VAS) a mechanickou hyperalgiou, zlepšenie parametrov s liečbou
Maihöfner et al. 2005 a 2006a	chron. CRPS postihnutá vs. zdravá homá končatina	I, C	fáz. nebol. brushing na vyvolanie alodýnie a pinprick na vyvolanie hyperalgie	fMRI, VAS	pac. 12	pri stimulácii zdravej končatiny aktivácie C S1 a bilat. S2 a inzulí, pri stimulácii postihnutej aktivácie C S1 aj M1, bilat. PPC, bilat. S2, inzulí, frontálna kôra, ACC aj MCC, deaktivácie v zrakovej, vestibulárnej a temporálnej kôre, po korekcií na VAS aktívne len C S1 a PPC, bilat. S2 a inzulí a MCC; aktivácia nociceptívneho ale aj motorického a kognitívneho kôrového vnímania, presun zdrojov z tonicky aktivovaných ďalších senzoryčných oblastí
Maihöfner et al. 2006b	chron. CRPS postihnutá vs. zdravá homá končatina vs. zdraví dobrovoľníci	I, C	fáz. pneumatická nebol.; 1. a 5. prst	misiokalizácie	pac. 24	u 8 pacientov prítomné / mislokalizácie aj medzi rôznymi nervami (n. med. a n. uln.) korelujúce s mechanickou hyperalgiou; kôrová reorganizácia
Maxfield a Bolanowski 1984 a 1995	ton. Pettier tepelná bolesť	I, hom, het	fáz. vibrotaktilná	prahy		zníženie vibrotaktilných prahov
Moont et al. 2011	ton. bolesť ponorenie R ruky do horúcej vody na vyvolanie DNIC	C	fáz. bol. Pettier CHEPS; L ruka	LORETA, VAS	zdraví dobrovoľníci 18	pokles VAS pri ton. bol., pokles CHEPS, nárast aktivácií OFC, amygdaly, prednej inzulí a g. parahippocampalis nasledovaný poklesom väčšiny kôrových oblastí zapojených v somatosenzorike a nocicepcii, nárast aktivácií koreloval s poklesom VAS; descending inhibícia
Moont et al. 2010 a 2012	ton. bolesť ponorenie R ruky do horúcej vody na vyvolanie DNIC, efekt distrakcie kognitívnu úlohou (počítačová hra vyskúšaná ako dobrý distraktor od bolestivého vnímania)	C	fáz. bol. Pettier CHEPS; L ruka	VAS, LORETA	zdraví dobrovoľníci 34 (VAS) a 30 (LORETA + VAS)	pokles VAS pri DNIC aj distrakcii a významne výraznejší pri oboch podmienkach súčasne, pri distrakcii skorší nárast aktivácií OFC a menší pokles v somatosenzoryčných oblastiach, poukazujú na iný mechanizmus distrakcie ako DNIC
Nathan 1960	chron. bolestivé stavy pred a po vyliečení, ischemická analgetická blokáda u zdravých dobrovoľníkov	hom	kožná nebol. taktilná	neurologické vyšetrenie von Frey	rôzni pac., zdraví s nervovou blokádu	zhoršenie taktilnej citlivosti, opätovné zlepšenie po vyliečení, u zdravých prechodné zlepšenie taktilnej citlivosti tesne po nástupe analgetického účinku blokády; limitované kapacity, zlepšenie SNR po vyliečení resp. blokáde nociceptívnej aferencie
Nebel et al. 2010	chron. temporomandibulárna bolesť vs. zdraví	het	nadprahová vibrotaktilná rovnakej intenzity v oboch skupinách; R ukazovák	fMRI, VAS	pac. 13ž, zdraví 12ž	subj. zvýšená citlivosť; nárast aktivácií v nociceptívnych a modulačných kôrových oblastiach, pokles v non-nociceptívnych; kôrové interakcie, dôsledky bolesti
Ness a Gebhart 1991	fáz. fon. pírach alebo tepelná bolesť na vyvolanie DNIC u potkanov, chvosť, nos, predná končatina	I, C	fáz. kolorektálna distenzia	single unit	paralyzované anestetizované 28 spinalizované 54	útlm odpovedí neurónov s rýchlou adaptáciou v povrchových aj hlbokých laminách, útlm aj senzilizácia konvergentných neurónov v hlbokých laminách
Plaghki et al. 1998	fáz. tepelná <40°C koža inervovaná n. sur.	I, het	fáz. bol. elektrická, n. sur.	RIII reflex	zdraví 7ž 8M	akcentácia RIII reflexu, konvergencia termo a nociceptorov

Referencie	Testovaná modalita (druh conditioning stimulácie), lokalita	*Strana	Testovacia stimulácia; lokalita	Zobrazovacia metóda	Probandi, **pohlavie	Zistený efekt; predpokladaná úroveň/mechanizmus interakcie s nocicepciou resp. bolesťou; Poznámky
Pleger et al. 2005 a 2006	chron. CRPS I. typu bolestivá končatina vs. zdravá vs. zdraví dobrovoľníci bez CRPS, efekt behaviorálnej liečby	I, C	fáz. nebol.; obidva ukazovaky na 2 miestach	fMRI, diskriminačná citlivosť, VAS	pac. 17, zdraví 17	zníženie S1 a S2 aktivácií, horšia diskriminácia, korelácia zhoršená s dlhodobým bol. ratingom; S1 a S2 reorganizácia v priamej súvislosti s bolesťou pri CRPS; terapia viedla k návratu normálnych aktivácií S1 a S2 a s nimi korelojujúcemu ústupu bolesti
Ploner et al. 2004	fáz. Tm-YAG laser bol. R dorzum ruky inervované n. rad. superficialis vs. / dorzum vs. fáz. elek. nebol. vs. akustická stimulácia	I, C, hom	fáz. nebol. SEP; R n. rad. superficialis	MEG dip	zdraví 8M	nárast mid komponentov S1 a S2 pri bilat. laserovej bol., útlm pri neboli., bez efektu akustickej stimulácie, pozorostný efekt na úrovni kóry
Poláček 2012 DIZ	fáz. a ton. Peltier bol. vs. nebol. teplo, R ruka fáz. a ton. Peltier bol., R vs. L noha vs. kontrol. fáz. a ton. očakávanie averz. impulzu vs. kontrolného, R n. med.	I, het I, C, het I, hom	fáz. nebol. SEP; R n. med. fáz. nebol. SEP; R n. tib. fáz. nebol. SEP; R n. med.	EEG dip EEG dip EEG dip	zdraví praváci 14M zdraví praváci 10M zdraví praváci 9M	mod. SEP (bol. výraznejší útlm), supraspinálna mod. SEP (prevažne C útlm), supraspinálna mod. SEP (prevažne útlm krátko- a nárast stredne- a dlhohodnotných), kóra (nárast), descendovaná inhibícia (útlm)
Pertovaara et al. 1982	ton. ischemická bol. 15 min. manžeta, priemerná intenzita VAS 59% tolerancie, HK	het	fáz. prahy zubná bol., tepelná senzitivita perý, taktické prahy na čele a C HK	QST, koncentrácie ACTH a prolaktínu	zdraví	zvýšenie bol. prahov nereagujúce na Naloxon, zníženie tepelnej citlivosti reagujúce na Naloxon, bez efektu na taktické prahy a koncentrácie hormónov, DNIC prevažne tenkých aferentov
Reinert et al. 2000	ton. ischemická bol. vs. klud, HK	C	fáz. bol. elektrická SEP, L prostredník vs. AEP	VAS, SEP	zdraví 16	prolongovaný útlm VAS a SEP, bez efektu na AEP, descendovaná inhibícia nezávislá na opiódoch (EEG zmeny nebolí typické pre nízkú koncentrácie opiódov)
Rommel et al. 1999 a 2001	chron. CRPS I. vs. II. typu	I, C, hom, het	fáz. prahy dotyk, teplo, chlad, tepelná bolesť	QST, vegetatívne kožné reflexy SSR	1999 CRPS I. 24, 2001 CRPS 40 z toho 3 CRPS II. a 5 susp. CRPS II.	senzorický deficit hlavne na bolestivej strane a hlavne v kranálnom kvadrante, začínajúci na končatine distálne a propagujúci sa z postihnutej končatiny na celú polovicu tela, nasledovaný hyperalgiou, alodýniou a patézou (vždy v menšom rozsahu), alterácia SSR, výraznejšie poruchy u ľavostranného CRPS centrálna reorganizácia v súvislosti s chronickou bolesťou hlavne na úrovni talamu
Rossi et al. 1998	ton. bol. po intramuskulárnej aplikácii askorbátu do m. extensor digitorum brevis	I, hom	fáz. nebol. SEP; n. pie ten istý sval	EEG SEP, VAS, testy propriocepce	zdraví 2Ž 5M	bez efektu na short P40-N50, pokles P60-N75 korelujúci so stratou propriocepce, pokles VAS; kóra, ncl. reticularis thalami?
Rossi et al. 2003	ton. bol. po intramuskulárnej aplikácii askorbátu do R prvého m. interosseus vs. pohyb ruky vs. predstava pohybu ruky	I, hom	fáz. nebol. SEP; n. ulnaris vs. n. med.	EEG SEP, VAS, testy propriocepce	zdraví	útlm S1 N20-P25-N33, nárast N18, narušenie propriocepce, maximálne efekty 2-5 min. po maximálne vnímanej bolesti, pri pohybe resp. predstave útlm precentrálneho N30 a strednetených komponentov S1; mechanizmus nezávislý od motorickej protektívnej reakcie na averzívny podnet
Schouenborg a Dickenson 1985	fáz./ton. na vyvolanie DNIC, vzdialená stimulácia	het	A a C stimulácia n. sur. na vyvolanie reflexnej odpovede n. peroneus communis	single unit zadný roh, elektroneneurogram	anestezované potkany	útlm neurónov s noci- aj non-nociceptívnymi vstuhami, bez efektu na len nociceptívne miechové neuróny, vrátny útlm C-sprostredkovaných flekových reflexov s objavením sa rýchlejšej reflexnej odpovede, bez efektu na reflexy sprostredkované Aδ-aferentáciou
Seltzer et al. 1986 a 1992	chronická bolesť vs. kontroly		fáz. nebol. taktická fáz. vizuálna	diskriminačná citlivosť	pac. 19, zdraví 17	predĺžená diskriminačná vzdialenosť, znížené taktické vnímanie, bez efektu na zrak, bez lateralizácie
Stammler et al. 2008	ton. elek. stimulácia C-vláknien vyvolávajúca 1. hyperalgiu vs. 2. hypoalgiu s hypoestéziou	I, hom	fáz. nebol. taktická, bol. pin-prick	fMRI	zdraví	1. nárast aktivácií senzorických aj pozornosťných oblastí 2. deaktívacia S1 korelujúca s hypoestéziou, aktívacia pozornosťných oblastí; modifikácia lokálnych inhibičných sieť S1
Stohler et al. 2001	ton. bol. po intramuskulárnej aplikácii hypertonickeho vs. fyziologickeho roztoku do m. masseter	I, C	fáz. nebol. taktická s prahovou intenzitou, monofilamenty; tvár	diskriminácia dotyku	zdraví 9Ž 12M	prolongované zníženie prahovej mechanosenzitivity / aj C, výraznejšie pri väčšom rozsahu bolesti, výraznejšie u mužov, fibrok noci-cepce tími mechanosenzitivity, nadprahová mechanosenzitivita môže byť akcentovaná (Svensson et al. 1998) kvôli zníženiu prahov tlakovej bolesti
Svensson et al. 1998	ton. bol. po intramuskulárnej aplikácii hypertonickeho vs. fyziologickeho roztoku, m. masseter	I, hom	fáz. nebol. monofilamenty vyššia intenzita, dotyk vatovej tyčinky	VAS	zdraví 12	nárast VAS pri bol. vs. pokles pri fyziologickom roztoku, bez efektu na jemný dotyk; navodenie hyperalgie

Funkčné zobrazovanie kôrových evokovaných potenciálov pri bolestivej a nebolestivej stimulácii u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s chronickou bolesťou

Referencie	Testovaná modalita (druh conditioning stimulácie), lokalita	*Strana	Testovacia stimulácia; lokalita	Zobrazovacia metóda	Probandi, **pohlavie	Zistený efekt; predpokladaná úroveň/mechanizmus interakcie s nocicepciou resp. bolesťou; Poznámky
Talbot et al. 1989	ton. chladová bol. ponorenie HK do 5°C vody	het	fáz. tepelná bolestivá, tvár	diskriminácia malých zmien teploty	zdraví	aj po stimulácii pretrvávajúci pokles diskriminačnej schopnosti zmien teploty
Thimineur et al. 1998	chron. CRPS vs. iná chron. bolesť vs. kontroly	I, C, hom, het	nebol., reflexy	GST, neurologické vyšetrenie	CRPS 145, iná bolesť 69, zdraví 26	hlavne u postihnutia trigeminu celková hemihypestézia, často aj hemiparéza, zániková symptomatika na rovnakej strane ako bolesť; dôležitý vplyv dysfunctionie na úrovni predĺženej miechy
Tommerdahl et al. 1996	ton. Pelletier bol. 52°C vs. nebol. 37°C, volárna ruka radiálne	I, hom	fáz./ton. nebol. mechanická (poklop) vibrotaktálna, interdigitálna ryha	OIS mikroelektrody	anestezované opice	nebol. stimulácia aktivovala arey 3b a 1, bol. hlavne 3a, potom 4 a 2, v 3a aj temporálna súmácia pri opakovanej bol. stimulácii, pri bol. došlo k poklesu aktivity 3b a 1, inhibičné interakcie v S1 medzi bol. a nebol.
Tommerdahl et al. 1998	ton. Pelletier bol. 48–52°C, volárna ruka alebo noha	I, hom	ton. nebol. vibrotaktálna 25 Hz	OIS, korelácie	anestezované opice 4	bol. aktivácia arey 3a a 4 bola výraznejšia ako nebolestivá 3b a 1, oboje viedli k inhibícii priľahlých oblastí; intrakortikálny tímový vplyv bolesti na taktívne vnímanie
Torquati et al. 2003	fáz. elektrická bol. vs. nebol.; palec vs. malíček pravej ruky; rovnaká modalita: bol. palec + bol. malíček, nebol. palec + nebol. malíček; rozdielna modalita: bol. palec + nebol. malíček, nebol. palec + bol. malíček			MEG dip, subj. výpoved	zdraví praváci 4M 4Ž	pri rozdielnej modalite došlo k subj. nárastu prahu pre nebol., u SEF došlo k výraznejšiemu útlmu ako pri rovnakej modalite podanej súčasne a útlm bol výraznejší v S2 ako S1; kôrový gating, laterálna inhibícia nociceptívnej aferencie non-nociceptívnu resp. neopak? útlm SEP 30ms výraznejší pri bol. (trval 400ms po podnete) vs. nebol. (iba 100ms); talamus/S1?
Tran et al. 2003	fáz. n. med. L bol. vs. nebol.	I, hom	fáz. nebol. SEP, L n. med.	MEG dip	zdraví 9M	útlm SEP 30ms výraznejší pri bol. (trval 400ms po podnete) vs. nebol. (iba 100ms); talamus/S1?
Tran et al. 2008	efekt 2 rôznych intenzít fáz. Aδ-elek. intraepidermálnej stimulácie na fáz. C-tepelnú 37°C a 52°C (odstup 200ms) a naopak (odstup 1000 ms) I, hom, het, C; Aδ: dorzum L ruky, C: L thenar a hypothenar, R thenar		efekt 2 rôznych intenzít fáz. Aδ-elek. intraepidermálnej stimulácie na fáz. C-tepelnú 37°C a 52°C (odstup 200ms) a naopak (odstup 1000 ms) I, hom, het, C; Aδ: dorzum L ruky, C: L thenar a hypothenar, R thenar	SEP z verteksu hlavy CHEP, VAS	zdraví 3M 4Ž vs. 3M 4Ž	vzájomne supresívny efekt Aδ na C a aj naopak, výraznejší pri I hom a C ako pri I het, výraznejší pri 50°C ako 37°C, bez efektu na VAS (iba hraničné zvýšenie subj. C pocitov pri Aδ conditioning); supra-spinálne zvyšovanie kontrastu v senzoričkom vnímaní?
Truini et al. 2007	fáz. laser C-selektívna (nebol.), lice	I, het?	fáz. laser Aδ-selektívna (bol.) a C-selektívna (nebol.), v tesnej blízkosti	LEP, VAS	zdraví 6	atenuácia Aδ a výraznejšia C LEP, výraznejšia atenuácia Aδ VAS oproti C, s predtým sa intervalom medzi podnetmi sa tímový útlm postupne vytrácal; "first come first served", výraznejší útlm podnetov s menšou energiou
Vartiainen et al. 2008	chron. CRPS bolestivá končatina vs. zdravá vs. zdraví dobrovoľníci bez CRPS	I, C	fáz. bol. (dorzum ruky) a nebol. (rôzne prsty)	MEG dip, VAS	pac. 8, zdraví 9	nebol. pokles vzdialenosti C S1 reprezentácie pre rôzne prsty, vyššie amplitúdy S1 a nižšie PPC, bez efektu na bol. okrem zníženej korelácie PPC s bol. VAS
Vartiainen et al. 2009	chron. postherpetická neuralgia so zahrnutím HK	I, C	fáz. nebol. dotýková, rôzne prsty	MEG dip, VAS	pac. 8, zdraví ako kontrola	pokles vzdialenosti C S1 reprezentácie pre rôzne prsty podobný ako u CRPS, spoločný mechanizmus reorganizácie somatosenzorickej kôry pre chronickú bolesť?
Villanueva a Le Bars 1985	ton. rôzne intenzity tepelnej bol. 36–52°C (ponorenie chvosta do vody)	I, het	supramaximálna elek. / WDR neurónov ncl. caudalis trigemini	single unit ncl. caudalis trigemini	potkany	od 40–44°C začal inhibičný efekt, pri 52°C bol 54,4% vs. 92,3% pre A- vs. C-dráždenie; DNIC
Waberski et al. 2008	pravá ruka prsty 2 a 4, kontrola pozornosti voči L a R ruka	C, het	fáz. nebol. elektrická; L ruka (prsty 1 a 5)	SEP LORETA	zdraví	nárast 3D vzdialenosti medzi reprezentáciou prstov v / S1, manipulácia pozornosti nemá efekt; kontralaterálna hemisféra k bol. stimulácii je krátkodobá hyperexcitovaná
Wasner et al. 2004	ton. bol. mentol vs. etanol vs. kontroly s blokadou myelinizovaných vlákien, volárne predlaktie	I, hom	von Frey monofilamenty, brush hyperalgezia, prany teplo, chlad, tepelná a chladová bolesť	GST, perfúzia kože	zdraví 10, kontroly 10	navodenie mechanickej hyperalgezie mentolom, pri bloku výraznejšia bolesť; tímový vplyv chladových Aδ-termoreceptorov na C-noč. receptory, ktoré sú senzitizedované mentolom
Watanabe et al. 1999	ton. bol. po intramuskulárnej aplikácii hypertonickeho vs. nebol. vibrotaktálna nad svatom, L m. brachioradialis vs. m. tibialis ant.	I, hom, het	elek. transkutánna; C6 dermatóm, mierne bolestivá	VAS, SEP peak-to-peak N150-P150	zdraví 11M 1Ž	pokles VAS aj SEP pri het, bez efektu vibrácií; DNIC spino-bulbo-spinálny systém, pozornostné vplyvy?
Whitsetl et al. 2010	ton. tepelná Pelletier 37°C, 47°C, 48°C, 49–51°C, aj efekt algogénu (kapsaicín resp. roztok ATP); volárna strana ruky	I, hom	ton. vibrotaktálna nebol. 25 Hz	OIS, single unit RA I neuróny S1	opice 10	pokles aktivácie S1 (3b a 1) pri nízkej intenzite, nárast pri vyššej intenzite vibrotaktickej stimulácie a po algogénu; kortikokortikálne (3a → 3b/1) GABA interakcie (tímové a excitčné)
Willer et al. 1989	ton. ponor: bol.; L ruka vs. nebol. teplo	C, het	R III reflex R n. sur., veget. funkcie, R H-reflex	EMG, tepová a dýchová frekvencia	zdraví 3M 8Ž	prolong. útlm R III pri bol. výraznejší pri 47°C oproti 45°C, bez veget. zmien a zmien H-reflexu, DNIC

Vysvetlivky k Tab. 2: V prvom stĺpci sú odkazy na príslušné referencie. Vzťah k skúmanej nocicepcii resp. bolesti je vyznačený tučným písmom, navrhovaný mechanizmus interakcie v poslednom stĺpci šikmým písmom.

*stranový vzťah interagujúcich stimulácií (okrem ipsi- resp. kontralaterality je vyznačená aj homo- resp. heterotopia, použitá je zelená farba a šikmé písmo).

**pokiaľ nie je pohlavie uvedené, nebolo v práci bližšie špecifikované.

Skratky a pojmy nevysvetlené v kapitole Zoznam skratiek:

^{99m}Tc-HMPAO – hexametylpropylénaminovým značený rádioaktívnym technéciom, rádiofarmakum používané na diagnostiku rCBF; asc. – ascendentný; AEP – akustické evokované potenciály; ATP – adenosíntrifosfát; B-P-P – *brush-pressure-pinch* rôzne modality mechanickej stimulácie; bilat. – bilaterálny, obojstranný; bol. – bolesť, bolestivý; C – kontralaterálny; CAP – *compound action potential*, periférny evokovaný potenciál nad senzorickým nervom; desc. – descendentný; *difer. limen* – *difference limen*, najmenšia zmena intenzity stimulácie spôsobujúca zmenu intenzity vnemu; dip – zdrojová analýza dipólov; DIZ – nepublikované výsledky, ktoré sú súčasťou predkladanej dizertačnej práce; DK – dolná končatina; *het* – heterotopický; HFO – *high frequency oscillations*, vysokofrekvenčné oscilácie EEG; HK – homá končatina; *hom* – homoparetický pacienti; *het* – heterotopický; HPT – *heat pain threshold* (prah citlivosti pre teplo); chron. – chronický; *l* – ipsilaterálny; inj. – injekcia; IS – *inflammatory soup* – zmes histamínu, serotonínu, bradykinínu a prostaglandínu E2 s pH 5,0 (Steen et al. 1995); MoD – *movement disorders*, pacienti s extrapyramidovými a pohybovými poruchami ako M. Parkinson, esenciálny tremor atď.; migr. – migrenózní (pacienti s migrénou); mod. – modulácia; nebol. – nebol. – *nebolestivý*; OFC – *orbitofrontal cortex*, orbitofrontálna kôra; pac. – pacient(i); PB – *phosphate buffer* – fosfátový pufof s pH 5,0 (Steen et al. 1995); peak-to-peak – rozdiel medzi amplitúdami vrcholov 2 po sebe nasledujúcich a inak orientovaných komponentov evokovaného potenciálu; QST – *quantitative sensory testing*, kvantitatívne testovanie senzoričky; RA 1 – rýchlo adaptujúce sa neuróny triedy I.; RT – *reaction time*, reakčná doba; SIF – *synthetic interstitial fluid* – zmes NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂, glukózy a Hepes (4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazínétánsulfónová kyselina); SM1 – primárna somatomotorická kôra; SSR – *sympathetic skin response* (sympatická kožná odpoveď); STT – spinotalamická dráha; tal. – talamus, talamický; ton. – tonický; veg. – vegetatívny;

2.2 VZŤAHY NOCI- A NON-NOCICEPTÍVNEHO SOMATOSENZO- RICKÉHO VNÍMANIA

Na pochopenie a priblíženie vzájomných vzťahov noci- a non-nociceptívneho somatosenzorického vnímania budú v kapitole 2.2.1 stručne charakterizované jednotlivé úrovne aferentných dráh najprv z anatomického hľadiska. Základné fyziologické mechanizmy, ktoré sa na vzájomných moduláciách obidvoch modalít podieľajú resp. potenciálne môžu podieľať budú s ohľadom na jednotlivé úrovne vnímania stručne vysvetlené v kapitole 2.2.2.

2.2.1 Morfológický substrát

2.2.1.1 Periférne zakončenia senzorických neurónov

Fylogeneticky staršie sú voľné nervové zakončenia aferentných výbežkov senzorických neurónov. Z histologického hľadiska sú najjednoduchšie, nachádzajú sa v takmer všetkých tkanivách, a mnohé majú okrem aferentnej funkcie (tvorba elektrického vzruchu) schopnosť secernovať rôzne mediátory do extracelulárneho priestoru v ich tesnej blízkosti (Bayliss 1901; Lewis 1937a,b; Szolcsányi 1984; Light 2004). Len podľa morfológických charakteristík u nich prakticky nie je možné určiť druh vnímanej modalít. Plocha, resp. objem tkaniva, v ktorom sa periférny výbežok vetví, väčšinou určuje maximálnu veľkosť receptívneho poľa senzorického neurónu. Najväčšie receptívne polia majú polymodálne neuróny s triedami aferentných vlákien C a A δ (viď nižšie), medzi ktorými je relatívne veľký podiel nociceptorov.

Fylogeneticky novšie zakončenia sú tvorené okrem výbežku senzorického neurónu špecializovanými non-neuronálnymi bunkami ekto- alebo mezodermálneho pôvodu. Najjednoduchšie je tesné spojenie voľných výbežkov s Merkelovými bunkami epidermis, zložitejšie sú rôzne kožné, svalové a šlachové telieska (prehľad viď napr. Macefield 2005). Hlavnými výhodami špecializovaných teliesok v porovnaní s voľnými zakončeniami sú nižší prah podráždenia (a z neho vyplývajúca presnejšia lokalizačná schopnosť) a registrácia komplikovanejších funkcií (ako napr. predĺženie svalového vretienka) bez potreby synaptického prenosu. Špecializované zakončenia väčšinou prináležia k hrubším myelinizovaným aferentným vláknám senzorických neurónov (A α , A β), medzi ktorými prakticky chýbajú nociceptory.

Nociceptívnu selektivitu aferentných zakončení senzorických neurónov takmer nie je možné bližšie skúmať *in vivo* kvôli ich malej veľkosti. Reprezentatívne informácie sprostredkovane poskytujú techniky *patch-clamp*, no hlavne v posledných rokoch prudko akcelerujúce molekulárno-biologické a imunohistochemické metódy.

Tie na základe znázornenia markerov prenosu signálu v mikroskopických preparátoch (receptory, mediátory, iónové kanály) dokážu veľmi presne charakterizovať každé zakončenie aj neurón. Prostredníctvom *knock-out* myší sa podarilo verifikovať a bližšie funkčne špecifikovať už mnoho špecifických molekúl charakteristických pre takmer všetky modality vnímania vrátane nociceptívneho (Rim a Oprian 1995; Masu et al. 1995; Brunet et al. 1996; Wong et al. 1996; Humphries et al. 1997; Mamiya et al. 1998; Akopian et al. 1999; Caterina et al. 2000; Laird et al. 2000; Price et al. 2000 a 2001; Camarero et al. 2001; Gao et al. 2004; Nassar et al. 2004; Jones et al. 2005; Colburn et al. 2007; Lagerström et al. 2010).

Najnovšie poznatky o molekulárnych mechanizmoch noci- aj non-nociceptívneho vnímania sú každoročne prezentované v podrobných prehľadových prácach (napr. Basbaum et al. 2009; Dubin a Patapoutian 2010; Delmas et al. 2011; Liu a Ma 2011) a až na diskutované výnimky presahujú tému práce.

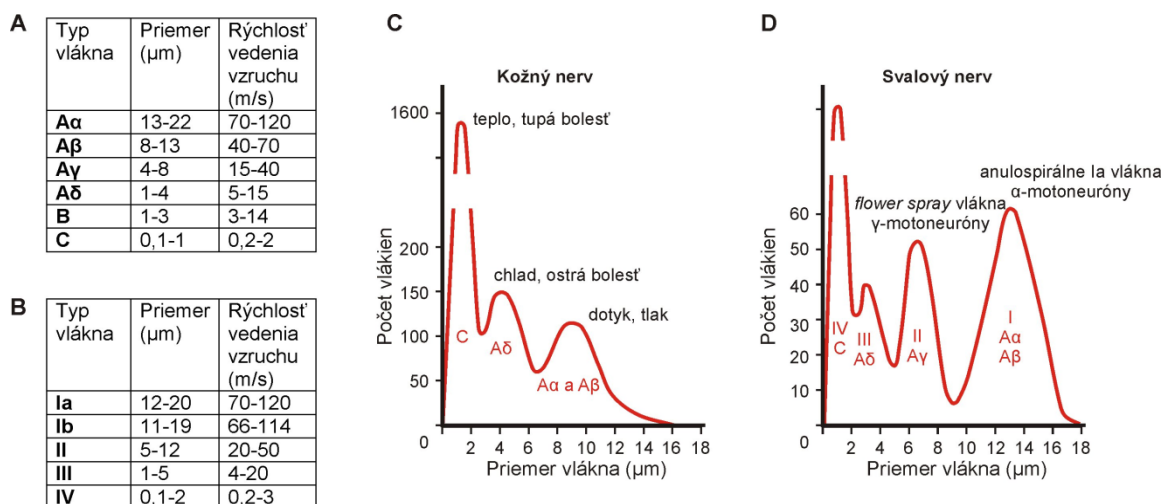
Dôležité je predovšetkým potvrdenie existencie molekulárnych nociceptorov a vysvetlenie rozdielnych reakcií morfológicky nerozoznatelných výbežkov prostredníctvom exprese rôzne špecializovaných molekulárnych senzorov v rozdielnych pomeroch. Vzťahy medzi molekulárnymi senzormi sa dnes javia možno ešte komplikovanejšie ako vzťahy medzi neurónmi. Integráciou poznatkov z oboch úrovní sa však už objasnilo nemálo mechanizmov normálnych aj patologických procesov na úrovni organizmu (viď kapitola 2.2.2).

2.2.1.2 Aferentné vlákna a primárne senzorické neuróny, spinálne ganglium

Elektrický prenos senzorického signálu nervovým vláknom je známy už viac ako 100 rokov (viď napr. Fröhlich 1913; Goldscheider 1917) a prvé práce popisujúce rozdiely v nervovom vedení bolestivých a nebolestivých somatosenzorických podnetov boli publikované už v 30. rokoch 20. storočia (Adrian 1931; Heinbecker et al. 1933). Až výskumy Eda Perla s kolektívom (Burgess a Perl 1967; Perl 1968; Bessou a Perl 1969, viď aj Mason 2007) však pomocou meraní jednotkových (*single-unit*) meraní poukázali na prítomnosť "špecifických" nociceptorov a potrebu klasifikácie senzorickej neurónov okrem morfológických charakteristík aj na základe elektrofyziologických vlastností pri nociceptívnej resp. non-nociceptívnej stimulácii ich aferentných vlákien.

V biomedicínskom výskume dodnes delenie senzorických neurónov podľa fyzikálnych charakteristík ich aferentných vlákien prevláda. Najčastejšie sa stretávame s delením podľa:

1. Priemeru vlákien, stupňa myelinizácie a rýchlosti vedenia akčného potenciálu, bežne používané sú dve hlavné klasifikácie. Spolu so znázornením relatívneho podielu morfológických tried sú charakterizované na Obr. 5. Nociceptory sa charakterizujú väčšinou len redukovanou predponou A- u buniek s myelinizovanými resp. C- s nemyelinizovanými aferentnými vláknami.



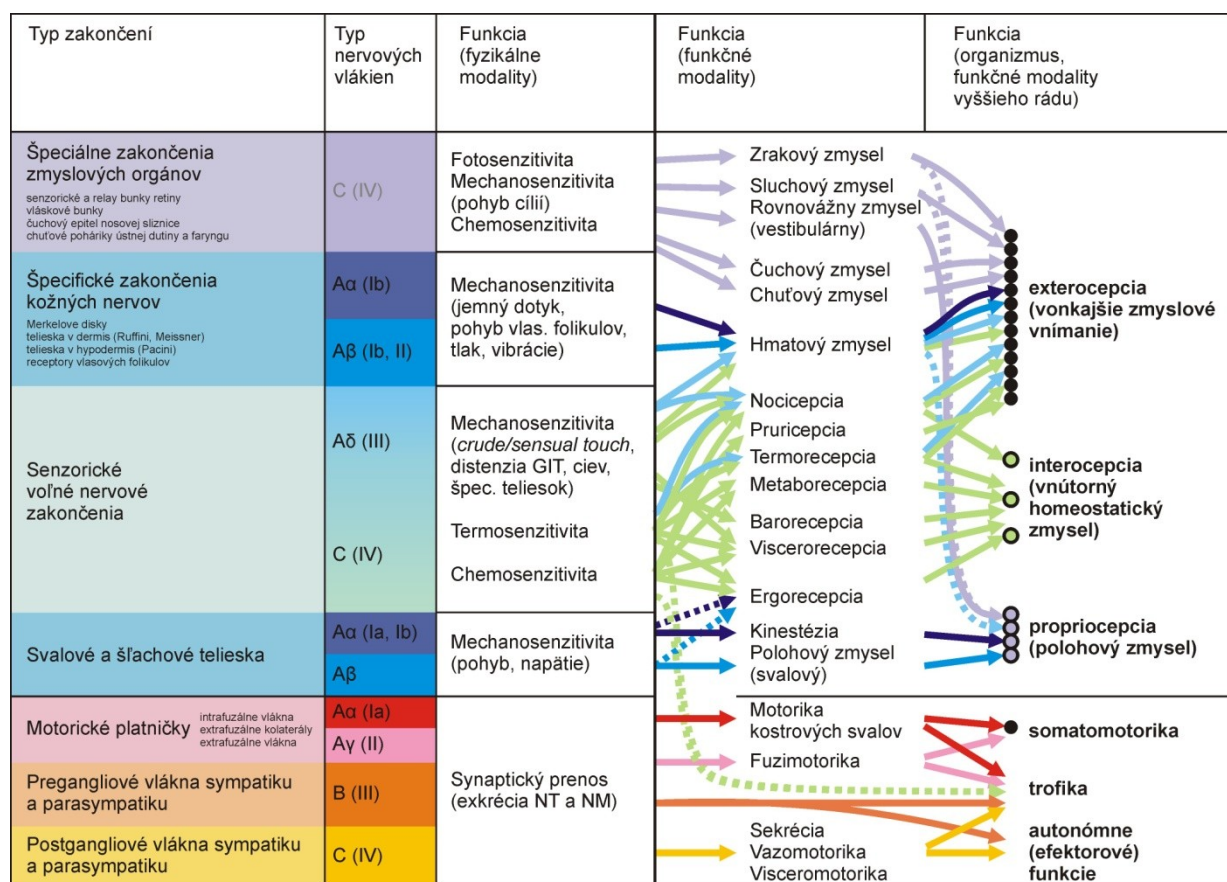
Obr. 5 Najpoužívanejšie klasifikácie nervových vlákien.

Alfanumerický systém (A) a systém rímskych číslíc (B). Zastúpenie jednotlivých tried alfanumerického systému v kožných (C) a svalových (D) nervoch. Prevzaté s malými úpravami z Mann (2003).

2. preferenčnej modality, ktorá vedie k tvorbe akčných potenciálov (mechano-, chemo- a termosenzitívne, termosenzitívne ďalej z hľadiska vnímania tepla resp. chladu). Označenie modality sa skracaie do prípony (mechano -M, chlad -C resp. -COOL, teplo -H).
3. počtu vnímaných modalít (špecifické napr. iba pre chlad môžu byť A-C, vnímajúce viac modalít sa označujú polymodálne napr. C-MH, normálne nereagujúce na žiadnu bežne testovanú modalitu sa označujú napr. C-MiHi alebo Aδ-silent a väčšinou sú chemosenzitivne).
4. intenzity stimulácie nutnej na vyvolanie akčného potenciálu na nízko- a vysokoprahové (prípony -LT a -HT, HT sú väčšinou nociceptory).
5. rýchlosti adaptácie na rýchlo (RA resp. FA) a pomaly (SA) sa adaptujúce.

Teoreticky je u jedného neurónu možná prítomnosť akejkoľvek kombinácie hore uvedených vlastností, prakticky sa však u človeka stretávame iba s typmi: C-HTM, C-(HT)MH, C-(HT)MC, C-LTM, C-(LT)COOL, C-silent, Aδ-HTM, Aδ-(HT)MC, Aδ-(HT)MH, Aδ-LTM, Aδ-silent, Aα/β-HTM a Aα/β-LTM (Meyer et al. 1991; Fang et al. 2005). Na úrovni periférneho nervu je zastúpenie rôznych typov vlákien veľmi variabilné podľa anatómie príslušnej inervovanej oblasti, hlavné typy však vždy patria medzi 1. hrubé myelinizované vlákna (zodpovedné za rýchlu mechanorecepciu), 2. tenké myelinizované vlákna (zodpovedné hlavne za rýchlu termo- a nocicepciu) a 3. tenké myelinizované vlákna (zodpovedné za pomalé vnemy všetkých modalít).

Obr. 6 schematicky zhŕňa zapojenie jednotlivých morfológických resp. elektrofyziologických typov zakončení a vlákien neurónov do senzoriky u človeka z hľadiska základných aj nadradených funkcií. Pre kompletnosť sú doplnené aj eferentné vlákna, ktoré sú prítomné v periférnych nervoch spolu s aferentnými, nedajú sa od nich morfológicky odlišiť, a v experimentálnych prácach sú s nimi často spoločne stimulované. Farebné odlišenie bude použité aj v ďalších obrázkoch a schémach znázorňujúcich vyššie etáže (centrálneho) nervového systému, ktoré sú s perifériou morfológicky aj funkčne tesne prepojené. Vyznačený je aj vzťah rôznych typov periférnych neurónov k uvedomovanej resp. neuvedomovanej somatosenzorike a motorike.



Obr. 6 Triedy nervových vlákien a ich hlavné senzorické a motorické funkcie.

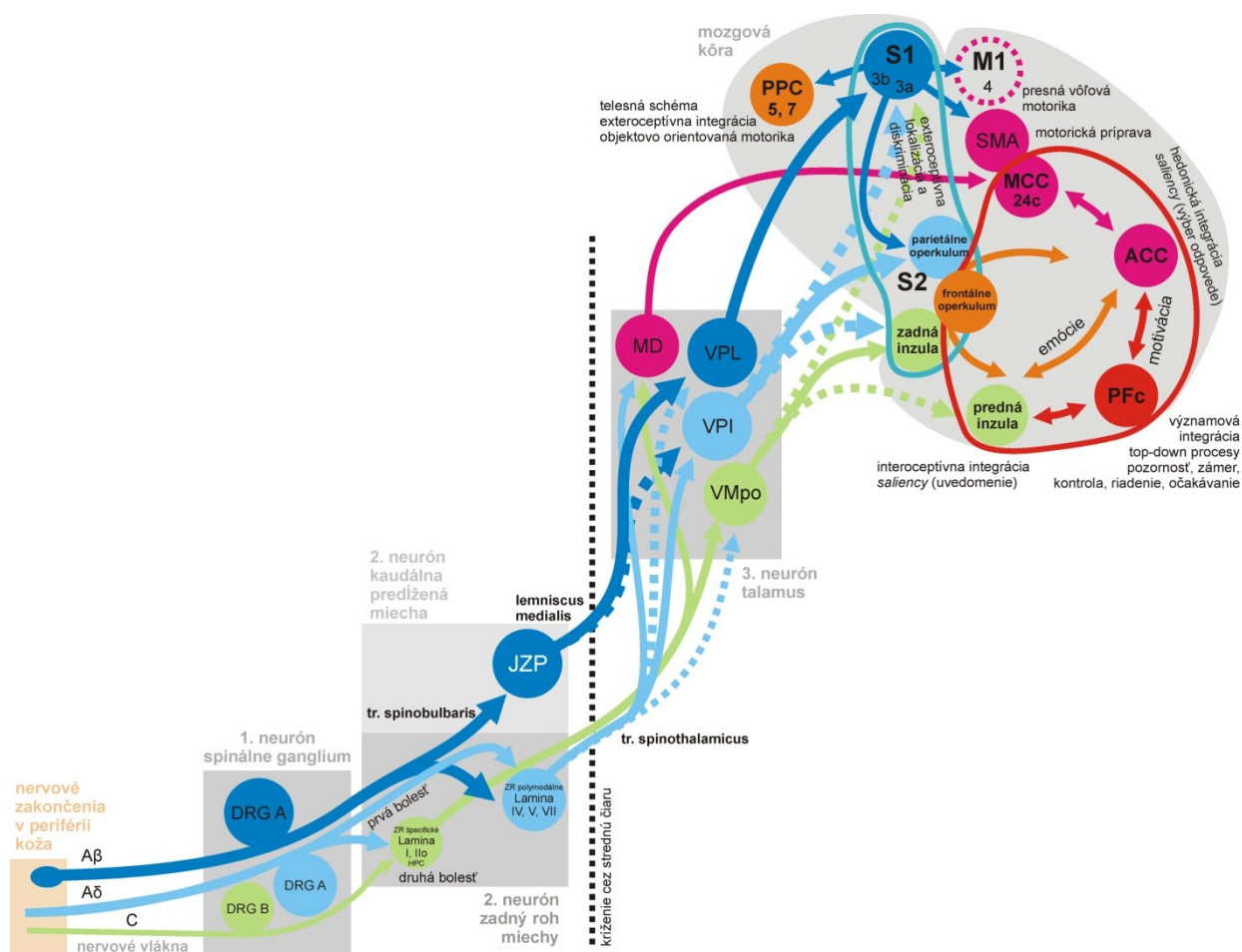
Rozdielne funkcie senzorických vlákien sú odlišené rôznymi odtieňmi chladných farieb (svetlofialová – špeciálne zmysly, tmavofialová – najrýchlejšia mechanosenzitivita, tmavšia modrá – rýchla mechanosenzitivita, svetlejšia modrá – pomalšia mechanosenzitivita a rýchla termosenzitivita, zelené odtiene – pomalá termo-, chemo- a minoritne mechanosenzitivita, červená – rýchla svalová motorika, ružová – pomalá motorika, tmavooranžová – pregangliové a svetlooranžová – postgangliové vegetatívne funkcie). Eferentná funkcia aferentných C-vlákien a hraničné, na prvý pohľad nesúvisiace funkčné vzťahy, sú vyznačené prerušovanými čiarami. Uvedomované funkcie sú v poslednom stĺpci vpravo vyznačené krúžkami, pričom za fyziologických okolností málo vnímané interoceptívne a propioceptívne funkcie sú odlišené pomocou zelenej a fialovej výplne.

Väčšina primárnych somatosenzorických neurónov sa nachádza v gangliách zadných koreňov miechy (DRG). Na základe mikroskopických a imunohistochemických charakteristík sa neuróny delia do 2 morfológických skupín, pričom väčšie A-bunky prináležia k myelinizovaným vláknám a menšie B-bunky k nemyelinizovaným (Lawson a Waddell 1991; Tandrup 1995). DRG bunky sa ďalej dajú rozdeliť podľa mediátorov na eferentných zakončeníach, z hľadiska nocicepcie väčšinou na peptidergné (CGRP, substancia P, neuropeptidy) a non-peptidergné, medzi ktorými dominujú glutamátergné (Julius a Basbaum 2001).

Vzhľadom k tesným priestorovým vzťahom DRG neurónov navzájom a s tzv. satelitnými gliálnymi bunkami v ich tesnom okolí, tvorí spinálne ganglion ďalšiu anatomickú etáž potenciálnych interakcií medzi nociceptívnym a non-nociceptívnym vnímaním.

2.2.1.3 Dráhy CNS, 2. a 3. senzorický neurón, mozgová kôra, kontrolné systémy

Každý senzorický podnet je v centrálnom nervovom systéme spracovávaný na rôznych etážach v zoskupeniach neurónov označovaných väčšinou jadrá. Jadrá sú poprepájané dráhami, ktoré tvoria axóny (eferentné výbežky) tzv. projekčných neurónov. Projekčné neuróny môžu byť v jadrách medzi sebou prepojené pomocou interneurónov, zodpovedných za lokálne interakcie v rámci jednej etáže. Jadrá a dráhy sú od seba funkčne prevažne oddelené resp. troficky prevažne prepojené prostredníctvom glie. Hlavné neuroanatomické štruktúry a dráhy CNS zapojené do vnímania nebolestivých a bolestivých vnemov sú vyznačené na *Obr. 7–9* spolu so zdrojovými referenciami. Vzhľadom k rozsahu problematiky až na výnimky nebudú v práci bližšie charakterizované z morfológického ani molekulárno-biológického hľadiska.



Obr. 7 Hlavné štruktúry nervového systému zapojené do uvedomovaného noci- a non-noci-ceptívneho somatosenzorického vnímania fázických podnetov.

Kvôli jednoduchosti sú znázornené len aferenty jednej strany miechového segmentu a nie je vyznačená aferentácia hlavových nervov. Jadrá resp. neuróny sú vyznačené farebnými krúžkami s bežne používanou skratkou ich názvu, nervové vlákna resp. dráhy CNS krivkami. Hrubšie krivky označujú rýchlejšie vlákna resp. dráhy s vyšším stupňom myelinizácie. Prerušované krivky označujú anatomické dráhy, ktorých funkčný význam v rýchlej senzórike je zatiaľ stále sporný. Prerušovaná čierna vertikála označuje anatomickú strednú čiaru.

Elektrická stimulácia štruktúr vyznačených modrou resp. modrozelenou farbou vedie k pocitom lokalizovaných somatických vnemov príslušných modalít (viď Obr. 6) a lézie resp. blokády uvedených štruktúr k somatotopicky viazaným senzoričným výpadkom. Oranžovou farbou sú znázornené integračné dráhy a oblasti s menej vyznačeným somatotopickým usporiadaním. Purpurovou farbou je vyznačené mediodorzálne jadro talamu a meziálne oblasti mozgovej kôry, ktoré hrajú kľúčovú úlohu pri pozornosti spojenej s takmer všetkými senzoričnými modalitami, ale aj efektorovými (motorickými) funkciami podnetu na kôrovej úrovni. Prefrontálna kôra, považovaná za hierarchicky najvyššie postavenú integračnú oblasť neokortikálnej senzoriky a motoriky, je znázornená červenou farbou. Slovné sú popísané hlavné anatomické štruktúry mimo jadier a hlavné topograficky lokalizovateľné funkcie s prihľadnutím k cieľom práce.

Použité skratky: Aβ a Aδ – typy senzoričských myelinizovaných nervových vlákien (Obr. 5), ACC – predná cingulárna kôra; C – nemyelinizované nervové vlákna; DRG A resp. B – dorsal root ganglion, spinálne ganglium s 2 typmi buniek (A a B); HPC – heat-pinch-cold – špecifické neuróny zadného rohu miechy reagujúce predovšetkým na bolestivé teplo, uštipnutie a chlad; JZP – jadrá zadných povrazcov; M1 – primárna motorická oblasť; MD – ncl. medialis dorsalis talamu; PFC – prefrontálna kôra; PPC – posterior parietal cortex – zadná parietálna kôra; S1 – primárna somatosenzorická oblasť S2 – sekundárna somatosenzorická oblasť, VMpo – zadná časť ventromediálneho jadra talamu; VPI – ncl. ventralis posterior inferior talamu; VPL – ncl. ventralis posterolateralis talamu; ZR – zadný roh. Rímske čísla (I, II, IV, V, VII) označujú Rexedove laminy s príslušnými neurónmi sivej hmoty miechy (II vonkajšiu časť laminy II) a arabské čísla (3a, 3b, 4, 5, 7, 24c) kôrové oblasti podľa Brodmanovej klasifikácie (písmená a, b, c pri nich označujú podoblasti).

Z *Obr. 7* a príslušných referencií je zrejماً homotopická (resp. segmentálna) konvergencia anatomického substrátu pre noci- aj non-nociceptívne vnímanie na úrovni každej hlavnej etáže CNS. Vzťah aferentácie začínajúcej v periférii hrubými myelinizovanými vláknami a nemyelinizovanej aferentácie je však vzdialenejší v porovnaní so vzťahmi hrubých voči tenkým myelinizovaným resp. tenkých myelinizovaných voči nemyelinizovaným aferentom. U nociceptívnej aferentácie je zrejماً tesnejší vzťah s rostrálnymi (frontálnymi a prefrontálnymi) kôrovými oblasťami ako u non-nociceptívnej. Špecificky nociceptívne štruktúry boli doteraz potvrdené len v zadnej inzule, cingulárnej a prefrontálnej kôre (Mahon 1991, Vogt 2005, Mazzola et al. 2009). Mechanosenzitívna non-nociceptívna aferentácia aktivuje hlavne parietálne kôrové oblasti a termosenzitívna non-nociceptívna aferentácia hlavne inzulárnu kôru.

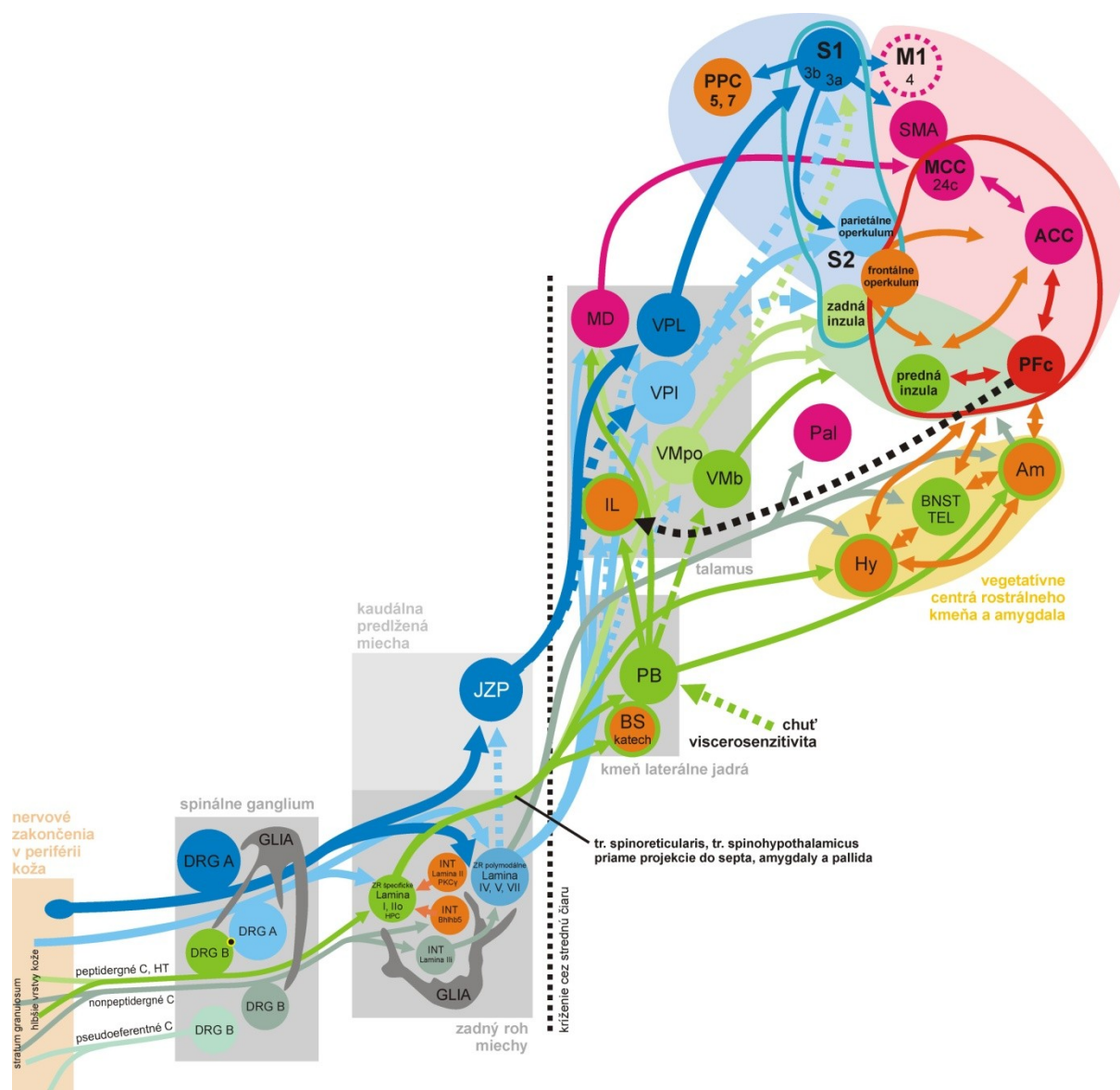
Dostatočne intenzívna fázická stimulácia periférnych receptorov u zdravých dobrovoľníkov vedie k rýchlo a relatívne ľahko detekovateľným fázickým zmenám neuronálnej aktivity všetkých vyznačených štruktúr podľa prevládajúceho typu stimulovaných senzorických neurónov (v spinálnom gangliu). Aktivácie kôrových oblastí uvedených v *Obr. 7* je možné relatívne ľahko zobraziť a kvantifikovať aj pomocou neinvazívneho elektroencefalografického a magnetoencefalografického záznamu (viď referencie za legendou *Obr. 9* zvýraznené tučným písmom).

Dlhšie pôsobiaca (tonická a chronická) bolesť okrem štruktúr uvedených na *Obr. 7* aktivuje aj ďalšie dráhy a jadrá, ktoré sú schematicky znázornené na *Obr. 8*. Kvôli jednoduchosti a viac sprostredkovanému vplyvu na kôrové vnímanie sú v *Obr. 8* spomedzi ďalších doteraz zdokumentovaných nociceptívnych dráh vynechané tr. spinotectalis a tr. spinomesencephalicus, zvýraznené sú spinálne projekcie do retikulárnej formácie a podkôrových vegetatívnych centier. Okrem neuroanatomického je u nociceptívnych štruktúr zohľadnené aj molekulárno-biologické hľadisko.

Z najvýznamnejších tonicky aktívnych non-nociceptívnych somatosenzorických štruktúr (pri stále prebiehajúcom dráždení v súvislosti s pohybom jedinca a bežnými zmenami okolitého prostredia) je kvôli prehľadnosti v *Obr. 8* zatiaľ vynechaná propioceptívna zložka tr. spinobulbaris, spinocerebelárne dráhy aj mozoček.

Na *Obr. 9* sú znázornené takmer všetky relevantné noci- aj non-nociceptívne somatosenzorické aferenty podobne ako na *Obr. 7* a *8* ale redukovanejšou formou. Navyše je modrými a zelenými šípkami načrtnutá ukázaná spinálna aferentácia mediálnych štruktúr predĺženej miechy a mezencefala. Predovšetkým sú však uvedené a zvýraznené descendentné spätnoväzobné a motorické dráhy a štruktúry, ktorých aktivácia (napr. endogénna alebo prostredníctvom priamej elektromagnetickej stimulácie) dokáže modulovať somatosenzorickú aferentáciu na všetkých úrovniach nervového systému, niekedy aj výraznejšie ako samotné parametre podnetu v periférii.

Funkčným interakciám medzi štruktúrami znázornenými na *Obr. 7–9* sa detailnejšie venuje nasledujúca kapitola (2.2.2).

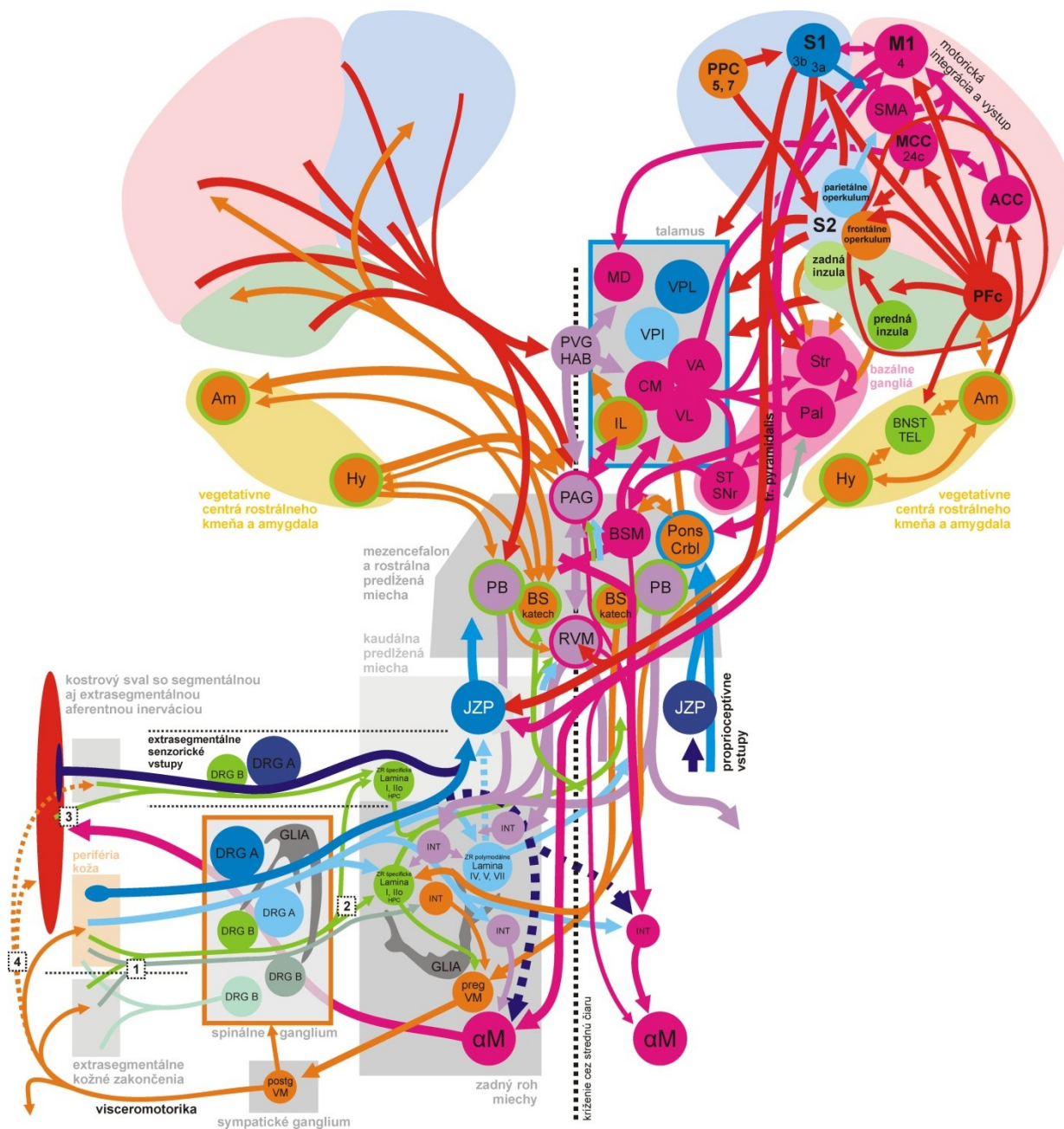


Obr. 8 Hlavné štruktúry nervového systému zapojené do dlhodobého uvedomovaného aj neuvedomovaného noci- a non-nociceptívneho somatosenzorického vnímania.

V periférii sú v porovnaní s *Obr. 7* navyše znázornené 2 hlavné typy C-nociceptorov odlišných z funkčného aj molekulárno-biologického hľadiska a zdôraznená pseudoeferentná funkcia nemyelinizovaných periférnych výbežkov sensorických neurónov. V spinálnom gangliu je čiernym malým krúžkom zvýraznená možná signalizácia medzi A a B bunkami. Na úrovni zadného rohu sú znázornené 3 zdokumentované druhy interneurónov, ktoré majú vzťah k nebolestivému aj bolestivému vnímaniu a ich funkcia bude bližšie popísaná v kapitole 2.2.2 o interakčných mechanizmoch, rovnako ako funkcia glie. Ukázané sú početné podkôrové projekcie neurónov povrchových aj hlbokých lamín zadného rohu miechy, ktoré nie sú priamo napojené na uvedomované vnímanie. Hlavné podkôrové interoceptívne štruktúry s významným podielom eferentnej funkcie sú vyznačené krúžkami so zeleným okrajom a oranžovou výplňou. Zelená prerušovaná šípka ukazuje priame napojenie chuťovej a viscerosenzitívnej aferencie hlavových nervov na interoceptívnu aferenciu z tela v kľúčovom parabrachiálnom jadre kmeňa. Okrovou farbou je zvýraznená osobitná úloha rostrálneho kmeňa a vegetatívnych podkôrových centier, ktoré majú prevažne nociceptívnu resp. interoceptívnu ascendentnú aferenciu. S nocicepciou a interoceptiou (v porovnaní s rýchlou non-nociceptívnou mechanorecepciou) majú tesnejší vzťah aj intralaminárne jadrá talamu a kmeňové katecholaminergné jadrá. Ascendentné eferenty z intralaminárných jadier miera prevažne do frontálnej kôry, amygdaly a PAG (Vogt a Gabriel 1993, kvôli jednoduchoosti nevyznačené), spätnoväzobne sú regulované hlavne frontálnou kôrou (vyznačené čiernou prerušovanou šípkou). Priame napojenie (motorického) pallida na nociceptívnu aferenciu bolo nedávno doložené pomocou molekulárno biologických experimentov (Braz et al. 2005). Podľa funkcie je farebne rozdelená už aj ostatná, prevažne asociačná mozgová kôra priliehajúca k oblastiam znázorneným krúžkami (svetlomodrá – exteroceptívna, svetlozelená – interoceptívna, svetločervená – motorická).

Použité skratky nevysvetlené pri Obr. 7: Ili – vnútorná časť Rexedovej laminy II; Am – amygdala; BNST TEL – *bed nucleus of stria terminalis*, časť telencefala priamo napojená na spinálnu aferentáciu; BS katech – katecholaminergné jadrá mozgového kmeňa; HT – *high-threshold* – vysokoprahové senzorické neuróny; Hy – hypotalamus; IL – intralaminárne jadrá talamu; INT – interneuróny; PB – ncl. parabrachialis – prevažne viscerosenzitívne kmeňové jadro; Pal – pallidum – mediálna časť bazálnych ganglií; PKCy – trieda interneurónov v mieche koncentrujúcich proteínkinázu γ ; Vmb – bazálna časť ventromediálneho jadra talamu.

Referencie vid' text za legendou Obr. 9.



Obr. 9 Hlavné descendentné a motorické systémy s experimentálne doloženým vplyvom na krátko- aj dlhodobé noci- a non-nociceptívne somatosenzorické vnímanie.

V porovnaní s Obr. 7 a 8 sú redukovanou formou znázornené aj spinálne aferenty rostroventrálnej predĺženej miechy, mezencefala a mozočka, pričom najrýchlejšia proprioceptívna periférna aferentácia je znázornená tmavomodrou farbou. Svetlofialovo sú vyznačené inhibičné interneuróny a analgetické centrá mozgového kmeňa a miechy, purpurovou motorické centrá a dráhy kôry, talamu, kmeňa a miechy, červenou descendentné resp. kontrolné dráhy spätoväzobne modujúce ascendentnú aferentáciu. Tmavšou ružovou sú vedľa vegetatívnych ústredí vyznačené bazálne gangliá a s nimi funkčne späté štruktúry mozgového kmeňa. Mozoček je znázornený ako integračná štruktúra s významnými

ascendentnými aj descendentnými vstupmi. S osobitným dôrazom je vyznačená periakveduktálna sivá hmota, ktorej analgetický výstup môže byť modulovaný mnohými kôrovými aj podkôrovými oblasťami spojenými predovšetkým s nociceptívnym vnímaním. Bielymi obdĺžnikmi s prerušovanými čiernymi okrajmi je vyznačený aj substrát možných heterotopických a extrasegmentálnych interakcií vo forme: 1. rozsiahleho periférneho vetvenia aferentných výbežkov C-nociceptorov v oblasti vzdialenej od pôsobiaceho impulzu, 2. divergentného vetvenia axónov C-nociceptorov smerom k povrchovým Rexedovým laminám viacerých miechových segmentov (tr. Lissaueri), 3. propiocepce aj ďalšej senzoryky zo svalov inervovaných alfa-motoneurónmi z iných segmentov a 4. vzdialeného vetvenia postgangliových neurónov sympatiku.

Použité skratky nevysvetlené v Obr. 7–8: αM – alfa-motoneurón predného rohu miechy; BSM – *brain stem motor nuclei* – zjednodušené označenie jadier retikulárnej formácie pontu a mezencefala zapojených do extrapyramídovej motoriky; CM – centrum medianum, komplex talamických jadier napojených predovšetkým na motorické podkôrové štruktúry; – skupina PAG – *periaqueductal gray* – periakveduktálna sivá hmota v mezencefale, hlavné podkôrové centrum descendentnej analgézie; Pons Crbl – most a mozoček; Pal – pallidum (globus pallidus) – mediálnejšie uložený hlavný komponent bazálnych ganglií s aferenciou prevažne zo striata a eferenciou do systémov extrapyramídovej motoriky; postg VM – postgangliový visceromotorický neurón; preg VM – pregangliový visceromotorický neurón; PVG HAB – periventriculárna sivá hmota v talame a habenuly; RVM – rostroventral medulla – ventrálna mediálna časť predĺženej miechy, dôležitá štruktúra v systémoch descendentnej analgézie; ST SNr – ncl. subthalamicus a substantia nigra reticularis – významné podkôrové (extrapyramídové) motorické centrá; Str – striatum (ncl. caudatus a putamen) – laterálne uložený hlavný komponent bazálnych ganglií prevažne s kôrovou aferenciou a eferenciou do pallida, substantia nigra a talamu; VA – ventralis anterior – motorické talamické jadro zapojené do okruhu kôra–striatum–pallidum–talamus–kôra; VL – ventralis lateralis – motorické talamické jadro zapojené do okruhu kôra–pons–mozoček–talamus–kôra.

Obr. 7–9 integrujú neuroanatomické a neurofyziologické poznatky prezentované v prehľadových aj najnovších funkčných mapovacích štúdiách[§]: Almeida 2004; Amir et al. 1999; **Baliki et al. 2010**; Bingel et al. 2006, 2007a,b; Borsook et al. 2008; Bourgeois et al. 2001a,b; Braz et al. 2005; Brooks et al. 2002 a 2005; Buschman a Miller 2007; Canedo 1997; Carrasquillo a Gereau 2007; Condés-Lara a Zapata 1988, Condés-Lara et al. 1991 a 1996; **Craggs et al. 2008**; Craig et al. 1994; Craig 2002, 2003a,b, 2009; Devor et al. 1994; **Diekhof a Gruber 2010**; **Dowman a Schell 1999**; Dublin a Hanani 2007; Dum et al. 2009; **Eickhoff et al. 2006a,b,c,d**; **Farrell et al. 2005**; Fields et al. 1983; Filho 1994; Foo a Mason 2003; Forss et al. 2012; **Frot a Maugière 1999**; **Frot et al. 2008**; Gauriau a Bernard 2004a; Giamberardino et al. 1999; Gray a Dostrovsky 1982; **Greenspan et al. 2008**; Christensen a Perl 1970; Hatanaka et al. 2003; Holzer a Maggi 1998; **Hua et al. 2005**; **Iannetti a Mouraux 2010**; Inui et al. 2004; **Kinomura et al. 1996**; **Klein et al. 2010**; Krout a Loewy 2000a,b; Kvetňanský et al. 2009; Le Bars a Chitour 1983; **Leroux et al. 1995**; Lindstedt et al. 2011; Liu a Ma 2011; **Maihöfner et al. 2010a,b**; Malmberg et al. 1997; Mariño et al. 1999; McGaraughty a Heinricher 2002, McGaraughty et al. 2004; **Moont et al. 2011**; Morecraft et al. 1992 a 1993; Neugebauer et al. 2009; Neumann et al. 2008; **Ohara et al. 2004a,b,c,d**; Ohman 2005; **Oshiro et al. 2009**; Paleček 2004; Patel a Dong 2010; Patestas a Gartner 2006; **Piché et al. 2009**; **Ploner et al. 2004 a 2009**; Price 2002; Ross et al. 2010; Sakata et al. 1989; **Shelton et al. 2012a,b**; Shyu a Vogt 2009; Snider a McMahon 1998; **Stančák et al. 2005**; **Stephani et al. 2011**; Tanji a Shima 1994; **Taskin et al. 2006**; Taylor a Fragopanagos 2005; **Tracey a Mantyh 2007**; **Treede et al. 1999 a 2000**; **Vogt et al. 2003a,b**; Watkins a Maier 2003; Whitsel et al. 2009 a 2010; Willis a Westlund 1997; Wilson et al. 2002; Woodbury a Koerber 2003; **Yamaguchi a Knight 1990**; Yeziarski et al. 1983; Yoshida et al. 1997; Zhang et al. 1996; Zylka et al. 2005.

[§] Tučným písmom sú zvýraznené humánne štúdie mapujúce somatosenzorické vnímanie in vivo pomocou elektrofyziologických alebo zobrazovacích metód resp. prehľady vychádzajúce z takýchto štúdií. Vo väčšine ostatných prác sú publikované výsledky animálnych experimentov, ktoré je možné preniesť aj na človeka. Kvôli prehľadnosti sú referencie zoradené v abecednom poradí.

2.2.2 Mechanizmy interakcií noci- a non-nociceptívneho vnímania

Na každej úrovni od podnetu po mozgovú kôru (a späť) budú stručne popísané hlavné zdokumentované interakcie medzi obidvomi skúmanými modalitami spolu s faktormi, ktoré tieto interakcie modulujú. Podrobnejšie rozpísané budú hlavne vzťahy týkajúce sa cieľov práce a metodiky experimentov.

Vo všeobecnosti v nervovom systéme platí zachovanie prenosu interakciou zmeneného aferentného signálu smerom centrálnu. Každý z popisovaných periférnejších mechanizmov teda môže mať priame aj nepriame koreláty na kôrovej úrovni, resp. descendné modulácie sa z kôrovej úrovne prenášajú naspäť až na úroveň podnetu. Cieľom kapitoly je na tieto mechanizmy prehľadnou formou upozorniť, aby sa neskôr dal zrozumiteľnejšie zhrnúť resp. zohľadniť ich vplyv na výsledky jednotlivých experimentov.

2.2.2.1 Úroveň podnetu

Prirodzená fázická neselektívna stimulácia

Takmer každý bežne sa vyskytujúci fázický somatosenzorický podnet naraz aktivuje (resp. má potenciál aktivovať) veľké množstvo molekulárnych sensorov na zakončeníach viacerých senzorických neurónov. Non-nociceptívne podnety síce podprahovo, no nie bezvýznamne aktivujú aj nociceptory, a väčšina nociceptívnych podnetov súčasne aktivuje mnoho non-nociceptívnych senzorických neurónov.

V stimulačných experimentoch sa hovorí o selektivite podnetov. Približné miery "bolestivej" selektivity najpoužívanejších druhov nociceptívnej stimulácie boli ukázané už na *Obr. 2*, podobne sa môže hodnotiť selektivita každej inej senzorickej modality.

Hlavne pri chronických stavoch s porušeným somatosenzorickým resp. algickým vnímaním sa úroveň podnetu môže úplne eliminovať a lokalizovaný vnem (bolesť, dysestézie, parestézie) je postihnutým pacientom vnímaný nezávisle od periférnej stimulácie.

Priama stimulácia aferentných vlákien a centrálnych štruktúr

Žiadny pocit nie je vnímaný bez prítomnosti neuronálnej aktivity. Za rôznych patologických okolností vnem môže vzniknúť drážením hociktorej etáže aferentnej dráhy, prípadne až príslušnej kôry (napr. Whittier et al. 1949; Roberts 1970; Fields a Adams 1974). Experimentálne sa uvedený mechanizmus často využíva pri skúmaní centrálnych interakcií prostredníctvom elektrickej resp. elektromagnetickej stimulácie, najčastejšie periférnych nervov (Reyes et al. 1951; Allison et al. 1962; Desmedt 1987, Aminoff 1988).

Úskalia sú dané nezanedbateľnou interindividuálnou variabilitou v relatívnom zastúpení aferentných vlákien, vnášajúcou pochybnosti do interpretácií získaných výsledkov z hľadiska vnímaných modalít. V humánnom výskume síce pri hodnotení modalít istú výhodu poskytuje spätná väzba od probandov, aj tú je však potrebné interpretovať veľmi obozretne. Vypovedajúci príklad poskytujú práce s nociceptívnou elektrickou stimuláciou. Niektoré ich zistenia ohľadom "bolestivých" komponentov skalpových evokovaných potenciálov (popisovaných na základe korelácií s výpovedami o bolestivosti) sa v svetle nových poznatkov ukazujú ako súvisiace skôr s neprirodzenou nadprahovou stimuláciou mechanosenzitivných neurónov (napr. Niddam et al. 2000; Valeriani et al. 2000a; Babiloni et al. 2001; Ogino et al. 2005) ako s aktiváciou nociceptorov.

Selektívnejší efekt elektrickej stimulácie nervov, dráh a centrálnych štruktúr sa dá dosiahnuť len v rôzne invazívnych experimentoch (napr. Penfield a Boldrey 1937; Pattle a Weddell 1948; Halliday a Logue 1972; Torebjörk a Hallin 1974; Torebjörk a Ochoa 1980, Mayer et al. 1975; Allison et al. 1996; Davis et al. 1998; Ostrowsky et al. 2002; Afif et al. 2010; Mazzola et al. 2006, 2009 a 2011), ktoré sú však z etického hľadiska málokedy akceptovateľné u zdravých dobrovoľníkov, resp. limitované na animálny výskum a úzke skupiny pacientov. Osobitné postavenie majú invazívne aj neinvazívne stimulačné metódy používané na tlmenie narušených neuronálnych funkcií, z ktorých časť je prehľadne uvedená v *Tab. 1*.

Selektívna stimulácia (jedinej modality)

Dodnes bolo vynájdených niekoľko metód, z ktorých je s ohľadom na ciele práce nutné spomenúť aspoň stimuláciu kožných nociceptorov infračerveným laserom. Podľa nastavenia stimulátora sa dajú selektívne dráždiť zakončenia A δ alebo C senzorických neurónov bez nutnosti blokády aferentných výbežkov ostatných senzorických neurónov v periférii napr. ischemiou (Landau a Bishop 1953; Scherrer et al. 1957). Nevýhodou selektívnej stimulácie je jej neprirodzenosť a potenciál poškodiť stimulované tkanivo pri opakovaných impulzoch resp. dlhodobejšom pôsobení na jednom mieste. Výhodou naopak minimum nešpecifických interakcií s inou aferenciou na všetkých úrovniach. Výsledky laserových stimulačných štúdií preto tvoria dôležitú časť neurofyziologických podkladových referencií pre doteraz prezentované údaje o nociceptívnych dráhach (viď *Obr. 7–9*).

2.2.2.2 Stimulované tkanivo a nervové zakončenia

Lokálne fyzikálne a biochemické podmienky v tesnej blízkosti nervových zakončení môžu ovplyvniť vnímanú modalitu občas aj viac ako podnet samotný vzhľadom k tesnému anatomickému aj funkčnému vzťahu s molekulárnymi senzormi. Všetky nižšie uvedené mechanizmy sú dôležité hlavne z dlhodobého hľadiska a v stimulačných experimentoch sa preto uplatňujú pri tonickkej resp. repetitívnej stimulácii.

Teplo

Zvýšenie teploty kože (či už endo- alebo exogénne) nad fyziologické hodnoty okolo 35°C má v periférii diskkrétne tlmivé účinky na rýchlu mechanorecepciu taktilných podnetov s nižšou frekvenciou (Stevens et al. 1977; Green 1977; Verrillo a Bolanowski 1986 a 2003) a všeobecne potenciačné účinky na vibračné vnímanie podnetov s vyššou frekvenciou (Weitz et al. 1941; Verillo a Bolanowski 2003, Zhang et al. 2009), pomalú (Beitel a Dubner 1976; Lynn, 1979) aj rýchlu nocicepciu (Fitzgerald a Lynn 1977). Pri dlhobojšom pôsobení vyššej teploty resp. krátkodobom pôsobení veľmi vysokej teploty dochádza v mieste tohto pôsobenia k lokalizovanému zvýšeniu bolestivej citlivosti (pre tepelné aj mechanické podnety), ktoré sa označuje ako primárna hyperalgézia (posledné zmeny definície termínu vid' Sandkühler (2009).

Primárna hyperalgézia má významnú periférnu zložku sprostredkovanú zvýšením priepustnosti neselektívneho kationového kanála TRPV1 nachádzajúcim sa predovšetkým v zakončeniach C-nociceptorov (Caterina et al. 1997; Davis et al. 2000). Zvýšenie priepustnosti sa označuje aj ako senzitivácia, pretože pri podráždení vedie k výraznejším potenciálovým zmenám membrány zakončenia (tzv. receptorového potenciálu) a následne ľahšej tvorbe aj prenosu prenášaných vzruchov. TRPV1 je typický molekulárny nociceptor, ktorý je okrem tepla aktivovaný aj mnohými endogénnymi chemickými látkami, uvoľňujúcimi sa pri (nielen tepelnom) poškodení tkanív. Hlavné funkcie TRPV1 boli ozrejmené ešte pred jeho popísaním vďaka už dlhšie známemu exogénnemu aktivátoru kapsaicínu, ktorý sa nachádza vo vysokých koncentráciách v pálivých paprikách (Szolcsányi a Jancsó-Gábor 1975; Szallasi a Blumberg 1996).

Kapsaicín je pri výskume primárnej hyperalgézie a jej potenciálnych dopadov používaný častejšie ako tepelná stimulácia vzhľadom k veľkej selektivitě na molekulárnej úrovni. Dokáže jednoducho transkutánne senzitivovať väčšinu nociceptívnych aferentov, a navyše vo vyšších lokálnych koncentráciách, napr. pri intrakutánnej aplikácii priamo na výbežky, ich spoľahlivo desenzitivovať až eliminovať (Carpenter a Lynn 1981; Chung 1985; Calford a Tweedale 1991b).

Chlad

Mierny chlad, podobne ako zvýšenie teploty, tiež pôsobí tlmivo na prahy vibrotaktilnej citlivosti mechanoreceptorov (Stevens et al. 1977; Green 1977). V nebolestivých a mierne bolestivých intenzitách sú chladom aktivované prevažne myelinizované aferenty (A δ). Vďaka ich nerovnomernej distribúcii v koži (tzv. "cold spots", Scripture 1892) a vyššej náchylnosti k lokálnym vplyvom, boli už dávno zistené tlmivé interakcie medzi nebolestivým a bolestivým chladom na periférnej úrovni. Veľmi nízka teplota totiž rýchlejšie desenzitizuje myelinizované aferenty, a ich postupná blokáda vedie k odmaskovaniu typickej pálivej bolesti sprostredkovanej chladovými C-nociceptormi (Yarnitsky a Ochoa 1990).

Chladové C-nociceptory sú zodpovedné za rozvoj chladovej hyperalgézie, ktorá je analogická tepelnej, má však iný molekulárny mechanizmus. Chladová hyperalgézia znižuje prahy podráždenia nemyelinizovaných aj myelinizovaných nociceptorov podobne ako tepelná, zvýšenie mechanickej citlivosti u nej však nezávisí od zapojenia myelinizovaných aferentov (Wasner et al. 2004).

Najdôležitejším molekulárnym sensorom chladu je pravdepodobne sodíkový a vápnikový kanál TRPM8 (McKemy et al. 2002; Knowlton et al. 2010) s aktivátormi mentolom a icilínom. Pri aplikácii na kožu mentol podobne ako kapsaicín dokáže spôsobiť desenzitizáciu C-nociceptorov, obidve látky preto našli veľké uplatnenie v lokálnej analgetickej terapii.

Blokáda nervového vedenia všetkých nervových aferentov pri extrémnom chlade našla uplatnenie predovšetkým v športovej a rehabilitačnej medicíne (Richardson 1866; Ellis 1961; Ernst a Fialka 1994; Trescot 2003).

Ďalšie topické vplyvy

Výskum molekulárnych sensorov ďalších modalít ukázal ich tesnú fylogenetickú (Nilius a Sage 2005) aj funkčnú (Gold a Gebhart 2010) prepojenosť s rodinou TRPV. Doteraz objavené ďalšie senzory napr. ASIC (Waldman 1997), P2X a P2Y (Premkumar 2001), TREK-1 (Alloui et al. 2006) a pod. majú doplnkové úlohy prevažne v chemorepcii. Lokálne často dochádza k senzitivácii zakončení len na podklade chemických vplyvov, a chemické vplyvy hrajú významnú úlohu aj v rozvoji obidvoch typov hyperalgézie popisovaných vyššie. Fyziologické aj patofyziologické úlohy novo popisovaných molekulárnych sensorov sa darí hľadať a upresňovať práve na rôznych modeloch chemickej hyperalgézie.

Všeobecne každý sensorický podnet vedie k lokálnym biochemickým zmenám vnútorného prostredia, a neuvedomovaná interocepčia (Obr. 6) tieto zmeny neustále registruje. Vzťah uvedomovanej chemo- a nocicepcie bude priblížený prostredníctvom jedného príkladu v kapitole 2.2.2.4. Poznatky o neuvedomovanej interopecii sú dodnes veľmi limitované kvôli problematickému výskumu procesov na úrovni nervových zakončení, ktoré nevedú ku vzniku akčného potenciálu.

Periférna mechanická hyperalgézia sa javí byť závislá na senzitivácii mechanických nociceptorov teplom resp. chemickými (súvisiacimi s lokálnou zmenou koncentrácií iónov a zápalových mediátorov po mechanickom poškodení tkaniva), a nie mechanickými vplyvmi (Culp et al. 1989; Petrus et al. 2007). Non-nociceptívnu mechanorecepciu hrubých myelinizovaných aferentov prakticky nie je možné periférne senzitivovať.

Elektrická stimulácia v blízkosti nervových zakončení pôsobí modulačne tiež prostredníctvom chemických zmien. Keďže však ľahko vedie k vzniku akčných potenciálov bez ohľadu na špecificitu/selektivitu zakončení, prostredníctvom arteficiálneho pôsobenia na senzorické neuróny spinálnych ganglií ich pri rôznych parametroch stimulácie dokáže buď senzitivovať alebo desenzitivovať (Ikeda et al. 2000; Stammler et al. 2008; De Col a Maihöfner 2008).

2.2.2.3 Mechanizmy prenášané z periférie na vyššie úrovne nervového systému

Senzitivácia

Vyššie uvedená periférna senzitivácia molekulárnych sensorov je dôležitá hlavne u intero- a nocicepcie na rýchle spustenie lokálnych efektorových mechanizmov smerujúcich k odstráneniu noxy. Lepšou prevenciou veľkého lokálneho poškodenia však je zapojenie mechanizmov na vyšších úrovniach končiacich organizmom ako celkom (reflexné odtiahnutie končatiny, behaviorálne prejavy, vedomé aktivity smerujúce k odstráneniu noxy) a neprekvapuje preto, že schopnosť senzitivácie majú všetky vyššie nervové úrovne nociceptívneho vnímania (Herrero a Headley 1995; Patwardhan et al. 2009; Tuchman et al. 2010; Li et al. 2010; Woolf 2011).

U non-nociceptívneho vnímania až na výnimky je potrebná amplitúda prenášaného signálu dostatočne zabezpečená fylogeneticky novšími pomaly sa adaptujúcimi myelinizovanými aferentami, k senzitivácii non-nociceptívnych neurónov aj na vyšších úrovniach nervového systému preto za normálnych okolností prakticky nedochádza. Za patologických okolností býva centrálna non-nociceptívna senzitivácia dôsledkom buď neadekvátneho dlhodobého dráždenia (Liu et al. 2000; Zhu a Henry 2012), alebo centrálného prepojenia so senzitivovanými nociceptívnymi dráhami (viď mechanizmy alodýnie v *Tab. 3*).

Adaptácia, desenzitizácia, habituácia

U krátkodobého opakovaného dráždenia s rovnakými parametrami podnetov dochádza v periférnom aj centrálnom nervovom systéme k adaptácii, tj. zníženiu reaktivity zapojených štruktúr v čase. Rýchlo sa adaptujúce receptory a neuróny dokonca môžu reagovať len na prvý podnet, signalizujúci potrebu zmeny aktuálneho stavu vnímania, a voči opakovaným rovnakým podnetom môžu byť nemé (refraktérne). Hlavne v novších prácach, skúmajúcich dynamiku odpovedí neuronálnych štruktúr pomocou neinvazívnych registračných metód, sa pojem adaptácia často nahrádza všeobecnejším termínom *repetition suppression* (potlačenie opakovaním – vid' napr. Movshon a Lennie 1979; Sawamura et al. 2006; Vidyasagar et al. 2010; Wang et al. 2010)

Z dlhodobého hľadiska opakované dráždenie vedie k desenzitizácii zapojeného neuronálneho substrátu. Na rozdiel od adaptácie, desenzitizované receptory resp. neuróny reagujú znížene aj na prvé podnety opakovanej stimulácie. U nociceptívnych periférnych zakončení je desenzitizácia najčastejšie spôsobená vyčerpaním kapacity senzitizedných mechanizmov (podrobnejšie vid' napr. Planells-Cases et al. 2011) a býva preto len prechodná. Trvalú desenzitizáciu môže v periférii spôsobiť deštrukcia nervových zakončení v dôsledku napr. výraznejšieho poškodenia tkaniva devastujúcim podnetom. V centrálnom nervovom systéme sa na desenzitizácii podieľa viac mechanizmov ako v periférii vďaka prítomnosti širšieho spektra excitačných aj inhibičných molekúl modulujúcich prenos biosignálu (neurotransmitéry, modulátory, rastové faktory, atď).

U zníženia reaktivity nervových štruktúr pri opakovanom dráždení trvajúcim rádovo minúty až hodiny nie je často možné od seba presne odlíšiť podiel vplyvov adaptácie a desenzitizácie. V experimentoch využívajúcich takéto dráždenie, ktorými sa zaoberá aj predkladaná práca, sa preto obidva procesy formálne zastrešujú pojmom "habituácia", všeobecne používaným na označenie poklesu takmer ľubovoľného hodnoteného parametra v čase. Napríklad ak "periférna habituácia prenosu akčných potenciálov" je rýchlejšia pre non-nociceptívne ako nociceptívne aferenty, podnet dráždiaci súčasne obidve skupiny aferentov bude pri tonickom pôsobení vnímaný ako viac bolestivý v porovnaní s fázickým pôsobením. A to až do chvíle, v ktorej dôjde k "centrálnej habituácii vyvolaného bolestivého vnemu", ktorá môže byť od frekvencie akčných potenciálov v periférii úplne nezávislá.

2.2.2.4 Špecifické neuronálne mechanizmy vyšších etáží

Šírenie signálu

Senzorické vnímanie je typicky založené na elektrickom prenose vzruchov nervami a nervovými dráhami, hoci najnovšie výskumy nociceptívneho vnímania objavujú v nervovom systéme stále viac mechanizmov blízkyh lokálnym biochemickým procesom v stimulovanom tkanive (viď napr. Senior 2010).

Z hľadiska vnímania fázických a tonických podnetov, ktorým sa zaoberá predkladaná práca, je najdôležitejší elektrický prenosový signál označovaný ako akčný potenciál. Pri fyziologickom dráždení vzniká na úrovni nervových zakončení v dráždenom tkanive, a predstavuje frekvenčne modulovanú informáciu o amplitúde a dĺžke pôsobenia podnetu. Má schopnosť sa rýchlo a bezstratovo (bez dekrementu) šíriť po výbežkoch podráždených neurónov, a prostredníctvom ďalších elektrochemických procesov podrobnejšie popísaných nižšie aj do ďalších etáží nervového systému prípadne k efektorovým orgánom. Pre nociceptívne a non-nociceptívne vnímanie sú charakteristické rozdielne rýchlosti a do istej miery aj smery šírenia akčných potenciálov už na úrovni periférnych nervov (viď Tab. 3).

Amplifikácia signálu

Okrem senzitivizácie, uplatňujúcej sa už na úrovni molekulárnych senzorov, môže k zosilneniu vnímania v nervovom systéme prispieť predovšetkým divergencia eferentných dráh. Napríklad už prvý senzorický neurón spinálneho ganglia môže zosilniť aferentný signál prostredníctvom eferentného zapojenia s viacerými projekčnými neurónmi spinotalamickej dráhy.

V prípade že ani anatomická divergencia svojimi kapacitami nepostačuje na vyvolanie efektorového mechanizmu, existujú excitabilné neuróny reagujúce na opakované dráždenie neúmerne zvýšenou tvorbou akčných potenciálov. Fyziologický amplifikačný mechanizmus tzv. časovej (temporálnej) sumácie, dôležitý napr. pri prebúdzaní jedinca zo spánku malým poškodzujúcim podnetom, však môže za rôznych okolností viesť k patologickým, a často dlhodobým algickým stavom. Asi najlepšie zdokumentovaný a testovaný bol u buniek zadného rohu miechy ako tzv. fenomén "*windup*" pri opakovanom dráždení C-nociceptorov (Mendell a Wall 1965; Price et al. 1977; prehľad viď Eide 2000; Herrero et al. 2000).

Výraznejšia centrálna amplifikácia nociceptívnych signálov v porovnaní s non-nociceptívnymi vedie k lepšej amplitúdovej segregácii nociceptívneho signálu (táto je na úrovni periférie v porovnaní s non-nociceptívnou signalizáciou relatívne zanedbaná) a možnosti zapojenia väčšieho množstva efektorových mechanizmov aj po len veľmi malom algickom stimule.

Sériové/paralelné spracovanie signálu

Paralelita senzoričných vstupov rôznych modalít je zrejmá už od úrovne podnetu. Na ich rozlíšenie a osobitné spracovaniu slúžia špecializované molekulárne senzory a neuroanatomické dráhy, ktoré boli stručne charakterizované v kapitole 2.2.1. Na *Obr. 7–9* nezohľadnené rozdielne časti organizmu, ktorých sa nociceptívne resp. non-nociceptívne vnímanie týka, je riešené somatotopickým usporiadaním príslušných nervových štruktúr.

Somatotopia v rámci jednej štruktúry resp. úrovne je všeobecne lepšie vyznačená u non-nociceptívneho vnímania vzhľadom k menším nárokom na reakcie organizmu ako celku a veľkému množstvu bežných non-nociceptívnych podnetov, ktoré musia byť neustále riešené paralelne. Hierarchicky vyššie úrovne senzoričných dráh sú po rýchlom non-nociceptívnom podnete väčšinou aktivované postupne tj. sériovo (Allison 1989a,b; Hari et al. 1993; Ploner et al. 2000).

Keďže z viacerých algických podnetov je podstatné vybrať ten najviac ohrozujúci, nociceptívne vnímanie má relatívne menej vyznačené somatotopické usporiadanie dráh. Na druhej strane však uňho hrá významnejšiu úlohu paralelné aj sériové spracovanie rôznych kvalít resp. parametrov poškodzujúceho vstupu. Paralelita spracovania nociceptívneho podnetu je najlepšie viditeľná na kôrovej úrovni, kde sú po fázickej stimulácii súčasne aktívne viaceré rôzne špecializované oblasti, z ktorých niektoré nemajú somatotopické usporiadanie (Ploner et al. 1999 a 2000; Frot et al. 2008, vid' aj ďalej). Sériovosť nocicepcie je vyznačená hlavne v periférii, kde sú časové charakteristiky bolestivého podnetu kódované prostredníctvom rozdielnych latencií senzitivizačných mechanizmov molekulárnych sensorov a rozdielnych rýchlostí vedenia vzruchov A δ - resp. C-vláknami. Na úrovni CNS sa sériovosť nociceptívneho vnímania výraznejšie akcentuje prostredníctvom zapojenia viacerých dráh s rôzne rýchlo pôsobiacimi mediátormi, moduláciou centrálnych riadených humorálnych funkcií, a v konečnom dôsledku dlhodobými funkčnými a morfológickými (plastickými) zmenami v dôsledku alterácie intracelulárneho metabolizmu neurónov aj glie.

Hierarchické usporiadanie vnímania

Senzorické vstupy každej modality sa kvôli efektívnosti spracovávajú na viacerých úrovniach. Z morfológického a neurofyziologického hľadiska sú jednoduchšie kaudálnejšie resp. periférnejšie štruktúry, ktorých nervová aktivita pri stimulácii najlepšie koreluje s fyzikálnymi vlastnosťami podnetu. Smerom rostrálne rastie stupeň integrácie a schopnosť vyvolať efektorovú odpoveď na čoraz vyšších úrovniach, končiac úrovňou vedomého rozhodnutia. Senzorická aferentácia z periférie zároveň smerom rostrálne stále významnejšie interaguje s pamäťovými perceptuálnymi schémami, ktoré sú od aktuálneho podnetu v čase jeho pôsobenia úplne nezávislé, no môžu sa v súvislosti s ním za istých okolností spustiť.

Na úrovni kôry preto už často nie je ľahké zistiť, ktorý neuronálny proces odráža spracovanie podnetu, a ktorý len podnetom spustené spracovanie pamäťovej stopy. Hlavne u človeka je preto pri hodnotení interakcií akýchkoľvek modalít vnímania nutné zohľadniť aj kognitívne resp. psychologické hľadisko.

Principiálny rozdiel v non-nociceptívnej oproti nociceptívnej sensorike sa ukazuje aj v rozdielnych nadradených kôrových oblastiach. Zatiaľ čo väčšina non-nociceptívnych exteroceptívnych dráh má terminály v parietálnych oblastiach mozgovej kôry, nociceptívna interocepčia má najvyššie ústredia vo frontálnych oblastiach a v limbickom systéme. Niekde na pomedzí stoja nociceptívna exterocepčia a non-nociceptívna interocepčia, ktoré sa z anatomického, fyziologického aj psychologického hľadiska stretávajú v inzulárnej kôre (Craig 2002 a 2009).

Spoločné (polymodálne) neuronálne štruktúry

Začínajúc podnetom a končiac vnemom je zrejмый podstatný spoločný menovateľ noci- a non-nociceptívneho vnímania, ktorým je sensorický vstup resp. signál. Na rôznych úrovniach nervového systému sa vyvinuli štruktúry, ktoré nerozlišujú jeho špecifické noci- resp. non-nociceptívne (modalitné) parametre, ale len napr. veľkosť stimulovanej oblasti, presnú lokalizáciu (bez ohľadu na charakter), alebo relatívnu intenzitu (dôležitosť) oproti ostatným signálom.

Vhodným príkladom takejto štruktúry sú veľké polymodálne (často označované *wide-dynamic-range*) bunky hlbokých lamín zadného rohu miechy. Sú aktivované noci- aj non-nociceptívnymi aferentami a môžu mať veľké receptívne polia často zahŕňajúce celé končatiny resp. celé telo (Le Bars 2002). Prostredníctvom potentných eferentov dokážu nasmerovať multisegmentálne efektorové mechanizmy na podnet vychádzajúci len z jedného segmentu už na úrovni miechy (napríklad kľúčovým zapojením do flexorových reflexov – Nishioka et al. 1995; Sandrini et al. 2005).

U nociceptívnych podnetov kmeňové a talamické terminály ascendentných eferentných výbežkov WDR-neurónov informujú vyššie centrá o intenzite podnetu ešte pred príchodom podrobnejších informácií o jeho poškodzujúcich parametroch, ktoré sú sprostredkované pomalšími dráhami vychádzajúcimi z povrchových lamín zadného rohu. Ďalšie zapojené nadradené štruktúry, ako mediálny alebo kaudálny ventrál-ny talamus, stredná cingulárna a parietálna operkulárna kôra, si WDR charakteristiky viacmenej zachovávajú. Keďže kôrové aktivácie týchto štruktúr boli zistené pri dráždení vo viacerých sensorických modalitách ako korelujúce so stupňom dôležitosti (tzv. *saliency*) podnetu, moderné práce (Seeley et al. 2007; Menon a Uddin 2010; Iannetti a Mouraux 2010) v súčasnosti hovoria o sieti oblastí mozgu kódujúcich dôležitosť sensorických resp. všeobecne len tzv. *bottom-up* procesov (môžu byť aj endogénne). Táto sieť, označovaná ako "*saliency network*" sa v mnohých anatomických aj funkčných charakteristikách kryje s *pain matrix* Melzacka a Caseyho (1968) a zdieľa s ňou aj nadradené kôrové štruktúry (Iannetti a Mouraux 2010; Legrain et al. 2011).

Limitované kapacity

Dôležitá vlastnosť každého informačného kanála je jeho saturovateľnosť. Ak je intenzita nociceptívneho podnetu príliš veľká, vyššie uvedené amplifikačné mechanizmy ju pre vnímanie nedokážu zosilniť rovnako ako u podnetov malej intenzity, hlavne kvôli limitovanému počtu neurónov v príslušných štruktúrach. Senzorická amplitúdová segregácia je totiž z krátkodobého hľadiska potrebná len do istej miery, a napríklad efektorové funkcie musia byť spustené rovnako pri popálení jedného prsta ako pri popálení celej ruky.

V praxi sa navyše často stretávame s podhodnotením intenzity resp. dôležitosti každého z dvoch podnetov aplikovaných súčasne, resp. prinajmenšom toho menej dôležitého (Hsieh et al. 1995; Torquati et al. 2003). Z neuroanatomického hľadiska sa podhodnotenie väčšinou vysvetľuje konvergenciou senzorických dráh. Z hľadiska neurofyziologického aj ďalšími mechanizmami ako časovou oklúziou resp. interferenciou vstupov (Cheron a Borenstein 1991), vyššie uvedenou desenzitizáciou, prípadne fluktuáciami pozornosti ako endogénneho nástroja alokácie zdrojov. Aj pozornosť však má limitované kapacity dané množstvom príslušného neuronálneho substrátu (Knudsen 2007).

Nociceptívne vnímanie na centrálnej úrovni je typické viacerými (typicky dvomi) po sebe nasledujúcimi vlnami aferentácie, danými výrazným rozdielom rýchlosti vedenia A δ - a C-vlákien. Hoci subjektívne často sme schopní rozoznať tzv. prvú a druhú bolesť (Lewis a Ponchin 1937; Handwerker a Kopal 1993; Ploner et al. 2002; Forss et al. 2005b) viaceré práce ukázali útlm kôrového spracovania druhej bolesti prvou vzápätí po tom, čo sa ich podarilo vyvolať osobitne (Bromm et al. 1983; Arendt-Nielsen 1990, Mouraux et al. 2004).

Po zistení zdieľaných kôrových oblastí pri prvej aj druhej bolesti (Forss et al. 2005b) sa pri vysvetlení tohto útlmu javia najpravdepodobnejšie práve limitované kapacity. Kôrová oblasť "obslúži" najprv vstup ktorý dorazí skôr, a na ďalší môže byť pripravená až po odoznení akejsi kôrovej refraktérnej periódy (García-Larrea 2004; Truini et al. 2007). Uvedený mechanizmus publikovaný v prácach García-Larrea (2004) a Truini et al. (2007) pod jednoduchým názvom "*first come first served*" sa môže významne podieľať aj pri vzťahoch noci- a non-nociceptívneho vnímania v prípade konvergencie rôzne rýchlo vedenej aferentácie do rovnakých talamických jadier resp. kôrových oblastí (viď napr. Gingold et al. 1991). Vyššie integračné centrá môžu reagovať podobným spôsobom aj u súčasne (resp. tesne za sebou) pôsobiacich podnetov dráždiacich rozdielne časti tela vzhľadom k menej vyznačenej somatotopii a s ňou súvisiacej dobrej schopnosti paralelného spracovania viacerých rôznych vstupov.

Kontrolné systémy

Aferentné funkcie každej etáže senzorického vnímania sú negatívne spätoväzobne kontrolované. Už na najnižších úrovniach je prostredníctvom desenzitizácie TRPV1 receptorov (Jancsó et al. 1967; Koplas et al. 1997) resp. až inaktivácie nervových zakončení (Beitel a Dubner 1976) kontrolovaná excesívna tvorba vzruchov, ktorá z dlhodobého hľadiska stráca adaptívny význam. Na úrovni senzorického neurónu bola nedávno zdokumentovaná down-regulácia expresie TRPV1 prostredníctvom glutamátových autoreceptorov (Carlton 2011), ktorá pravdepodobne hrá významnú úlohu pri intenzívnom resp. dlhotrvajúcom nociceptívnom dráždení.

V učebniciach sa dodnes traduje morfológický koncept tzv. kolaterálnej resp. rekurentnej inhibície, pri ktorom k autoinhibícii dráždeného neurónu dochádza prostredníctvom inhibičnej kolaterály svojho eferentného výbežku. V praxi sa u človeka tento mechanizmus nepotvrdil, bolo však nájdených niekoľko analogických mechanizmov, v ktorých je rekurentná inhibícia sprostredkovaná inhibičnými interneurónmi. Asi najznámejšia je Renshawova inhibícia alfa-motoneurónov v mieche (Wilson a Talbot 1963, Iles 2008), no podobné inhibičné mechanizmy boli nájdené na takmer všetkých úrovniach CNS vrátane somatosenzorickej kôry (Kapfer et al. 2007).

Zapojenie inhibičných interneurónov do divergentnej dráhy môže aktívne prispieť k zaostreniu signálu resp. (aktívnemu) zmenšeniu veľkosti receptívnych polí na danej alebo vyššej úrovni. Mechanizmus tejto tzv. laterálnej inhibície bol prvýkrát detailne popísaný na základe výskumu oka hrotnatca *Limulus polyphemus* (Hartline et al. 1956), a doteraz bol potvrdený v takmer všetkých hlavných senzorických dráhach vrátane somatosenzorických aj u človeka (Blakemore a Tobin 1972; Shamma 1985, Fuchs a Brown 1984; Swadlow a Gusev 2002; Helmstaedter et al. 2009).

Pri heteromodalitných interakciách môžu inhibičné interneuróny prostredníctvom aktivácie rýchlejšou aferentáciou zamedziť vnímaniu pomalšej aferentácie; jedná sa o mechanizmus tzv. vrátok (*gating*) prvýkrát navrhnutý v práci Melzack a Wall (1965). Pri tonickom dráždení inhibičné interneuróny zasa môžu pomôcť prekryť vnem jednej pomalej modality druhou prostredníctvom nedávno nepriamo overenej skríženej inhibície (*cross inhibition*) – Patel a Dong (2010), Ross et al. (2010).

Heterosegmentálne inhibičné aj potenciačné interakcie môžu najjednoduchšie sprostredkovať propriospinálne dráhy (Nathan a Smith 1959; Faganel a Dimitrijevič 1982; Greenspan et al. 1986), alebo rôzne dlhé kontrolné okruhy so zapojením supraspinálnych štruktúr. Tie majú väčšinou ascendentú zložku tvorenú aferentnou senzorickou dráhou a descendentú zložku vlastným, väčšinou tlmivým spätoväzobným systémom. Ascendentná aj descendentná dráha sú často okrem funkcie aj anatomicky tesne prepojené – napr. tr. bulbo-thalamo-corticalis a príslušné časti tr. pyramidalis (Yeziarski et al. 1983; Marino et al. 1999), talamokortikálne okruhy (Jasper et al. 1955; Velasco a Lindsley 1965; Swadlow 2002). Pre descendentné kontrolné dráhy je charakteristický výraznejší podiel neskríženej zložky, ktorá kontroluje aferentáciu aj z druhej strany tela.

Na úrovni miechy a WDR-neurónov zadného rohu boli doteraz asi najlepšie preskúmané systémy tzv. difúznej bolestivej inhibičnej kontroly (*diffuse noxious inhibitory control*) v skratke DNIC (Le Bars et al. 1979a,b; Le Bars 2002), ktoré prostredníctvom skríženej nociceptívnej aferentácie spinoretikulárnej dráhy a neskrížených descendných retikulospinálnych dráh tonicky inhibujú spracovanie nociceptívnych podnetov z iných segmentov. Heterosegmentálna modulácia sa vysvetľuje mechanizmom protiváhového dráždenia (*counter-irritation*), ktorý priamo súvisí s limitovanými kapacitami spomínanými už vyššie. Autori konceptu DNIC pripisujú kľúčovú úlohu tzv. multireceptívnym neurónom. Sú uložené supraspinálne a majú za úlohu integráciu akejsi základnej somestetickéj aktivity, pomocou ktorej sa v somatosenzorickom systéme vytvára globálna reprezentácia tela. Pri silných nociceptívnych podnetoch sa aktivujú segmentálne multireceptívne neuróny a difúzne tlmia ostatné (hlavne v kaudálnejších segmentoch), čím sa globálna reprezentácia naruší a zdeformuje, pričom bolestivý segment sa z tohto pohľadu relatívne zväčší oproti ostatným a organizmus ako celok sa mu môže relatívne viac venovať.

Za zmienku stojí vyčerpanie DNIC pri chronických algických stavoch (Kosek a Ordeberg 2000), ktoré sa ukazuje ako korelujúce so závažnejšími sekundárnymi bolestivými príznakmi (Yarnitsky 2010; Roosink et al. 2011). U pacientov s poruchou DNIC sa skôr vyvinú algické komplikácie napr. po operačnom výkone (Wilder-Smith et al. 2010). Efekty DNIC na non-nociceptívne somatosenzorické vnímanie zatiaľ neboli podrobnejšie skúmané, hoci tlmivé efekty na neuróny v zadnom rohu miechy s noci-aj non-nociceptívnymi vstupmi už relatívne dobre charakterizované boli (Schouenborg a Dickenson 1985; Ness a Gebhardt 1991) – vid' Tab. 2.

Len s nociceptívnou aferenciou okrem systému DNIC súvisia aj enkefalinergné neuróny a multisynaptické prevažne descendné dráhy rozptýlené hlavne v blízkosti strednej čiary po celej dĺžke nervovej trubice. Najviac koncentrované sú v periakveduktálnej sivej hmote a v predĺženej mieche, reagujú hlavne na intenzívnu algickú stimuláciu (Hsieh et al. 1996; Jinks et al. 2007), a prevažne tlmia nociceptívnu (Duggan et al. 1976, 1977; Willer 1985), ale aj non-nociceptívnu senzoriku a motoriku (Hayashi et al. 1984; Cooper a Vierck 1986) prostredníctvom presynapticky pôsobiacich endogénnych opiátov (Pert et al. 1976; Macdonald a Nelson 1978). Zapojením enkefalinergnej tzv. endogénnej analgézie sa vysvetľuje absencia bolesti napr. pri intenzívnom blízkom ohrození alebo vojnových devastujúcich poraneniach (Mobbs et al. 2007; Ford a Finn 2008), kedy disruptívne účinky bolesti sú pre prežitie jedinca maladaptívne. Exogénne opiáty sa využívajú v terapii najväznejších algických stavov, pri dlhodobjšom užívaní však u nich dochádza k tolerancii, závislosti a akcentácii nežiadúcich tlmivých efektov (Bodman 1953; Way et al. 1968).

Morfologicky najmarkantnejšou kmeňovou kontrolnou štruktúrou je mozoček, ktorý pomocou multisynaptického a somatotopicky členeného zapojenia do aferentných sensorických aj descendentných dráh kontroluje súčasne prevažne proprioceptívnu sensoriku a s ňou spojenú motoriku (Chambers a Sprague 1955a,b; Botelho 1965; Manni a Petrosini 2004; Glickstein a Doron 2008). V súčasnosti sa prichádza na ďalšie dôležité úlohy mozoka hlavne pri učení a emóciach (prehľad vid'. napr. Stoodley a Schmahmann 2009), jeho význam v nocicepcii sa však stále zdá byť len sekundárny. Do nociceptívneho vnímania môže prispievať porovnávaním intenzít noci- a non-nociceptívnych vnemov (Borsook et al. 2008) a hlavne koordináciou eferentného motorického doprovodu vyvolaného nociceptívnym dráždením (prehľad doteraz zistených funkcií a hypotéz vid' Moulton et al. 2010).

U funkčne príbuzných bazálnych ganglií (Kornhubler 1978), bolo nedávno potvrdené priame napojenie na nocicepciu (Braz et al. 2005), a lézie bazálnych ganglií okrem motorických a kognitívnych porúch môžu viesť k algickým poruchám (Schwartzman a Kerrigan 1990; Ha a Jankovic 2011). Z hľadiska témy predkladanej práce je potrebné zmieniť predovšetkým už experimentálne doloženú na opioidoch nezávislú moduláciu nociceptívneho vnímania eferentami bazálnych ganglií (Lin et al. 1981), ktorá sa môže aktivovať aj nebolestivým dráždením. Tento mechanizmus pravdepodobne môže hrať významnú úlohu v účinkoch analgetických stimulačných metód, hlavne hlbokoj mozgovej stimulácie (Filho 1994) – vid' *Tab. 1*.

Všetky už spomínané kontrolné mechanizmy sú priamo alebo nepriamo (väčšinou inhibične) kontrolované z vyšších etáží, pričom hierarchicky najvyššie kontrolné centrá sú v prefrontálnej kôre (uvedomované vnímanie a jednanie) a amygdale (autonómne funkcie). Kvôli komplikovanému zapojeniu sú presné funkcie všetkých vyšších kontrolných centier (hlavné boli vyznačené na *Obr. 9*) známe hlavne na základe štúdií dôsledkov ich lézií. Nové hypotézy hlavne o kontrole nociceptívneho vnímania sa v posledných rokoch začínajú formulovať aj na základe moderných neinvazívnych experimentov (Craggs et al. 2008; Piché et al. 2009), ich detailnejší rozbor však až na výnimky uvedené v *Tab. 3* a diskutované pri Experimentoch 3 a 4 presahuje tému práce.

Efektorové mechanizmy

Samostatnú podkapitolu pri výskume vzťahov noci- a non-nociceptívneho vnímania tesne súvisiacu s kontrolnými systémami predstavujú ich dôsledky v periférii. Už na úrovni tkanív dochádza hlavne po poškodzujúcich podnetoch ku krátko- aj dlhodobým zmenám vnútorného prostredia až génovej expresie, ktoré môžu modulačne pôsobiť na vnímanie ďalších podnetov všetkých modalít v danej lokalite. Axonálne reflexy okrem rýchleho zvýšenia koncentrácií modulačne pôsobiacich mediátorov v okolí molekulárnych sensorov navodia lokálne zmeny kapilárneho prietoku a tým

aj teploty, ktorá samotná pôsobí modulačne (viď kapitola 2.2.2.2). Monosynaptické aj polysynaptické svalové reflexy okrem rýchlej zmeny polohy stimulovaného tkaniva voči podnetu vyvolávajú nezanedbateľnú vlnu homo- aj heterotopickej sekundárnej aferentácie s podnetom priamo nesúvisiacej, ktorá ale môže priamo modulovať jeho vnímanie. Pomalšie pôsobiace vegetatívne reflexy môžu ovplyvňovať vnímanie na úrovni stimulovaného tkaniva (zmena parametrov povrchu kože napríklad pri potení, krvný prietok v stimulovanej oblasti a blízkom okolí, z dlhodobejšieho hľadiska trofické zmeny), periférneho nervového systému (modulačné pôsobenie na spinálne gangliá), a centrálného nervového systému aj organizmu ako celku (stresová reakcia, zvýšenie prísunu živín schopné hlavne krátkodobo zvýšiť limity dané obmedzeným počtom neurónov, dlhodobé hormonálne efekty).

Plasticita, učenie, reparácia

Hlavne dlhodobejšie dráždenie okrem už spomínanej senzitivizácie alebo habituácie môže v nervovom systéme vyvolať adaptívne plastické zmeny, ktoré organizmus na podobné podnety lepšie pripraví do budúcnosti. Na molekulárnej úrovni dochádza ku zmenám bunkového metabolizmu, neskôr génovej expresie a nakoniec aj morfológie neurónov a okolitej glie.

Ešte pred objavením príslušných génov boli na neuronálnej úrovni podrobne zdokumentované mechanizmy a efekty tzv. dlhodobej potenciácie (*long term potentiation* – LTP) a depresie (*long term depression* – LTD), ktoré vedú k zvýšeniu resp. zníženiu kapacity príslušnej štruktúry resp. dráhy (Lømo 1968; Collingridge 1987; Treede et al. 1992; Randić et al. 1993; Sandkühler et al. 1997; Liu et al. 1998, Chen a Sandkühler 2000). Na behaviorálnej úrovni sú LTP a LTD kľúčové pri učení vyhľadávania potrebných resp. príjemných podnetov a vyhýbania sa škodlivým podnetom (Bliss a Collingridge 1993; Dhaka et al. 2003; Drdla-Schutting et al. 2012).

Konkrétne molekulárne, neuronálne aj behaviorálne mechanizmy a ich dôsledky sa v detailoch ukazujú byť špecifické pre každú senzorickú modalitu, s ohľadom na tému práce však boli najlepšie preskúmané u nocicepcie. Pre dlhodobejšie nociceptívne dráždenie a vnímanie je na všetkých úrovniach CNS charakteristické zvýšenie napr. expresie proteínu Fos (Hunt et al. 1987; Harris 1998; Paleček et al. 2003a), tachykinínového receptora pre substanciu P (NK1, Snider et al. 1991; Paleček et al. 2003b), fosforylovanej kinázy aktivovanej extracelulárnym signálom (ERK, Ji et al. 1999) atď. Na synapsách je na rozdiel od non-nociceptívneho vnímania pre nociceptívne neuróny charakteristické zapojenie NMDA glutamátových receptorov (napr. Eaton a Salt 1990; Gustin et al. 2010) a s ním súvisiace následné výboje resp. salvy akčných potenciálov uľahčujúce LTP.

Tonická nociceptívna stimulácia vedie k vratnému nárastu objemu zapojených nociceptívnych kôrových štruktúr (Teutsch et al. 2008), zatiaľ čo chronická bolesť vedie k ich atrofii (Apkarian et al. 2004; Kuchinad et al. 2007; Buckalew et al. 2008, Geha et al. 2008; Gustin et al. 2011; Gerstner et al. 2011), prípadne (prechodne) k hypertrofii antinociceptívnych štruktúr (Obermann et al. 2009; Tu et al. 2010). Chronická bolesť sa dá charakterizovať aj ako mediátor dlhodobého učenia, pri ktorom sú averzívne asociácie vytvárané so stále širším spektrom neaverzívnych podnetov, napr. s nebolestivými taktilnými (Apkarian 2008). Averzívnejšie podmieňovanie pri učení je rýchlejšie a účinnejšie ako menej neaverzívne a vytráca sa dlhšie (Hoffman et al. 1962).

Pri léziách či už v periférii alebo v nervovom systéme mechanizmy plasticity umožňujú využiť zostávajúci (deafferentovaný) neuronálny substrát. Normálne nemé resp. inými štruktúrami tlmené spojenia sa dokážu rýchlo aktivovať a pôvodne relatívne malé receptívne polia centrálnych neurónov, zabezpečované prevažne tlmivými neuronálnymi interakciami v rámci aferentných dráh, rozšíriť aj na postihnuté oblasti (Kang et al. 1985; Hoheisel a Mense 1990; Calford a Tweedale 1991a,b,c; Wang et al. 2004b). Hlavne pri výraznejšom poškodení sa však plastické vlastnosti môžu vyvinúť do patofyziologických mechanizmov jeho chronických dôsledkov (napr. synestézia, centrálna bolesť, epilepsia). Už na úrovni prvých neurónov v spinálnom gangliu boli pri rôznych modeloch neuropatickej resp. deafferentačnej bolesti, hyperalgézie a alo-dýnie zistené akcentované spontánne oscilácie membránového potenciálu až k epileptiformným prejavom (Amir et al. 1999; Passmore et al. 2003; Song et al. 2012), ktoré sa hlavne prostredníctvom WDR neurónov laminy V propagujú do vyšších etáží CNS. K akcentácii týchto prejavov môže prispieť dysregulácia vegetatívneho nervového systému (Devor et al. 1994) a glie (Dublin a Hanani 2007).

2.2.2.5 Kôrové interakcie

Hierarchické usporiadanie

Mozgová kôra u človeka predstavuje hlavný terminál sensorických dráh, oproti ostatným centram navyše jediný zodpovedný za uvedomované vnímanie a vedomé jednanie z tohto vnímania vyplývajúce. Moderné morfológické a funkčné štúdie sa vzájomne dopĺňajú pri stále podrobnejších popisoch primárnych kôrových oblastí, ktoré sú priamo napojené na somatotopicky usporiadanú periférnejšiu aferentáciu a eferentné systémy. Z hľadiska somatosenzorického vnímania medzi primárne kôrové oblasti možno zaradiť Brodmannove arey 1, 2, 3a a 3b v gyrus postcentralis dohromady historicky označované ako S1 (Kaas et al. 1979), niekoľko ďalších somatotopicky usporiadaných častí parietálneho operkula dnes označovaných skratkou OP (Young et al. 2004), a zadnú inzulu (Robinson a Burton 1980a,b). Pre všetky sú typické lokalizo-

vané somatické vnemy pri vonkajšej elektrickej stimulácii (Penfield a Boldrey 1937; Allison et al. 1996; Ostrowsky et al. 2002; Afif et al. 2008, 2010; Mazzola et al. 2009) a nezávislé úlohy pri vnímaní špecifických senzoričných kvalít spojených s rozdielnou aferentáciou. Pri ich zničení sa vnemy stratia (Roland 1987; Greenspan a Winfield 1992; Ploner et al. 1999; García-Larrea et al. 2010; Maihöfner et al. 2010, Veldhuijzen et al. 2010; Juenger et al. 2011). U oblastí 3a, OP4 a granulárnej zadnej inzulárnej kôry boli priamo či nepriamo doložené noci aj non-nociceptívne vstupy z periférie (Tommerdahl et al. 1996a; Mazzola et al. 2006, 2009, 2011 a 2012; Afif et al. 2008), pre ostatné je charakteristická len non-nociceptívna periférna aferentácia.

Po spracovaní aferentného signálu primárne kôrové oblasti prostredníctvom asociačných spojení vysielajú už modifikovaný signál do nadradených (sekundárnych) kôrových oblastí, v ktorých sa vytráca somatotopické aj špecifické usporiadanie a zvyrazňuje integrácia.

U somatosenzorického vnímania boli donedávna asi najviac hľadané a diskutované úlohy tzv. sekundárnej somatosenzorickej kôry (S2) lokalizovanej do parietálneho operkula na základe zistení prevažne funkčných štúdií (Penfield a Jasper 1954; Woolsey et al. 1979; Hari et al. 1983). S2 sa pri non-nociceptívnom dráždení rýchlych aferentov aktivuje až po S1 a na rozdiel od S1 integruje bilaterálnu aferentáciu (Hari et al. 1984; Allison 1989b; Ploner et al. 2000; Stančák et al. 2002a). Podľa nových zistení, stále viac zohľadňujúcich morfológické charakteristiky, však S2 podobne ako S1 predstavuje skôr historické označenie niekoľkých blízkych oblastí, ktorých lokalizácia ani špecifická funkcia sa v minulosti nedali odlišiť kvôli limitovanému priestorovému rozlíšeniu zobrazovacích metód a nezanedbateľnej interindividuálnej variabilite (napr. Disbrow et al. 2000). Ukazuje sa že S2, okrem oblastí integrujúcich vstupy z S1, zahŕňa aj primárne oblasti priamo napojené na ascendentné dráhy (Zhang et al. 1996; Taskin et al. 2006; Eickhoff et al. 2006a,c, 2007; Dum et al. 2009; Mazzola et al. 2012). Komplikovanosť problematiky sekundárnej somatosenzorickej kôry len podčiarkujú výsledky klinických prác dokumentujúce širokú symptomatiku po jej naoko porovnateľných léziách (Greenspan a Winfield 1992; Ploner et al. 1999; Freund 2003, Bowsher et al. 2004). Pre potreby práce budú preto pri konkrétnych experimentoch úlohy S2 diskutované skôr z historického funkčného hľadiska, uvedomujúc si limity dané ešte stále nízkym stupňom poznania funkčne-anatomických prepojení parietálneho operkula. Hlavné známe konkrétne mechanizmy sú uvedené v *Tab. 3*.

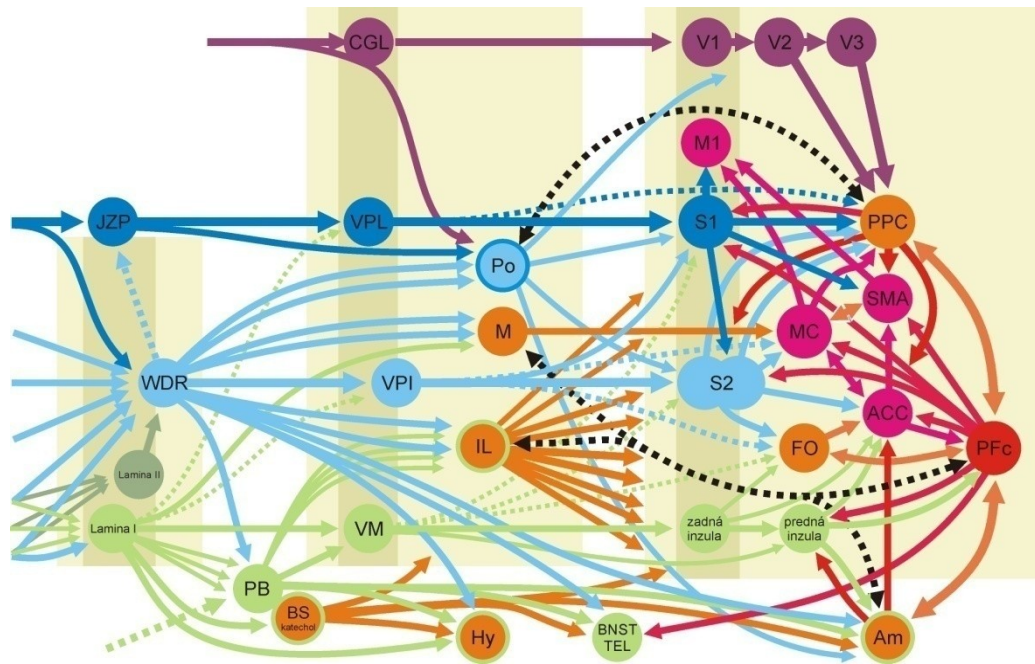
Jednoznačne nadradené voči "S2" sú oblasti zadnej parietálnej kôry (Brodmanove arey 5 a 7, dnes z funkčného hľadiska označované aj ako IP1 a IP2 – Young et al. 2004), ktoré integrujú vstupy S1, S2, aj primárnych a sekundárnych oblastí ďalších exteroceptívnych modalít – zraku a sluchu (Robinson a Burton 1980; Andersen 1997; Bremmer et al. 2001a,b; Cohen 2009; Pasalar et al. 2010; Serino et al. 2011). Pre jednoduchosť sú v práci označované len ako zadná parietálna kôra (PPC) a viac diskutované nižšie pri téme pozornosti.

Na podobnej hierarchickej úrovni ako PPC sa v posledných rokoch ukazujú byť oblasti kaudálnej laterálnej frontálnej kôry zjednodušene v práci označované ako frontálne operkulum. FO integruje predovšetkým vstupy z S2 a tým sprostredkovane aj z S1, namiesto zrakových a sluchových má však navyše vstupy chuťové (Preuss a Goldman-Rakić 1989; Cipolloni a Pandya 1999). Granulárna časť inzulárnej kôry (v práci ďalej označovaná už len ako zadná inzula) sa ukazuje ako primárna interoceptívna oblasť, s priamo nadradenými sekundárnymi oblasťami v prednej inzule (Craig 2002).

Všetkým uvedeným oblastiam, z hľadiska senzoriky však predovšetkým oblastiam zapojeným do nocicepcie, je nadradená prefrontálna kôra, ktorá integruje predovšetkým vstupy z prednej inzuly a frontálneho operkula (Craig 2002). Zo zadnou parietálnou kôrou má v mnohých ohľadoch rovnocenné úlohy (Mesulam 1999; Buschman a Miller 2007), nadradená je hlavne z hľadiska kontroly a spracovania nových podnetov (Daffner et al. 2000a,b; Miller 2000a,b).

V rámci jednej hierarchickej úrovne je kombinovaný senzorický vstup (napr. súčasná noci- a non-nociceptívna aferentácia) spracovávaný len v súlade s jej limitovanou kapacitou a relatívnou energiou jednotlivých zložiek senzorického signálu. Pri saturácii kapacity napr. silným non-nociceptívnym vstupom preto zostáva relatívne malé množstvo neurónov na spracovanie slabého nociceptívneho vstupu, ktorý by inak (pri absencii non-nociceptívneho vstupu) viedol k podstatne vyššej odozve (García-Larrea 2004; Truini et al. 2007). Podobne ako na nižších úrovniach nervového systému, aj v kôre hierarchicky vyššie oblasti majú tonický tlmivý vplyv na hierarchicky nižšie oblasti, umožňujúc tak selekciu hlavne relevantných aferentných vstupov (Yamaguchi a Knight 1990; Davis et al. 1994; Knight 1999; Staines et al. 2002; Lorenz et al. 2003; Greenspan et al. 2008).

Na *Obr. 10* sú uvedené hierarchické úrovne vyznačené graficky. Na schéme kôry okrem už spomínaných hlavne senzorických oblastí vidieť priame napojenie motorických oblastí na senzoriku prostredníctvom mediálneho talamu a S1, významný podiel integračných senzorických vstupov okrem prefrontálnej aj do prednej cingulárnej kôry, a spätnoväzobné okruhy najvyšších integračných centier s integračnými jadrami talamu.



Obr. 10 Hierarchické usporiadanie senzoričných dráh s dôrazom na zapojenie kôrových oblastí.

Úroveň miechy, talamu a kôry je vyznačená svetložltými obdĺžnikmi, tmavšou žltou sú zvýraznené somatotopicky usporiadané štruktúry (na úrovni kôry primárne oblasti). Integračnú funkciu na úrovni miechy majú predovšetkým WDR neuróny hlbokých lamín, na úrovni talamu mediálne a zadné jadrá, a na úrovni kôry v rôznej miere a smerom doprava rastúcej komplexite viaceré oblasti. Vysvetlenia skratiek viď Obr. 7–9, navyše je jednoducho vyznačená zraková dráha (CGL – corpus geniculatum laterale, V1–3 – podoblasti vizuálnej kôry) a jej napojenie na somatosenzoriku prostredníctvom zadného talamu a zadnej parietálnej kôry. Endogénne kôrové procesy môžu účinne modulovať exogénne senzoričné vnímanie prostredníctvom napojenia na integračné jadrá talamu (čiernie prerušované šípky). Nociceptívna (resp. všeobecne interoceptívna) aferentácia môže zvýšiť dráždivosť väčšiny znázornených štruktúr (hlavne hierarchicky vyšších) prostredníctvom široko divergentných dráh už na úrovni miechy, kmeňa a talamu. Mimo svetložltých polí vyznačené podkôrové terminály majú priame napojenie na extrapyramídovú motoriku a iné autonómne funkcie.

Vytvorené podľa referencií v kapitolách 2.2.1 a 2.2.2.

Laterálna

Senzoričná aferentácia je väčšinou skrížená vďaka migrácii buniek spinálnych ganglií za embryonálneho vývoja (George et al. 2007) alebo prerastaniu ich eferentných výbežkov cez strednú čiaru (Kaprielian et al. 2000). Neskrížené resp. bilaterálne senzoričné vstupy majú hlavne fylogeneticky staršie nervové štruktúry uložené blízko strednej čiare. U nocicepcie v porovnaní s non-nociceptívnym vnímaním vidieť relatívne väčší podiel neskríženej aferentácie už od úrovne miechy (Willis a Westlund 1997; Almeida et al. 2004), potvrdzujúc archaickú povahu tejto senzoričkej modality. Nové, tzv. komisurálne dráhy, umožňujúce integráciu aj non-nociceptívnych senzoričných vstupov z oboch strán tela, sa vyvinuli hlavne na úrovni kôry. Ich podiel a funkčný význam voči ostatným (neskríženým) vstupom je väčší u hierarchicky vyšších a motorických oblastí (Witelson 1989; Rash a Richards 2001; Stančák et al. 2000, 2002a,b, 2003a,b; Hofer a Frahm 2006), u primárnych senzoričných oblastí sa významnejšie uplatňuje až za patologických okolností (napr. Jang 2011).

Kôrové spracovanie nociceptívnych v porovnaní s non-nociceptívnymi vstupmi je viac bilaterálne (Mao et al. 1993; Coghill et al. 1999), výskum však doteraz nevyriešil rozdielny význam 1. ipsilaterálnej aferentácie z periférie a 2. hierarchicky rovnocenných kôrových ipsilaterálnych komisurálnych vstupov. Zatiaľ sa ukazuje, že komisurálne spoje majú minoritný význam (Knecht et al. 1996a; Bernier et al. 1997; Olausson et al. 2001a), ktorý sa však môže akcentovať u chronických bolestivých stavov (Olausson et al. 2001b; Forss et al. 2005a; Buckalew et al. 2010).

U motorických kôrových oblastí je lateralita všeobecne vyznačená menej ako u sensorických, výraznejšia je však v oblastiach priamo napojených na talamickú aferentáciu (MCC, viď napr. Dum et al. 2009) a primárne sensorické oblasti (M1, viď napr. Roland a Zilles 1996).

Dominancia

Prítomnosť funkčne významných komisurálnych dráh umožňuje hierarchizáciu kôrových oblastí aj v rámci jednej úrovne, hovoríme o tzv. dominancii resp. hemisferálnej špecializácii. U somatosenzorického vnímania je vyznačená už na úrovni primárnych a sekundárnych oblastí (S1 a S2), ktoré sa pri noci- aj non-nociceptívnom vnímaní aktivujú výraznejšie vľavo (Simões et al. 2002; Schlereth et al. 2003; Theuvenet et al. 2005; Jung et al. 2009).

U vyššieho integračného non-nociceptívneho vnímania sa dominancia javí byť najvýraznejšia v parietálnej kôre, ktorej lézie vyvolávajú známy syndróm *neglect* charakterizovaný ignorovaním príslušnej končatiny resp. strany tela. Týka sa takmer výhradne ľavej strany a teda lézií pravej (z hľadiska somatosenzorickej integrácie dominantnej) parietálnej kôry (Critchley 1966; Heilman a Valenstein 1979; Verdon et al. 2010).

Pri integračnom nociceptívnom vnímaní sa ukazuje ako dominantná tiež pravá hemisféra s najvýraznejšími rozdielmi v prednej inzule, ktorej aktivácie priamo súvisia s afektívnym nabudením (*arousal*), sympatickou aktivitou, výdajom energie, averzívnym správaním a (negatívnymi) emóciami súvisiacimi s prežitím jedinca. Ľavá predná inzula pritom kóduje skôr príjemné aspekty spojené s aktiváciou parasympatiky, získavaním energie, relaxáciou, apetitívnym správaním a pozitívnymi sociálnymi (napr. materskými) emóciami (Craig 2009). Na základe supresie spontánnych kôrových rytmov dominanciu pravej hemisféry pri bolestivom vnímaní priamo preukázali aj výsledky práce Ploner et al. (2006a), ktorá k tejto problematike poskytuje detailnú diskusiu. Chronický bolestivý syndróm CRPS I. typu, na ktorého algickej symptomatike má významný podiel alterované kôrové vnímanie, je spojený so sensorickými poruchami prevažne na ľavej strane tela (Rommel et al. 1999). U iných chronických bolestivých stavov však predilekčné postihnutie ľavej strany tela zistené nebolo (Seltzer et al. 1992).

Hierarchicky nižšie motorické kôrové oblasti sú podobne ako senzorické oblasti lokalizované väčšinou v ľavej hemisfére (Taylor a Heilman 1980), hierarchicky vyššie naopak v pravej (Craig 2005; Friebe et al. 2011).

Špecializácia oblastí

Veľký počet relatívne nezávislých senzoričných oblastí v mozgovej kôre sa ukazuje ako korelujúci s počtom vnímaných kvalít senzoričného vstupu. Vnímané kvality však nie vždy korelujú s fyzikálnymi charakteristikami podnetu, a rovnaká kvalita môže rovnako vystihovať senzoričné podnety úplne nezávislých modalít, prípadne len endogénne predstavy o podnete. Jeden typ senzoričného dráždenia preto väčšinou vyvoláva aktivácie viacerých, a pri aplikácii v rôznom kontexte aj rozdielne špecializovaných kôrových oblastí.

Do noci- aj non-nociceptívneho vnímania sa zapájajú oblasti**:

1. Diskriminačné, spracovávajúce v príslušnej modalite údaje o stimulovanej lokalite, intenzite stimulácie a jej trvaní – S1, S2, zadná inzula.
2. Rozoznávajúce resp. kódujúce dôležitosť (*saliency*) podnetu – S2, inzula, PPC, ACC, MCC, SMA.
3. Afektívne, zapojené do spracovania hodnoty a hedonických kvalít podnetu a s nimi spojených emócií – predná inzula, ACC, PCC, prefrontálna (ventrálna) kôra.
4. Kognitívne, zapojené do učenia prípadne riešenia rôznych kognitívnych problémov spojených s podnetom – PPC, prefrontálna (laterálna) a temporálna kôra.
5. Premotorické a motorické, pripravujúce a realizujúce motorickú odpoveď ako reakciu na podnet – PPC, frontálna kôra (SMA, cingulárna kôra, M1).

Top-down vs bottom-up procesy, pozornosť

Ako terminál senzoričných dráh dostávajú primárne kôrové oblasti veľké množstvo aferentných vstupov, z ktorých len niektoré si vyžadujú "pozornosť" hierarchicky vyšších, a len minimum hierarchicky najvyšších oblastí (a tým pádom vedomého jednanie organizmu ako celku). Eferentné dráhy každej vyššej úrovne preto kontrolujú nižšiu úroveň prevažne inhibične, a do "pozornosti" resp. "vedomia" sa dostane len signál schopný tieto inhibičné vplyvy preklenúť (Staines et al. 2002, vid' aj vyššie). Z hľadiska intenzity podnetu resp. všeobecne energie vstupu sa do pozornosti najľahšie dostanú podnety nové, ktoré sú neustále aktívne vyhľadávané senzoričnými štruktúrami zapojenými do tzv. orientačného vnímania (*orienting response* resp. *novelty detection*) – vid' napr. Kanda et al. (1996); Yamaguchi (2004); Wang et al. (2010). Pri orientačnom vnímaní sa hovorí o aferentnej (*bottom-up*) aktivácii tzv. reaktívnej pozornosti a s ňou spojenou aktiváciou príslušných hierarchicky vyšších kôrových oblastí. Do orientačného vnímania je zapojených aj mnoho podkôrových štruktúr (Knudsen 2007) a na úrovni kôry predovšetkým už vyššie zmienená *saliency network* (Downar et al. 2000 a 2002).

** Rozdelenie podľa prehľadových prác: Apkarian et al. (2005); Craig (2002 a 2009); Downar et al. (2000 a 2002); Mouraux et al. (2011), Peyron et al. (2000); Treede et al. (2000).

Okrem už vyššie zmieneného tonického inhibičného vplyvu, patrí medzi procesy smerujúce z hierarchicky vyšších úrovní k nižším (*top-down*) aj excitačné vyladenie senzorického kanála pre relevantný senzorický vstup na úkor ostatných (šumových), v rámci redistribúcie limitovaných kapacít (Drevets et al. 1995; Driver a Frith 2000). Hovoríme o tzv. selektívnej pozornosti, ktorá sa môže aktivovať aj neuvedomovane po vyhodnotení podnetu vyššou úrovňou ako dôležitého (*salient* resp. *relevant*). Pri somatotopicky usporiadaných vstupoch, resp. všeobecnejšie priestorovo definovateľných exteroceptívnych vstupoch sa často hovorí o priestorovej pozornosti (*spatial attention*), ktorá je hierarchicky usporiadaná s najvyššími ústrediami v zadnej parietálnej kôre (Johansen-Berg a Lloyd 2000). U mnohých podnetov dôjde k uvedomeniu až po aktivácii reaktívnych a selektívnych pozornostných mechanizmov. Na druhej strane aktivácia selektívnej priestorovej pozornosti, napr. sledovaním dráždenej končatiny alebo informatívnym predchádzajúcim podnetom ľubovoľnej modality, dokáže zlepšiť diskriminačné schopnosti (Burton et al. 1997; Burton a Sinclair 2000; Kennett et al. 2001; Linkenkaer-Hansen et al. 2004; Stilla et al. 2007; Haegens et al. 2011). Poruchy parietálnej kôry resp. nasmerovanie pozornosti inam (tzv. distrakcia) majú opačný efekt (Lacruz et al. 1991; Knecht et al. 1996b; Sinclair et al. 2000; Sörös et al. 2007; Eshel et al. 2010).

Zachovanie uvedomovaného vnímania napr. opakovaných podnetov malého významu (typicky non-nociceptívnych) si vyžaduje zapojenie ďalších dvoch druhov pozornosti. Tzv. zámerná (*intentional*) pozornosť umožňuje sústrediť sa na ľubovoľný podnet ktorejkoľvek modality, pokiaľ je o ňom vedomie vopred informované. Je sprostredkovaná výhradne prefrontálnou kôrou (Lorenz et al. 2003). Z hľadiska zámernej pozornosti je prefrontálna voči zadnej parietálnej kôre jasne nadradená, pri prefrontálnych léziách je pre organizmus typické utilizačné správanie s alterovaným vedomým jednaním (Lhermitte 1986; Lhermitte et al. 1986; Chao a Knight 1995). Druhá, tzv. udržiavacia (*sustained*) pozornosť umožňuje vnímanie opakujúcich sa podnetov resp. podnetov pôsobiacich dlhšiu dobu (Sohlberg a Mateer 1987). Priamo súvisí so zámernou pozornosťou a je ňou iniciovaná, týka sa však prakticky všetkých senzorických oblastí a nemusí byť uvedomovaná (Sambo a Forster 2011).

Najrýchlejšie uvedomenie nevyžadujúce *top-down* parietálne ani frontálne funkcie je "rezervované" len pre *bottom-up* vstupy vysokej priority z globálneho hľadiska, napr. nociceptívne (Posner a Petersen 1990; Eccleston a Crombez 1999; Corbetta a Shulman 2002; Ploner et al. 2004, 2006b). Aj intenzita resp. charakter vnímania podnetov vysokej priority však podlieha významným modulačným vplyvom reaktívnej a zámernej pozornosti resp. distrakcie. U bolesti ich zatiaľ bolo zistených veľké množstvo (viď Obr. 3), a počet prác prezentujúcich *top-down* modulácie bolesti je mnohonásobne vyšší v porovnaní s počtom prác skúmajúcich *top-down* modulácie non-nociceptívneho vnímania.

Medzi *top-down* mechanizmy v širšom zmysle patrí aj jednanie a všeobecne efektorové odpovede na podnet. Sú sprostredkovanými predovšetkým motorickými oblasťami a boli už stručne diskutované vyššie. V neposlednom rade kôrové *top-down* mechanizmy dokážu aktivovať aj systémy endogénnej analgézie, a to bez ohľadu na fyzickú prítomnosť či neprítomnosť nociceptívnej stimulácie. Stačí len aby sa táto ukázala ako blízka hrozba (Mobbs et al. 2007).

Kognitívne a endogénne modulácie

Opakované resp. dlhodobé dráždenie dokáže potencovať väčšinu kôrových aktivácií na všetkých hierarchických úrovniach až do takej miery, že sa neskôr dokážu vyvolať aj bez prítomnosti analogického dráždenia. Dokazujú to mnohé experimenty s neutrálnym podmieňovaním od konca 19. storočia (prehľad vid' Pavlov 1927; Ulrich 1967; Minami 2009), a v dnešnej dobe moderné zobrazovacie štúdie predstáv rôznych senzorických vnemov, motorických aktivít, a s nimi spojených asociácií (Damasio et al. 2000; Jacskson et al. 2006; Ogino et al. 2007; Osborn a Derbyshire 2010; Richter et al. 2010). Ak sa naopak presadia depresívne efekty napríklad veľmi intenzívneho dráždenia alebo s ním spojeného zážitku, typické kôrové aktivácie sa nemusia objaviť ani pri intenzívnej stimulácii, ktorá ich bežne vyvoláva (Bob 2008).

Z pohľadu interakcií noci- a non-nociceptívneho dráždenia endogénne modulácie môžu významným spôsobom modifikovať vnímanie obidvoch modalít ešte pred ich spustením, napríklad keď proband bude vopred dostatočne informovaný o tom čo ho čaká (Desmedt a Robertson 1977; Ploghaus et al. 1999; Porro et al. 2002 a 2003; Clark et al. 2008 – bližšie vid' aj kapitoly 3.2 a 7.3) alebo dostane inštrukcie modifikujúce vnímanie resp. interpretáciu podnetu (Rainville et al. 1997; Ploner et al. 2011). Asi najreprezentatívnejšie príklady endogénnych modulácií senzorického vnímania len do malej miery závislých od exogénnych vstupov predstavujú fenomény placebo (prehľad vid' napr. Shapiro 1964) resp. noceba (Schweiger a Parducci 1981), u ktorých boli nedávno zistené aj kôrové koreláty v oblastiach zapojených do spracovania emócií, kognitívnych aj exogénnych regulácií bolestivého vnímania (Bingel et al. 2006; Kong et al. 2007; Colloca a Benedetti 2007; Watson et al. 2009; Tracey 2010; Amanzio et al. 2011; Wager et al. 2011).

Schematický prehľad konkrétnych interakcií medzi noci- a non-nociceptívnym vnímaním na takmer všetkých úrovniach nervového systému, poukazujúci na rôznorodé už experimentálne doložené interakcie prípadne len hypotézy navrhované na základe výsledkov moderných štúdií, je spolu s hlavnými referenciami uvedený v *Tab. 3*:

Tab. 3 Mechanizmy charakteristické pre jednotlivé úrovne noci- a non-nociceptívneho vnímania s uvedením potenciálnych interakcií.

Úroveň	Non-nociceptívne vnímanie (NNOC)	Nociceptívne vnímanie (NOC)	Interakcie, dôsledky, navrhované mechanizmy
podnet	týka sa väčšinou exteroceptívnych podnetov	týka sa väčšinou poškodzujúcich interoceptívnych a exteroceptívnych podnetov	obidve modality sú od seba na úrovni prirodzených podnetov rôzne nezávislé, hovoríme o nociceptívnej selektivitě podnetov
dráždené tkanivo	nedochádza k zmenám vnútorného prostredia	pri intenzívnej a/alebo dlhodobej stimulácii dochádza k biochemickým zmenám vnútorného prostredia	prakticky len nociceptívne podnety majú senzitivizačný potenciál na lokálnej úrovni; pri dlhodobej stimulácii sa charakter NOC vnímania môže meniť len vďaka dynamike zmien vnútorného prostredia
molekulárne senzory	TRPV3, TRPV8	TRPV8?, TRPV1, TRPA1, ASIC Green a Schoen 2007	ich rôznych počet resp. relatívny podiel v jednom zakončení určuje jeho NOC vs. NNOC špecificitu
	extrémne nízke fyzikálne prahy podráždenia	vyššie prahy	prvý stupeň amplitúdovej segregácie vnemov NOC vs. NNOC
	väčšinou rýchla adaptácia	väčšinou pomalá adaptácia	NNOC podnetov je možné spracovať veľké množstvo za kratší čas, jeden NOC podnet môže pôsobiť dlhšie ako jeden NNOC
	senzitivizácia/desenzitivizácia z okolia nie je potrebná/žiadúca	prídavné väčšinou senzitivizačné biochemické efekty vyplavených mediátorov do najbližšieho okolia	senzitivizácia NOC vedie k amplifikácii NOC signálu na úkor NNOC (zníženie prahov NOC), NOC signál môže pôsobiť dlhšie ako NNOC; mechanizmus poskytuje vysvetlenie fenoménu primárnej hyperalgie
nervové zakončenia	morfologicky komplikovanejšie	jednoduché	energeticky náročnejšia funkcia NNOC, rozdiely v citlivosti na zmeny lokálnych (fyzikálnych, chemických) podmienok
	šírenie vzruchu už od úrovne zakončení bez dekrementu, presná frekvenčná modulácia amplitúdy podnetu	šírenie po membráne zakončení s dekrementom, menej presná amplitúdová aj frekvenčná modulácia amplitúdy podnetu	presné kódovanie NNOC amplitúd už v periférii (NOC potrebujú centrálnější štruktúry); druhý stupeň amplitúdovej segregácie vnemov (NOC vs. NNOC, NOC prenos centrálny je možný až pri podráždení väčšieho počtu molekulárnych sensorov)
	len aferentná funkcia	aj eferentná (chemická) funkcia Szallasi a Blumberg 1999	NOC spätná väzba na molekulárnu úroveň s dlhodobším efektom (možná desenzitivizácia molekulárnych sensorov resp. ďalšia senzitivizácia)
aferentné vlákna	typicky rýchlejší prenos vzruchu (viď Obr. 6)	pomalší prenos vzruchu	NOC signál môže pôsobiť dlhšie ako NNOC
	prenos nezávislý od Na _v 1.7	závislý na Na _v 1.7 Cox et al. 2006	pacienti s defektným Na _v 1.7 nepocitujú akútnu ani chronickú bolesť, priamy dôkaz špecificity NOC vnímania
	funkčný význam len ortodrómného prenosu	významný ortodrómnny aj anti-drómnny prenos	možné vyprovokovanie periférnych efektorových NOC funkcií podráždením nervu Bayliss 1901
	aferentné výbežky (axóny) sa nevetvia	aferentné výbežky sa v periférii vetvia	možné šírenie zóny hyperalgie ešte pred podráždením tela neurónu prostredníctvom axonálnych reflexov, fenomén zvýšenej NOC citlivosti v blízkosti stimulovaného miesta sa označuje sekundárna hyperalgie
	jeden aferentný výbežok (axón) inervuje malý objem tkaniva	jeden aferentný výbežok (axón) inervuje veľký objem tkaniva	lepšia diskriminačná aj lokalizačná schopnosť NNOC vnímania, väčšie receptívne polia NOC neurónov
neuróny spinálnych ganglií (a ganglií hlavových nervov)	U termo- a chemosenzitivných NNOC je zrejmý ich tesnejší morfologický aj funkčný vzťah k NOC A δ - a C-aferentom ako A β -NNOC (Craig 2002), prechodnú triedu môžu tvoriť tzv. nízkoprahové nociceptory (Green a Akirav 2010). Na spinálnej úrovni sa termoreceptory a nociceptory navzájom potencujú (Plaghki et al. 1998)		

Úroveň	Non-nociceptívne vnímanie (NNOC)	Nociceptívne vnímanie (NOC)	Interakcie, dôsledky, navrhované mechanizmy
neuróny spinálnych ganglií (a ganglií hlavových nervov)	majú stabilný membránový potenciál	vyskytujú sa oscilácie membránového potenciálu, bunky sú excitabilnejšie Amir et al. 1999; Passmore et al. 2003	možná ďalšia amplifikácia NOC signálu v porovnaní s NNOC, tentokrát už na neuronálnej úrovni; NOC vnímanie môže pretrvávať aj po skončení pôsobenia podnetu vďaka navodenej **spontánnej aktivite
	**spontánnu aktivitu, ktorá sa na začiatku prejavuje ako prolongované salvy AP po podnete (<i>evoked bursting</i> Song et al. 2012), môže navodiť dlhodobé NOC dráždenie resp. dysregulácia inhibičných mechanizmov prostredníctvom prenosu tzv. <i>dorsal root potentials</i> (Lloyd a McIntyre 1949; Zimmermann 1968), priameho excitačného pôsobenia postsympatických vlákien sympatiku na neuróny spinálnych ganglií (DRG, Devor et al. 1994) alebo zmenených vlastností satelitnej glie (Dublin a Hanani 2007). Mechanizmy poskytujú vysvetlenie vzniku sekundárnej hyperalgie a alodynie už na úrovni DRG neurónov		
	malý podiel peptidergného eferentného prenosu	významný podiel pomalšieho peptidergného eferentného prenosu Braz et al. 2005	NOC signál môže pôsobiť dlhšie ako NNOC, substrát pre komplexnejšiu NOC reguláciu resp. dysreguláciu z dlhodobého hľadiska
	Braz et al. 2005	Mrgprd pozitívne nonpeptidergné neuróny sprostredkujú mechanickú (prostredníctvom chemoreceptcie napr. ATP), Mrgprd negatívne tepelnú kožnú bolesť Dussor et al. 2008; Cavanaugh et al. 2009	rozdielne triedy NOC neurónov poukazujú na potrebu komplexného NOC spracovania už na nižších úrovniach CNS
	všetky NNOC neuróny sú aktívne pri stimulácii v príslušnej modalite	prítomnosť <i>silent</i> nociceptorov aktivovaných len pri extrémnych poškodeniach	tretí stupeň amplitúdovej segregácie vnemov NOC vs. NNOC
cca 1:1 aferentný:eferentný prenos		prítomnosť pseudoeferentných NOC buniek v spinálnych gangliách, ktoré neprenášajú vzruchy do miechy Holzer a Maggi 1998	ďalší možný príspevok k sekundárnej hyperalgie
		výraznejšia eferentná divergencia (už v tr. Lissaueri)	možná ďalšia amplifikácia NOC signálu v porovnaní s NNOC, zároveň substrát pre zaostrenie NOC vnemu laterálnou inhibíciou už na úrovni zadného rohu miechy
projekčné neuróny zadného rohu miechy (Lamina I, II, ncl. tractus solitarii)	Expresia TRPV1 receptorov na neuronálnych membránach Špicarová a Paleček 2009; Patwardhan et al. 2009; Senior 2010		už zdokumentovaní endogénni agonisti TRPV1 môžu pôsobiť senzitivizačne aj na úrovni CNS; dôležitý novo objavený mechanizmus vzniku hyperalgie a alodynie
	26% špecifické nízkoprahové bunky pre teplo, chlad, pruricepciu, chuť Seagrove et al. 2004	74% sú vysokoprahové bunky, z nich len 18% polymodálne HPC (<i>heat pinch cold</i>) bunky s vyšším prahom podráždenia pre všetky interoceptívne submodalities Seagrove et al. 2004	oddelenie interoceptívnej NNOC (projikuje viac do autonómnych centier miechy a kmeňa) a NOC aferencie (projikuje viac do talamu a kôry pri NOC podráždení hociktorej interoceptívnej submodalities); zvýraznenie špecifických NOC (oproti NNOC) vstupov pre uvedomované vnímanie Craig 2002
	relatívne málo početná zložka NNOC aferentov (iba Aδ, C), avšak spojená s emočne dôležitými podnetmi	významnejšia zložka integrujúca všetky NOC aferenty	emočne menej dôležitá (Aβ) NNOC aferencia má iný anatomický substrát ako emočne dôležitejšia Aδ- a C-NNOC a takmer celá NOC (tiež Aδ- a C-) aferencia Craig 2002
	najmenšie receptívne polia z buniek tr. spinothalamicus	Applebaum et al. 1975	somatotopicky usporiadaná dráha ostrej druhej bolesti; predpoklad nezávislého vstupu nemyelinizovanej aferencie (voči myelinizovanej) do somatosenzorických kôrových oblastí
Interneuróny Bhlhb5	inhibujú Lamina I peptidergné bunky špecifické pre pruricepciu	nonpeptidergná NOC DRG aferencia	navrhovaný mechanizmus inhibičného pôsobenia nocicepcie na pruricepciu už na spinálnej úrovni Patel a Dong 2010; vid' aj Nilsson 1997
Interneuróny Lamina II		sú napojené na IB4 nonpeptidergné nemyelinizované nociceptory inervujúce povrchové vrstvy kože Snider a McMahon 1998; Braz et al. 2005; Zylka et al. 2005	sprostredkujú pôsobenie pomalejšie bolesti na WDR neuróny hlbokých lamín zadného rohu miechy a ďalších podkôrových centier; afektívny komponent bolesti a modulácia sčasti NNOC dráh

Funkčné zobrazovanie kôrových evokovaných potenciálov pri bolestivej a nebolestivej stimulácii u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s chronickou bolesťou

Úroveň	Non-nociceptívne vnímanie (NNOC)	Nociceptívne vnímanie (NOC)	Interakcie, dôsledky, navrhované mechanizmy
interneuróny PKCy Lamina II	sú aktivované len NNOC myelinizovanými somatosenzorickými vstupmi (neexprimujú Fos po nociceptívnej stimulácii) no sú zapojené do centrálnych NOC dráh Menetrey et al. 1989; Neumann et al. 2008	PKCy <i>knock-out</i> myši majú zachovanú akútnu no alterovanú chronickú bolesť, normálne PKCy neuróny tlmí glycinergná spinálna transmisia Malmberg et al. 1997; Miraucourt et al. 2007	jeden z mechanizmov vzniku chronickej neuropatickej bolesti s alodýniou
Inhibičné interneuróny substantia gelatinosa	končia na nich excitačné kolaterály prináležiace DRG neurónom s hrubými myelinizovanými aferentnými vláknami	končia na nich inhibičné kolaterály prináležiace DRG neurónom s tenkými myelinizovanými a nemyelinizovanými aferentnými vláknami	podľa prevažujúceho (rýchleho excitačného resp. pomalého inhibičného) vstupu buď tlmia alebo disinhibujú aktivitu projekčných neurónov "bolestivej" spinothalamickej dráhy, ide o známy navrhovaný mechanizmus vrátkovej teórie, ktorý zatiaľ v tejto podobe nebol experimentálne doložený Melzack a Wall 1965
projekčné neuróny zadného rohu miechy (hlboké laminy – WDR)		bol u nich zistený fenomén <i>windup</i> (Dickenson a Sullivan 1987; Davies a Lodge 1987), – následné výboje po repetitívnej stimulácii závislé od NMDA transmisie u lamina I buniek sa kvôli neprítomnosti NMDA (majú AMPA receptory) <i>windup</i> nevyskytuje (Seagrove et al. 2004), hoci zvýšená spontánna aktivita po repetitívnej NOC stimulácii zistená bola Owens et al. 1992	Price a Dubner (1977) uvádzajú zníženú aktivitu v aferentných vláknach po opakovanej bolesti, ktorá nesúhlasí so zvýšeným subjektívnym vnímaním, vysvetľovaným práve fenoménom <i>windup</i> (centrálne sumáciou); v porovnaní s NNOC má NOC vnímanie hlavne vďaka WDR neurónom nelineárne vlastnosti
	väčšie receptívne polia	menšie receptívne polia, ale väčšie ako neuróny hlbokých lamín Applebaum et al. 1975	integratívna funkcia hlbokých lamín v NOC aj NNOC vnímaní, pri NOC lepšia lokalizácia (aspoň v tr. spinoreticularis resp. spinothalamicus)
	na väčšinu buniek konverguje kožná non-nociceptívna aj hlboká intero- resp. nociceptívna myelinizovaná aferentácia Hoheisel a Mense 1990	hlboká myelinizovaná intero- a nocicepcia má samostatné neuróny (menšina zo všetkých lamina V buniek) bez kožnej aferentácie	jeden z mechanizmov vzniku prenesenej bolesti, hyperalgézie a až nakoniec alodýnie (Headové zóny), hlboká bolesť môže modulovať kožné reflexy, descendntná inhibícia výraznejšie tlmí NOC ako NNOC aferentáciu
	všetky bunky sú pod tlmivým vplyvom descendntných dráh Hoheisel a Mense 1990		
	alodýnia vyvolaná Gly antagonistom strychnínom resp. GABA antagonistom bikukulínom bola zvrátená vysokými intratekálnymi dávkami antagonistov NMDA Yaksh 1989		NMDA dominuje v nocicepcii, pri akcentovanom dráždení sa však môže preniesť aj do non-nociceptívneho vnímania
neuróny postsynaptickej dráhy zadných povrazcov miechy	vedú dotyk a viscerálnu bolesť, pri NOC senzitivácii však neexprimujú Fos Paleček 2004		podieľajú sa na vzniku taktilnej alodýnie, no pravdepodobne prostredníctvom descendntnej facilitácie zo supraspinálnych štruktúr Zhang et al. 2007
jadrá zadných povrazcov	väčšina emočne menej dôležitých mechanosenzitivných (Aβ) aferentov	receptívne polia ich neurónov sú aktívne tonicky zmenšované (NOC) aferentáciou zadných rohov miechy Dykes a Craig 1998	lemniskálny a anterolaterálny systém sú prepojené už na úrovni jadier zadných povrazcov a to inhibične a obojsmerne
		propriospinálne aferenty (pomalé dráhy) a postsynaptické viscerosenzitivne z kaudálnej časti tela Paleček 2004	NOC a NNOC interakcie ascendntnej aferentácie sú za normálnych okolností bezvýznamné, môžu však vysvetliť alodýniu pri viscerálnej bolesti
ncl. parabrachialis a laterálna retikulárna formácia kmeňa	dostávajú hlavne NOC vstupy z hlbokých lamín miechy, hlavná eferentácia ide do autonómnych centier kmeňa, telencefala, amygdaly, descendntná moduluje hlavne hlboké laminy miechy, prostredníctvom mozogka sú napojené na NNOC senzitoriku a motoriku Gauriau a Bernard 2002		ascendntné aj descendntné eferenty priamo vedú a modulujú NOC a len nepriamo NNOC aferentáciu
katecholaminergné kmeňové jadrá	aktivované emočne dôležitejšími podnetmi vedenými nemyelinizovanou aferentáciou	výraznejšie aktivované NOC podnetmi	hlavne tonická a chronická modulácia prevažne NOC štruktúr a dráh
mozogek	prevažná časť NNOC aferentácie je z periférie	hlavne descendntná resp. centrálna modulačná aferentácia je spojená s NOC vnímaním a reflexami, aktivovaný pri očakávaní bolesti Ploghaus et al. 2003	modulačný vplyv na NOC vnímanie je pravdepodobný no zatiaľ nebol presnejšie popísaný

Úroveň	Non-nociceptívne vnímanie (NNOC)	Nociceptívne vnímanie (NOC)	Interakcie, dôsledky, navrhované mechanizmy
mediálny talamus	dostáva vstupy prevažne z hlbokých lamín zadného rohu miechy, sprostredkujúajú motorickú a varovnú funkciu bolesti Gauriau a Bernard 2004b		konvergencia NOC a NNOC aferentov
	10% buniek Dong a Wagman 1978	72% buniek, na prirodzenú bolestivú stimuláciu často reagujú následnými výbojmi (<i>afterdischarge</i>), na opakovanú stimuláciu C-vlákien fenoménom <i>windup</i>	bilaterálny input prakticky len z tr. spinothalamicus a veľké receptívne polia (slabo vyznačená somatotopia) sa môžu podieľať na bilat. heterotopických interakciách
	18% inhibičné neuróny so spontánnou aktivitou tlmené noci-aj non-nociceptívnou aferenciou Dong a Wagman 1978		
	veľké množstvo spojení s laterálnym talamom aj kmeňovými štruktúrami zapojenými v NNOC vnímaní Carstens et al. 1990	aktivita koreluje pri akútnej aj subakútnej bolesti s aktivitou mediálnej prefrontálnej kôry (afektívna zložka bolesti) a talamus aj med. front. kôra sa vzájomne podporujú Condés-Lara a Zapata 1988; C.-L. et al. 1996 spontánne aktívne bunky pri chronickej deaferentačnej bolesti Rinaldi et al. 1991	prostredníctvom asociačných a descendných spojení možnosť ovplyvnenia aj NNOC aferencie na talamickej, kôrovej aj kmeňovej úrovni podklad propagácie patologického NOC vnímania aj do iných funkcií CNS (viď napr. Apkarian 2008)
ventromediálny talamus	špecifické interoceptívne neuróny priamo napojené na bunky laminy I zadného rohu Craig 2002		konvergencia NOC a NNOC interoceptívnej aferencie
	neuróny s veľkými receptívnymi poľami až v rozsahu celého tela Desbois a Villanueva 2001		podklad extrasegmentálnych interakcií
VPL (senzorický alebo laterálny) talamus	vstupy prevažne z dráhy zadných povrazcov	zdokumentovaná aj spinotalamická aferencia, neuróny s NOC reaktivitou projikujú z veľkej časti do S1 Kenshalo 1980	somatotopicky viazané konvergujúce NOC a NNOC vstupy sa spoločne propagujú do S1
	somatotopicky organizovaná nocicepcia aj (resp. podľa niektorých prác prevažne) z buniek laminy I Gauriau a Bernard 2004a		
zadný talamus	dostáva vstupy zo všetkých lamín miechy, menej vyznačená somatotopia, konvergencia aj ostatných zmyslových vnemov Gauriau a Bernard 2004a		konvergencia NOC a NNOC aferencie, modulácia aktivity hierarchicky vyšších kôrových oblastí
	eferenty do PCC aj PPC, vzťah k pozornosti? Baleydier a Mauguière 1987		
retikulárne jadro talamu	integračné jadro s kôrovými aj ascendentnými vstupmi a tlmivými výstupmi na relay bunky do kôry Guillery 1998; Rossi et al. 1998		možné takmer ľubovoľné intermodalitné aj <i>top-down</i> interakcie na úrovni talamu a sprostredkovane kôry
	klúčová úloha v senzorickej pozornosti Skinner a Yingling 1976		
vzťahy medzi talamickými jadrami	VPL je zapojené do NNOC, vnímania a vnímania fázikovej bolesti nízkej intenzity, IL do dlhšie trvajúceho vnímania bolesti vysokej intenzity, VPL tlmí IL talamus a to nezávisle od opioidov, nociceptívny gating na úrovni talamu Benabid et al. 1983		
talamokortikálne okruhy	amplitúdy SEP korelujú so stupňom anestézie resp. kvantitou vedomia	dtto, môžu sa však rýchlo zvyšovať ešte pred prebudením potvrdzujúc tak aktivizujúci efekt nocicepcie na podkôrovej úrovni	pri rovnakom stupni vedomia/anestézie majú NNOC synchronizované kôrové odpovede stabilné amplitúdy, NOC môžu byť veľmi variabilné, súčasná NOC stimulácia môže zvýšiť amplitúdy NNOC amplitúd prostredníctvom ARAS Rundshagen et al. 1995
primárna somatosenzorická oblasť (S1)	veľkým množstvom prác bol doložený kľúčový vplyv v diskriminačnom NNOC vnímaní	neuroanatomické práce dokladajú napojenie S1 na NOC dráhy, mnohé neurofyziologické práce však spochybnili jeho význam Bushnell et al. 1999	stále nie je konsenzus o presnej úlohe S1 v nocicepcii Tab. 2
	k menej výrazným plastickým zmenám dochádza pri učení resp. pod vplyvom zmien pozornosti Wang et al. 1995; Buchner et al. 2000	bola zdokumentovaná významná plastická reorganizácia pri tonickej aj chronickej bolesti (CRPS) Buchner et al. 2000; Maihöfner et al. 2003, 2004, 2005, 2006a, 2006b	nepriamy dôkaz vysokého významu hlavne tonických NOC vstupov pre somatosenzorické vnímanie už na úrovni S1 Tab. 2
	3a senzitivita na tepelnú bolesť aj kapsaicín spôsobuje pravdepodobne vďaka GABA sprostredkovaným interakciám medzi podoblastami útln aj augmentáciu odpovedí na NNOC vnímanie v 3b a 1 Whitsel et al. 2010		ukazuje sa možnosť senzitivizovať špecifické neuróny v S1 podobne ako neuróny v nociceptívnych podkôrových oblastiach
	3a spätnoväzobný okruh kontrolujúci lamina I neuróny cez RVM Whitsel et al. 2009		možnosť priamych NOC a NNOC interakcií hoci prostredníctvom rôznych hierarchických úrovní

Funkčné zobrazovanie kôrových evokovaných potenciálov pri bolestivej a nebolestivej stimulácii u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s chronickou bolesťou

Úroveň	Non-nociceptívne vnímanie (NNOC)	Nociceptívne vnímanie (NOC)	Interakcie, dôsledky, navrhované mechanizmy
zadná parietálna kôra (PPC)	integračná kôrová oblasť resp. súbor oblastí s polymodálnymi vstupmi, u ktorého boli doložené aktívacie pri NNOC a NOC dráždení, hoci väčšinou v kontexte s kognitívnu úlohou Forss et al. 1994, Jousmäki et al. 1998, Lindstedt et al. 2011		predpoklad NNOC a NOC interakcií v kontexte ďalších zložitejších (napr. kognitívnych a pozornostných) vplyvov Duncan a Albanese 2003
sekundárna somatosenzorická oblasť (S2)	komplikovaná oblasť pozostávajúca z niekoľkých somatotopicky usporiadaných podoblastí, ktorých presná funkcia zatiaľ nie je doriešená; má bilaterálne receptívne polia a podieľa sa na spracovaní NOC aj NNOC vstupov (hlavne fázických, súčasť saliency network), v porovnaní s S1 sú jej aktívacie lepšie modulovateľné pozornosťou Backes et al. 2000, Eickhoff et al. 2006a,b,c; Baumgärtner et al. 2010a		vďaka limitovaným kapacitám pri súčasnej NOC a NNOC resp. viacnásobnej stimulácii iba v jednej modalite sa môže venovať hlavne podnetom s vyššou energiou (dôležitosťou) na úkor menej dôležitých, NOC vstupy ju môžu modulovať výraznejšie vďaka pritiahnutiu pozornosti
zadná inzula resp. operkuloinzulárna kôra	senzorická somatotopicky usporiadaná oblasť aktivovaná buď z S2 alebo priamo talamu fázickými aj tonickými špecifickými NOC podnetmi, na vnímanie bolesti však nie je nevyhnutne potrebná Starr et al. 2009		prostredníctvom asociačných spojení s NOC aj NNOC oblasťami môže sprostredkovať ich interakcie
predná inzula	interoceptívna oblasť nadradená senzorickej zadnej inzule, jedna z najviac diskutovaných oblastí navrhovaných ako sídlo vedomia, súčasť saliency network, kóduje dôležitosť NOC vstupov Craig 2002 a 2009; Menon a Uddin 2010, Wiech et al. 2010		podobne ako u PPC sa môže podieľať na zložitých kôrových interakciách, napr. cez moduláciu zadnej inzuly a prednej cingulárnej kôry
		cez descendné projekcie do systému PAG-RVM inhibuje spinálnu nocicepciu Chen et al. 2010	dôkaz tesného vzťahu intero- a nocicepcie, pravdepodobný len limitovaný vplyv na NNOC vnímanie (viď PAG)
frontálne operkulum	dostáva viscerálnu a pravdepodobne aj somatickú nociceptívnu aferentáciu; vzhľadom k anatomickej blízkosti s inzulou jeho význam nie je úplne jasný, javí sa však väčší pre NOC (interoceptívne) ako NNOC vnímanie; nové funkčné štúdie tu často popisujú fázické aktívacie v súvislosti s averzívnym dráždením resp. jeho moduláciami Stančák et al. 2005; Eickhoff et al. 2006c; Stančák et al. 2012sub.		z pohľadu NOC a NNOC vnímania stále málo preskúmaná oblasť, na ich interakciách sa pravdepodobne môže podieľať vďaka asociačným spojeniam
stredná cingulárna kôra (MCC)	fázicky často aktivovaná oblasť pri takmer ľubovoľnej, avšak výraznejšie dôležitej (salient) stimulácii; priamo napojená na spinálnu aferentáciu (WDR neuróny) a angažovaná v mechanizmoch pozornosti (hlavne priestorovej, reaktívnej a očakávania) Ploghaus et al. 2003; Brown a Jones 2008		predpoklad zložitých kognitívnych interakcií hlavne s NOC stimuláciou vzhľadom k priamemu napojeniu na WDR aferentáciu aj vyššie integračné kôrové oblasti zapojené do motorických systémov a descendentnej inhibície
	pozornosť aktivuje inú neuronálnu populáciu (uloženú viac vpredu) ako bolesť Davis et al. 1997		
predná cingulárna kôra (ACC)	aktivovaná aj pri NNOC stimulácii resp. podnetoch v zložitejšom kognitívnom resp. emočnom kontexte	kôrová oblasť kľúčová pre vnímanie bolesti, hlavne jej motivačných aspektov Craig 2002; Rainville et al. 1997	priame prepojenie kognitívnych procesov často (no nie vždy) spojených s NOC dráždením a vnímaním s inhibičnými kmeňovými systémami a autonómnymi reguláciami sekundárne ovplyvňujúcimi NOC (aj NNOC) vnímanie
	boli zistené priame korelácie s aktivitou vegetatívneho nervového systému (sympatiku)	rACC je spolu s ventromediálnou prefrontálnou kôrou prostredníctvom PAG zapojená do endogénnej descendentnej modulácie bolesti Bingel et al. 2007b	
orbitofrontálna kôra	neaktivovaná málo dôležitými NNOC podnetmi, avšak aktivovaná príjemnými (emočne dôležitými, napr. teplom)	pravidelne aktivovaná NOC aferentáciou (emočne vždy dôležitá) a zapojená do descendných inhibičných systémov Rolls et al. 2003; Piché et al. 2009	predpoklad interakcií interoceptívneho vnímania (NOC aj NNOC)
prefrontálna kôra všeobecne	súbor hierarchicky najvyšších kôrových oblastí, u ktorých sa v posledných rokoch ukazujú úlohy hlavne pri NOC vnímaní a jeho moduláciách, hoci ich lézie vedú aj k augmentácii NNOC odpovedí Yamaguchi a Knight 1990		vplyv na NNOC vnímanie sa zdá byť neselektívny prostredníctvom pozornostných mechanizmov, ktoré však výrazne dokáže modulovať bolesť
suplementárna motorická oblasť (SMA)	oblasť sprostredkované aktivovateľná NNOC vstupmi no väčšinou v kontexte motorickej úlohy resp. prípravy na nasledujúcu udalosť Picard a Strick 2001; Barba et al. 2005	pri NOC dráždení sú aktívacie registrované častejšie pravdepodobne kvôli príprave úniku od noxy resp. potlačeniu tendencií k úniku v súlade s požiadavkami experimentu	na NNOC vnímanie majú aktívacie pravdepodobne sprostredkovaný vplyv (cez M1 a vyvolanú motorickú aktivitu)
primárna motorická oblasť (M1)	výrazný podiel NNOC kôrovej aferentácie (dôležitý pre presnú koordináciu pohybov) Geyer et al. 1996	napojenie na podkôrové descendné inhibičné systémy schopné efektívne a dlhodobo tlmieť NOC vstupy García-Larrea 1999; Kishima et al. 2007	anatomický podklad analgetického pôsobenia mnohých stimulačných metód, pri normálnom NOC vnímaní môže NNOC aferentácia pôsobiť tlmivo aj prostredníctvom M1
	NOC aj NNOC aferentáciu dokáže efektívne tlmieť aj vyvolanou motorickou aktivitou Cheron a Borenstein 1987, Vrána 2006		pravdepodobne väčší význam u bežného NNOC vnímania pri každodennej aktivite, regulácia propriocepce

Úroveň	Non-nociceptívne vnímanie (NNOC)	Nociceptívne vnímanie (NOC)	Interakcie, dôsledky
všetky supraspinálne nociceptívne oblasti		bilaterálne zvýšená dráždivosť pri neuropatickej bolesti Mao et al. 1993	oproti NNOC dráždeniu a vnímaniu, tonická a chronická bolesť vedie skôr k bilat. aktiváciám CNS, význam pri celkovej reakcii organizmu resp. pri dekompenzácií v patofyziológii chronickej bolesti
učenie		LTP pri učení zdieľa molekulárne mechanizmy s NOC centrálnou senzitiváciou Ji et al. 2003	pri intenzívnom resp. dlhodobom NOC dráždení sa môžu vytvárať averzívne asociácie aj so širokým spektrom iných (napr. NNOC) podnetov Apkarian 2008
amygdala		u tonickej a chronickej bolesti je dôležitá pre zachovanie hypersenzitivity Carrasquillo a Gereau 2007	zosilňuje NOC vnímanie z dlhodobého hľadiska, jeden z najvyšších stupňov amplitúdovej segregácie medzi NOC a NNOC podnetmi
	je zapojená do okruhov obranných systémov v prípade ohrozenia nie len v súvislosti s averzívnymi podnetmi ale aj na behaviorálnej úrovni (kontakt s predátorom) Fanselow 1994, Maren 2007		prostredníctvom aktivácie opioidnej analgézie ovplyvňuje hlavne NOC vnímanie
hypotalamus a rostrálny telencephalon	centrá autonómnych regulácií dostávajúce emočne dôležitú NNOC (termo-, chemorepcia) a podkôrovú NOC aferentáciu Rees a Roberts 1993; Fairhurst 2007; Simpson et al. 2008; Minami 2009		vyvolané regulácie a emócie dokážu sprostredkované (<i>top-down</i>) modulovať NOC a čiastočne aj NNOC vnímanie
descendentná kontrola prostredníctvom bazálnych ganglií	nepriamo napojené no neustále zapojené do NNOC dráh cez kmeňové a kôrové okruhy, pamäť a motorická kontrola v spojitosti s NNOC vstupmi	priamo napojené na spinálnu aferentáciu, aktivácia striáta znižuje senzitivitu na bolesť Lin et al. 1981; Filho 1994; Braz et al. 2005	pravdepodobne tonicky pôsobiaci dôležitý regulačný systém zapojený do zložitejších vzťahov NOC aj NNOC vnímania, ktoré sú zatiaľ väčšinou neznáme no využiteľné v terapii bolesti
kontrola jadier zadných povrazcov z S1	spätnoväzobný systém prispievajúci k presnej diskriminácii Marino et al. 1999	významný podiel vlákien z arey 3a angažovanej v nocicepcii (viď vyššie pri S1) Marino et al. 1999	rýchly descendentný kontrolný mechanizmus môže mať nezanedbateľný vplyv na moduláciu NNOC vnímania NOC vstupmi
enkefalinergná descendentná inhibícia (PAG, PVG)	doložený útlm aj NNOC vnímania hoci v artefických podmienkach Hayashi et al. 1984; Cooper a Vierck 1986	μ -opioidné receptory sú na non-peptidergických neurónoch a blokujú tepelnú bolesť, δ - na peptidergických a blokujú mechanickú bolesť Scherrer et al. 1999	systém zapojený hlavne v NOC vnímaní no s dosahom aj na NNOC, rôzne podtypy receptorov svedčia pre potrebu osobitnej regulácie viacerých druhov NOC vstupov
nonenkefalinergná descendentná inhibícia	pri behaviorálnych obzvlášť ohrozujúcich situáciách je aktivovaná až po enkefalinergnej endogénnej analgézi; kľúčové štruktúry sú PAG a colliculus superior Fanselow 1994		mechanizmus možného ďalšieho (aditívneho) útlmu periférnej aferencie pri averzívnejších podnetoch
kôrová kontrola DNIC	bolo zistené komplikované zapojenie hierarchicky najvyšších aj najnižších kôrových sensorických oblastí so spoločnými NOC aj NNOC vstupmi do modulácie rôznych efektov DNIC (analgézia vs. útlm spinálnych nociceptívnych reflexov) Piché et al. 2009		ďalšie poukázanie na možnosť veľmi zložitých interakcií pri súčasnom zapojení viacerých hierarchických úrovní, tu navyše viacerých úrovní inhibície
DNIC	minimálne vplyvy na NNOC vnímanie	účinný systém prepájajúci NOC signály z rôznych častí tela bez záťaže hierarchicky vyšších štruktúr CNS Le Bars 2002	redistribúcia limitovaných kapacít pri NOC dráždení smerom k najdôležitejšiemu podnetu, súčasne heterotopické NNOC vnemy sa nad predĺženou miechou môžu výraznejšie presadiť
motorické reflexy	NNOC proprioceptívna aferencia pôsobí tonicky a troficky, zabezpečuje substrát pre NOC reflexnú odpoveď v prípade aj vzdialenejšieho napr. extrasegmentálneho kožného poškodenia	krátkodobé intenzívne NOC dráždenie vyvoláva obranné reflexy spojené s krátkodobou sekundárnou NNOC aferenciou	krátkodobou vyvolaná motorická odpoveď po NOC podnete vzápätí tlmi NOC aferenciou potenciálne na všetkých vyššie uvedených úrovniach CNS, význam pre efektívnu reakciu organizmu ako celku
vegetatívne odpovede	krátkodobé napr. zmeny prietoku krvi vedú k zmene teploty stimulovaného tkaniva, dlhodobejšie k zmenám dráždivosti nervových vlákien resp. spinálnych ganglií, chronické k trofickým zmenám Devor et al. 1994; Giamberardino et al. 1999		výraznejší vplyv na interoceptívnu a NOC, ale nezanedbateľný aj na NNOC aferenciou a vnímanie

Skratky nevysvetlené v kapitole Zoznam skratiek:

ARAS – ascendentný retikulárny aktivačný systém (Moruzzi a Magoun 1949); DRG – *dorsal root ganglion* – spinálne ganglion; IB4 – izolektín B4, molekula exprimovaná jednou triedou nonpeptidergických nemyelinizovaných nociceptorov; Na_v1.7 – napäťovo riadený sodíkový kanál, ktorého chýbanie spôsobuje vzácnu vrodenú neschopnosť pociťovať bolesť; NNOC – non-nociceptívne vnímanie; NOC – nociceptívne vnímanie; PKC γ – proteínkináza γ ; RVM – rostróventrálna medula (časť predĺženej miechy zapojená do descendentných kontrolných okruhov noci aj non-nociceptívnych dráh).

2.2.3 Zhrnutie

Tesné prepojenie vnímania bolesti a nebolestivého somatosenzorického dráždenia je zrejmý už od úrovne podnetu a stimulovaného tkaniva. Napriek tomu, už na úrovni periférie sa vyvinuli mechanizmy rozlišujúce nielen energiu podnetov (intenzitu), ale aj ich poškodzujúci potenciál.

V takmer celom nervovom systéme môžeme rozlíšiť štruktúry prenášajúce a spracovávajúce noci- a non-nociceptívny signál. Hlavné neuróny zapojené do non-nociceptívneho vnímania sú väčšinou väčšie, ich výbežky majú väčší priemer a vďaka väčšiemu stupňu myelinizácie vedú signál rýchlejšie ako nociceptívne neuróny.

Noci- a non-nociceptívne dráhy sú až po úroveň talamu anatomicky zreteľne odlíšené, hoci prepájané prostredníctvom kolaterál a interneurónov. Na pomedzí noci- a non-nociceptívneho vnímania stoja termo-, chemo- a mechanosenzitivita, vedené v periférii nemyelinizovanými vláknami, a v centrálnom nervovom systéme fylogeneticky staršími dráhami anatomicky aj funkčne blízkymi nociceptívnym.

Na úrovni hlbokých lamín zadného rohu miechy a viacerých jadier talamu aj kôrových oblastí dochádza ku konvergencii noci- aj non-nociceptívnej aferentácie na štruktúrach registrujúcich porovnateľné parametre podnetov oboch modalít (diskriminačné vnímanie – napr. miesto stimulácie, plocha, intenzita a čas pôsobenia).

Rozdielne parametre podnetu (napr. *saliency*, afektívny doprovod resp. emočný význam, podnetom vyvolané a s podnetom spojené *top-down* procesy) sú kódované osobitnými špecializovanými štruktúrami, v ktorých ku konvergencii noci- a non-nociceptívnych vstupov za normálnych okolností dochádza len v obmedzenej miere.

Z funkčného hľadiska pravdepodobne najmarkantnejší rozdiel medzi noci- a non-nociceptívnym vnímaním spočíva na všetkých úrovniach v schopnosti výraznej amplifikácie signálu u prvého, a relatívnej stability druhého. Vďaka dlhodobejším dôsledkom poškodenia tkaniva pri nociceptívnom podnete, senzitivizačným mechanizmom prítomným už na úrovni molekulárnych sensorov a nervových zakončení, pomalšiemu vedeniu signálu nervovými vláknami, a výraznejšej divergencii ascendentných dráh, dokáže nociceptívny podnet vyvolať na vyšších úrovniach omnoho výraznejšie zmeny ako podnet non-nociceptívny. Nociceptívne podnety aktivujú väčšie množstvo rôzne špecializovaných neuronálnych štruktúr ako non-nociceptívne a ľahšie vyvolávajú plastické zmeny.

Vďaka zmieneným anatomickým prepojeniam dokáže dlhodobé nociceptívne dráždenie senzitivizovať aj non-nociceptívne dráhy, a výsledná alodýnia často pretrváva aj po ukončení vyvolávajúceho bolestivého dráždenia. Po zničení hierarchicky nižšej štruktúry zapojenej do nociceptívnej dráhy, prípadne niektorého z jej inhibičných modulačných systémov, môže byť vysoká excitabilita nadradených štruktúr príčinou vzniku centrálnej (deafferentačnej) bolesti, eliminovateľnej až zničením príslušných talamokortikálnych terminálov.

Dlhodobé nociceptívne dráždenie na vyšších úrovniach nervového systému vyvoláva ich atrofiu vďaka vyčerpaniu limitovaných kapacít, navodeniu depresie a neprimeranej alokácii pozornosti na úkor ostatných fyziologických funkcií.

Nociceptívne podnety sú na kôrovej úrovni rýchlejšie uvedomované (napriek pomalším periférnym nervovým dráham), non-nociceptívne skôr ignorované resp. uvedomované až po zapojení kognitívnych resp. *top-down* pozornosťných mechanizmov. Nociceptívna aferentácia je spätnoväzobne tlmená väčším množstvom špecializovaných endogénnych a motorických descendentných systémov ako non-nociceptívna. Schopnosti nociceptívnych inhibičných systémov tlmiť non-nociceptívnu aferentáciu sa zdajú byť limitovanejšie v porovnaní so schopnosťami kontrolných systémov non-nociceptívneho vnímania tlmiť nocicepciu.

Relatívny podiel jednotlivých interakčných mechanizmov v reálnych situáciách stále nie je dostatočne preskúmaný a darí sa ho odhaľovať až na základe základného výskumu rôznych modelových situácií, do ktorého patrí aj predkladaná práca.

2.3 METODICKÉ POZNÁMKY K EXPERIMENTÁLNEJ ČASTI PRÁCE

2.3.1 Experimentálna elektrická stimulácia

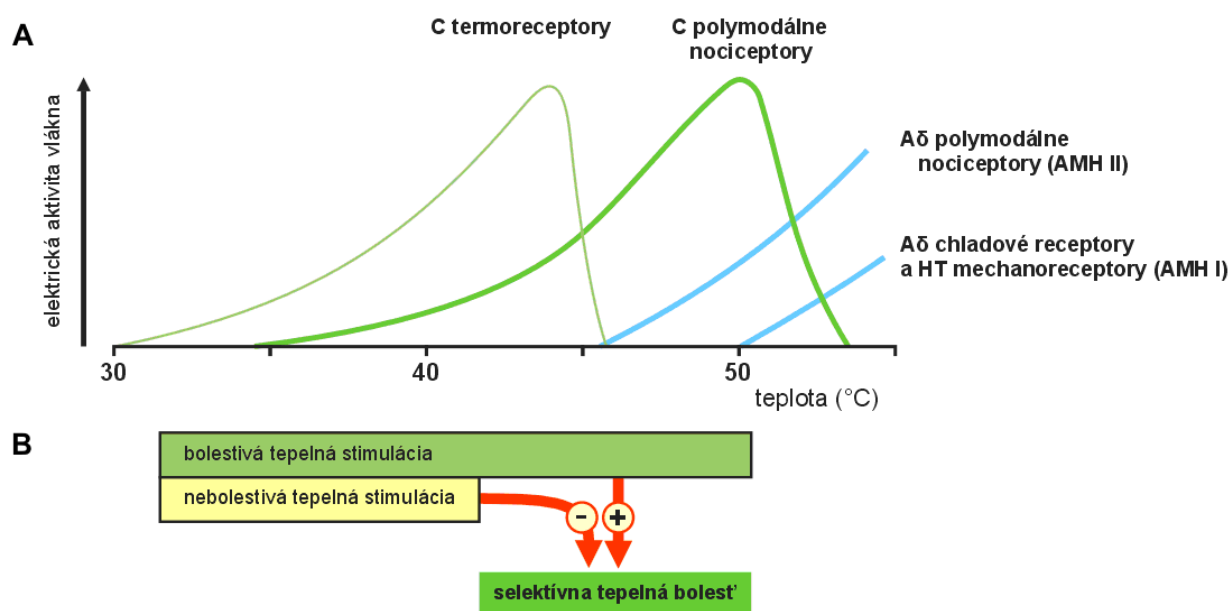
V neinvasívnych stimulačných experimentoch sa okrem sensorických vlákien príslušných nervov stimulujú aj eferenty motoneurónov, ktoré sprostredkovane, vďaka svojej efektorovej funkcii (napr. svalový sťah a s ním spojená sekundárna aferentácia), môžu kontaminovať registrovanú aferentnú odpoveď (Fujii et al. 1994). U rutinnej fázickej elektrickej stimulácie zmiešaných nervov ako n. medianus a n. tibialis posterior, ktorá bola použitá aj v experimentoch predkladanej práce na vyvolanie evokovaných potenciálov, je však spomínaná kontaminácia prakticky zanedbateľná (Allison 1991), a viditeľná motorická odpoveď sa využíva ako indikátor dostatočnej intenzity stimulácie na vyvolanie kôrových odpovedí (Lesser et al. 1979; Jousmäki, Forss 1998).

Pri stimulácii zmiešaných nervov sú vždy stimulované aj nociceptory, relatívny podiel ich eferentácie oproti nonnociceptívnym neurónom však je pri bežne používaných intenzitách stimulácie len malý. Dá sa zvýšiť výberom iných, špecificky sensorických kožných nervov ako napr. n. suralis (Chudler a Dong 1983; Dowman 1994a), alebo použitím špeciálnych druhov vysokofrekvenčnej stimulácie (napr. Lundberg et al. 1992). Obidva spôsoby boli modifikovane použité v Experimentoch 3 a 4 na vyvolanie bolesti resp. averzívneho očakávania.

2.3.2 Experimentálna nociceptívna stimulácia a efekty "bolesti"

V Experimentoch 1 a 2 bola použitá tepelná bolestivá stimulácia Peltierovou termódou (princíp vid' Stuart et al. 1962) vzhľadom k možnosti vyvolať jednoducho, replikovateľne a bezpečne tonickú aj fázickú bolesť zároveň. Keďže na vyhodnotenie efektov "bolesti" na každej úrovni nervového systému je najvhodnejšie selektívne dráždenie nociceptorov, non-nociceptívnu aferentáciu je možné potlačiť fixáciou termódy na jednom mieste počas celého experimentu. Správna voľba počtu impulzov a dĺžky ich pôsobenia môže eliminovať nociceptívnu habituáciu aj príliš veľkú senzitiváciu vyplývajúcu z temporálnej sumácie (Greene a Hardy 1962; Price a Dubner 1977; Price et al. 1977; Kleinböhl et al. 2006; Staud et al. 2007; Hollins et al. 2011). Prípadné efekty navodených dlhodobějších zmien spoľahlivo eliminuje blokový stimulačný protokol s niekoľkonásobným prestriedaním porovnávaných podmienok.

Najviac špecifické výsledky je možné získať pri registrácii efektov bolestivej aj nebolestivej tepelnej stimulácie aplikovanej počas jedného experimentu rovnakým zariadením. Po vyhodnotení samostatných efektov bolestivého a nebolestivého dráždenia sa dá potom vlastný efekt "bolesti" zistiť prostredníctvom odčítania parametrov získaných pri prvom mínus druhom dráždení. Grafické znázornenie podielu jednotlivých typov kožných termoreceptorov na nociceptívnom vnímaní v kontexte Experimentu 1 je na Obr. 11. Na základe apriori neurofyziologických poznatkov sa zaznamenané efekty bolesti dajú presnejšie prisúdiť vysokoprahovým C-nociceptorom, hoci malý vplyv môžu mať aj čiastočne aktivované A δ -polymodálne nociceptory. Aposteriori získané údaje, ako napríklad reakčné doby probandov, potom môžu interpretácie výsledkov buď posilniť (v prípade zhody s apriori údajmi) alebo spochybníť.



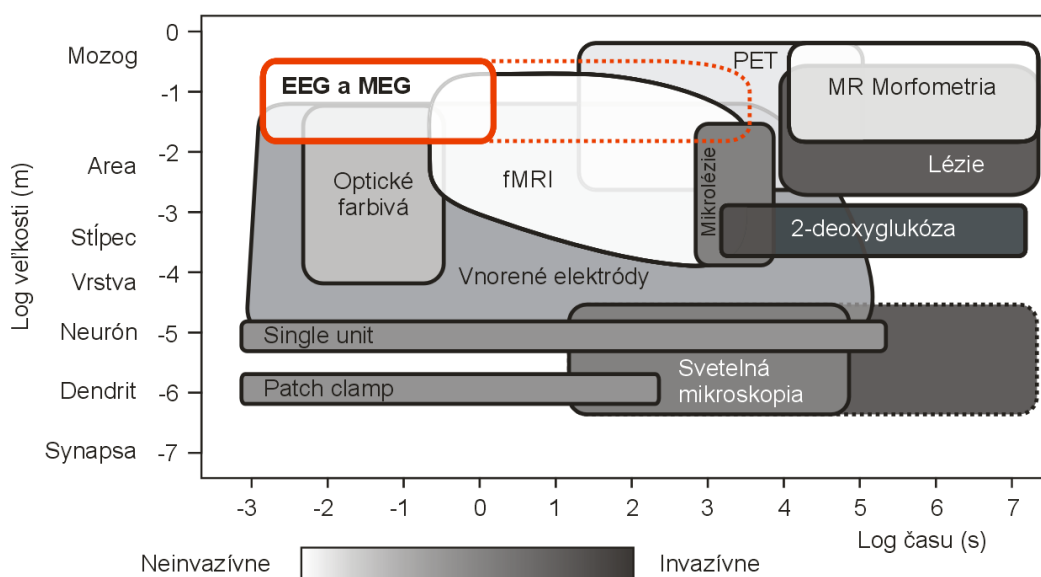
Obr. 11 Aktivácie somatosenzorických neurónov pri rôznych teplotách kože.

(A) Schématické znázornenie podľa Hensel 1973; Duclaux a Kenshalo 1980; Meyer et al. 1994; Treede et al. 1995 a 1998; Green a Akirav 2010 a Le Bars et al. 2001. Keď teplota postupne stúpa z normálnej hodnoty (približne 30°C pri teplote okolia 20°C) k bolestivým intenzitám, postupne sa aktivujú C-termoreceptory, C a A δ -polymodálne nociceptory. Pri najvyšších teplotách sú zapojené aj vysokoprahové myelinizované mechanoreceptory a chladové receptory. C-termoreceptory sú deaktivované pri dlhšom pôsobení teplôt okolo 47°C a C-polymodálne nociceptory okolo 53°C.

(B) Stimulačné teploty v rôznych blokoch Experimentov 1 (všetky obdĺžniky) aj 2 (len vrchný svetlozelený obdĺžnik) špecificky aktivovali nemyelinizovanú aferentáciu. Efekt "bolesti", skúmaný na základe rozdielu efektov bolestivej a nebolestivej stimulácie v Experimente 1 (vyznačené červenými šípkami so znamienkami) najviac zodpovedá efektu selektívnej tepelnej stimulácie polymodálnych C-nociceptorov.

2.3.3 EEG a zdrojová analýza evokovaných potenciálov

Elektrický resp. elektromagnetický doprovod kôrových neuronálnych procesov je možné skúmať in vivo u človeka z povrchového elektroencefalografického (EEG) resp. magnetoencefalografického (MEG) záznamu, zo záznamu vnorených elektród, prípadne elektrokortikogramu. Všetky uvedené metódy registrujú sumovanú aktivitu väčších populácií synchronizovaných neurónov, predovšetkým ich dendritických stromov (Niedermeyer a Lopes da Silva 2005). Vďaka synchronizácii sa vytvárajú dočasné miestne dipóly (Nunez a Katznelson 1981), ktorých elektromagnetické polia sa definovaným a modelovateľným spôsobom šíria do okolia. Výhodou elektrofyziologických metód všeobecne je vysoké časové rozlíšenie, hodnotiť a porovnávať sa dajú zmeny trvajúce len niekoľko desiatich sekundy (Obr. 12).



Obr. 12 Časové a priestorové rozlíšenie diagnostických metód vo výskume senzoriky.

Červenou farbou je zvýraznené pásmo rozlíšenia v experimentoch predkladanej práce. Modifikované podľa Cohen a Bookheimer (1994).

Nevýhodou je naopak nízka priestorová rozlišovacia schopnosť spôsobená u povrchových (skalpových) meraní nízkou permeabilitou lebky a veľkým rozptylom elektrických polí na niekoľkých rozhraniach medzi kôrou a elektródami. Trochu lepšie priestorové rozlíšenie poskytuje magnetoencefalografia, ktorá je však citlivá iba na elektromagnetické dipóly orientované tangenciálne k povrchu hlavy. V Českej aj Slovenskej republike však hlavne vďaka finančnej náročnosti zatiaľ nie je vybudované žiadne pracovisko s magnetoencefalografom. U vnorených elektród je nevýhodou malé "zorné pole" a umiestnenie vynútené patologickým stavom pacienta málokedy súvisiacim s požiadavkami experimentátora základného výskumu.

Vďaka zdokonaleniu registračných zariadení (vysoký počet elektród, digitálny záznam, registrácia priestorovej polohy elektród) a výpočtovej techniky je na analýzu elektroencefalografického signálu možné použiť sofistikované matematicko-fyzikálne metódy, ktoré sú schopné analyzovať javy vizuálne neobjaviteľné, a zvýšiť lokalizačnú presnosť EEG resp. MEG až do rádu milimetrov.

Jednou z nich, použitou aj vo všetkých experimentoch predkladanej práce, je zdrojová analýza. Tá pomocou matematického riešenia spätného problému (inverznej úlohy) hľadá akceptovateľnú kombináciu elektromagnetických kôrových dipólov (tzv. zdrojový dipólový model), ktorá vysvetlí namerané potenciály resp. magnetické polia na každej elektróde (Scherg a von Cramon 1985a,b; Scherg 1992). Klasická zdrojová analýza (*Brain Electrical Source Analysis* – BESA, Scherg a Buchner 1993) sa väčšinou týka malého počtu ekvivalentných prúdových dipólov, vysvetľujúcich s istou chybou (tzv. reziduálnou varianciou) všetky namerané komponenty evokovaného potenciálu viazaného na podnet^{††}.

Komplikovanejšie metódy s distribuovanými prúdovými zdrojmi sú založené na modeloch s vopred daným relatívne veľkým počtom fixných dipólov rozložených v celom objeme sivej hmoty mozgovej kôry. Ako príklady môžu poslúžiť metóda "*minimum norm mapping*" (Dale a Sereno 1993; Fuchs et al. 1999) a "tomografia s nízkym rozlíšením" (LORETA resp. sLORETA, Pascual-Marqui et al. 1994; Pascual-Marqui 2002). Ich výstupy sú podobné aktivačným mapám získaným pri PET alebo fMR, zachovávajú si však nízke priestorové a vysoké časové rozlíšenie EEG. Principiálnu výhodu oproti klasickej zdrojovej analýze u nich predstavuje možnosť priamo analyzovať surový EEG záznam (nevyžaduje sa priemerovanie). Nevýhodou je obtiažna kvantifikácia a porovnateľnosť zaznamenaných kôrových aktivácií, metódy využívajúce distribuované prúdové zdroje preto v predkladanej práci použité neboli.

^{††} Po dostatočne intenzívnom krátko trvajúcim podnete dochádza v receptívnych oblastiach mozgovej kôry k náhlemu nárastu postsynaptickej aktivity, ktorý sa v EEG prejaví ako tzv. podnetovo viazaný potenciál (ERP, alebo jednoduchšie len evokovaný potenciál – EP). EP je časovo viazaný k podnetu (s latenciou začiatku určenou dĺžkou, stupňom myelinizácie a počtom synáps na aferentnej dráhe). Jeho amplitúda koreluje s intenzitou vstupného signálu a momentálnou excitabilitou zapojených neuronálnych populácií. Časový priebeh (komponenty) EP odráža vývoj orientácií prúdových dipólov generovaných postupne sa zapájanými populáciami neurónov v príslušných kôrových oblastiach. Predpokladá sa, že výsledný dipól kôrovej oblasti má po každom podobnom podnete v rovnakom čase podobnú orientáciu a veľkosť. Preto najľahší spôsob, ako EP extrahovať od ostatných, na podnet neviazaných potenciálov, je použiť pri stimulácii veľké množstvo rovnakých podnetov. Napriemerovaním rovnako dlhých úsekov EEG hradlovaných na príchod jednotlivých podnetov sa minimalizujú amplitúdy "šumového EEG záznamu" (Regan a Regan 1989), ktoré bývajú často väčšie ako EP, a odhalí sa krivka evokovaného potenciálu.

Presnosť lokalizácie dipólov sa zvyšuje s hustotou registračných elektród (Laarne et al. 2000). U človeka je limitujúca najmenšia vzdialenosť medzi elektródami asi 2,5 cm, zodpovedajúca ich celkovému počtu okolo 100. Vyšší počet elektród už nevedie k lepšiemu rozlíšeniu kvôli rozptylu elektrických polí na rozhraniach kože, lebky a mozgu s rôznou vodivosťou (Gevins et al. 1994). Významným faktorom ovplyvňujúcim presnosť lokalizácie je presnosť popisu tvaru a vlastností vodivých prostredí. Hlava sa dá najjednoduchšie namodelovať pomocou gule, zložitejšie modely sú založené na viacvrstvových elipsoidoch s rozmermi individuálne vypočítanými z 3D pozícií elektród, ktoré sa zaznamenajú pred alebo po EEG meraní. Vrstvy modelujú rozhrania jednotlivých vodivých prostredí lebky (používajú sa väčšinou štyri: mozog, likvor, lebka, skalp). Najpresnejšie sú realistické modely hlavy získané tzv. segmentáciou jednotlivých kompartmentov z MR obrazu. Pri použití realistických modelov môže presnosť lokalizácie dipólu dosiahnuť až cca 3 mm, na druhej strane sa však významne zvyšuje citlivosť metódy voči šumu (Zanow a Peters 1995). Niektorí autori výraznejšie zlepšenie lokalizačnej schopnosti pri použití realistických modelov oproti sférickým nepreukázali (Schaefer et al. 2002; Vanrumste et al. 2002). Všeobecne presnosť lokalizácie je vyššia pre povrchovejšie dipóly v porovnaní s hlbšími, a pohybuje sa okolo 10 mm (Cuffin et al. 2001a,b,c).

Vo všetkých experimentoch predkladanej práce bol použitý počet elektród vedúci k najpresnejšej možnej lokalizácii zúčastnených kôrových oblastí (75-111).

3 Riešené problémy

3.1 MODULÁCIA SOMATOSENZORICKÝCH EVOKOVANÝCH POTENCIÁLOV SÚČASNOU TEPELNOU BOLESTIVOU (A NEBOLESTIVOU) STIMULÁCIOU

Výsledky doterajšie humánneho výskumu ukázali prevažne tlmivý vplyv tonickkej bolesti na prahové nebolestivé somatosenzorické vnímanie (Talbot et al. 1989; Apkarian et al. 1994; Maxfield a Bolanowski 1994 a 1995; Hollins et al. 1996; Rossi et al. 1998; Rossi et al. 2003; Leffler et al. 2000b, Bolanowski et al. 2000 a 2001; Stohler et al. 2001; Harper a Hollins 2012), regionálny prietok krvi v S1 (Apkarian et al. 1992) aj evokované potenciály S1 (Rossi et al. 1998; Rossi et al. 2003; Gobbelé et al. 2007). Nadprahové nebolestivé vnímanie sa naopak pri tonickkej bolesti často ukazuje zachované resp. akcentované (Jones 1981; Hansson et al. 1988; Willer et al. 1989; Dowman a Zimmer 1996; Svensson et al. 1998; Eliav a Gracely 1998; Iadarola et al. 1998; Baron et al. 2000; Wasner et al. 2004; Stammer et al. 2008; Burstein et al. 2010), pravdepodobne hlavne v dôsledku navodenia hyperalgézie. Invazívne štúdie na opíciach ukázali vzájomne tlmivé vplyvy tepelnej bolesti a prahového vibrotaktilného dráždenia priamo v S1 (Tommerdahl et al. 1996a a 1998), spracovanie nadprahových vibrotaktilných podnetov sa ukazuje byť tonickou bolestivou stimuláciou podporené (Whitsel et al. 2010).

U fázickej bolesti doterajší výskum jednoznačné výsledky nepriniesol. Boli zistené augmentačné (Ploner et al. 2004), tlmivé (Dowman 1996; Tran et al. 2003 a 2008; Torquati et al. 2003), ale aj zanedbateľné (Dowman 1999) vplyvy na subjektívne vnímanie resp. amplitúdy somatosenzorických evokovaných potenciálov. Pri fázickej bolesti je všeobecne väčší problém načasovať bolestivý podnet tak, aby na kôrovej úrovni pôsobil súčasne s nebolestivým. Zároveň býva s fázickými podnetmi spojený významnejší kognitívny a pozornosťný doprovod, ktorý samotný ovplyvňuje nebolestivé vnímanie (Burton et al. 1999; Johansen-Berg et al. 2000; Sambo a Forster 2011) aj SEPy (Desmedt a Robertson 1977; Desmedt a Tomberg 1989; Yamaguchi a Knight 1991; García-Larrea et al. 1995; Johansen-Berg a Lloyd 2000; Forster a Eimer 2005; Kenntner a Mabilia 2008).

V súlade s hlavným cieľom predkladanej práce sme sa pokúsili zozbierať už publikované a navrhnúť ďalšie hypotézy a mechanizmy (kapitola 2), ktoré by mohli osvetliť vyššie uvedené nejednoznačné výsledky doterajšieho výskumu. V rámci technických možností pracoviska ich potom experimentálne overiť na homogénnych súboroch zdravých dobrovoľníkov s využitím reprezentatívnej bolestivej resp. všeobecnejšie averzívnej stimulácie.

Experimenty 1 a 2 boli navrhnuté na detailnú analýzu vplyvov tonickej aj fázickej bolesti na spracovanie nebolestivých podnetov vo viacerých kôrových oblastiach, ktorých excitabilitu je možné podrobne neinvazívne testovať prostredníctvom zdrojovej analýzy somatosenzorických evokovaných potenciálov.

Na izoláciu efektov bolesti od efektov nebolestivého doprovodu bolestivej stimulácie sme v Experimente 1 použili dve intenzity tonicky aj fázicky pôsobiacej tepelnej stimulácie (bližšie vid' kapitola 2.3.2). Keďže energia (a s ňou spojená periférna aferentácia) je výraznejšia u bolestivých podnetov, dá sa predpokladať výraznejší útlm kôrových SEPov (vďaka interferencii vstupov resp. redistribúci limitovaných kapacít) pri pôsobení bolestivého tepla. Pozornostné a kognitívne vplyvy boli minimalizované predikovateľným opakovaním rovnakých podnetov a absenciou kognitívnych úloh, homotopické periférne interakcie aplikáciou tepla v inom dermatóme aký inervuje nebolestivo elektricky stimulovaný n. medianus.

V Experimente 2 bol skúmaný aj vplyv bolesti aplikovanej kontralaterálne k nebolestivej elektrickej stimulácii. Keďže bolesť za normálnych okolností dokáže ľahko alokovať pozornosť smerom k bolestivo stimulovanej časti tela (Eccleston a Crombez 1999; Buffington et al. 2005; Brown a Jones 2008), v prípade zapojenia prevažne endogénnych mechanizmov by sa na väčšine nebolestivých kôrových odpovedí (SEP) mal ukázať akcentovaný distrahujúci efekt kontralaterálne pôsobiacej bolesti. Naopak pri prevažne exogénnych (interferenčných) moduláciach by mali byť kôrové SEPy viac modulované pri ipsilaterálne pôsobiacej bolesti, a kontralaterálna bolesť by sa mala (maximálne) prejavíť v oblastiach s bilaterálnymi vstupmi (napr. S2).

3.2 MODULÁCIA SOMATOSENZORICKÝCH EVOKOVANÝCH POTENCIÁLOV OČAKÁVANÍM AVERZÍVNEHO PODNETU

Experiment 3 bol navrhnutý podobne ako Experiment 1 na hodnotenie fázických aj tonických efektov, avšak s cieľom izolovať len endogénne vplyvy súvisiace s averzívnuou stimuláciou bez významnejšieho dráždenia nociceptívnych aferentov. Okrem tonicky zvýšenej priestorovej a udržiavacej pozornosti smerom k stimulovanému miestu dokáže hlavne repetitívna a predikovateľná bolestivá stimulácia vyvolať očakávanie, tj. akcentovanú pozornosťnú aktivitu vyladzujúcu príslušný kôrový sensorický kanál v najvyššej miere tesne pred jeho príchodom. Experimentálne bolo už viacerými prácami doložené zapojenie podobných kôrových a podkôrových oblastí do očakávania bolesti, ako do jej vlastného spracovania (Drevets et al. 1995; Hsieh et al. 1999; Ploghaus et al. 1999 a 2003; Sawamoto et al. 2000; Babiloni et al. 2003, 2004, 2005 a 2007; Brown et al. 2008a,b; Brown a Jones 2008 a 2010). Navyše bola zistená aktivácia systémov descendentnej analgézie pri očakávaní (Fairhurst et al. 2007; Mobbs et al. 2007; Moont et al. 2010 a 2011; Stroman et al. 2011) a potvrdené analgetické dôsledky tejto aktivácie (Salomons et al. 2007; Moont et al. 2011).

Keďže farmakologické aj fyziologické modely pôsobenia systémov descendentnej analgézie preukázali tlmivý efekt aplikácie opioidov resp. dráždenia príslušných kmeňových jadier aj na nebolestivé vnímanie (Gerhart et al. 1984; Cooper a Vierck 1986), dá sa predpokladať, že podobný útlm je možné zaznamenať aj na amplitúdach somatosenzorických evokovaných potenciálov, prinajmenšom pri očakávaní intenzívneho averzívneho podnetu. Takýto tlmivý efekt očakávania zatiaľ nebol publikovaný. Jeho prípadné potvrdenie alebo vyvrátenie však môže vniesť viac svetla do interpretácie výsledkov Experimentov 1 a 2, v ktorých sa očakávaniu opakovane (a predikovateľne) prichádzajúcich tepelných impulzov nedalo vyhnúť.

3.3 VPLYV TERAPEUTICKEJ MIECHOVEJ STIMULÁCIE (SCS) NA BOLESTIVÉ A NEBOLESTIVÉ SOMATOSENZORICKÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY

Miechová stimulácia (*spinal cord stimulation, SCS*) je jednou z prvých analgetických metód založených na navrhovanom mechanizme vrátkovej teórie Melzacka a Walla (1965). Pri SCS sú tonicky stimulované zadné povrazce elektródou resp. elektródami implantovanými do spinálneho durálneho vaku repetitívnymi prúdovými impulzami s frekvenciou 40–100 Hz. Prvá kazuistika s jej úspešným využitím bola publikovaná len 2 roky po vrátkovej teórii (Shealy 1967).

Odvtedy má široké uplatnenie predovšetkým u pacientov s chronickou neuropatickou a viscerálnou bolesťou (Koeze et al. 1987; Mittal et al. 1987; Tiede et al. 2006; Krames a Foreman 2007; Börjesson et al. 2008; Falowski et al. 2008) – vid' aj *Tab. 1*. Pri vysvetľovaní mechanizmov pôsobenia SCS bolo okrem tlmivých vplyvov na úrovni miechy (Larson et al. 1974; Foreman et al. 1976; Lindblom et al. 1977; Duggan a Foong, 1985; Dubuisson 1989; Meyerson et al. 1995 a 1997; Cui et al. 1997; Yakhnitsa et al. 1999, Krames a Foreman 2007) preukázané aj modulačné pôsobenie na úrovni kmeňa (Rees a Roberts 1989; Saadé et al. 1999; El-Khoury et al. 2002).

Efekty SCS na úrovni mozgovej kôry sa vzhľadom k jej uvedomovanému vnímaniu dajú predpokladať, zatiaľ však boli podrobnejšie skúmané len v niekoľkých prácach. Do obdobia publikácie výsledkov Experimentu 4 (Poláček et al. 2007) boli zistené len tlmivé vplyvy SCS na krátko- a strednelatenčné EEG somatosenzorické evokované potenciály (Larson et al. 1974; Bantli et al. 1975; Doerr et al. 1978). Blair et al. (1975) zistili pokles SEP komponentov s dlhou latenciou pri minimálnej intenzite SCS a pokles všetkých komponentov pri vysokej intenzite SCS. Theuvenet et al. (1999) považujú redukciiu amplitúd SEPov S1 za prejav normalizácie abnormálne zvýšenej dráždivosti u pacientov s chronickou neuropatickou bolesťou. Efekty SCS na iné kôrové oblasti ako S1 do publikácie našich výsledkov detailne skúmané neboli. Výsledky recentných prác budú stručne porovnané s našimi výsledkami v kapitole 7.4.2.

Experiment 4 bol navrhnutý na komplexné posúdenie vplyvov prebiehajúcej SCS na všetky kôrové generátory SEPov nasledujúcich po nebolestivom ale aj bolestivom elektrickom dráždení senzorických vlákien nervov inervujúcich rovnakú oblasť tela, aká bola SCS pokrytá. U dlhodobo úspešne liečených pacientov s postdiskektomickým syndrómom (FBSS) bol na končatine viac postihnutej chronickou neuropatickou bolesťou nebolestivo dráždený n. tibialis a bolestivo n. suralis a porovnávané amplitúdy kôrových SEPov pri zapnutom vs. vypnutom (ON vs. OFF) neurostimulátore. Predpokladané modulačné pôsobenie SCS na kôrovej úrovni by sa mohlo prejaviť poklesom amplitúd SEPov v oblastiach zodpovedajúcich za diskrimináciu bolesti resp. jej alodynického komponentu a naopak nárastom amplitúd SEPov v oblastiach napojených na systémy descendentnej analgézie.

4 Ciele práce

- Preskúmať modulácie kôrových somatosenzorických evokovaných potenciálov po nebolestivých podnetoch súčasne prebiehajúcou tepelnou bolestivou stimuláciou — Experimenty 1 a 2.
- Vyhodnotiť vplyv očakávania cieľovej averzívnej stimulácie na somatosenzorické evokované potenciály po štandardných nebolestivých podnetoch — Experiment 3.
- Zistiť a vyhodnotiť vplyvy terapeutickjej miechovej stimulácie na kôrové somatosenzorické evokované potenciály získané pri bolestivej a nebolestivej stimulácii nervu inervujúceho postihnutý segment dolnej končatiny — Experiment 4.

5 Metodika

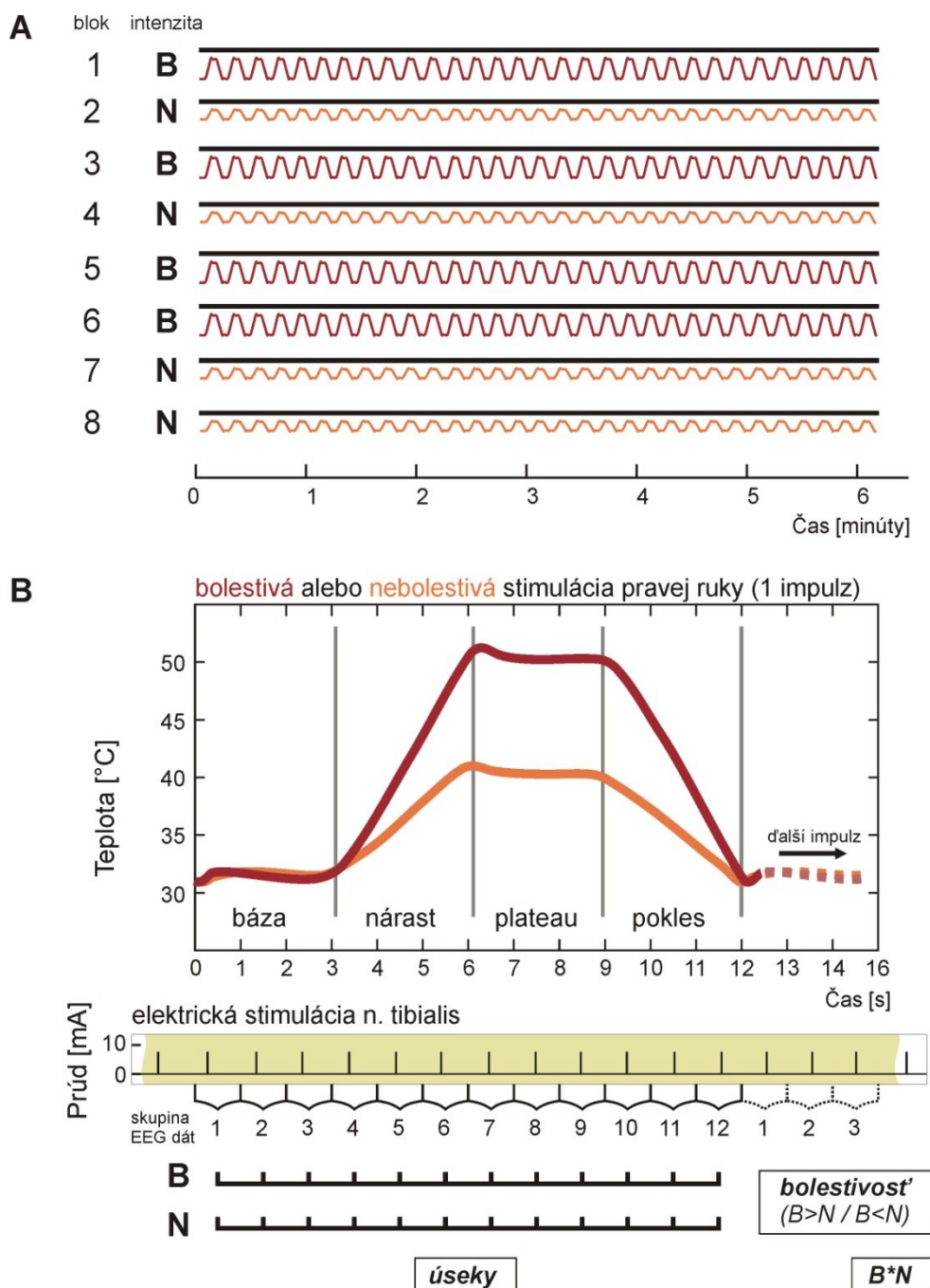
5.1 EXPERIMENT 1 – VPLYV NEBOLESTIVEJ A BOLESTIVEJ TEPELNEJ STIMULÁCIE NA KÔROVÉ SOMATOSENZORICKÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. MEDIANUS

5.1.1 Dobrovoľníci a stimulácia

Na experimente sa zúčastnilo 14 dobrovoľníkov (muži, praváci, vo veku 19–45 rokov). Všetci boli podrobne informovaní o priebehu experimentu a podpísali informovaný súhlas (Textová príloha 1) v súlade s Helsinskou deklaráciou. Procedúry boli schválené etickou komisiou Nemocnice Kráľovské Vinohrady a 3. LF UK.

Pri pokuse sedel dobrovoľník v kresle s nastaviteľnou opierkou hlavy a rúk. Na pravom zápästí bol stimulovaný povrchovými striebornými elektródami umiestnenými nad priebehom n. medianus (s katódou proximálne, kožný odpor bol znížený pomocou vodivého gelu). Nebolestivé elektrické podnety trvajúce 0,2 ms boli aplikované pomocou batériového stimulátora s intenzitou tesne nad motorickým prahom svalov thenaru ($9,3 \pm 2,7$ mA, priemer \pm SD). Dohromady bolo v 8 blokoch aplikovaných približne 2500 impulzov s rozmedzím 0,7–1,3 s.

Súčasne bola pomocou kontaktnej termódy (3x3 cm, prístroj TSA-II, Medoc, Ramat Yishai, Israel) aplikovaná na pravej dlani v oblasti hypothenaru nebolestivá (N) alebo bolestivá (B) tepelná stimulácia. Periodicky sa opakujúce tzv. rampové impulzy pozostávali z ~3s kľudovej teploty (32°C), ~3s nárastu teploty k bolestivej alebo nebolestivej intenzite (3,33°C/s resp. 5–6,33°C/s), ~3s plateau (42°C pri nebolestivej a 47–51°C pri bolestivej stimulácii) a ~3s návratu ku kľudovej teplote. Štyri bloky bolestivej a nebolestivej stimulácie (v každom 27 impulzov) sa prestriedali náhodne, intenzita bolestivej stimulácie bola nastavovaná pred každým príslušným blokom vždy 1°C nad prah bolesti. Na *Obr. 13A* je schematicky znázornený stimulačný protokol experimentu.



Obr. 13 Stimulačný protokol Experimentu 1. Analyzované efekty.

Časový rozvrh experimentu (A). Každý z dobrovoľníkov bol stimulovaný v 4 a 4 blokoch trvajúcich približne 6 minút bolestivou (B) a nebolestivou (N) stimuláciou. V jednom bloku bolo aplikovaných 30–32 tepelných impulzov.

Časové rozdelenie jedného tepelného impulzu a analyzované efekty (B). SEPy n. medianus boli rozdelené do 12 skupín zodpovedajúcich rôznym úsekom tepelného impulzu čím vzniklo 24 skupín SEPov. Amplitúdy jednotlivých komponentov boli porovnávané z hľadiska tonického vplyvu bolestivej vs. nebolestivej tepelnej stimulácie počas celého bloku (efekt bolestivosti tj. B>N resp. B<N, bez ohľadu na priebeh tepelného impulzu) resp. limitovaného vplyvu na určitý úsek tepelného impulzu (efekt úsekov). Efekt úsekov bol významný v prípade rovnakej modulácie amplitúd SEPov bolestivým aj nebolestivým tepelným impulzom v jeho konkrétnom úseku (úsekoch). Efekt B*N označuje akýkoľvek rozdiel v amplitúdach SEPov pri porovnávaní všetkých 24 skupín bez ohľadu na jej celkovú (tonickú) bolestivosť a už popísaný fázičný efekt úsekov.

5.1.2 Registrácia EEG

Na snímanie EEG bolo použitých 111 Ag/AgCl elektród (EEG Capings, Graz, Rakúsko) rozmiestnených nad celou mozgovou časťou lebky vo vzdialenostiach približne 2,5 cm. Pred pokusom boli u každého dobrovoľníka pomocou prístroja Isotrak II (Colchester Inc., Vermont, USA) zmerané ich 3D súradnice a okrem týchto elektród pripevnené elektródy snímajúce EKG (zvod III), horizontálny a vertikálny elektrookulogram. Na zníženie prechodového odporu medzi elektródami a kožou bol použitý vodivý gel (Elefix, Nihon-Kohden Corp., Tokyo, Japonsko), výsledný odpor bol vždy menší ako 10 k Ω .

Signály boli zosilnené a hardwarovo filtrované (0,015–200 Hz) pomocou zariadenia Brainscope (M&I, Praha, Česká republika) a uložené na pevný disk osobného počítača ako samostatné binárne súbory z každého bloku experimentu.

5.1.3 Analýza a štatistické spracovanie dát

Z EEG záznamu boli vyrezané úseky s dĺžkou 766 vzoriek (748 ms) prináležiace každému elektrickému podnetu aplikovanému nad n. medianus. V každom úseku 100 vzoriek (97,6 ms) predchádzalo príchodu podnetu (tzv. prestimulačný interval), a zvyšných 666 vzoriek (652,9 ms) obsahovalo vlastný vyvolaný potenciál n. medianus. Úseky boli manuálne vyčistené od svalových, očných a iných artefaktov.

Priemerné evokované potenciály získané zo všetkých úsekov od jednotlivých probandov boli zarovnané na hrot prvého (lemniskálneho) komponentu N14–15 a z takýchto potenciálov vypočítaný *grand-average*[‡] priemer použitý na lokalizáciu kôrových generátorov. Do zdrojovej analýzy (program BESA, MEGIS, Nemecko) vstupovali priemerné pozície elektród od všetkých probandov a *grand-average* evokované potenciály zo 111 EEG elektród. Pri analýze krátkolatenčných komponentov boli evokované potenciály filtrované s horným priepustom 30 Hz (6 dB/oktáva) a pri analýze neskorších komponentov s horným priepustom 1 Hz (6 dB/oktáva) a dolným priepustom 100 Hz (12 dB/oktáva). Bol použitý štvorvrstvový elipsoidný model hlavy, priemer elipsoidu bol vypočítaný z pozícií elektród. Dipolárne generátory boli do modelu fitované tzv. sekvenčnou stratégiou (Scherg a Berg 1996), pri ktorej sa postupne pridávajú dipóly tak aby vysvetlili postupne neskoršie komponenty evokovaných potenciálov. V prípade že sú vysvetlené všetky komponenty, alebo pridanie ďalšieho dipólu už vedie len k minimálnemu poklesu reziduálnej variancie, model sa dokončí s aktuálnym počtom dipólov optimalizáciou ich orientácií.

[‡] pojmom *grand-average* bude v nasledujúcom texte označovaný priemerný evokovaný potenciál alebo zdrojový model získaný napriemerovaním údajov od všetkých zúčastnených osôb v danom experimente

Získané dva *grand-average* modely dipolárnych generátorov (1. pre krátko-latenčné a 2. neskoršie komponenty) boli aplikované na evokované potenciály od každej osoby. Aby sa maximalizoval pomer signál/šum, u dipólov oboch *grand-average* modelov boli individuálne optimalizované orientácie pri ich zachovanom priestorovom uložení (3D polohe). Nakoniec boli vo výsledných zdrojových potenciáloch individuálnych modelov nájdené jednotlivé komponenty kôrových SEPov.

Pri analýze efektov bolestivej (B) a nebolestivej (N) stimulácie boli úseky EEG od každého probanda rozdelené do 12 a 12 skupín zodpovedajúcich každej sekunde opakujúceho sa tepelného impulzu (Obr. 13B) a napriemerované. Pred porovnaním boli kvôli optimalizácii pomeru signál/šum zdrojové evokované potenciály vyhladené kĺzavým priemerovaním so šírkou okna zodpovedajúcou približne polovici šírky analyzovaného komponentu. Amplitúdy individuálnych komponentov, ktoré boli nájdené u všetkých probandov, boli štatisticky porovnané pomocou analýzy variancie pre opakované merania v programe Statistica 6.0. Faktory boli *bolestivosť* stimulácie (B vs. N) a *úseky* tepelného impulzu (12 úsekov zodpovedajúcich jednotlivým sekundám jeho priebehu – 3 s nárast teploty, 3 s plateau, 3 s pokles ku kľudovej teplote, a 3 s kľudová teplota). Efekty boli považované za významné pri hodnotách p menších ako 0,05.

5.1.4 Subjektívne hodnotenie tepelnej stimulácie

Na presnejšie posúdenie časových vzťahov zistených fázických^{§§} efektov voči subjektívnemu priebehu intenzity teploty boli u 6 dobrovoľníkov v doplňujúcom sedení (nezávislom od nahrávky EEG) zaznamenané dynamické vizuálne analógové škály. Pomocou zariadenia CoVAS (Medoc, Ramat Yishai, Izrael) dobrovoľníci pohybovali páčkou medzi hodnotami 0 (kľudová teplota) a 100 (maximálna bolesť). Aktuálne hodnoty, zobrazené aj na obrazovke monitora kvôli vizuálnej kontrole, sa ukladali so vzorkovacou frekvenciou 9 Hz. Výsledné krivky vizuálnych analógových škál boli získané napriemerovaním údajov nameraných v blokoch s bolestivou aj nebolestivou stimuláciou (vždy po 27 impulzov).

^{§§} Ako fázické budú v nasledujúcom texte označené efekty, pri ktorých sa amplitúdy SEPov významne líšili v priebehu jedného tepelného impulzu (napr. vo fáze nárastu teploty bola amplitúda väčšia ako vo fáze poklesu teploty).

Pri tonickom efekte bolestivosti sa amplitúda vrcholu komponentu resp. jeho vzostupného alebo zostupného svahu významne líšila u bolestivej v porovnaní s nebolestivou stimuláciou vo všetkých úsekoch tepelného podnetu (B>N resp. B<N).

5.2 EXPERIMENT 2 – VPLYV BOLESTIVEJ TEPELNEJ STIMULÁCIE IPSI- A KONTRALATERÁLNEJ DOLNEJ KONČATINY NA KÔROVÉ SOMATOSENZORICKÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. TIBIALIS

5.2.1 Dobrovoľníci a stimulácia

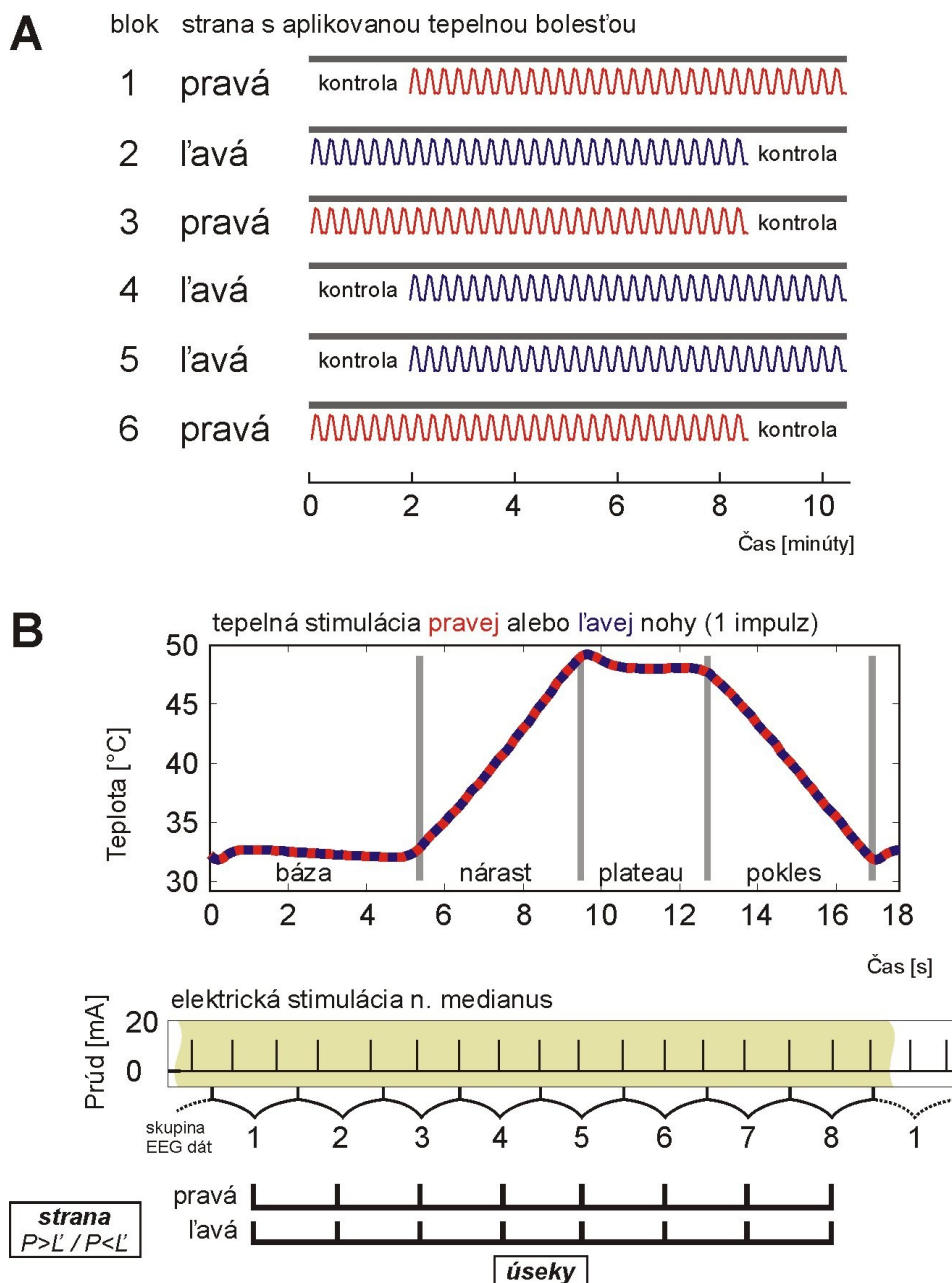
Na experimente sa zúčastnilo 10 dobrovoľníkov (muži, praváci, vek 19–27 rokov). Všetci boli podrobne informovaní o priebehu experimentu a podpísali informovaný súhlas v súlade s Helsinskou deklaráciou (Textová príloha 2). Procedúry boli schválené etickou komisiou Nemocnice Kráľovské Vinohrady a 3. LF UK.

Nebolestivá elektrická stimulácia bola aplikovaná nad pravým n. tibialis posterior za mediálnym členkom. Na rozdiel od Experimentu 1, interval medzi jednotlivými stimulmi sa pohyboval v rozmedzí 0,8–1,2 s, a Experiment 2 pozostával len zo 6 blokov. Použitá intenzita bola $12,6 \pm 2,2$ mA (priemer \pm SD).

Tepelná bolestivá stimulácia bola podobne ako v Experimente 1 aplikovaná pomocou kontaktnej termódy súčasne s nebolestivou elektrickou stimuláciou, tentokrát však len s bolestivou intenzitou (1°C nad prahom bolesti nameraným pred každým blokom). V každom zo 6 blokov bolo striedavo na pravú (P) a ľavú (L) dolnú končatinu, laterálne od začiatku Achilovej šľachy za laterálnym členkom, aplikovaných 30 rampových impulzov. Jeden impulz, trvajúci približne 16 sekúnd, pozostával z ~5s kľudovej teploty (32°C), ~4s nárastu k bolestivej intenzite ($3,75\text{--}4,75^{\circ}\text{C/s}$), ~3s bolestivého plateau ($47\text{--}51^{\circ}\text{C}$) a ~4s poklesu naspäť ku kľudovej teplote. Kvôli vyhodnoteniu amplitúd evokovaných potenciálov aj v kľude (bez pôsobenia tepelnej bolesti) bola buď na začiatku alebo na konci každého bloku aplikovaná výlučne elektrická stimulácia, trvajúce 2 minúty z celkových 10 minút bloku. Grafická schéma stimulačného protokolu je na *Obr. 14A*.

5.2.2 Registrácia EEG

Prebehla ako v Experimente 1, na rozdiel od neho však bolo použitých len 75 registračných elektród. Pokrývali oblasť nad celou mozgovou časťou lebky, vzdialenosti medzi nimi však boli trochu väčšie (3 cm oproti 2,5 cm v Experimente 1).



Obr. 14 Stimulačný protokol Experimentu 2. Analyzované efekty.

Časový rozvrh experimentu (A). Každý z dobrovoľníkov bol stimulovaný v 3 a 3 blokoch trvajúcich približne 10 minút. Vo všetkých blokoch bol elektricky nebolestivo stimulovaný pravý n. tibialis. Súčasne bolo v 3 blokoch na pravé a v 3 na ľavé lýtko aplikovaných dohromady 180 bolestivých tepelných impulzov. Tepelnú stimuláciu v každom bloku buď predchádzala alebo nasledovala kontrolná, výlučne elektrická stimulácia.

Časové rozdelenie jedného podnetu a analyzované efekty (B). EEG záznam získaný pri tepelnej stimulácii pravej aj ľavej dolnej končatiny bol rozdelený do 8 a 8 skupín zodpovedajúcich rôznym úsekom tepelného impulzu. Po ich spriemerovaní vzniklo 16 skupín SEPov. Ďalšie 2 skupiny vznikli napriemerovaním EEG záznamu z kontrolnej stimulácie 1. predchádzajúcej a 2. nasledujúcej tepelnú stimuláciu. Amplitúdy jednotlivých komponentov boli štatisticky porovnávané z hľadiska tonického efektu strany s aplikovanou bolesťou ($P>L$ resp. $L<P$) a fázického efektu úsekov (v priebehu jedného tepelného impulzu).

Skupiny SEPov boli z tonického aj fázického hľadiska porovnané s kontrolnou stimuláciou (v obrázku nevyznačené).

5.2.3 Subjektívne hodnotenie stimulácie

Po každom bloku dobrovoľník hodnotil intenzitu stimulácie pravého n. tibialis posterior hodnotami od 0 (žiadny vnem) po 10 (bolestivá intenzita). Intenzitu a nepríjemnosť tepelnej stimulácie na každej dolnej končatine hodnotil hodnotami od 0 (nebolí resp. indiferentný pocit) do 5 (maximálna tolerovateľná bolesť resp. maximálne nepríjemný pocit).

Podobne ako v Experimente 1, u 6 dobrovoľníkov boli pomocou zariadenia CoVAS počas nezávislého sedenia zaznamenané dynamické vizuálne analógové škály priebehu subjektívneho vnemu teploty. Hodnoty sa pohybovali medzi 0 (kľudová teplota) a 100 (maximálna bolesť). Výsledné krivky boli napriemerované z 2 stimulačných blokov, v ktorých bolo 30 a 30 tepelných impulzov aplikovaných na pravú a ľavú dolnú končatinu.

5.2.4 Analýza a štatistické spracovanie dát

Priemerné evokované potenciály boli vypočítané z úsekov EEG s dĺžkou 766 vzoriek (100 vzoriek tvorilo prestimulačný interval). Rovnako ako v Experimente 1 boli získané aj *grand-average* zdrojové modely pre krátkolatenčné a neskoršie komponenty a z nich odvodené individuálne modely. Krátkolatenčné komponenty boli vyhodnotené po odfiltrovaní pomalých vln hornopriepustným 20 Hz filtrom (6 dB/oktáva) a neskoršie komponenty boli izolované filtermi s horným priepustom 1 Hz (6 dB/oktáva) a dolným priepustom 40 Hz (12 dB/oktáva).

Pri analýze efektov experimentálnych podmienok boli u každej osoby dáta rozdelené do 8 a 8 skupín zodpovedajúcich každým dvom sekundám tepelnej stimulácie pravej a ľavej dolnej končatiny. Ďalšie 2 skupiny vznikli z kontrolných periód 1) pred a 2) po tepelnej stimulácii. Amplitúdy komponentov evokovaných potenciálov boli vypočítané ako v Experimente 1 z každej skupiny dát a štatisticky porovnané i) analýzou variancie pre opakované merania (efekt *strany* tepelnej bolestivej stimulácie a *úsekov* tepelného impulzu – Obr. 14B) a ii) Studentovým *t*-testom (tepelná + elektrická stimulácia vs. iba elektrická kontrolná stimulácia).

Subjektívne hodnoty intenzity a nepríjemnosti tepelnej bolestivej stimulácie pre obidve končatiny boli porovnávané Studentovým *t*-testom. Rovnako aj subjektívne hodnoty intenzity elektrickej nebolestivej stimulácie pri tepelnej bolesti na pravej vs. ľavej dolnej končatine. Za významné boli vždy považované hodnoty $p < 0,05$.

5.3 EXPERIMENT 3 – VPLYV OČAKÁVANIA AVERZÍVNEJ A NEAVERZÍVNEJ STIMULÁCIE NA KÔROVÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. MEDIANUS

5.3.1 Dobrovoľníci a stimulácia

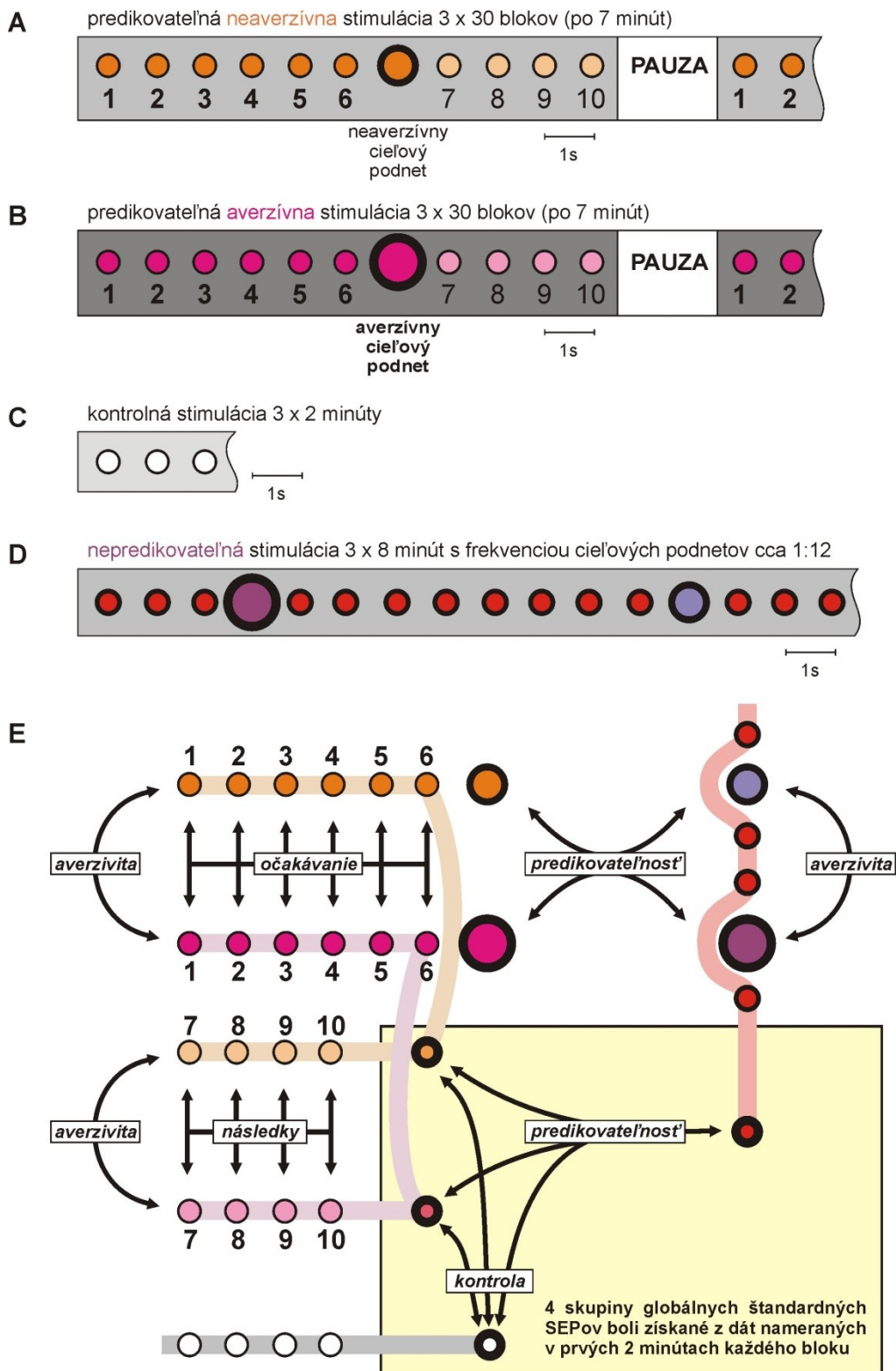
Na experimente sa zúčastnilo 9 dobrovoľníkov z Experimentu 2. Spoločné informácie o experimente a informovaný súhlas sú v Textovej prílohe 2. Boli schválené etickou komisiou Nemocnice Kráľovské Vinohrady a 3. LF UK.

Pri pokuse bol stimulovaný pravý n. medianus povrchovými elektródami ako v Experimente 1. V 6 blokoch sa malo očakávanie vyvolať príchodom predikovateľného nepríjemnejšieho cieľového podnetu (ďalej kvôli prehľadnosti označovaného pojmom *cieľový impulz*). Ten nasledoval vždy po zreteľnej pauze a šiestich neutrálnych tzv. *štandardných podnetoch*. Za cieľovým impulzom nasledovali ešte 4 štandardné podnety. Interval medzi podnetmi bol 0,95–1,05 s, dĺžka pauzy 3 s. Dohromady bolo v jednom bloku s predikovateľnými cieľovými impulzami aplikovaných 30 cieľových impulzov a 300 štandardných podnetov. Štandardné podnety mali vždy rovnakú intenzitu tesne nad motorickým prahom svalov thenaru a dĺžku 0,2 ms. Na začiatku experimentu mali vyvolať subjektívny pocit nepríjemnosti menší ako 3 z 10. Cieľové impulzy boli buď *averzívne* (salvy 5–20 štandardných podnetov s frekvenciou 1000 Hz, vyvolaná nepríjemnosť na začiatku nahrávky mala byť približne 8 z 10 na subjektívnej škále), alebo *neaverzívne* (podnety s rovnakou intenzitou ako štandardné ale trvajúce 3- až 10-krát dlhšie, mali vyvolať pocit nepríjemnosti hodnotený ≤ 5 na desaťstupňovej škále). Dobrovoľníci sa mali pripraviť na príchod cieľového impulzu počítaním šiestich predchádzajúcich štandardných podnetov.

V ďalších 3 blokoch boli cieľové impulzy (averzívne aj neaverzívne) aplikované náhodne spolu so štandardnými v pomere približne 1:12 (cieľové:štandardné), bez páuz. Cieľom bolo dosiahnuť tzv. nepredikovateľné očakávanie tj. endogénne zvýšenú pozornosť na základe nepredvídateľného stupňa nepríjemnosti nasledujúceho podnetu (teoreticky každý mohol byť averzívny). Dobrovoľníci mali kvôli kontrole počítať neaverzívne cieľové podnety. Averzívnych a neaverzívnych cieľových impulzov bolo aplikovaných po 20 v každom bloku.

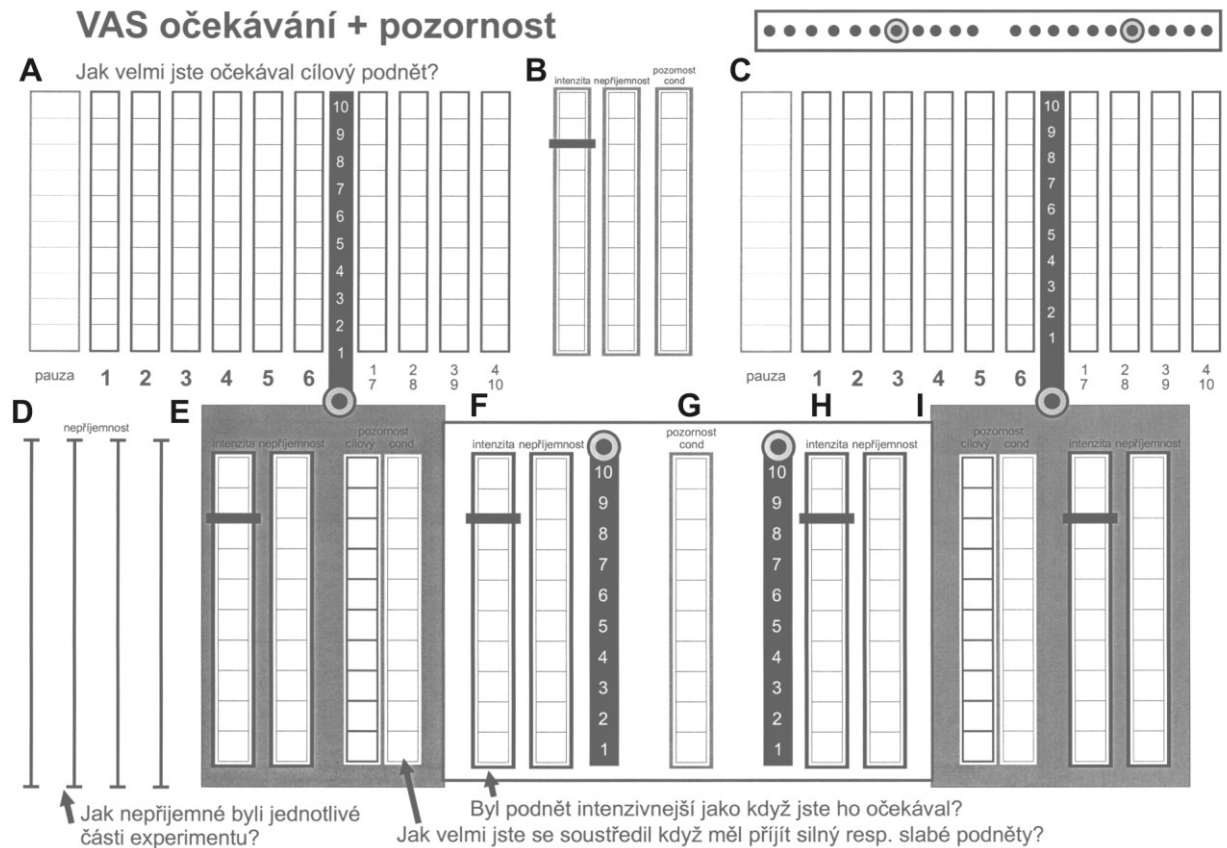
V posledných 3 blokoch bola aplikovaná iba štandardná stimulácia bez páuz (*kontrolná štandardná stimulácia*), dohromady bolo aplikovaných približne 100 štandardných podnetov v každom bloku.

Poradie 12 blokov experimentu bolo znáhodnené medzi sebou aj medzi dobrovoľníkmi, žiadne 2 rôzne bloky sa nezopakovali hneď po sebe (zjednodušená schéma experimentu bez ukážky znáhodnenia blokov vid'. Obr. 15A–D).



Obr. 15 Schéma Experimentu 3. Analyzované efekty.

4 rôzne stimulačné podmienky (A–D) sa náhodne (po 3-krát) prestriedali u každého dobrovoľníka. Averzívne cieľové impulzy sú znázornené najväčšími, neaverzívne cieľové menšími, a štandardné (necieľové) podnety najmenšími krúžkami. Analyzované efekty (E) medzi všetkými skupinami získaných SEPov, znázornené krúžkami s rovnakou farbou ako podnety v časti A–D, sú schematicky znázornené šípkami a obdĺžnikmi. Globálne skupiny SEPov po štandardných podnetoch sú vyznačené malými krúžkami s hrubým obrysom.



Obr. 16 Vizualne analógové škály v Experimente 3.

U každého druhu stimulácie dobrovoľníci buď slovné charakterizovali alebo graficky zaznačili príslušnú mieru subjektívne vnímaného očakávania (A – u predikovateľného očakávania averzívneho impulzu, C – u predikovateľného očakávania neaverzívneho impulzu), intenzity (B – kontrolných podnetov, E a F averzívnych predikovateľných a nepredikovateľných cieľových impulzov, I a H neaverzívnych predikovateľných a nepredikovateľných cieľových impulzov), nepříjemnosti (podobne ako u intenzity) a pozornosti (B – kontrolných podnetov, E a I averzívnych a neaverzívnych predikovateľných cieľových impulzov a G nepredikovateľných podnetov). U 4 hlavných podmienok niektorí dobrovoľníci vyznačili aj ich celkovú nepříjemnosť (D).

5.3.2 Subjektívne hodnotenie stimulácie

Na Obr. 16 sú ukázané vizualne analógové škály, do ktorých dobrovoľníci po každom bloku experimentu značili subjektívnu intenzitu, nepříjemnosť, a mieru očakávania resp. pozornosti pri štandardných aj cieľových podnetoch. Na desaťdielnej stupnici hodnota 1 znamenala vždy nulovú intenzitu, pocit, alebo mieru očakávania, a hodnota 10 maximálne predstavitelne hodnoty.

5.3.3 Registrácia EEG

Experiment 3 prebiehal v nadväznosti na Experiment 2 (probandi však mali dostatok času si oddýchnuť), konfigurácia elektród aj registračné parametre nahrávky EEG preto boli totožné.

5.3.4 Analýza a štatistické spracovanie elektroencefalografických dát

Z EEG záznamu boli vyrezané úseky s dĺžkou 766 vzoriek (748 ms) prináležiace každému podnetu. 100 vzoriek (97,6 ms) tvorilo prestimulačný interval. *Grand-average* aj individuálne modely a komponenty kôrových somatosenzorických evokovaných potenciálov boli získané rovnakým postupom ako v Experimente 1 s výnimkou použitého filtra pri modelovaní strednelatenčných komponentov. Ten bol 1–30 Hz v porovnaní s 1–100 Hz v Experimente 1.

Individuálne evokované potenciály boli rozdelené do *a)* 6 a 6 skupín prináležiacich ku štandardným "očakávacím" podnetom 1–6 (pred cieľovým impulzom) v blokoch s predikovatelným očakávaním averzívnej a neaverzívnej stimulácie; *b)* 4 a 4 skupín prináležiacich ku štandardným podnetom 7–10 nasledujúcim po cieľovom podnete v tých istých blokoch; *c)* 2 skupiny zodpovedali predikovatelným averzívnym a neaverzívnym cieľovým impulzom; *d)* 2 ďalšie skupiny nepredikovatelným averzívnym a neaverzívnym cieľovým impulzom a *e)* posledná 1 skupina zodpovedala štandardným podnetom pri kontrolnej stimulácii. Evokované potenciály v skupinách *a)* a *b)* boli kvôli eliminácii vplyvu habituácie u každého probanda vypočítané z časovo presne vývážených úsekov EEG, tj. priemerné evokované potenciály prináležiace napr. podnetu 1 vznikli z presne časovo súhlasiacich úsekov averzívných aj neaverzívných blokov. Rovnako boli vyvážené aj skupiny *c)* a *d)*, tj. priemerný evokovaný potenciál prináležiaci nepredikovatelným averzívnym impulzom vznikol z prvých maximálne 7 minút blokov s nepredikovatelnou stimuláciou (resp. z rovnako dlhého časového úseku každého bloku, z akého bol vypočítaný potenciál pri predikovateľnej stimulácii).

Skupiny dát s amplitúdami jednotlivých komponentov evokovaných potenciálov boli štatisticky porovnané (*Obr. 15*). 6 a 6 skupín zodpovedajúcich štandardným podnetom predchádzajúcim neaverzívnemu alebo averzívnemu cieľovému impulzu bolo porovnaných pomocou analýzy variancie pre opakované merania (na tonický efekt *averzivity* resp. fázický efekt *očakávania*, tj. časovej vzdialenosti od cieľového podnetu). Podobne boli porovnané 4 a 4 skupiny zodpovedajúce štandardným podnetom nasledujúcim po averzívnom alebo neaverzívnom cieľovom podnete (fázický efekt je pre zrozumiteľnosť ďalej pomenovaný pojmom *následky*). 2 a 2 skupiny reprezentujúce cieľové impulzy pri predikovateľnej a nepredikovateľnej stimulácii boli medzi sebou porovnané pomocou párového Studentovho *t*-testu.

Posledné 4 tzv. globálne skupiny (viď *Obr. 15*), reprezentujúce všetky štandardné podnety pri 1) predikovateľnej averzívnej, 2) predikovateľnej neaverzívnej, 3) nepredikovateľnej a 4) kontrolnej stimulácii boli porovnané tiež pomocou párového Studentovho *t*-testu. Na rozdiel od skupín *a)*–*e)* popísaných vyššie, globálne skupiny 1)–4) vznikli po osobitnom vyvážení EEG dát na dĺžku najkratších blokov s kontrolnou stimuláciou. U priemerného evokovaného potenciálu zo všetkých štandardných

podnetov pri averzívnej stimulácii v skupine 1) sa preto dajú vopred predpokladať vyššie amplitúdy komponentov ako u potenciálu získaného z príslušných vyššie popísaných skupín *a*) a *b*) kvôli menšej habituácii v kratšom časovom období (2 vs. 7 minút). Naopak pomer signálu voči šumu sa dá v skupine 1) predpokladať nižší, kvôli použitiu menšieho množstva štandardných podnetov pri výpočte evokovaného potenciálu. Uvedené rozdiely vo vyvážení dát je potrebné zohľadniť pri interpretácii tonických efektov averzivity, ktoré boli skúmané analýzou variancie u skupín *a*) a *b*) aj Studentovým *t*-testom u skupín 1) a 2).

Za významné boli v každej analýze považované hodnoty $p < 0,05$, v niektorých prípadoch sú však kvôli porovnaniu s výsledkami prác iných autorov a s výsledkami Experimentov 1 a 2 ukázané a diskutované aj mierne vyššie hodnoty.

Na rozdiel od Experimentov 1 a 2 boli v Experimente 3 testované aj latenčné posuny komponentov evokovaných potenciálov prináležiacich k cieľovým impulzom. Pri priamej analýze komponentov s dlhými latenciami boli individuálne amplitúdy aj latencie stanovené po filtrácii evokovaných potenciálov v pásme 1–3 Hz, čím sa dôsledne odstránili vplyvy šumového EEG alfa rytmu. Posuny strednelatenčných komponentov boli kvôli variabilnejším latenciám ich vrcholov medzi stimulačnými podmienkami preukázané nepriamo pomocou štatistickej analýzy celého priebehu príslušného komponentu v čase. Pri pomalšom kôrovom spracovaní cieľového podnetu v konkrétnej podmienke boli amplitúdy jeho vzostupného svahu u všetkých probandov významne nižšie ako v "rýchlejšej" podmienke, a naopak amplitúdy jeho zostupného svahu sa ukázali významne vyššie.

5.3.5 Analýza vizuálnych analógových škál

Subjektívne vnímané parametre boli medzi sebou porovnané pomocou párového Studentovho *t*-testu a u averzívneho vs. neaverzívneho predikovatelného očakávania aj pomocou analýzy variancie pre opakované merania (tonický efekt averzivity a fázický efekt očakávania rovnako ako pri analýze zmien komponentov evokovaných potenciálov). Za významné boli považované hodnoty $p < 0,05$.

5.4 EXPERIMENT 4 – VPLYV TERAPEUTICKEJ MIECHOVEJ STIMULÁCIE (SCS) NA SOMATOSENZORICKÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. TIBIALIS A N. SURALIS U PACIENTOV SO SYNDRÓMOM "FAILED BACK SURGERY"

5.4.1 Pacienti

Deväť pacientov (5 žien a 4 muži, vek 37–58 rokov), liečených miechovou stimuláciou (Medtronic Inc., Minneapolis, USA) kvôli chronickej bolesti ľavej dolnej končatiny pri postdiscektomickom syndróme (FBSS), sa zúčastnilo na dvojdňovom experimente. Experimentálne procedúry boli schválené etickou komisiou Nemocnice Kráľovské Vinohrady a všetci podpísali informovaný súhlas v súlade s Helsinskou deklaráciou (Textová príloha 3–5). V *Tab. 4* a *5* sú uvedené dátumy ich účasti na experimente, relevantné klinické údaje o FBSS a terapii SCS a vizuálne analógové škály chronickej bolesti pred a po liečbe.

Všetci pacienti pociťovali dlhodobú vystreľujúcu alebo pálivú bolesť v oblasti ľavej dolnej končatiny, niektorí aj v oblasti bedier a križov. V priebehu miechovej stimulácie v oblasti dlhohodobej bolesti pociťovali lokalizované parestézie s analgetickým účinkom, ktorý pretrvával niekoľko hodín po vypnutí stimulátora.

Tab. 4 Skúmaný súbor pacientov s FBSS. Doba účasti na Experimente 4, pohlavie, vek, výška, podstúpené chirurgické výkony, postihnuté miechové korene.

Pacient	Dátum účasti na experimente (mesiac/rok)	Pohlavie	Vek [roky]	Výška [cm]	Chirurgický výkon			Postihnutý koreň (vždy vľavo)
					Indikácia	Typ výkonu	Rok	
01	9/2004	muž	50	172	prolaps disku	odstránenie	1991	L4/5
					recidíva	odstránenie	1996	
02	9/2004	muž	39	180	prolaps disku	laminektómia	1999	L3/4
					fibrózne zmeny	deliberácia koreňa	2001	
03	11/2004	žena	39	168	prolaps disku	hemilaminektómia	1995	L5/S1
					radikulopatia L4/5	fixácia L4–S1	1999	
					zápalová komplikácia	revízia fixácie	1999	
04	5/2005	žena	58	162	prolaps disku	odstránenie	1990	L5/S1
					recidíva	odstránenie	1997	
					recidíva	odstránenie	1998	
05	12/2004	muž	51	175	prolaps disku	laminektómia	1997	L4/5
					empyém v jazve	reoperácia	1997	
06	3/2005	žena	37	178	prolaps disku	laminektómia	1995	L5/S1
					recidíva prolapsu	deliberácia koreňa L5	1997	
07	4/2005	žena	52	175	prolaps disku	laminektómia	1998	L5/S1
08	4/2005	muž	49	187	prolaps disku	foraminotómia	1992	L5–S1
09	5/2005	muž	56	178	prolaps diskov	laminektómia	1994	L4–S1
					zápalová komplikácia	revízia	1994	
					prolaps disku	revízia L4/5 a stabilizácia	1996	
					radikulopatia L5	revízia L5 a kovová fixácia	1996	

Tab. 5 Skúmaný súbor pacientov s FBSS 2. časť. Trvanie a lokalita bolesti, údaje o liečbe SCS a farmakologickej analgetickej liečbe, vizuálne analógové škály bolesti.

Pacient	Trvanie bolesti [mesiace]	Bolestivá oblasť	Pozícia SCS elektród (miechový segment)	Dĺžka liečby pomocou SCS [mesiace]	Analgetická liečba pred SCS	Analgetická liečba po SCS	VAS bolesti pred SCS	VAS bolesti po SCS
01	132	ľavá noha a chrbát	Th11	35	opioidy, NSA, antikonvulzíva	tramadol gtt 12,5–25 mg nepravidelne	8–9	3–4
02	48	ľavá noha a chrbát	Th10	18	TCA, opioidy, gabapentín	tramadol 100 mg/deň	8–9	5–6
03	96	ľavá noha a chrbát	Th10	43	dihydrocodein, fluoxetín, gabapentín	gabapentín a tramadol nepravidelne	8	4–5
04	168	ľavá noha a chrbát	Th10	21	opioidy, antikonvulzíva, antidepresíva	dihydrocodein 2x90 mg, nimesulid 100 mg tbl nepravidelne	9	4
05	84	ľavá noha a chrbát	Th9	40	opioidy, NSA, TCA, myorelaxanciá	dihydrocodein a ibuprofen nepravidelne	8–10	2–3
06	108	ľavá noha a chrbát	Th10	12	opioidy, SSRI, benzodiazepíny	benzodiazepíny	8	2–3
07	72	ľavá noha a chrbát	Th10	40	tramadol, fluoxetín	fluoxetín a tramadol nepravidelne	8–10	3
08	132	ľavá noha a chrbát	Th10	20	opioidy, TCA, gabapentín, karbamazepín	tramadol alprazolam	8–9	5–6
09	108	ľavá noha a chrbát	Th10	30	opioidy, TCA	dihydrocodein nepravidelne	8–9	2–3

Skratky nevysvetlené v kapitole Zoznam skratiek: gtt – *guttae*, kvapky, NSA – nesteroidné anti-flogistiká, SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitors*, špecifické inhibitory spätného vychytávania serotonínu, TCA – tricyklické antidepresíva

5.4.2 Stimulačný protokol a subjektívne hodnotenie stimulácie

Stimulácia n. tibialis alebo počas druhého dňa n. suralis bola aplikovaná pri zapnutom (podmienka SCS-ON) alebo vypnutom (podmienka SCS-OFF) miechovom stimulátore. Aby sa eliminoval vplyv habituácie, podmienky sa u väčšiny pacientov striedali v 10 minútových blokoch, medzi ktorými bola krátka pauza na zapnutie alebo vypnutie stimulátora. U dvoch pacientov bola miechová stimulácia nastavená tak, že stimulátor sa striedavo zapínal a vypínal automaticky po cca 2 minútach, bez možnosti ovládania zvonku. Títo pacienti preto signalizovali zapnutie a vypnutie stimulátora slovné, a evokované potenciály n. tibialis resp. n. suralis boli rozdelené do 2 podmienok až pri spracovaní nahrávky EEG.

Obidva nervy boli stimulované miskovými striebornými elektródami pripevnenými na kožu nad ich anatomickým priebehom. Kožný odpor bol znížený pomocou vodivého gélu.

Na úrovni miechy zodpovedali stimulované oblasti dolnej končatiny vždy kaudálnejšiemu segmentu voči implantovaným elektródam miechového stimulátora. Všetci pacienti pociťovali stimuláciu n. tibialis aj n. suralis v oblasti parestézií navodených miechovou stimuláciou.

Lavý n. tibialis bol u ôsmich pacientov stimulovaný za mediálnym členkom, u deviateho vo fossa poplitea kvôli hypestézii v distálnom priebehu. Krátke elektrické impulzy (0,2 ms, obdĺžnikového tvaru) prichádzali počas (blokov) merania v pravidelných intervaloch (0,8–1,2 s) s intenzitou vyvolávajúcou malý záškľb svalov palca na nohe. Dohromady cca 2400 impulzov bolo aplikovaných počas 4 blokov (2 SCS-ON a 2 SCS-OFF, poradie bolo znáhodnené u každého pacienta aj medzi pacientami). Po každom bloku experimentu boli pacienti požiadaní, aby vyznačili intenzitu a nepríjemnosť stimulácie n. tibialis na vizuálnej analógovej škále (0 až 150 mm – žiadny vnem až prah bolesti, zmerané hodnoty boli neskôr prepočítané na percentá).

Lavý n. suralis bol stimulovaný za laterálnym členkom. V 4 blokoch (2 SCS-ON a 2 SCS-OFF, znáhodnené podobne ako pri stimulácii n. tibialis) bolo aplikovaných dohromady približne 400 krátkych elektrických impulzov (0,2 ms, obdĺžnikového tvaru), ktoré prichádzali pravidelne v 5–7 sekundových intervaloch. Intenzita stimulácie mala byť 10% nad prahom bolesti. U piatich pacientov sa však bolestivý vnem nepodarilo dosiahnuť, preto bola u nich nastavená intenzita 10% nad hodnotu, pri ktorej sa zdala stimulácia najsilnejšia. Priemerná stimulačná intenzita bola 19.3 ± 7.6 mA. Po každom bloku experimentu pacienti vyznačili subjektívnu intenzitu a nepríjemnosť pocífovanej stimulácie do pripravených vizuálnych analógových škál, v ktorých začiatok (0 mm) predstavoval nulovú intenzitu, stred (70 mm) prah bolesti, a koniec (140 mm) maximálnu tolerovateľnú bolesť. Po experimente boli vyznačené hodnoty prepočítané na percentá.

5.4.3 Registrácia EEG

Konfigurácia elektród a registračné parametre boli rovnaké ako v Experimente 1. Montáž aj stimulácia prebiehala vždy v dopoludňajších hodinách, medzi 2 dňami Experimentu 4 mali pacienti zabezpečené ubytovanie.

5.4.4 Analýza a štatistické spracovanie dát

Z EEG záznamu boli vyrezané úseky zodpovedajúce jednotlivým impulzom aplikovaným nad n. tibialis a n. suralis. Dĺžka úsekov bola 900 vzoriek (150 prestimulačný interval) pri dátach zo stimulácie n. tibialis a 1224 vzoriek (200 prestimulačný interval) zo stimulácie n. suralis. Po odstránení artefaktov boli úseky rozdelené do skupín podľa podmienok SCS-ON/SCS-OFF a napriemerované, s cieľom získať individuálne a *grand-average* evokované potenciály a ich zdrojové modely.

Krátkolatenčné komponenty SEPov n. tibialis boli analyzované v dátach filtrovaných s hornopriepustným filtrom 20 Hz (6 dB/oktáva). Pred vyhodnotením stredne- a dlholatenčných komponentov n. tibialis a n. suralis boli ich evokované potenciály filtrované s horným priepustom 1 Hz (6 dB/oktáva) a dolným priepustom 40 Hz (12 dB/oktáva). Pri zdrojovej analýze bol použitý program BESA 5.1.4 (Megis

GmbH, Mníchov, Nemecko), postup bol obdobný ako pri predošlých experimentoch (*grand-average* model získaný fitovaním dipólov sekvenčnou stratégiou, individuálna optimalizácia orientácií zdrojových dipólov, vyhladenie dát kľzavým priemerovaním so šírkou okna závislou od šírky komponentu). Efekty miechovej stimulácie na amplitúdy jednotlivých komponentov boli vyhodnotené v programe Statistica 6.0, s použitím párového Studentovho t -testu (podmienky SCS-ON vs. SCS-OFF).

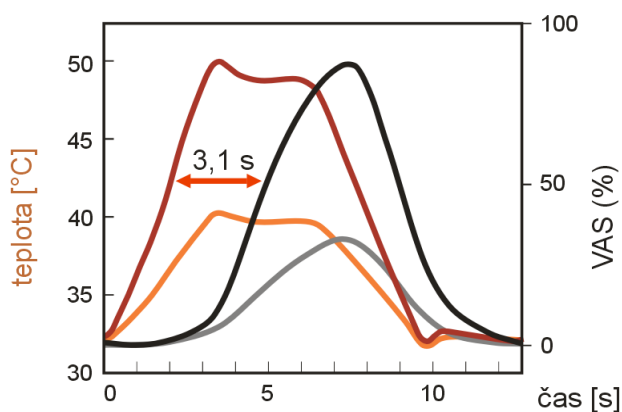
Pomocou Studentovho t -testu boli porovnané aj subjektívne intenzity stimulácie (hodnoty vizuálnych analógových škál). Na posúdenie lineárnych vzťahov medzi subjektívnymi hodnotami a amplitúdami evokovaných potenciálov boli medzi nimi vypočítané a vyhodnotené Pearsonove korelačné koeficienty. Za významné boli vždy považované hodnoty $p < 0,05$.

6 Výsledky

6.1 EXPERIMENT 1 – VPLYV NEBOLESTIVEJ A BOLESTIVEJ TEPELNEJ STIMULÁCIE NA KÔROVÉ SOMATosenzorické EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. MEDIANUS

6.1.1 Subjektívne hodnotenie intenzít stimulácie

Obr. 17 ukazuje *grand-average* priebehy skutočných a subjektívne vnímaných teplôt počas jedného impulzu, ako boli zaznamenané pri osobitnom meraní dynamických vizuálnych škál s 6 dobrovoľníkmi (kapitola 5.1.4).



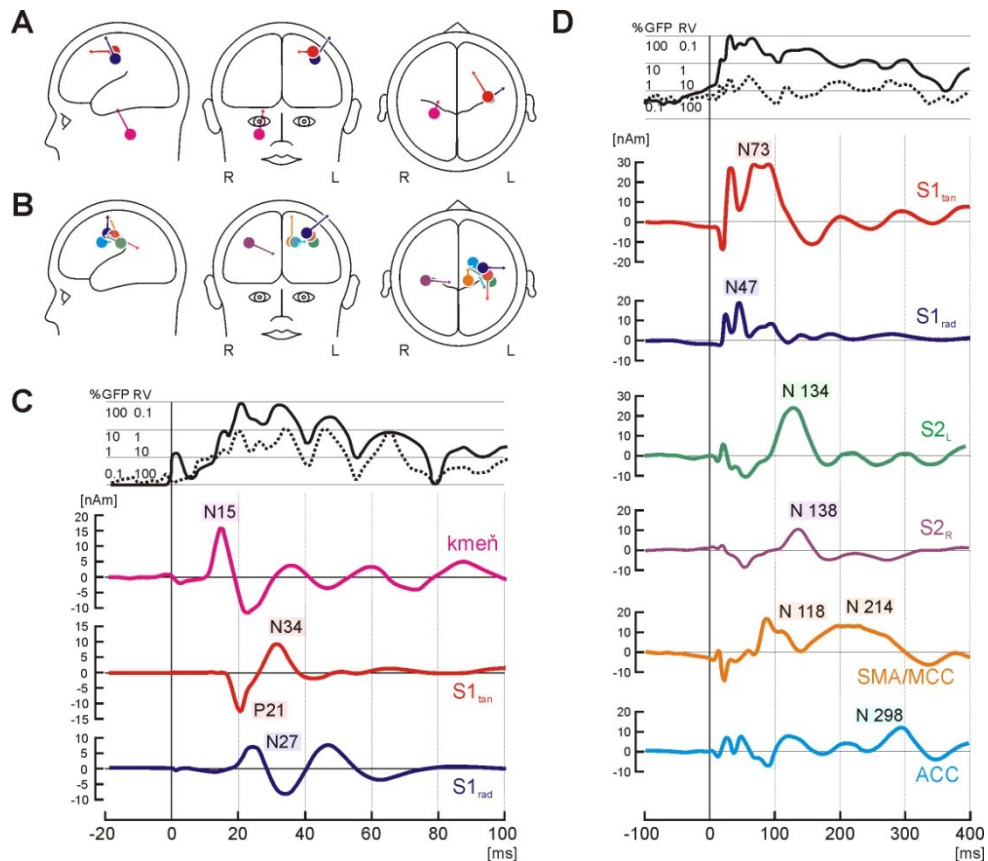
Obr. 17 Priebeh teplôt a dynamických vizuálnych analógových škál v Experimente 1.

Subjektívne hodnoty sú v intervale od 0 do 100% (priemerná minimálna a maximálna intenzita vnemu počas nebolestivej a bolestivej stimulácie, sivá a čierna krivka), reálne hodnoty od bazálnej do priemernej maximálnej teploty pri nebolestivej aj bolestivej stimulácii (oranžová a hnedá krivka). Priemerný latenčný posun medzi reálnym a subjektívne vnímaným nárastom teploty je 3,1 s.

Dynamické vizuálne analógové škály ukázali, že subjektívny pocit začiatku nárastu teploty na termóde je oproti reálnemu posunutý o viac ako 3 sekundy. Takéto výrazné oneskorenie svedčí pre vedenie senzorickej informácie v periférii prevažne pomalými C-vláknami, ako to už bolo načrtnuté na Obr. 11.

6.1.2 Zdrojový model kôrových evokovaných potenciálov

Evokované potenciály od všetkých dobrovoľníkov boli modelované v dvoch frekvenčných pásmach: 1. po filtrácii dát s dolným priepustom 30 Hz bol získaný model pre krátkolatenčné komponenty (Obr. 18A) a 2. po filtrácii v pásme od 1 do 100 Hz pre komponenty v stredných a dlhých latenciách (Obr. 18B).



Obr. 18 Grand-average zdrojové modely SEPov n. medianus v Experimente 1. Pozície dipólov a zdrojové krivky.

V *grand-average* modeli pre krátkolatenčné komponenty (A) je purpurovou farbou vyznačený dipól v kmeni vpravo, červenou tangenciálny a modrou radiálny dipól v ľavej primárnej somatosenzorickej oblasti (S1). V modeli pre neskoršie komponenty (B) je navyše zelenou farbou vyznačený dipól v ľavej sekundárnej somatosenzorickej oblasti (S2_L), fialovou dipól v pravej S2 (S2_R), hnedooranžovou dipól v suplementárnej motorickej oblasti resp. strednej cingulárnej kôre (SMA/MCC) a tyrkysovou farbou dipól v prednej cingulárnej kôre (ACC). Analyzované komponenty sú označené farebnými obdĺžnikmi s údajmi o ich negativite (N) resp. pozitivite (P) a latenciách maxim. Plnými čiernymi krivkami je ukázaný priebeh globálneho výkonu (GFP) nameraných potenciálov a prerušovanými krivkami priebeh reziduálnej variancie (RV) oboch modelov. L – ľavá strana, R – pravá strana.

V analyzovaných počiatkových 70 ms evokovaného potenciálu bolo 96,6% signálu (variance) nameraných dát vysvetlených pomocou troch ekvivalentných prúdových dipólov: 1. v mozgovom kmeni vpravo (ipsilaterálne k podnetu) a 2. a 3. v ľavej (kontralaterálnej k podnetu) primárnej somatosenzorickej oblasti (S1). Kmeňový dipól má radiálnu orientáciu so smerom k ľavej mozgovej hemisfére a hrot potenciálu v 15 ms po podnete. Prvý dipól v S1 je orientovaný tangenciálne k povrchu hemisféry a kolmo

k priebehu sulcus centralis pričom jeho potenciálová krivka má dva hroty: 1. v 21 a 2. v 34 milisekunde ($S1_{\tan}$ P21 a N34). Druhý dipól v S1 je orientovaný radiálne k povrchu hlavy a má skôr charakter oscilácie s 3 vlnami v latenciách 27, 36 a 47 ms ($S1_{\text{rad}}$ N27, P36 a N47). Pozície a orientácie všetkých dipólov približne normalizované do štandardného Talairachovského súradnicového systému programom BESA sú uvedené v Tab. 6. Zdrojové krivky s vyznačenými analyzovanými komponentami sú ukázané na Obr. 18C.

Pred analýzou neskorších komponentov boli evokované potenciály filtrované v pásme od 1 do 100 Hz. Veľkú aktiváciu v oblasti ľavej S1 spoľahlivo vysvetlili 2 dipóly z modelu krátkolatenčných komponentov, ktoré sa však pri modelovaní neskorších lokalizovali hlbšie a mierne viac dopredu. Ďalšie dva dipóly s maximálnou amplitúdou potenciálu okolo 130 ms sa lokalizovali symetricky do sekundárnych somatosenzorických oblastí vľavo a vpravo ($S2_L$ a $S2_R$). Zistenie krátkeho oneskorenia medzi hroty ich hlavných komponentov ($S2_L$ – N134 ms a $S2_R$ – N138 ms) súhlasí s výsledkami predošlých lokalizačných štúdií (Hari et al. 1993, Hoechstetter et al. 2001, Stančák et al. 2002). Piaty dipól, ktorý dostatočne vysvetlil vertexové potenciály v latenciách okolo 200 ms od elektrického podnetu, sa lokalizoval do stredného cingula resp. suplementárnej motorickej oblasti blízko strednej čiary (SMA/MCC). Zároveň sa u všetkých probandov ukázal ako aktívny aj v latenciách okolo 120 ms, kde vysvetlil nezanedbateľnú časť variancie nevysvetlenú dipólmi v S1 a S2. Posledný šiesty dipól, lokalizovaný do prednej cingulárnej resp. prednej časti strednej cingulárnej kôry (pre jednoduchosť označovaný ďalej len ako ACC) vysvetlil mierne asymetrickú frontálnu negativitu a parietálnu potenciálovú pozitivitu v latenciách okolo 300 ms. Získaný model (Obr. 18B) vysvetlil 96,2% variancie v časovom okne 0–350 ms. Označenia, pozície a orientácie jednotlivých dipólov sú uvedené v Tab. 6, zdrojové krivky s vyznačenými analyzovanými komponentami na Obr. 18D.

Tab. 6 Približné Talairachovské súradnice a orientácie zdrojových dipólov *grand-average* modelov kôrových potenciálov n. medianus v Experimente 1.

Zdroj	Súradnice (mm)			Orientácie (jednotkový vektor)		
	x	y	z	x	y	z
krátkolatenčné komponenty (filtre > 30 Hz)						
kmeň	26,7	-26,1	-64	-0,1	0,4	0,9
$S1_{\tan}$	-35,9	-15,6	51,2	0,4	0,9	1
$S1_{\text{rad}}$	-37,4	-15,9	43,2	-0,5	0,3	0,8
komponenty so strednými a dlhými latenciami (filtre 1–100 Hz)						
$S1_{\tan}$	-34	-17,5	41,5	0	-0,8	-0,5
$S1_{\text{rad}}$	-29,3	-7,7	46,6	-0,7	-0,1	0,7
$S2_L$	-38	-25,3	32,9	0,8	0,6	0,1
$S2_R$	37,9	25	33,2	-0,9	0	-0,5
SMA/MCC	-11,8	-24,7	34,6	0	0,3	1
ACC	-17	2,1	35,6	-0,4	-0,9	0

Vysvetlivky: $S1_{\tan}$ a $S1_{\text{rad}}$ – primárna somatosenzorická kôra vľavo radiálny a tangenciálny zdroj; $S2_L$ a $S2_R$ – sekundárna somatosenzorická kôra vľavo a vpravo; MCC – stredná cingulárna kôra; ACC – predná cingulárna kôra.

6.1.3 Modulácia komponentov kmeňa

Amplitúdy kmeňového komponentu N15 sa významne fázicky nemenili v priebehu bolestivého ani nebolestivého tepelného podnetu. Počas blokov s bolestivou stimuláciou však analýza variancie pre opakované merania ukázala ich tonické zvýšenie v porovnaní s nebolestivou stimuláciou ($F(13) = 7,04; p = 0,02$).

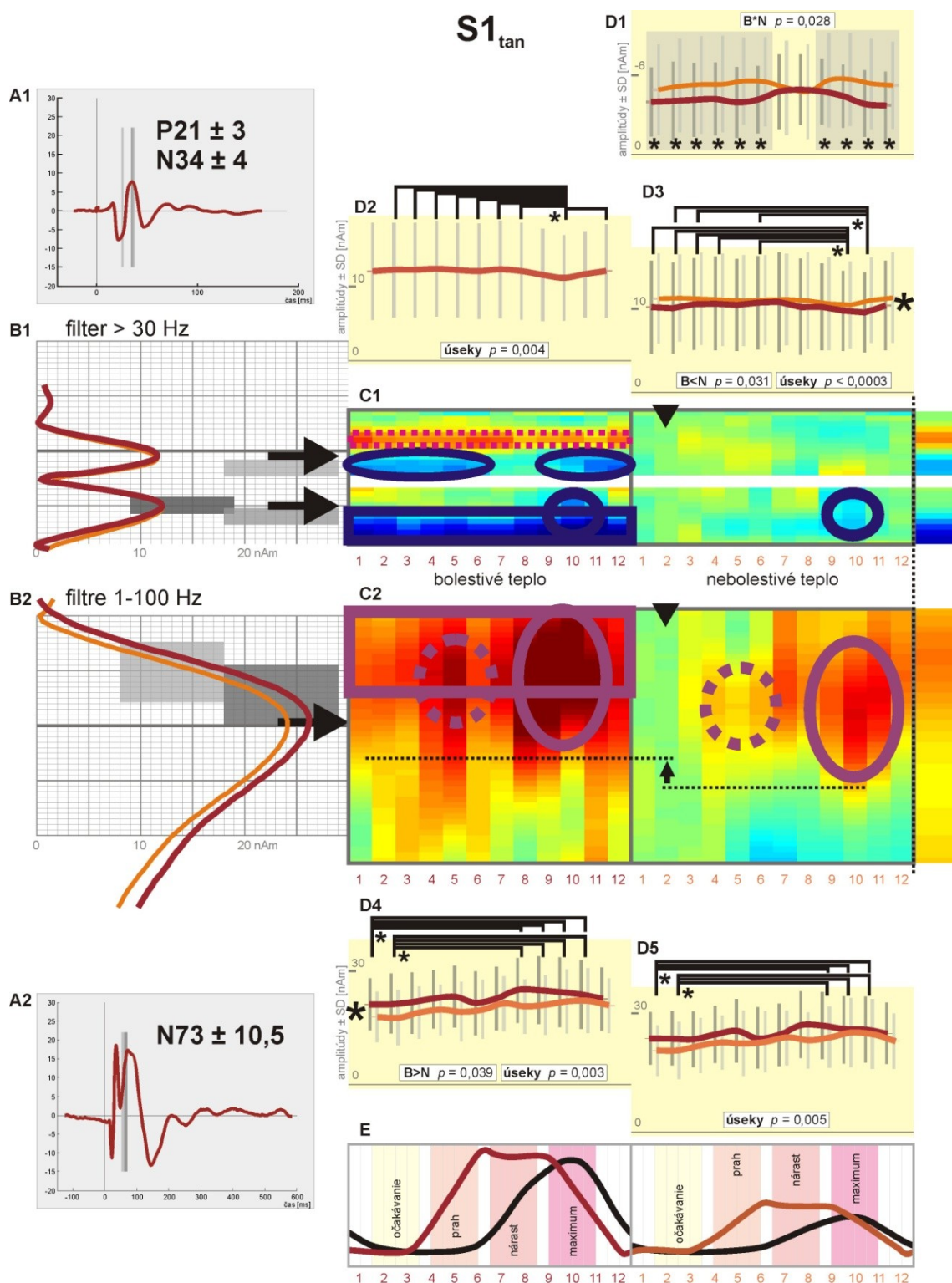
6.1.4 Modulácie kôrových komponentov

Modulácie amplitúd jednotlivých komponentov kôrových zdrojov bolestivým a nebolestivým teplom sú graficky znázornené na *Obr. 19–25*. Farebné mapy v časti C všetkých obrázkov znázorňujú rozdiely priemerných amplitúd v jednotlivých úsekoch tepelných podnetov od amplitúdy v 2. úseku nebolestivého tepelného podnetu, ktorý sa pri štatistickej analýze ukázal ako najmenej modulovaný (v porovnaní so všetkými ostatnými úsekmi). V jeho latencii probandi už nevnímali pôsobenie tepla a pravdepodobne ešte nezačali očakávať nasledujúci tepelný impulz. Na *Obr. 19–25* sú uvedené aj hodnoty vypočítaných štatistických parametrov, kvôli jednoduchosti pri každom efekte iba významné hodnoty p .

6.1.4.1 Modulácie krátkolatenčných komponentov tangenciálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej oblasti ($S1_{tan}$)

U komponentu P21 bol v analýze variancie pre opakované merania zaznamenaný hranične nevýznamný tonický nárast amplitúd vzostupného svahu pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou tepelnou stimuláciou ($p = 0,078$, *Obr. 19C1*). Naopak u amplitúd zostupného svahu tohto komponentu bol vo viacerých úsekoch (predchádzajúcich a nasledujúcich pôsobenie bolestivého tepla) zistený významný pokles (post-hoc Fisherov test ho potvrdil vo všetkých úsekoch s výnimkou 7. a 8., znázornenie vid'. *Obr. 19C1* a *D1*). Keďže amplitúda vrcholu komponentu P21 sa významne nemenila, uvedené zmeny pravdepodobne odrážajú jeho latenčný posun doľava – urýchlenie pri bolestivej resp. spomalenie pri nebolestivej stimulácii.

U komponentu N34 vidieť fázický pokles amplitúd jeho vrcholu v úseku 10 v porovnaní s ostatnými úsekmi (významne v porovnaní s 2–8 a 12, *Obr. 19C1* a *D2*) pri bolestivej aj nebolestivej stimulácii. Úsek 10 zodpovedá maximu subjektívnej vizuálnej analógovej škály, zistený efekt preto môže súvisieť s kognitívnym spracovaním podnetu nezávislým od jeho bolestivosti. Na zostupnom svahu komponentu N34 tento fázický efekt pretráva a pridáva sa k nemu aj pokles amplitúdy v úseku 11. Navyše vidieť aj významný tonický pokles amplitúd pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou stimuláciou (*Obr. 19C1* a *D3*). Tento pokles môže odrážať buď zníženie kôrového vnímania (resp. excitability) pri bolesti, alebo podobný latenčný posun komponentu N34 doľava, aký bol naznačený u komponentu P21.



Obr. 19 Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na krátko- a strednelatenčné komponenty tangenciálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre (S1_{tan}).

Ukázané sú krivky *grand-average* zdrojového evokovaného potenciálu po filtrácii vo frekvenčných pásmach nad 30 Hz (A1) a 1–100 Hz (A2). Priemerné krivky jednotlivých komponentov pri bolestivom (červenohnedá farba) a nebolestivom teple (oranžová farba) po latenčnej korekcii vo frekvenčných pásmach nad 30 Hz a 1–30 Hz sú vyznačené s vertikálnou časovou osou idúcou smerom dolu v grafoch B1 a B2, jeden dielik zodpovedá 1 milisekunde. Priemerné amplitúdy zdrojových potenciálov sú v týchto grafoch vyznačené na horizontálnej osi. Sivé obdĺžniky v grafoch A1, A2, B1 a B2 označujú časti komponentov, u ktorých štatistická analýza ukázala významnú moduláciu amplitúd pri tepelnej stimulácii.

V častiach C1 a C2 sú graficky vyznačené zmeny amplitúd komponentov v závislosti od priebehu (12 a 12 úsekov) bolestivého a nebolestivého tepelného impulzu. Teplé farebné odtiene označujú nárast a modré pokles amplitúd v porovnaní s amplitúdami evokovaných potenciálov v 2. úseku nebolestivého tepelného impulzu. Referenčný 2. úsek je vyznačený čiernym trojuholníkom. Za čiernou prerušovanou čiarou vpravo je širší stĺpec ukazujúci dynamiku rozdielu priemerných amplitúd pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou stimuláciou bez ohľadu na jednotlivé úseky (teplé odtiene označujú vyššie amplitúdy pri bolestivej, chladné pri nebolestivej stimulácii). Významné efekty sú schematicky vyznačené tmavopurpurovými (nárast amplitúd) a tmavomodrými (pokles amplitúd) elipsami a obdĺžnikmi. Plné okraje obdĺžnikov resp. elíps znázorňujú štatisticky významné, prerušované naznačené nevýznamné efekty. Naznačený latenčný posun komponentu N73 je znázornený čiernou prerušovanou čiarou a šípku (urýchlenie pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou tepelnou stimuláciou).

V časti D1 až D5 sú znázornené priemerné amplitúdy komponentov \pm štandardné odchýlky v nAm, zodpovedajúce jednotlivým úsekom bolestivého (červenohnedá) a nebolestivého (oranžová farba) tepelného podnetu. Štatisticky významné efekty úsekov sú zvýraznené pomocou hviezdíčiek. Čierne svorky ukazujú fázické rozdiely nezávislé od bolestivosti tepelnej stimulácie, sivé obdĺžniky rozdiely amplitúd komponentov pri bolestivej vs. nebolestivej stimulácii limitované na daný úsek. Významné hodnoty p pre skúmané efekty získané z analýzy variancie sú uvedené v bielych obdĺžnikoch. Písmená B a N označujú priemerné amplitúdy počas bolestivej a nebolestivej stimulácie bez ohľadu na úseky (bolestivé teplo v porovnaní s nebolestivým spôsobilo tonický pokles amplitúd komponentu N34 a nárast komponentu N73). Rozloženie grafov na ploche obrázka je rovnaké ako rozloženie sivých obdĺžnikov označujúcich modulované úseky komponentov v častiach B1–2.

Časť E ukazuje *grand-average* priebehy teplôt a subjektívnych vizuálnych analógových škál pri bolestivom a nebolestivom teple. Farebné obdĺžniky pod krivkami znázorňujú predpokladané latencie najvýznamnejších dejov spojených s repetitívnou tepelnou stimuláciou s ohľadom na ich kôrové (uvedomované) vnímanie.

Grafy v častiach C1 a C2 sú kvôli prehľadnosti vertikálne zarovnané s časovou osou v grafoch B1 a B2. Grafy v častiach C1, C2 a E sú horizontálne zarovnané na 12 a 12 rôznych časových úsekoch bolestivého a nebolestivého tepelného podnetu. Grafy D1 až D5 znázorňujú amplitúdy pri bolestivom aj nebolestivom teple, sú preto zarovnané podľa úsekov buď bolestivého, alebo nebolestivého tepelného podnetu v grafoch C1, C2 a E.

Slovný rozbor efektov je v texte kapitoly 6.1.4.2.

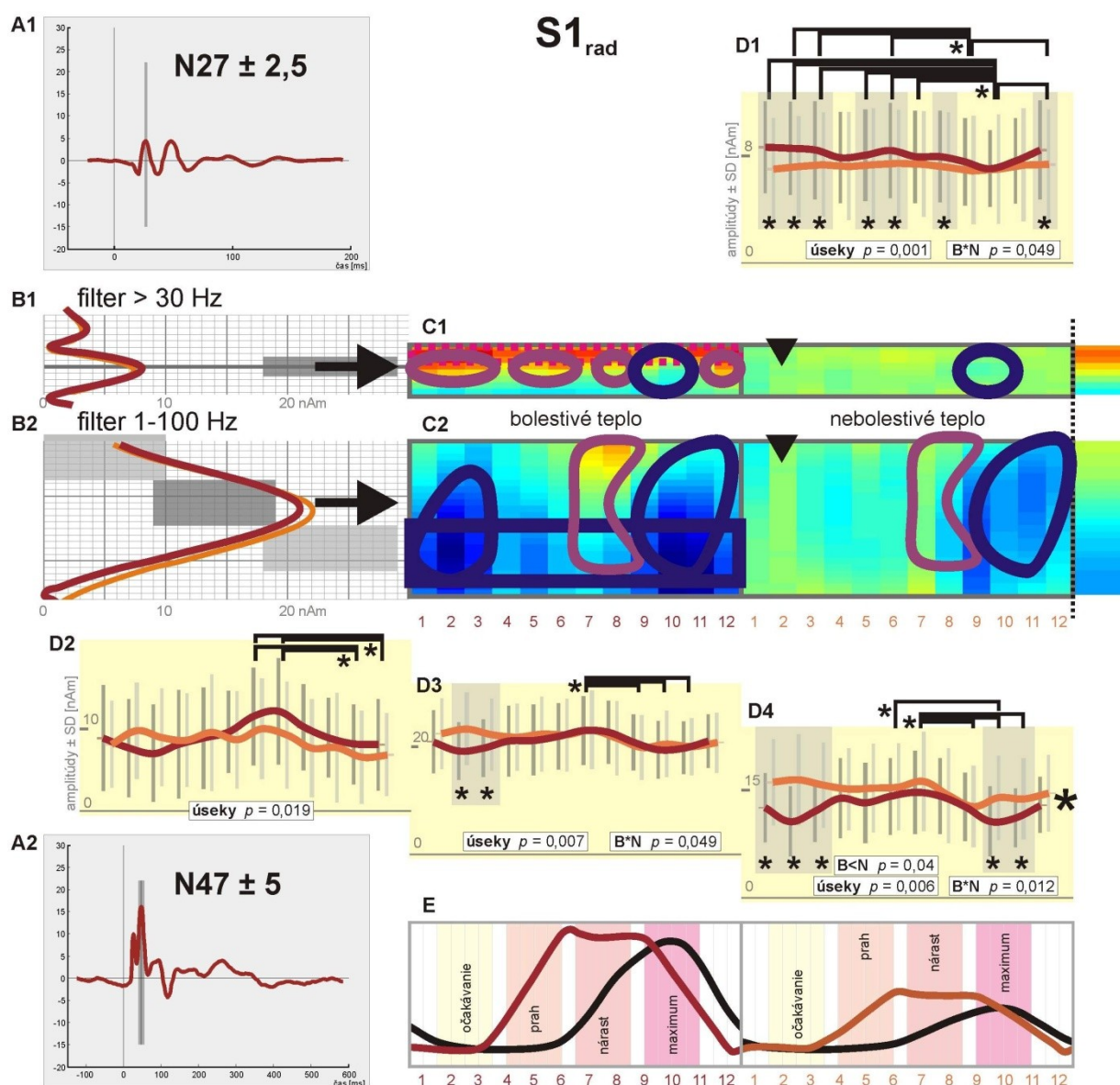
6.1.4.2 Modulácie strednelatenčných komponentov tangenciálneho zdroja v S1

U komponentu N73 sa štatisticky významné ukázali zmeny amplitúd jeho vzostupného svahu. Amplitúda jeho začiatočného úseku bola tonicky zvýšená pri bolestivej tepelnej stimulácii (*Obr. 19C2 a D4*), v neskorších úsekoch už vidieť iba fázické zvýšenie amplitúdy s maximom v úsekoch 8–11 (významne v porovnaní s úsekmi 1 a 2, *Obr. 19C2 a D5*) bez ohľadu na bolestivosť tepelnej stimulácie. Úseky 8–11 latenčne zodpovedajú subjektívnemu vnemu priebehu tepelného impulzu, modulácia komponentu N73 preto môže byť skôr endogénna. Za zmienku stojí nárast amplitúd (hoci nevýznamný) už v úsekoch 4 a 5, kedy do kôry ešte nedorazila aferentácia z C-vláken. Obraz lokálneho maxima na *Obr. 19C2*, zvýrazneného prerušovanou elipsou, preto môže odrážať očakávanie príchodu tepelného podnetu.

Vo farebnom grafe na *Obr. 19C2* vidieť aj náznak latenčného posunu vzostupného svahu doľava (dá sa predpokladať rýchlejšia aktivácia zdroja pri bolestivej resp. pomalšia pri nebolestivej tepelnej stimulácii, významnosť latenčného posunu vzostupného svahu je však vzhľadom k veľkej interindividuálnej variabilite tvaru komponentu len ťažko testovateľná).

6.1.4.3 Modulácie komponentov radiálneho zdroja v S1 ($S1_{rad}$)

Podobne ako u prvého krátkolatenčného komponentu tangenciálneho zdroja, aj na vzostupnom svahu komponentu N27 vidieť hranične nevýznamný nárast amplitúd, ktorý môže svedčiť pre rýchlejšie kôrové spracovanie prvých vstupov hrubých myelinizovaných vlákien v S1 pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou stimuláciou ($p = 0,13$, Obr. 20 C1). Vrchol komponentu sa ukázal byť znížený v úsekoch 9 a 10, (významne v porovnaní s 1, 2, 3, 5, 6, 7 a 12, vid' Obr. 20C1 a D1) nezávisle od bolestivosti tepelnej stimulácie.

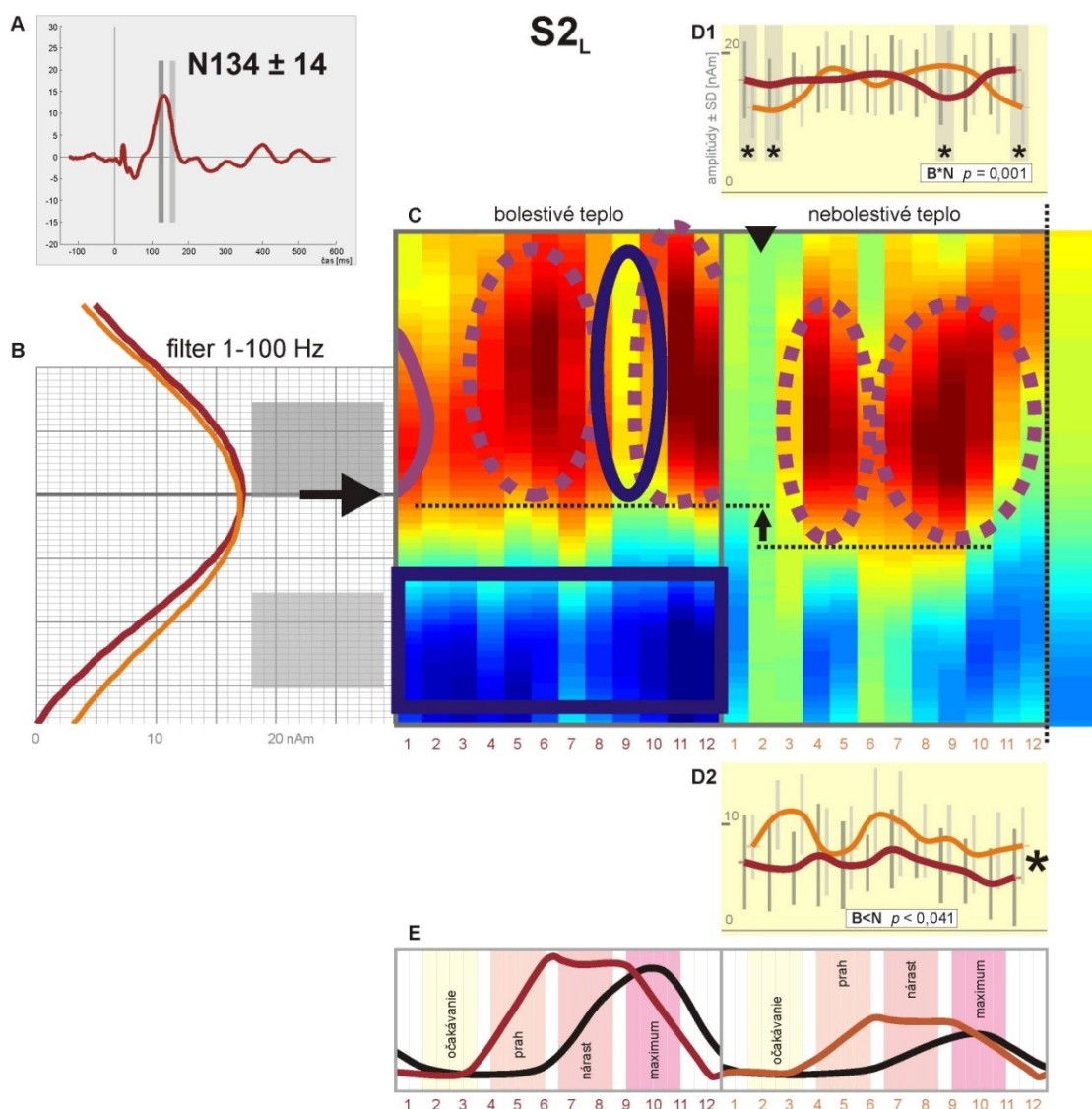


Obr. 20 Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na komponenty radiálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{rad}$).

Obsah a rozmiestnenie jednotlivých častí obrázka sú analogické ako v Obr. 19. Slovný rozbor efektov je v texte kapitoly 6.1.4.3.

Efekt je podobný modulácii komponentu N34 tangenciálneho zdroja v S1 (viď kapitola 6.1.4.1 a Obr. 19C1 a D1). U komponentu N27 radiálneho zdroja však navyše bola zistená významne vyššia amplitúda vo viacerých úsekoch (1, 2, 3, 5, 6 a 8) pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou tepelnou stimuláciou (Obr. 19C1 a D1).

U komponentu N47 vidieť na vzostupnom svahu významné zvýšenie amplitúdy v úsekoch 7 a 8 v porovnaní s úsekmi 11 a 12 nezávisle od modality tepelnej stimulácie (Obr. 20B2 a D2). Vrchol komponentu ukazuje takmer rovnakú moduláciu, navyše však vidieť významný rozdiel v amplitúdach prvých úsekov 1 a 2 pri nebolestivej v porovnaní s bolestivou tepelnou stimuláciou (Obr. 20B2 a D3). Na zostupnom svahu komponentu zostáva podobný efekt úsekov, ku ktorému sa pridalo tonické zníženie amplitúdy pri bolestivej voči nebolestivej tepelnej stimulácii (Obr. 20B2 a D4).



Obr. 21 Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na amplitúdy zdroja v ľavej sekundárnej somatosenzorickej kôre (S2_L).

Obsah a rozmiestnenie jednotlivých častí obrázka sú analogické ako v Obr. 19 a 20. Slovný rozbor efektov je v texte kapitoly 6.1.4.4.

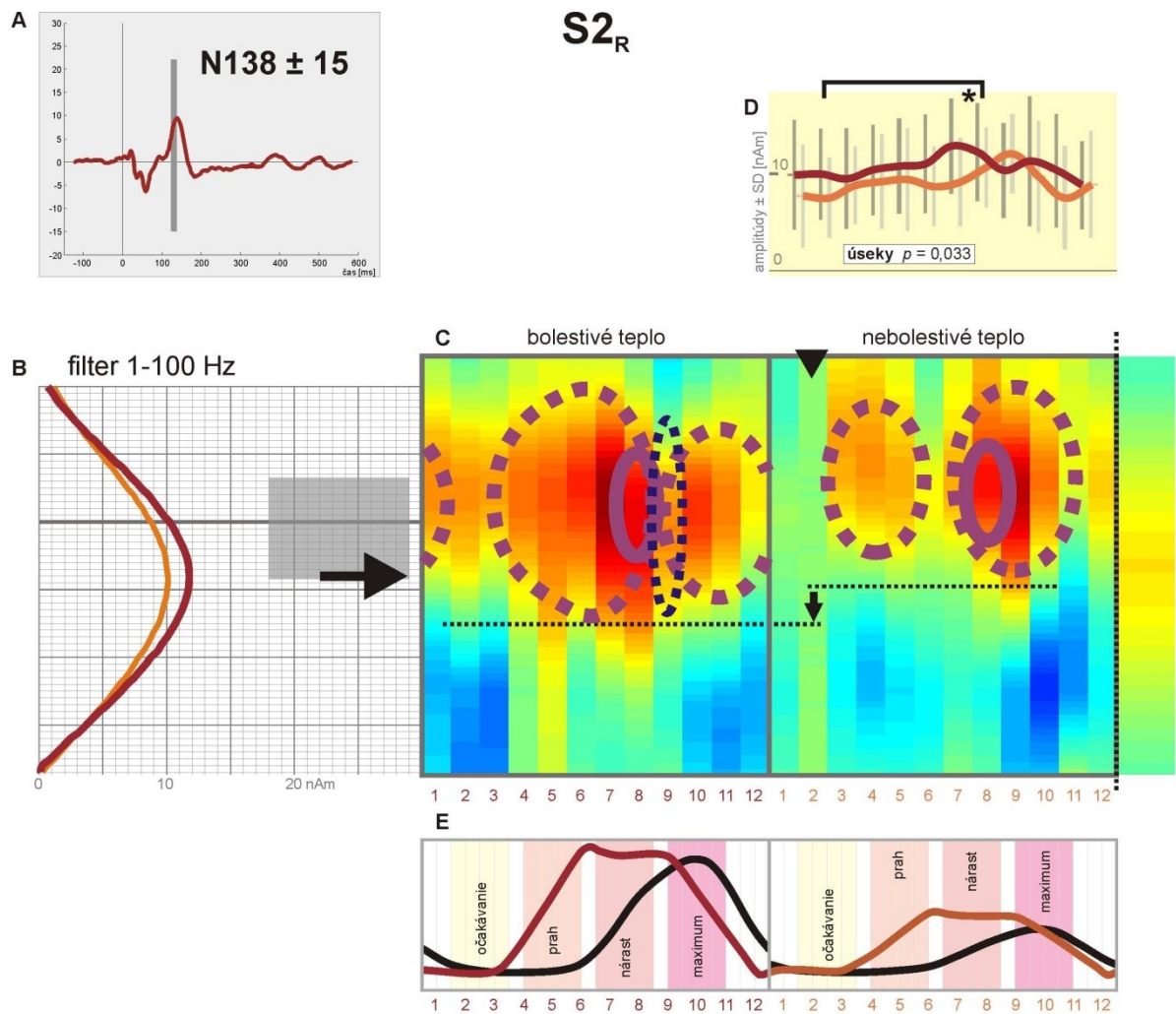
6.1.4.4 Modulácie strednelatenčného komponentu zdroja v ľavej sekundárnej somatosenzorickej oblasti (kontralaterálnej k stimulovanému n. medianus, S2_L)

Významné efekty boli zaznamenané na jeho vzostupnom a zostupnom svahu, pričom na vzostupnom sa amplitúdy pri bolestivej a nebolestivej stimulácii významne líšili v úsekoch 1, 2, 9 a 12 (*Obr. 21C a D1*). Na farebných mapách vidieť naznačené dvojfázové zvýšenie amplitúdy tohto komponentu nezávisle od bolestivosti tepelnej stimulácie podobné ako u strednelatenčného komponentu tangenciálneho zdroja v S1 (*Obr. 19C2*). Pri bolestivej stimulácii sa však druhé maximum nárastu komponentu v S2 javí ako dlhšie trvajúce (možné vysvetlenie rozdielu amplitúd v úsekoch 12, 1 a 2) a navyše v čase predpokladaného začiatku bolestivého vnemu (úsek 9) došlo k významnému poklesu amplitúdy (v porovnaní s nebolestivou tepelnou stimuláciou).

Na zostupnom svahu sa významnosť fázických efektov vytratila a vidieť iba významný tonický pokles amplitúd pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou tepelnou stimuláciou (*Obr. 21C a D2*). Tento pokles pripomína tonické efekty zistené v S1 (viď kapitoly 6.1.4.1 až 6.1.4.3), a podľa latencií efektov na vzostupnom svahu (*Obr. 21C*) aj priemerných kriviek (*Obr. 21B*) môže odrážať latenčný posun komponentu doľava tj. rýchlejšie kôrové spracovanie pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou stimuláciou.

6.1.4.5 Modulácia strednelatenčného komponentu zdroja v pravej sekundárnej somatosenzorickej oblasti (ipsilaterálnej k stimulovanému n. medianus, S2_R)

Farebná mapa na *Obr. 22C* ukazuje naznačené rovnaké fázické efekty na vzostupnom svahu tohto komponentu ako na vzostupnom svahu komponentu ľavej S2, štatisticky významný sa však ukázal len fázický nárast amplitúd v úseku 8 voči úseku 2 (*Obr. 22D*) nezávislý od bolestivosti tepelnej stimulácie. Tonický pokles amplitúd zostupného svahu u komponentu pravej S2 chýba, a pravdepodobne preto sa na *Obr. 22C* jeho latenčný posun javí opačný v porovnaní s posunom komponentu ľavej S2.



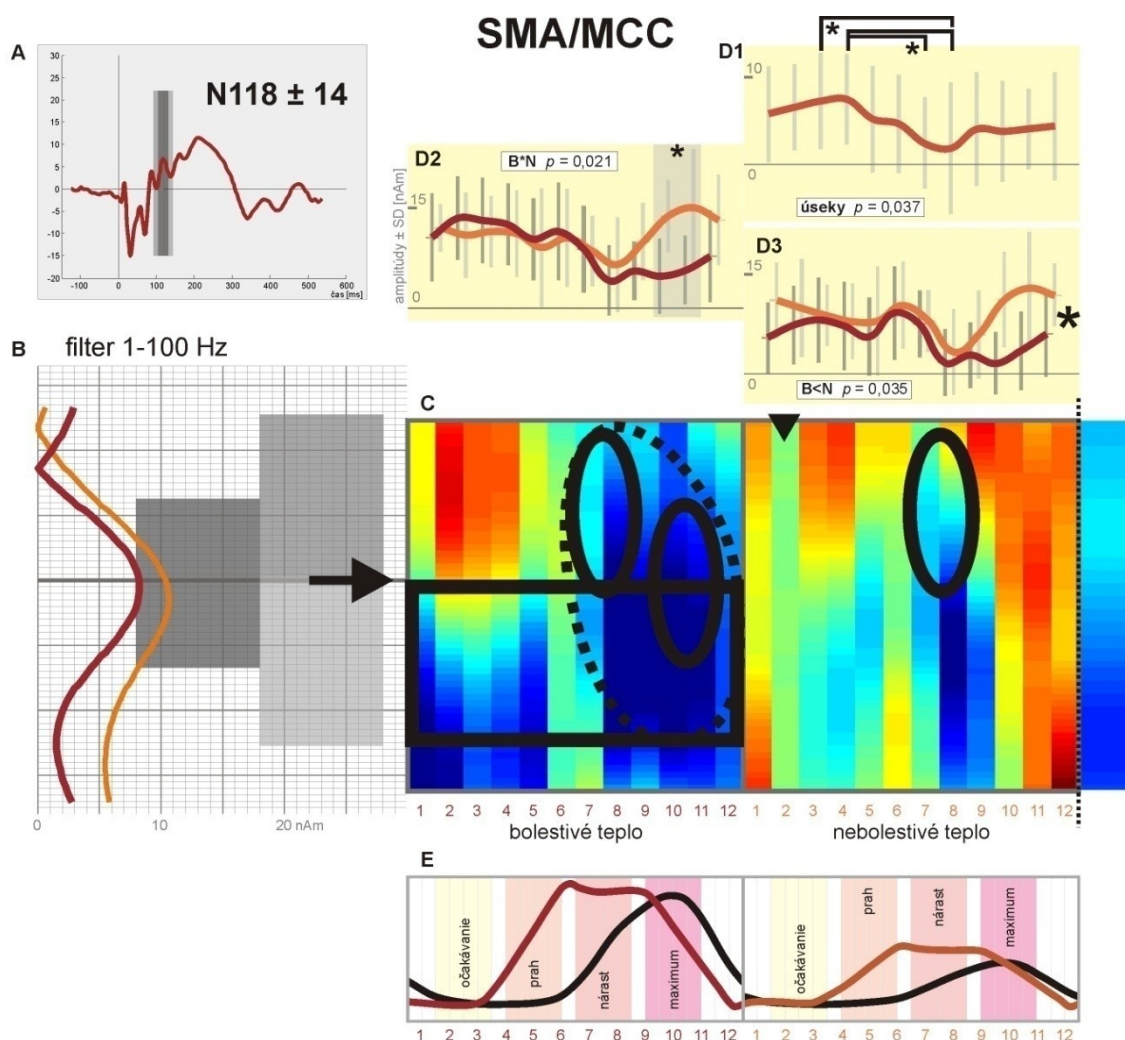
Obr. 22 Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na amplitúdy zdroja v pravej sekundárnej somatosenzorickej kôre ($S2_R$).

Obsah a rozmiestnenie jednotlivých častí obrázka sú analogické ako v *Obr. 19–21*. Slovný rozbor efektov je v texte kapitoly 6.1.4.5.

6.1.4.6 Modulácie komponentov zdroja v suplementárnej motorickej resp. v strednej cingulárnej kôre (SMA/MCC)

V latencii okolo 120 ms od elektrického podnetu bol u každého probanda zistený malý negatívny vrchol dipolárneho zdroja smerujúceho radiálne zo suplementárnej motorickej oblasti (resp. cingulárnych motorických oblastí) smerom k lebke a elektródam okolo vertexu. U tohto strednelatenčného komponentu boli fázicky modulované amplitúdy vzostupného svahu bez ohľadu na bolestivosť tepelnej stimulácie, pričom významné rozdiely sa ukázali v úseku 4 v porovnaní s úsekom 7 a v úsekoch 3 a 4 v porovnaní s úsekom 8 (*Obr. 23D1*). Jeho vrchol mal pri pôsobení nebolestivého tepla významne vyššie amplitúdy ako pri bolestivom teple v úsekoch 10 a 11 (*Obr. 23D2*), a na zostupnom svahu uňho vidieť tonický pokles amplitúd pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou tepelnou stimuláciou (*Obr. 23D3*).

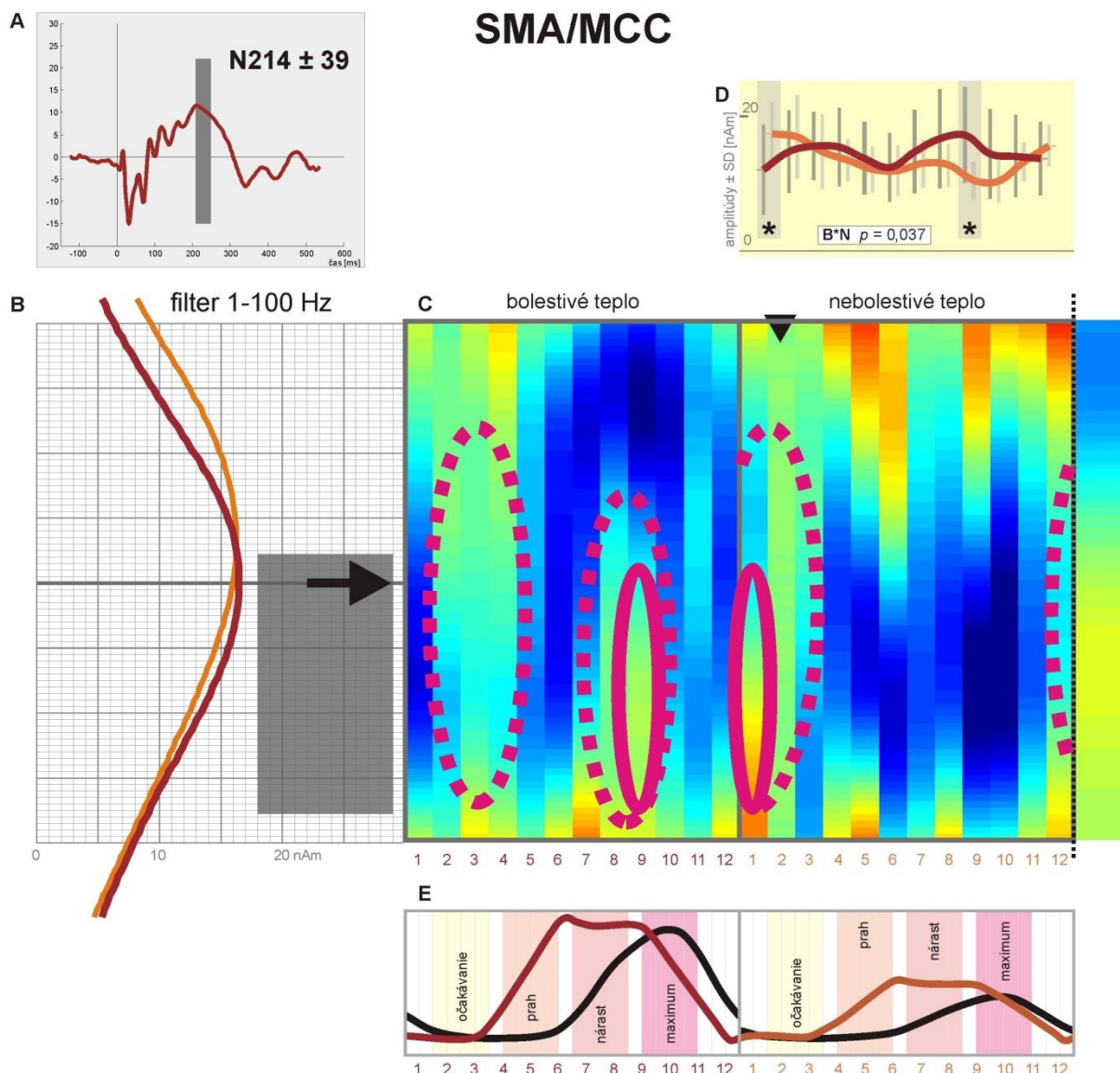
Na základe farebnej mapy na *Obr. 23C* sa dá predpokladať fázický pokles amplitúd tohoto komponentu výraznejší a dlhšie trvajúci pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou tepelnou stimuláciou. Takýto graficky dobre vyznačený efekt sa však pomocou analýzy variancie nedá jednoducho otestovať (v *Obr. 23C* je znázornený modrou elipsou s prerušovaným okrajom).



Obr. 23 Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na amplitúdy strednelatenčného komponentu zdroja v suplementárnej motorickej resp. cingulárnej kôre (SMA/MCC).

Obsah a rozmiestnenie jednotlivých častí obrázka sú analogické ako v *Obr. 19–22*. Slovný rozbor efektov je v texte kapitoly 6.1.4.6. Keďže u vyznačených významných efektov nie je úplne jasné, či pokles amplitúd komponentu znamená aj pokles aktivity kôrového zdroja (bližšie viď kapitoly 7.1 a 7.5, majú elipsy v časti C namiesto modrej čiernu farbu).

Dlholatenčný komponent N214, podľa skalpovej topografie jednoznačnejšie lokalizovaný do strednej cingulárnej kôry ako komponent N118 bol významne modulovaný na zostupnom svahu. Tu mal významne vyššie amplitúdy pri bolestivej tepelnej stimulácii v úseku 9 v porovnaní s nebolestivou stimuláciou a naopak vyššie amplitúdy pri nebolestivej stimulácii v úseku 1 v porovnaní s bolestivou stimuláciou (*Obr. 24C a D*).



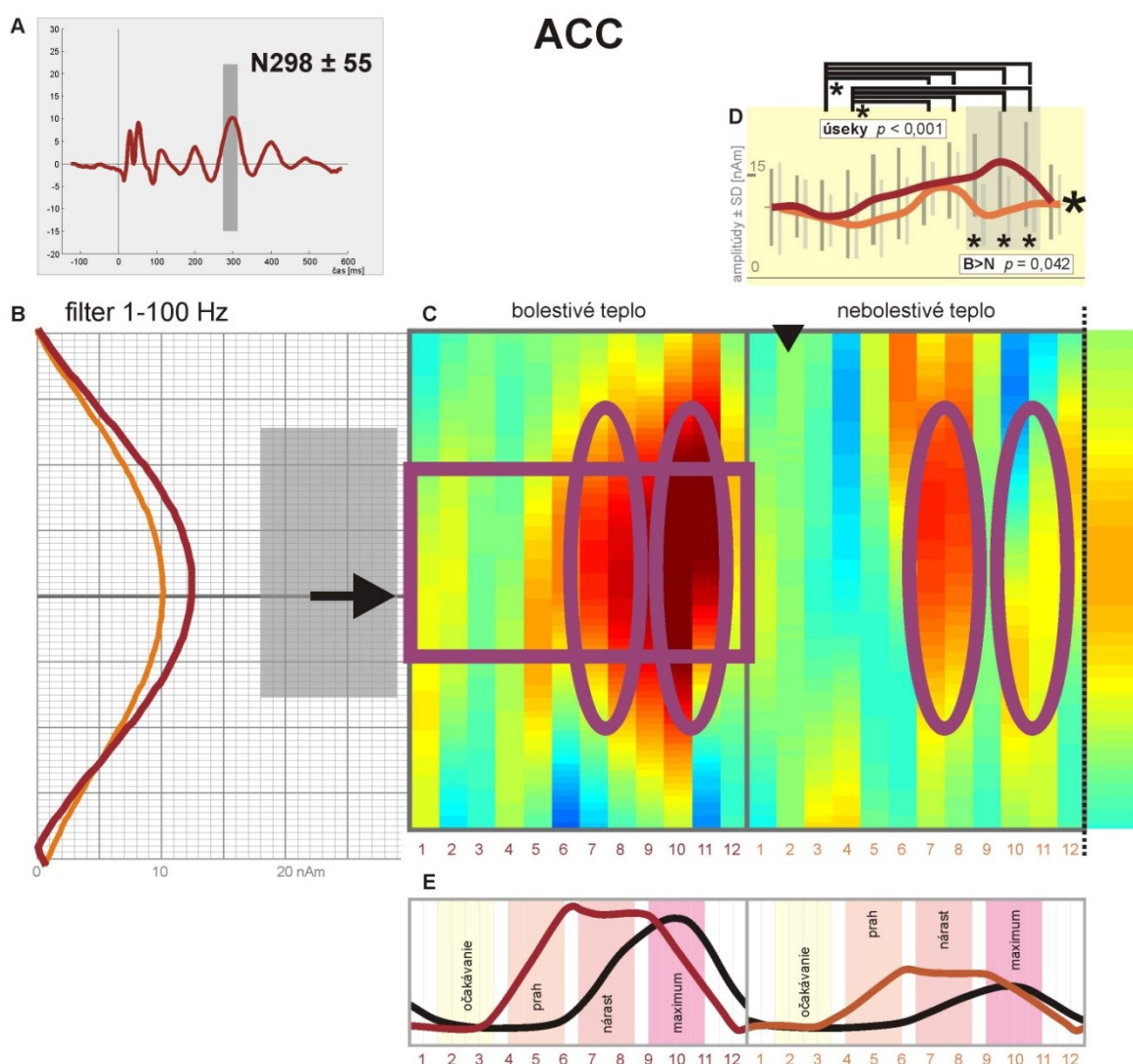
Obr. 24 Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na amplitúdy dlholatenčného komponentu zdroja v suplementárnej motorickej resp. cingulárnej kôre (SMA/MCC).

Obsah a rozmiestnenie jednotlivých častí obrázka sú analogické ako v Obr. 19–23. Slovný rozbor efektov je v texte kapitoly 6.1.4.6.

Na základe grafov a kriviek sa u tohto komponentu dá predpokladať anticipačná augmentácia v úsekoch 2, 3 a pri nebolestivej stimulácii aj 1 pred príchodom tepelného podnetu bez ohľadu na bolestivosť a v úseku 9 navyše zvýšenie amplitúdy aj tesne pred maximálnym (len) bolestivým vnemom.

6.1.4.7 Modulácie dlhotatenného komponentu zdroja v prednej cingulárnej kôre (ACC)

Posledný zistený komponent bol fázicky aj tonicky modulovaný na vzostupnom svahu v latenciách tesne pred vrcholom. Tonicky mal významne zvýšené amplitúdy pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou tepelnou stimuláciou a fázicky v úsekoch 7, 8, 10 a 11 v porovnaní s úsekmi 3 a 4 (Obr. 25C a D). Z grafického znázornenia aj post-hoc štatistickej analýzy vyplýva, že najvýraznejšie rozdiely medzi bolestivou a nebolestivou stimuláciou boli v úsekoch 9, 10 a 11 ($p = 0,014$; $0,0006$ a $0,03$) tj. v čase okolo subjektívneho maxima bolesti.



Obr. 25 Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na amplitúdy zdroja v prednej cingulárnej kôre (ACC).

Obsah a rozmiestnenie jednotlivých častí obrázka sú analogické ako v Obr. 19–23. Slovný rozbor zistených efektov je v texte kapitoly 6.1.4.7 (nad obrázkom).

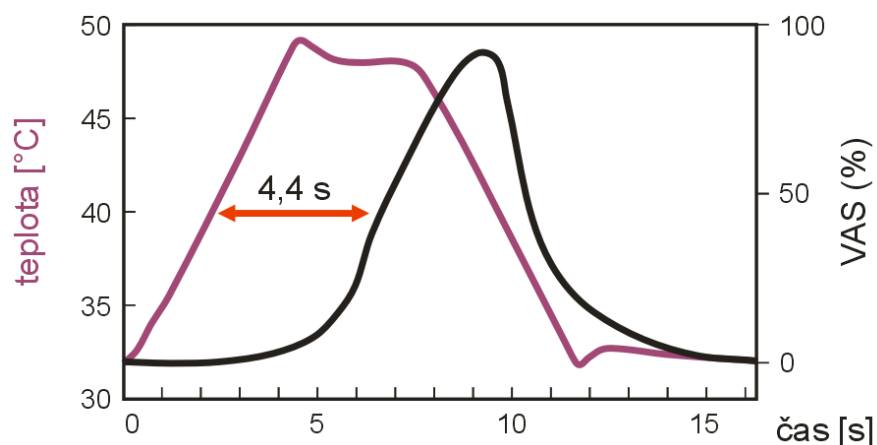
Všetky zistené efekty budú stručne zhrnuté v kapitole 7.5 spolu s porovnateľnými výsledkami Experimentov 2–4 a špecifickejšim zhodnotením v ich kontexte.

6.2 EXPERIMENT 2 – VPLYV BOLESTIVEJ TEPELNEJ STIMULÁCIE IPSI- A KONTRALATERÁLNEJ DOLNEJ KONČATINY NA KÔROVÉ SOMATOSENZORICKÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. TIBIALIS

6.2.1 Subjektívne hodnotenie intenzít stimulácie

Subjektívne intenzity elektrickej stimulácie pravého n. tibialis pri súčasnej tepelnej stimulácii sa u dobrovoľníkov významne nelíšili, či bola tepelná bolesť aplikovaná na pravé alebo ľavé lýtko ($p > 0,05$). Podobne sa stranovo nelíšilo subjektívne hodnotenie intenzity vlastnej tepelnej bolestivej stimulácie, ktorá bola hodnotená ako stredne bolestivá ($2,65 \pm 0,99$ na 5 bodovej škále).

Dynamicke vizuálne analógové škály získané od 6 dobrovoľníkov (Obr. 26) ukázali ešte väčší latenčný posun medzi začiatkom nárastu teploty na termóde a jeho subjektívnym korelátom ako v Experimente 1 (Obr. 17).



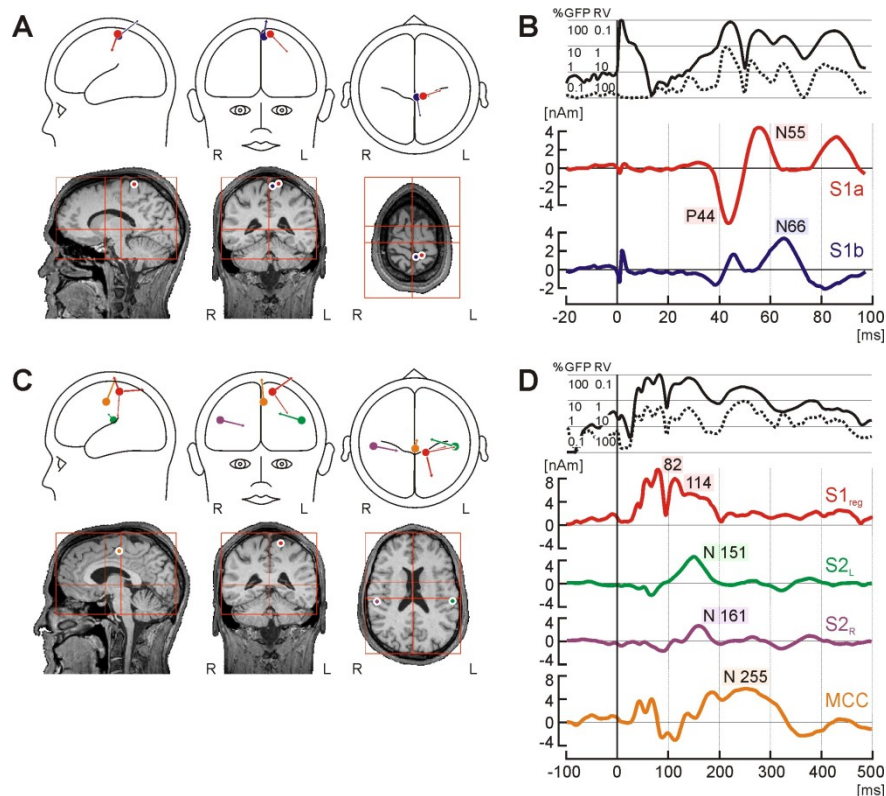
Obr. 26 Priebeh teplôt a dynamických vizuálnych analógových škál v Experimente 1.

Subjektívne hodnoty sú v intervale od 0 do 100% (priemerná minimálna a maximálna intenzita vnemu počas bloku, fialová krivka), reálne hodnoty od bazálnej do priemernej maximálnej teploty (čierna krivka). Keďže priebehy teploty ani subjektívnych škál pri bolestivej stimulácii pravej vs. ľavej nohy sa medzi sebou významne nelíšili, sú ukázané priemerné priebehy z oboch stimulácií. Zistený priemerný latenčný posun medzi reálnym a subjektívne vnímaným nárastom teploty je 4,4 s.

Dobrovoľníci dokonca cítili najsilnejšiu bolesť až keď reálna teplota klesla pod prah vysokoprahových A δ -nociceptorov (Treede et al. 1998) čo len dosvedčuje, že pri Experimente 1 aj 2 bola tepelná bolesť vedená prevažne pomalými C-vláknami.

6.2.2 Zdrojový model kôrových evokovaných potenciálov

Podobne ako v Experimente 1 boli pomocou sekvenčnej stratégie (Scherg a Von Cramon 1986; Scherg a Berg 1996) vytvorené dva modely: 1. pre krátkolatenčné komponenty a 2. pre komponenty v neskorších latenciách. Komponenty s krátkou latenciou boli získané po filtrácii evokovaných potenciálov s dolným priepustom 20 Hz. V analyzovaných prvých 80 ms evokovaného potenciálu bolo 90,3% variácie *grand-average* dát vysvetlených pomocou dvoch ekvivalentných prúdových dipólov uložených v ľavej (kontralaterálnej k podnetu) S1. Prvý šikmý (S1_a) je orientovaný rovnobežne s priebehom sulcus centralis a má dva komponenty s hrotmi v 44 a 55 milisekunde od podnetu (P44 a N55). Druhý tangenciálny (S1_b) mieri dozadu a jeho komponent má hrot v 66 milisekunde (N66). Pozície a orientácie oboch dipólov sú ukázané v Tab. 7 a na schémach a MR rezoch mozgu na Obr. 27A. Zdrojové krivky sú ukázané na Obr. 27B.



Obr. 27 *Grand-average* zdrojové modely SEPov n. tibialis v Experimente 2. Pozície dipólov a zdrojové krivky.

V *grand-average* modeli pre krátkolatenčné komponenty (A) sú červenou a modrou farbou vyznačené 2 dipolárne zdroje v ľavej primárnej somatosenzorickej oblasti (S1_a a S1_b). V modeli pre neskoršie komponenty (B) je regionálny zdroj v S1 (S1_{reg}) vyznačený iba červenou farbou. Navyše je zelenou farbou vyznačený dipól v ľavej S2 (S2_L), fialovou dipól v pravej S2 (S2_R) a hnedooranžovou dipól v strednej cingulárnej kôre (MCC). V časti C sú pri zdrojových krivkách analyzované komponenty označené farebnými obdĺžnikmi s údajmi o negativite (N) resp. pozitivite (P) a latenciách ich maxim. Plnými čiernymi krivkami je ukázaný priebeh globálneho výkonu (GFP) nameraných potenciálov a prerušovanými krivkami priebeh reziduálnej variácie (RV) obidvoch modelov. Pre názornosť sú zdroje lokalizované aj do reprezentatívnych rezov magnetickej rezonancie jedného z probandov. L – ľavá strana, R – pravá strana.

Pred analýzou neskorších komponentov boli evokované potenciály filtrované v pásme od 1 do 40 Hz. Veľká a komplikovaná aktivácia v ľavej S1 bola modelovaná pomocou jedného regionálneho zdroja s dvomi hlavnými komponentami (82 a 114 ms). Ďalšie dva dipóly sa lokalizovali symetricky do sekundárnych somatosenzorických oblastí (S2_L a S2_R). Zistenie 10 ms oneskorenia medzi hrotmi ich hlavných komponentov (S2_L – N151 a S2_R – N161) súhlasí s výsledkami predošlých lokalizačných štúdií (Hari et al. 1993, Hoechstetter et al. 2001, Stančák et al. 2002). Posledný (štvrtý) dipól sa lokalizoval do stredného cingula, s hrotom komponentu EP v 255 ms. Získaný model (Obr. 27C a D) vysvetlil 96,2% variancie v časovom okne 20–400 ms. Pozície a orientácie dipólov sú ukázané v Tab. 7.

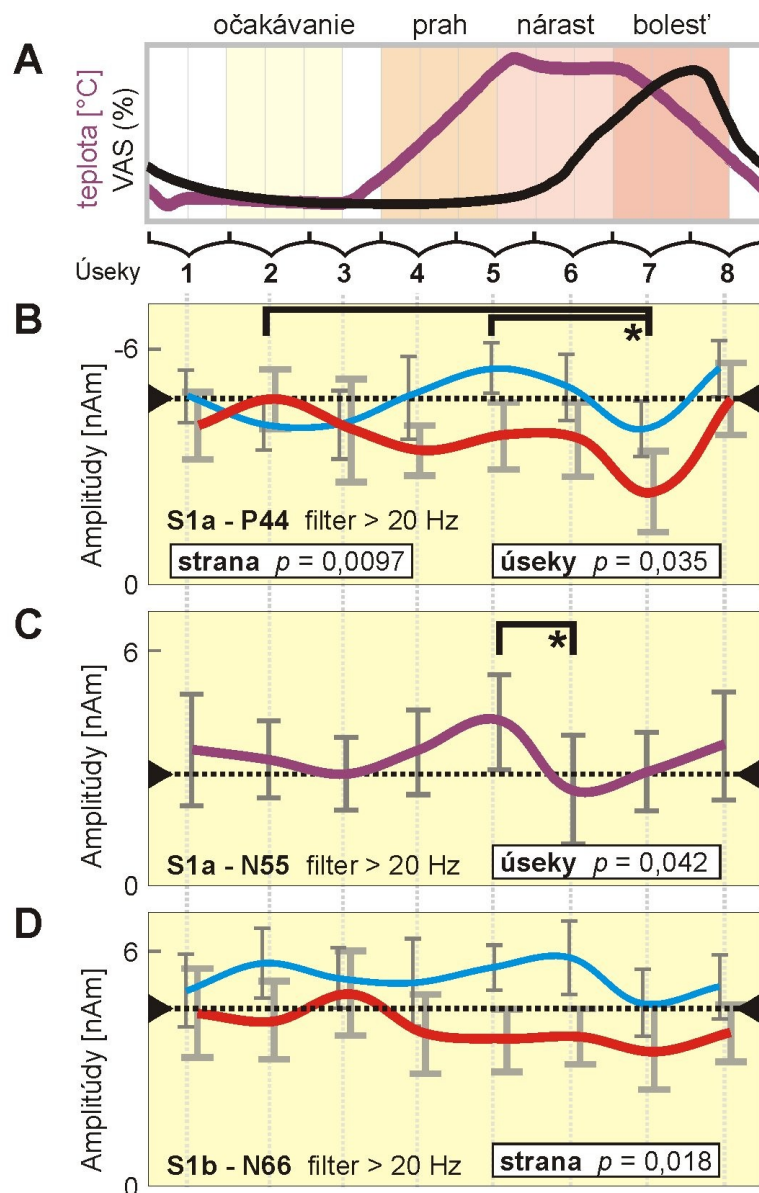
Tab. 7 Približné Talairachovské súradnice a orientácie zdrojových dipólov *grand-average* modelov kôrových potenciálov n. tibialis v Experimente 2.

Zdroj	Súradnice (mm)			Orientácie (jednotkový vektor)		
	x	y	z	x	y	z
krátkolatenčné komponenty (filtre > 20 Hz)						
S1 _a	-11.6	-35.6	64	-0.6	0.4	-0.7
S1 _b	-3.7	-36.8	61.1	-0.1	-0.9	0.5
komponenty so strednými a dlhými latenciami (filtre 1–100 Hz)						
S1 _{reg}	-13.9	-38.7	58.8	-0.5	0.2	-0.9
S2 _L	-50.7	-24.1	22.1	0.9	0.3	0.3
S2 _R	50.7	-24.1	22.1	-1	-0.2	-0.2
MCC	-3.1	15.7	48.2	-0.1	-0.5	0.9

Vysvetlivky: S1_a, S1_b a S1_{reg} – dipolárne zdroje krátkolatenčných (a, b) a regionálny zdroj strednelatenčných komponentov v ľavej primárnej somatosenzorickej kôre; S2_L a S2_R – sekundárna somatosenzorická kôra vľavo a vpravo; MCC – stredná cingulárna kôra; U regionálneho zdroja v S1 sú uvedené orientácie dominantného komponentu.

6.2.3 Komponenty s krátkou latenciou

Obr. 28B–D ukazuje amplitúdy EP komponentov dipolárnych zdrojov S1a a S1b počas tepelnej bolestivej stimulácie. Spolu s týmito hodnotami sú vyznačené aj amplitúdy dipólov počas kontrolných periód. V prípade že sa amplitúdy počas kontrolných periód pred aplikáciou tepelnej bolesti štatisticky nelíšili od amplitúd po aplikácii tepelnej bolesti, je znázornený priemer počas všetkých kontrolných periód.



Obr. 28 Efekty tepelnej bolesti a strany jej pôsobenia na krátkolatenčné kôrové evokované potenciály n. tibialis.

Priebehy teploty a VAS sú vyznačené v časti A (fialová a čierna čiara). V pozadí kriviek sú obdĺžnikmi s rôznymi farebnými odtieňmi rovnako ako v Obr. 19–25E vyznačené latencie predpokladaných hlavných procesov s ohľadom na kôrové spracovanie repetitívnej tepelnej stimulácie.

Časti B-D ukazujú zmeny amplitúd krátkolatenčných komponentov tangenciálneho ($S1_{tan}$) a radiálneho ($S1_{rad}$) zdroja v primárnej somatosenzorickej oblasti. Priemerné hodnoty v 8 časových úsekoch tepelného podnetu sú znázornené modrou a červenou (pri tepelnej stimulácii ľavej a pravej nohy, časti B a D), resp. fialovou farbou (priemerné hodnoty pri tepelnej stimulácii pravej aj ľavej nohy, časť C). Štandardné odchýlky sú vyznačené sivými úsečkami, hlavné efekty bielymi obdĺžnikmi s vyznačením hodnôt korigovaného p . Pri významnom efekte úsekov sú významne sa líšiacie amplitúdy komponentov znázornené svorkami s hviezdičkou (časti B a C). Priemerné amplitúdy komponentov pri kludovej stimulácii sú vyznačené trojuholníkmi a prerušovanými čiarami. Latencie úsekov zodpovedajú časovému priebehu vyznačenému na Obr. 26.

U zdroja S1a a komponentu P44 sa v dvojrozmernej analýze pre opakované merania ukázal významný efekt úsekov tepelného podnetu ($F(7,63) = 2,75$; $p = 0,035$; $\varepsilon = 0,65$, *Obr. 28B*) kvôli poklesu amplitúdy v úseku 4 v porovnaní s úsekmi 2 a 5 (úsek 4 zodpovedá začiatku poklesu teploty z bolestivej intenzity ku kľudovej hodnote). V tejto súvislosti je vhodné poukázať na časovú zhodu úseku 4 s maximom subjektívnej bolesti.

Navyše sa u tohto komponentu ukázal významný efekt strany – jeho amplitúda bola pri bolestivej stimulácii pravej dolnej končatiny významne znížená v porovnaní s bolestivou stimuláciou na ľavej strane ($F(1,9) = 10,7$; $p = 0,01$, *Obr. 28B*).

Porovnanie s amplitúdou v kontrolných periódach pomocou Studentovho *t*-testu ukázalo významný (tonický) pokles amplitúdy tohto komponentu pri pravostrannej bolestivej stimulácii aj v porovnaní s kľudovou hodnotou ($t(9) = 2,33$; $p = 0,44$).

Amplitúda komponentu N55 (zdroj S1a) sa významne menila počas priebehu tepelného pulzu na každej stimulovanej končatine rovnako (efekt úsekov: $F(7,63) = 2,64$; $p = 0,041$; $\varepsilon = 0,65$, *Obr. 28C*). Významný sa ukázal rozdiel amplitúd v úseku 2 (koniec nárastu teploty a začiatok bolestivého plateau) v porovnaní s úsekom 3 (koniec bolestivého plateau). V porovnaní s kontrolnou stimuláciou, v úseku 3 pri bolestivej stimulácii mal tento komponent vyššiu amplitúdu ($t(9) = 2,6$; $p = 0,029$).

Amplitúda komponentu N66 (zdroj S1b) bola významne vyššia pri tepelnej stimulácii ľavej dolnej končatiny v porovnaní s pravostrannou bolestivou stimuláciou (efekt strany: $F(1,9) = 8,40$; $p = 0,02$, *Obr. 28D*). V porovnaní s amplitúdami pri kontrolnej stimulácii sa u tohto zdroja nepreukázal žiadny významný efekt ($p > 0,05$).

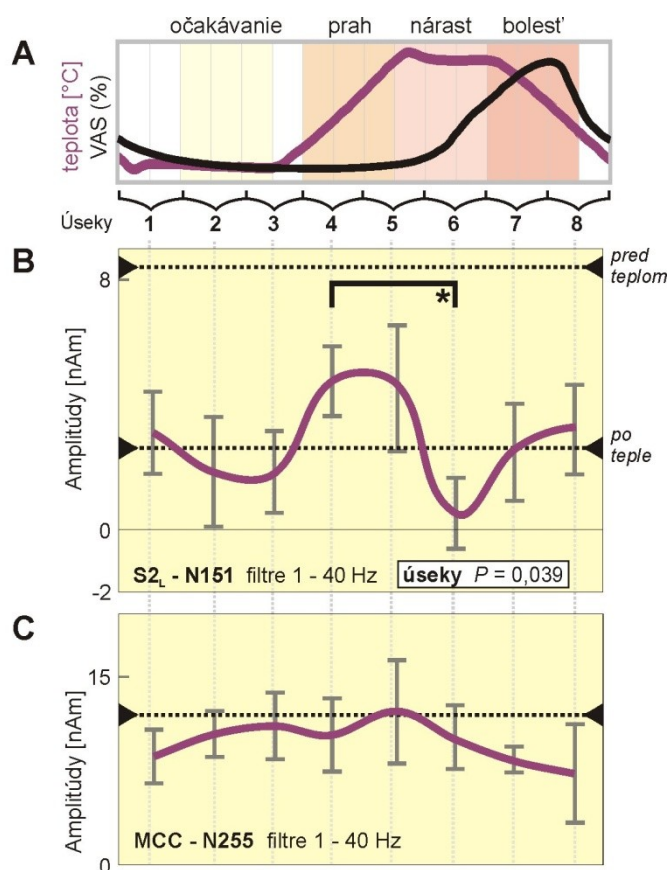
6.2.4 Komponenty so strednou a dlhou latenciou

Obr. 29B ukazuje zmeny amplitúd komponentu N151 zdroja S2_L. Najväčšie zmeny amplitúd počas bolestivej stimulácie boli zistené nie na jeho vrchole, ale na zostupnom svahu cca 15 ms za vrcholom.

Hodnoty boli významne väčšie v úsekoch 1 a 2 (nárast teploty a začiatok bolestivého plateau) v porovnaní s úsekom 3 (koniec bolestivého plateau) (efekt úsekov: $F(7,63) = 3,37$; $p = 0,039$; $\varepsilon = 0,38$).

Amplitúdy komponentov N151 (S2_L) aj N161 (S2_R) boli nižšie počas bolestivej stimulácie ako počas kontrolných periód ktoré tepelnú bolestivú stimuláciu predchádzali (S2_L: $t(9) = 3,83$; $p = 0,004$; S2_R: $t(9) = 2,38$; $p = 0,041$, na *Obr. 29B* sú znázornené hodnoty amplitúd v kontrolných periódach pred a po bolestivej tepelnej stimulácii pre zdroj S2_L).

Amplitúdy strednelatenčných komponentov S1 neboli významne modulované bolestivou tepelnou stimuláciou pravej ani ľavej dolnej končatiny.



Obr. 29 Efekty tepelnej bolesti na stredne- a dlholatenčné kôrové evokované potenciály n. tibialis.

V časti A sú rovnako ako v Obr. 28 vyznačené krivky priemernej teploty a dynamickej vizuálnej analógovej škály. V časti B a C sú ukázané zmeny amplitúd zdroja v ľavej sekundárnej somatosenzorickej oblasti (S2_L) a v strednej cingulárnej kôre (MCC). Efekt strany sa u oboch zdrojov ukázal nevýznamný, preto sú vyznačené len ich priemerné amplitúdy pri tepelnej stimulácii pravej aj ľavej nohy (fialovou farbou). U zdroja v ľavej sekundárnej somatosenzorickej oblasti sú vyznačené amplitúdy pri kludovej stimulácii tesne pred aj po pôsobení tepla v príslušnom bloku. Štandardné odchýlky amplitúd a významný efekt úsekov sú znázornené rovnakým spôsobom ako v Obr. 28C.

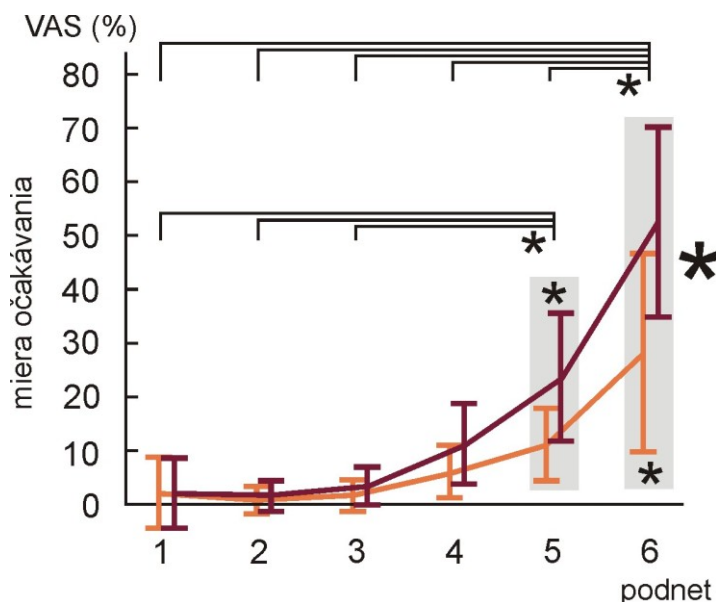
U oboch zdrojov zostali amplitúdy znížené aj v kontrolných periódach po prebehnutej bolestivej stimulácii (štatisticky sa rozdiely počas a po prebehnutej bolestivej stimulácii ukázali nevýznamné – S2_L: $t(9) = 0,21$; $p = 0,84$; S2_R: $t(9) = 0,62$; $p = 0,55$). Hodnoty v kontrolných periódach pred a po tepelnej bolestivej stimulácii sa naopak štatisticky významne líšili (S2_L: $t(9) = 4,19$; $p = 0,002$; S2_R: $t(9) = 2,5$; $p = 0,034$), čo svedčí pre pretrvávajúci supresný efekt bolestivého tepla na aktivácie oboch zdrojov v S2 bez ohľadu na stranu na ktorej pôsobila tepelná bolesť.

U amplitúd cingulárneho komponentu N255 počas bolestivej stimulácie nebol zistený významný efekt úsekov ani strany ($p > 0,05$). Pri porovnaní bolestivej stimulácie a kontrolných periód však boli počas bolestivej stimulácie (bez ohľadu na stranu pôsobenia) zistené významne nižšie hodnoty jeho amplitúd ($t(9) = 2,77$; $p = 0,022$, Obr. 29C). Tento efekt pravdepodobne odráža tonickú supresiu excitability cingulárneho zdroja pri repetitívnej bolesti nezávislú od strany jej pôsobenia.

6.3 EXPERIMENT 3 – VPLYV OČAKÁVANIA AVERZÍVNEJ A NEAVERZÍVNEJ STIMULÁCIE NA KÔROVÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. MEDIANUS

6.3.1 Vizualne analógové škály

Obr. 30 ukazuje vývoj subjektívneho predikovateľného očakávania pred príchodom averzívnych a neaverzívnych cieľových podnetov. Pred predikovateľnými averzívnyimi podnetmi bolo preukázané tonicky zvýšené očakávanie v porovnaní s neaverzívnyimi podnetmi (efekt averzivity $p = 0,008$, významne vyššie amplitúdy podnetov 5 a 6 pri averzívnej oproti neaverzívnej stimulácii $p < 0,001$). Zároveň vyznačené hodnoty očakávania pri podnetoch 5 a 6 boli významne vyššie ako pri podnetoch 2 a 3 ($p < 0,01$). Iba 1 dobrovoľník vyznačil nenulové očakávanie prvého podnetu, ktoré sa uňho nelíšilo pri averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Pri nasledujúcich 2 podnetoch u tohto probanda očakávanie kleslo, aby začalo znovu rásť od podnetu 4, kedy však už bolo vnímané ako intenzívnejšie pri averzívnej ako neaverzívnej stimulácii. Očakávanie pri 5. podnete bolo významne vyššie ako pri prvých troch podnetoch ($p < 0,05$), pri 6. podnete významne vyššie ako pri všetkých predchádzajúcich podnetoch vrátane 5. ($p < 0,005$).



Obr. 30 Vizualne analógové škály predikovateľného očakávania averzívnej a neaverzívnej stimulácie.

Graf ukazuje priemerné hodnoty subjektívneho očakávania a 95% konfidenčné intervaly prináležiace ku 6 štandardným podnetom, ktoré predchádzali cieľový averzívny (hnedočervená krivka a odchýlky) a neaverzívny impulz (oranžová krivka a odchýlky). Štatisticky významné rozdiely v škálach boli zistené pri podnetoch 5 a 6 (výraznejšie očakávanie ako pri predchádzajúcich podnetoch a výraznejšie očakávanie pri averzívnej ako neaverzívnej stimulácii – zvýraznené svorkami, sivými obdĺžnikmi a hviezdičkami).

Tab. 8 prehľadne ukazuje priemerné hodnoty a štandardné odchýlky ďalších subjektívne hodnotených parametrov. Nie sú uvedené len škály neprijemnosti stimulačných podmienok (tj. kontrolnej, nepredikovateľnej, predikovateľnej averzívnej a predikovateľnej neaverzívnej – vid' Obr. 16D) ako celku, ktoré boli hodnotené iba šiestimi dobrovoľníkmi. Z nich traja hodnotili nepredikovateľné bloky ako neprijemnejšie v porovnaní s predikovateľnými averzívnymi, zvyšní traja naopak ako príjemnejšie, no neprijemnejšie v porovnaní s predikovateľnými neaverzívnymi blokmi.

Tab. 8 Vizuálne analógové škály (priemerné hodnoty \pm štandardné odchýlky amplitúd subjektívne vnímaných parametrov) pre štandardné a cieľové podnety vo všetkých stimulačných podmienkach Experimentu 3.

stimulácia (podmienky)	podnety a subjektívne hodnotené parametre								
	štandardné			cieľové averzívne			cieľové neaverzívne		
	pozornosť	intenzita	neprijemnosť	pozornosť	intenzita	neprijemnosť	pozornosť	intenzita	neprijemnosť
predikovateľná averzívna	1 \pm 0,5			6,1 \pm 2,2	6,4 \pm 1,2	6,3 \pm 1,7	–	–	–
predikovateľná neaverzívna	0,5 \pm 0,4			–	–	–	3,5 \pm 2,1	3,4 \pm 1,3	3,3 \pm 1,4
nepredikovateľná	3,7 \pm 3			–	6,6 \pm 1,2	6,4 \pm 1,6	–	3,5 \pm 1,4	3,3 \pm 1,2
kontrolná	0,4 \pm 0,7	1 \pm 0,8	0,9 \pm 0,9	–	–	–	–	–	–

Pri štandardných podnetoch sa významne líšili subjektívne škály prináležiacie predikovateľnej averzívnej vs. neaverzívnej stimulácii ($p < 0,01$), predikovateľnej averzívnej aj neaverzívnej vs. nepredikovateľnej stimulácii ($p < 0,05$) a nepredikovateľnej vs. kontrolnej stimulácii ($p < 0,05$).

Hodnoty pozornosti, intenzity aj neprijemnosti sa významne líšili medzi averzívnymi a neaverzívnymi cieľovými impulzami ($p < 0,005$). Rovnako intenzívne cieľové impulzy však neboli vnímané rozdielne pri predikovateľnej vs. nepredikovateľnej stimulácii ($p > 0,5$). Subjektívne vnímaná pozornosť pri príchode nepredikovateľného podnetu (averzivita sa uňho nedala predvídať) sa významne líšila od pozornosti pri príchode predikovateľného averzívného impulzu ($p < 0,05$) no nelíšila sa od pozornosti pri príchode predikovateľného neaverzívného impulzu ($p > 0,5$).

Výsledky analýzy vizuálnych analógových škál potvrdzujú navodenie dostatočne rozdielneho očakávania averzívných vs. neaverzívných impulzov aspoň na subjektívnej úrovni. Zároveň ukazujú na významne zvýšené vnímanie štandardnej elektrickej stimulácie v blokoch s nepredikovateľnou v porovnaní s predikovateľnou stimuláciou, ktoré však nebolo sprevádzané aj intenzívnejším vnímaním príslušných cieľových impulzov. Rozdiely medzi subjektívnym vnímaním rôznych aspektov rovnako intenzívnej stimulácie (pozornosť, intenzita, neprijemnosť) sa ukázali ako nevýznamné.

6.3.2 Zdrojový model kôrových evokovaných potenciálov

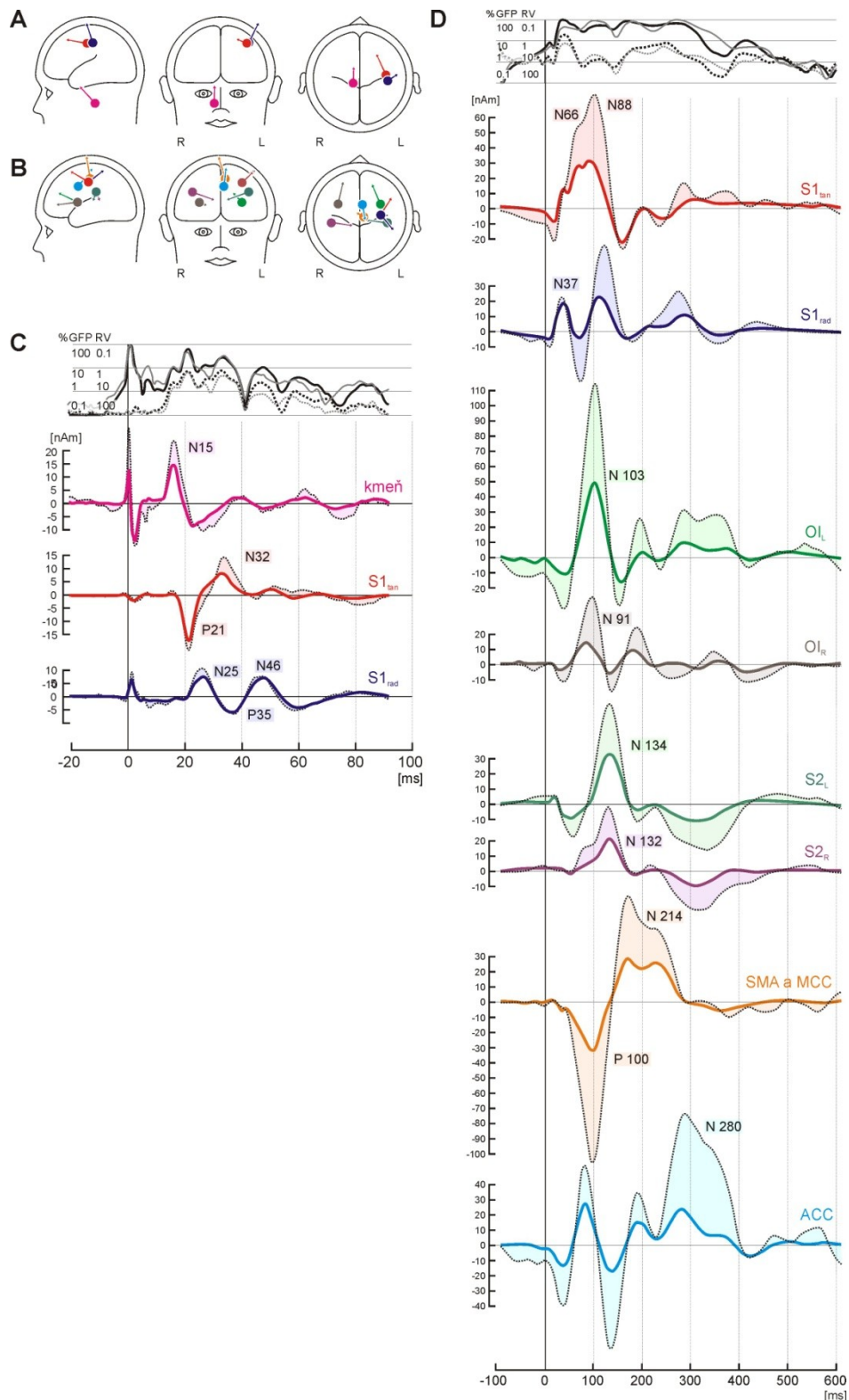
Podobne ako v Experimentoch 1 a 2 boli pomocou sekvenčnej stratégie vytvorené dva modely: 1. pre krátkolatenčné komponenty a 2. pre komponenty v neskorších latenciách. Komponenty s krátkou latenciou boli získané po filtrácii evokovaných potenciálov s horným priepustom 30 Hz. V analyzovaných prvých 80 ms evokovaného potenciálu bolo 94,44% variancie *grand-average* dát vysvetlených pomocou 3 zdrojových dipólov (Obr. 31A) zodpovedajúcich zdrojom v Experimente 1. Test modelu na *grand-average* evokovaných potenciáloch iba cieľových podnetov ukázal akceptovateľnú reziduálnu varianciu 9,87%. Krivky potenciálov s vyznačenými ďalej analyzovanými komponentami sú ukázané na Obr. 31C.

Komponenty s neskoršími latenciami boli modelované po filtrácii evokovaných potenciálov v pásme 1–30 Hz. V porovnaní s Experimentom 1 sa na vysvetlenie frontálnej pozitivity v čase okolo 100 ms po elektrickom podnete ukázali potrebné ďalšie 2 zdroje, ktoré sa lokalizovali do operkuloinzulárnej kôry. Poloha aj orientácia ich dipólov a latencie ich potenciálových maxím sú v súlade s výsledkami prác s intrakraniálnou registráciou EEG (Frot a Maugière 1999; Frot et al. 2001) aj nedávno publikovanej našej práce mapujúcou aktivácie operkuloinzulárnej kôry pomocou kombinácie EEG a fMR (Stančák et al. 2005). Ostatných 6 zdrojov približne zodpovedá modelu v Experimente 1. Nový model s 8 dipólmi (Obr. 31B) vysvetlil prvých 500 milisekúnd evokovaných potenciálov štandardných podnetov s reziduálnou varianciou 5,24% a prvých 500 milisekúnd evokovaných potenciálov cieľových podnetov s reziduálnou varianciou 5,5%. Talairachovské súradnice zdrojov a orientácie ich vektorov získané z programu BESA sú ukázané v Tab. 9, jednotlivé analyzované komponenty na Obr. 31D.

Tab. 9 Približné Talairachovské súradnice a orientácie zdrojových dipólov *grand-average* modelov kôrových potenciálov *n. medianus* v Experimente 3.

Zdroj	Súradnice (mm)			Orientácie (jednotkový vektor)		
	x	y	z	x	y	z
krátkolatenčné komponenty (filtre > 30 Hz)						
kmeň	9,2	-17,6	-56,2	0	0,6	0,8
S1 _{tan}	-38,8	-15,4	45,4	0,3	0,9	0,3
S1 _{rad}	-41,8	-26,3	45,2	-0,4	0,2	0,9
komponenty so strednými a dlhými latenciami (filtre 1–30 Hz)						
S1 _{tan}	-31,9	-18,3	43,6	0,4	-0,8	-0,5
S1 _{rad}	-31,9	-18,3	43,6	-0,5	0,8	0,4
Ol _L	-31,4	6,2	14,3	0,3	0,8	0,5
Ol _R	31,4	6,2	14,3	-0,2	1	0
S2 _L	-42	-30,7	27,5	0,9	0,2	-0,4
S2 _R	42	-30,7	27,5	-0,9	-0,1	-0,4
MCC	-7	-23	49,4	0,2	0	1
ACC	-4,6	2	39,4	-0,1	-0,7	0,7

Vysvetlivky: S1_{rad} a S1_{tan} – primárna somatosenzorická kôra vľavo radiálny a tangenciálny zdroj; Ol_L a Ol_R – ľavá a pravá operkuloinzulárna kôra, S2_L a S2_R – ľavá a pravá sekundárna somatosenzorická kôra; MCC – stredná cingulárna kôra; ACC – predná cingulárna kôra.



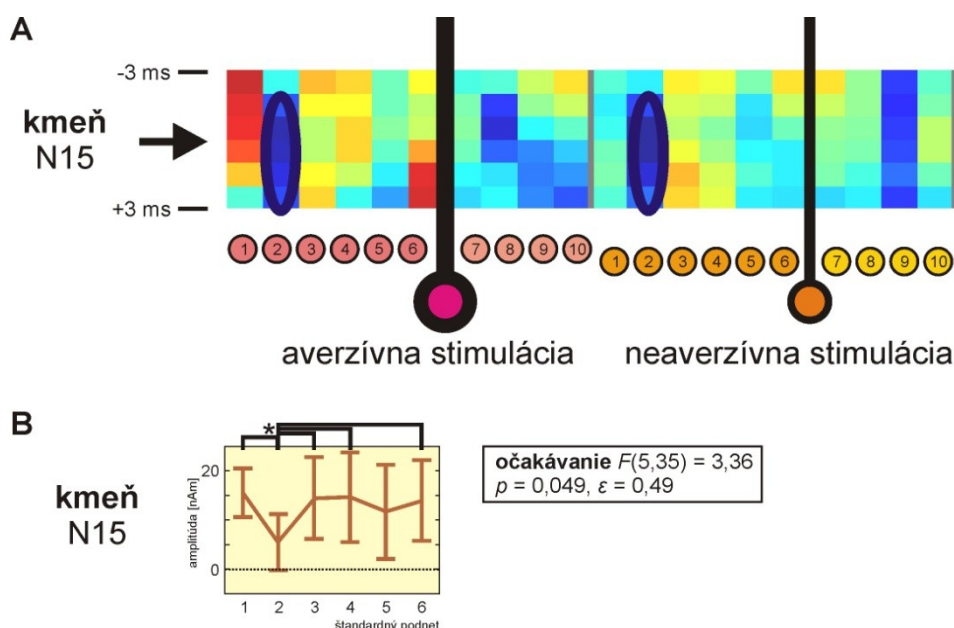
Obr. 31 Grand-average zdrojové modely SEPov n. medianus v Experimente 3. Pozície dipólov a zdrojové krivky.

Označenie komponentov aj farby kriviek sú rovnaké ako v Obr. 18, rovnako škálované sú aj osi grafov. Navyše sú sivou farbou vyznačené priebehy výkonu (GFP) a reziduálnej variancie (RV) pre namerané dáta a modely cieľových impulzov (C a D hore), svetlejšou zelenou a hnedou farbou sú znázornené 2 nové dipóly v ľavej a pravej operkuloinsulárnej kôre (OI_L a OI_R), a čiernymi prerušovanými čiarami spolu s priesvitnými výplňami aj grand-average amplitúdy komponentov pri cieľovej stimulácii. Amplitúdy pri štandardnej stimulácii sú vyznačené farebne plnými čiarami. L – ľavá strana, R – pravá strana

6.3.3 Modulácie amplitúd komponentov SEPov štandardných podnetov pri predikovateľnej averzívnej vs. neaverzívnej stimulácii

6.3.3.1 Mozgový kmeň

Obr. 32 ukazuje rozdiely amplitúd komponentu priemerných kmeňových SEPov s maximom v 15 ms pri averzívnej aj neaverzívnej stimulácii od priemerného SEPu získaného z blokov s kontrolnou stimuláciou. V dátach jedného z probandov nebolo možné kmeňový komponent spoľahlivo detekovať, preto boli štatisticky analyzované SEP-y len od 8 zvyšných dobrovoľníkov. Významný sa ukázal pokles amplitúdy zostupného svahu kmeňového komponentu po 2. v porovnaní s ostatnými podnetmi predchádzajúcimi cieľový impulz bez ohľadu na jeho averzivitu.



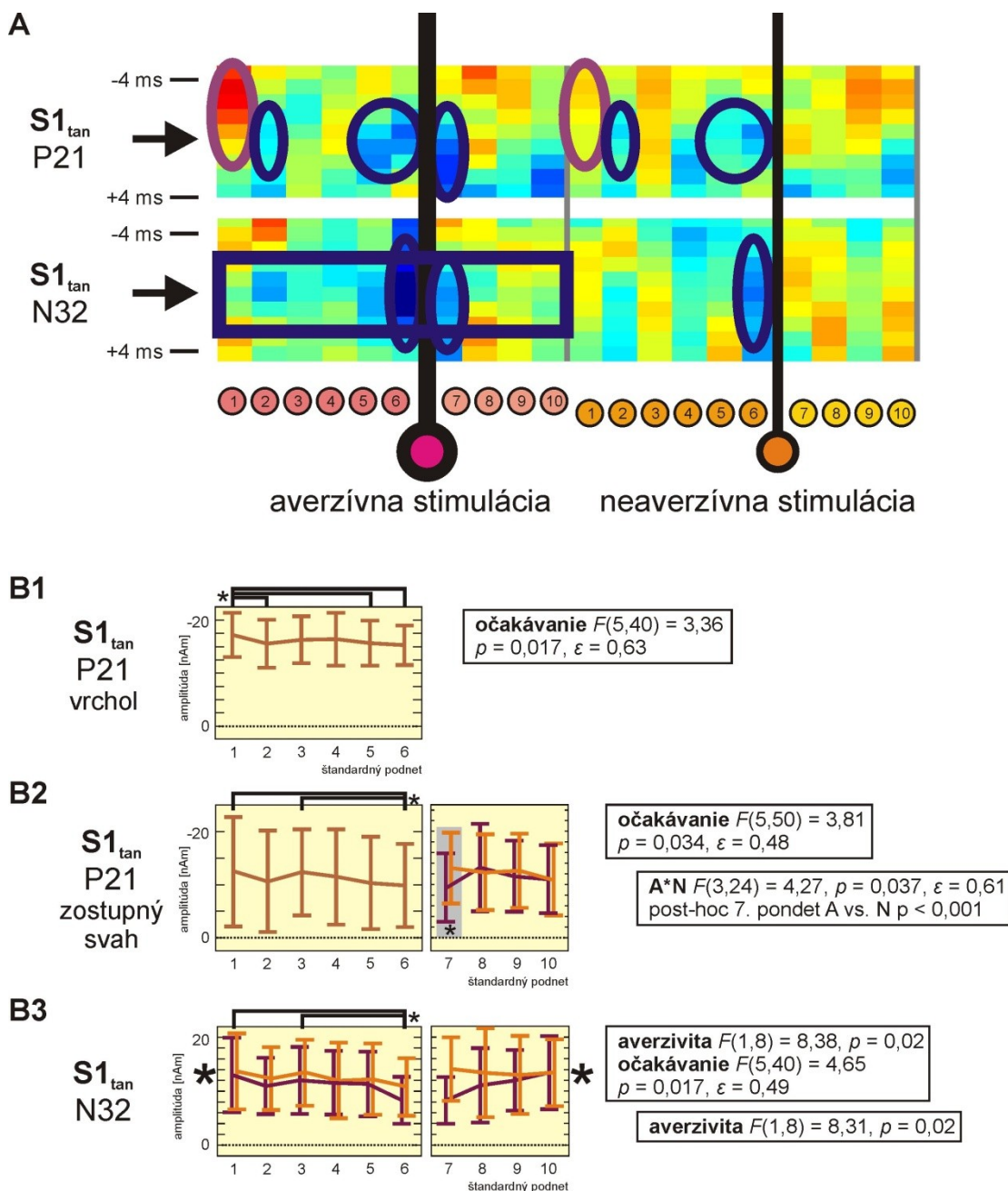
Obr. 32 Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Krátkolatenčný komponent kmeňového zdroja.

Farebná mapa v časti A ukazuje v teplých a studených odtieňoch nárast resp. pokles amplitúd komponentu N15 voči amplitúdam pri kontrolnej stimulácii. Malými farebnými krúžkami popisujúcimi horizontálnu os mapy sú znázornené príslušné štandardné elektrické podnety, ktoré predchádzali resp. nasledovali averzívny a neaverzívny cieľový impulz (vysvetlenie vid' kapitola 5.3.1 a Obr. 15). Prítomnosť cieľového podnetu je znázornená pomocou hrubej čiary s väčším krúžkom bez čísla. Červená a purpurová výplň krúžkov prináleží averzívnej, oranžová výplň neaverzívnej stimulácii. Vertikálna os určuje časovú latenciu voči maximálnej amplitúde (vrcholu) komponentu SEP-u. Horné časti mapy preto ukazujú moduláciu amplitúd jeho vzostupného, dolné časti naopak zostupného svahu. Tmavomodrými elipsami je znázornený fázičný efekt poklesu amplitúdy u SEP-u prináležiacemu 2. štandardnému podnetu pri averzívnej aj neaverzívnej stimulácii, ktorý sa ukázal ako významný.

V časti B je znázornený vývoj *grand-average* amplitúd zostupného svahu komponentu (2 ms po maxime) počas očakávania cieľového podnetu aj s 95% konfidenčnými intervalmi. Štatisticky významný efekt bližšie popísaný v texte kapitoly 6.3.3.1 je graficky vyznačený čiernymi svorkami s hviezdíčkou. Horizontálna os grafu je zarovnaná s horizontálnou osou mapy v časti A. V obdĺžniku vpravo od grafu sú uvedené hodnoty parametrov získané z analýzy variancie pre opakované merania po korekcii sféricity (aj s hodnotou parametra ϵ podľa Greenhouse a Geissera).

6.3.3.2 Tangenciálny zdroj v primárnej somatosenzorickej oblasti ($S1_{tan}$)

Obr. 32 ukazuje moduláciu krátkolatenčných komponentov tangenciálneho zdroja v ľavej primárnej somatosenzorickej oblasti.



Obr. 33 Modulácia amplitúd SEPOV po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Krátkolatenčné komponenty zdroja $S1_{tan}$.

Obsah aj rozloženie častí A a B1–B3 je analogické Obr. 32. Navyše je v časti A fázický nárast amplitúd komponentu N21 schematicky zvýraznený elipsou bordovej farby (na rozdiel od tmavomodrej farby označujúcej pokles). Tonický pokles amplitúd komponentu N32 pri averzívnej v porovnaní s neaverzívnu stimuláciou je znázornený tmavomodrým obdĺžnikom.

Významné efekty sú v časti B zvýraznené sivými obdĺžnikmi a hviezdičkami rovnako ako v Obr. 19–25 a Obr. 28–30. *Grand-average* amplitúdy a 95% konfidenčné intervaly zaznamenané pri averzívnej stimulácii sú znázornené tmavočervenou, pri neaverzívnej oranžovou farbou. Hnedá farba označuje priemerné *grand-average* amplitúdy a konfidenčné intervaly, pokiaľ sa od seba pri averzívnej vs. neaverzívnej stimulácii významne nelíši.

U komponentu P21 na vzostupnom svahu a vrchole vidieť podobný efekt ako u kmeňového komponentu N15 (pokles amplitúdy po 2. v porovnaní s 1. štandardným podnetom bez ohľadu na averzivitu stimulácie), navyše však bol zaznamenaný pokles amplitúdy aj po 5. a 6. podnete (*Obr. 33A a B1*).

Až pri 7. podnete (nasledujúcom hneď za cieľovým impulzom) na zostupnom svahu komponentu P21 vidieť prvý významný rozdiel medzi averzívnu a neaverzívnu stimuláciou: amplitúda bola pri averzívnej stimulácii fázicky znížená (*Obr. 33A a B2*).

U komponentu N32 vidieť fázický pokles amplitúd po podnete 6 v porovnaní s podnetmi 1 a 3 pri očakávaní nezávislom od averzivity cieľového impulzu, a tonický pokles amplitúd SEPov vyvolaných všetkými štandardnými podnetmi pri averzívnej v porovnaní s neaverzívnu stimuláciou (*Obr. 33A a B3*).

Obr. 34 ukazuje moduláciu zistených strednelatenčných komponentov tangenciálneho zdroja v S1. Amplitúda vrcholu komponentu N66 bola tonicky zvýšená pri štandardných podnetoch nasledujúcich po cieľovom impulze v blokoch s averzívnu v porovnaní s neaverzívnu stimuláciou (*Obr. 34A a B1*). U komponentu N88 bola modulovaná iba amplitúda jeho zostupného svahu po 1. štandardnom podnete, kedy bola vyššia v porovnaní s nasledujúcimi (významne s 3. a 5., vid' *Obr. 34A a B2*).

6.3.3.3 Radiálny zdroj v primárnej somatosenzorickej oblasti (S1_{rad})

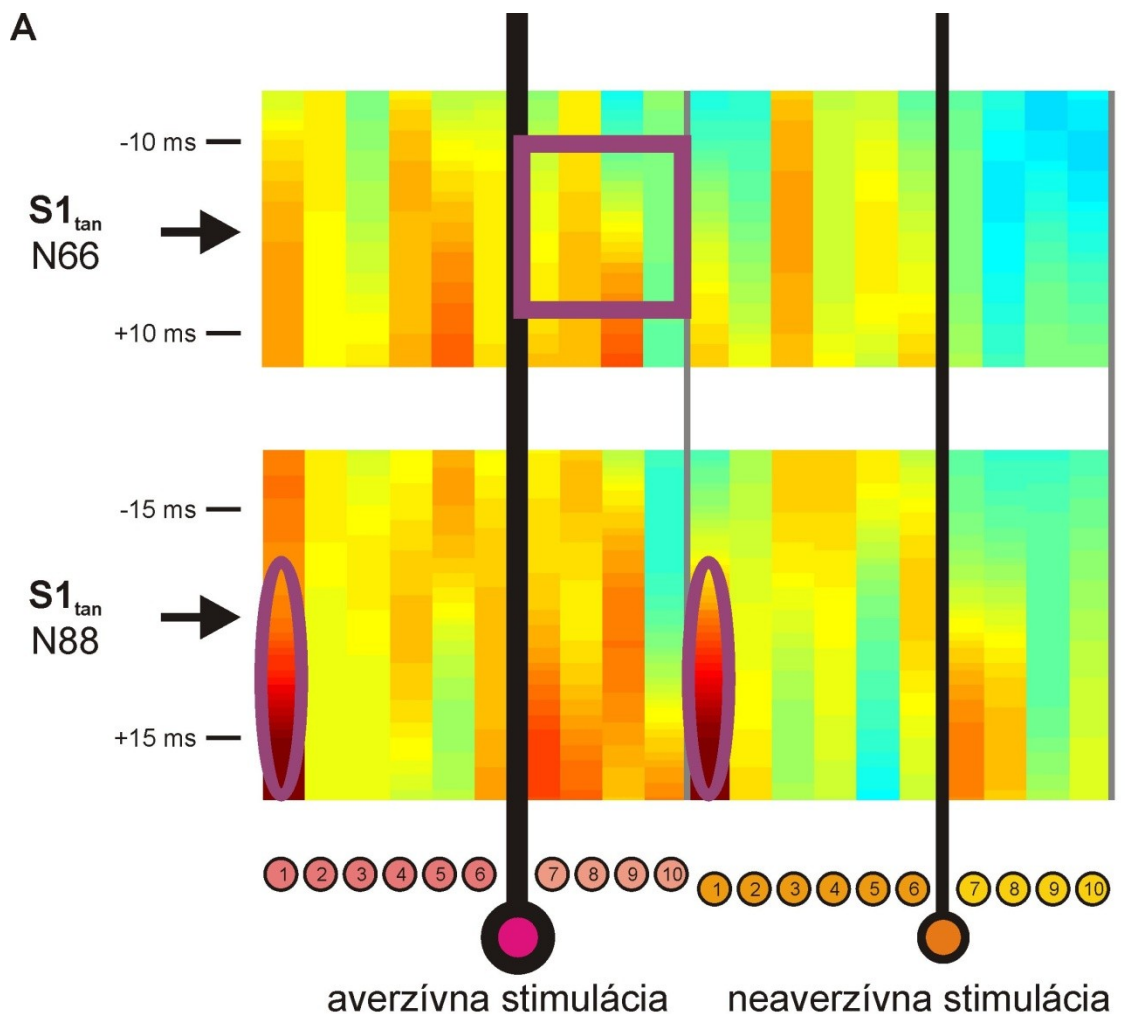
Obr. 35 ukazuje moduláciu krátkolatenčných komponentov radiálneho zdroja v S1. Štatistické analýzy boli u komponentu N25 urobené na dátach od všetkých probandov. Komponenty P35 a N46 u jedného probanda neboli spoľahlivo detekované, preto boli analýzy urobené na dátach od zvyšných 8 dobrovoľníkov. U všetkých komponentov bolo zistené fázické zníženie amplitúd SEPov vyvolaných podnetom 7 v porovnaní s nasledujúcimi podnetmi nezávisle od averzivity cieľového impulzu (*Obr. 35A a B1–B3*). Tonicky boli znížené iba amplitúdy komponentu N46 pri očakávaní averzívneho v porovnaní s očakávaním neaverzívneho impulzu (*Obr. 35A a B3*). Kvôli porovnaniu s výsledkami prác iných autorov a s výsledkami Experimentu 1 (vid' *Tab. 16*) sú na *Obr. 35* vyznačené aj hranične nevýznamné efekty:

i) U komponentu P35 došlo k fázickému poklesu amplitúd SEPov vyvolaných podnetmi 5 a 6 pri averzívnej v porovnaní s neaverzívnu stimuláciou ako vyplýva z cielenej post-hoc analýzy (*Obr. 35A a B1*), hoci efekt A*N nevyšiel významný.

ii) Podobne nevyšiel významný ani efekt A*N pri analýze variancie amplitúd SEPov komponentu P35 vyvolaných podnetmi 7–10, cielená post-hoc analýza však ukázala významne nižšie amplitúdy u podnetu 8 pri averzívnej v porovnaní s neaverzívnu stimuláciou (*Obr. 35A a B2*).

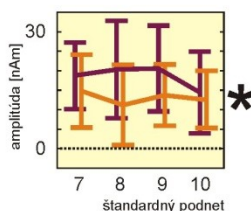
iii) Post-hoc analýza významného efektu A*N u komponentu N46 neukázala významné rozdiely pri korešpondujúcich podnetoch averzívnej a neaverzívnej stimulácie, ale fázický pokles amplitúd po podnetoch 5 a 6 predchádzajúcich averzívny cieľový podnet v porovnaní s podnetom 1 predchádzajúcim neaverzívny cieľový podnet. Na základe farebnej mapy v *Obr. 35A* a priebehov kriviek v *Obr. 35B3* sa dá predpokladať podobná fázická modulácia komponentu N46 radiálneho zdroja v S1 ako u komponentu N21 tangenciálneho zdroja v S1.

U strednelatenčných komponentov SEPov radiálneho zdroja v S1 po štandardnej stimulácii neboli zistené žiadne štatisticky významné efekty.



B1

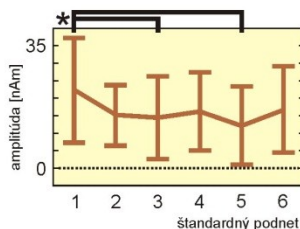
S1_{tan}
N66



averzivita $F(1,8) = 9,4, p = 0,015$

B2

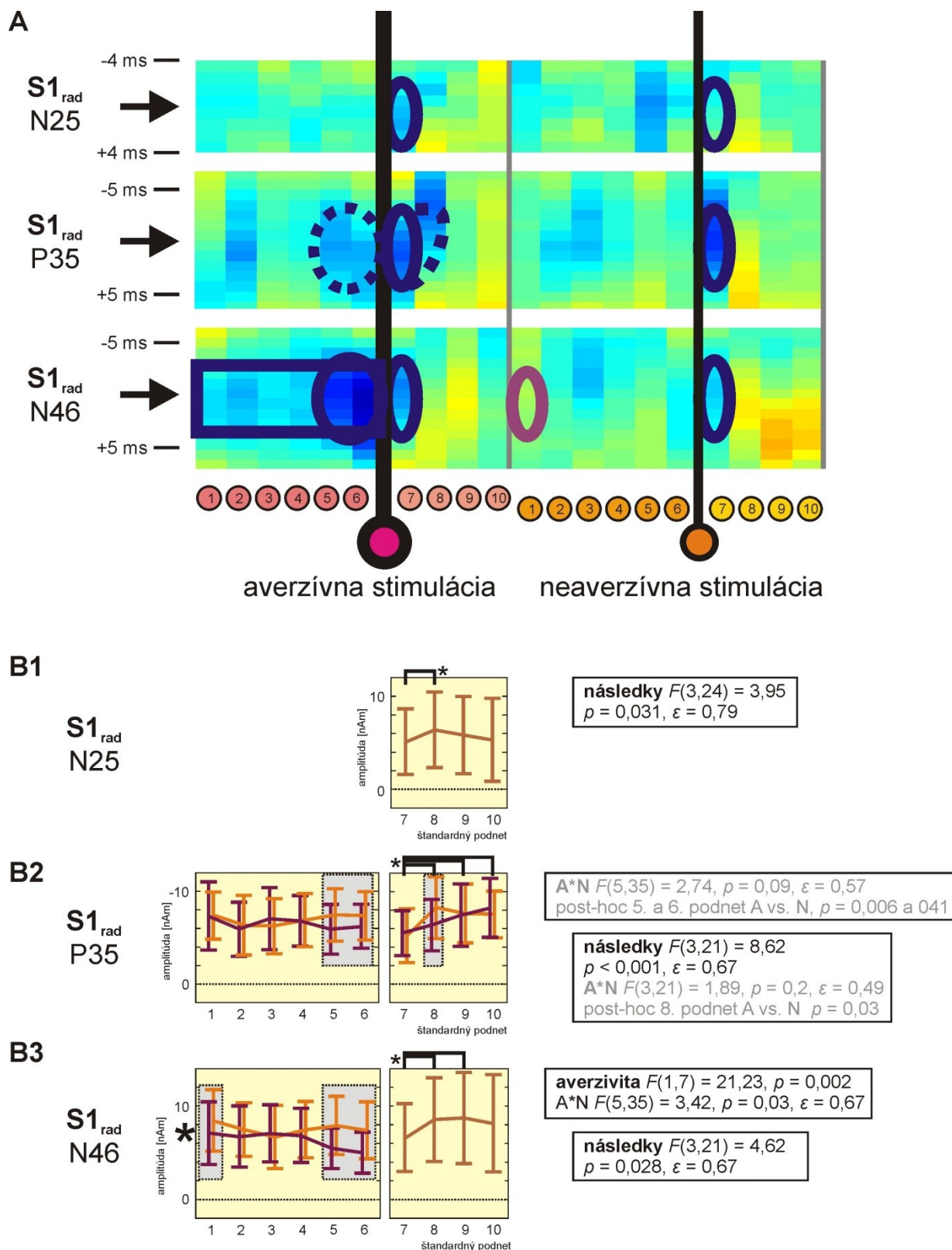
S1_{tan}
N88
zostupný
svah



očakávanie $F(5,40) = 3,56$
 $p = 0,037, \epsilon = 0,52$

Obr. 34 Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčné komponenty zdroja S1_{tan}.

Obsah aj rozloženie častí A a B1–B2 je analogické Obr. 32–33. Navyše je v časti A tonický nárast amplitúd po štandardných podnetoch 7–10 nasledujúcich averzívny cieľový impulz znázornený bordovým obdĺžnikom.

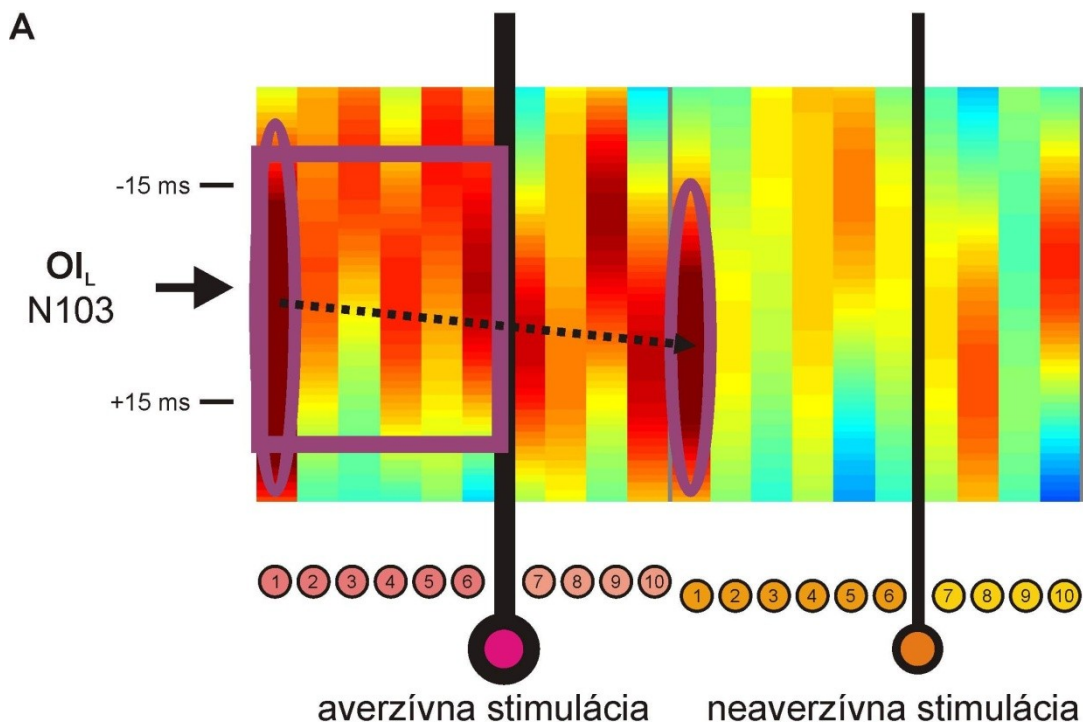


Obr. 35 Modulácia amplitúd SEPOV po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Krátkolatenčné komponenty zdroja $S1_{rad}$.

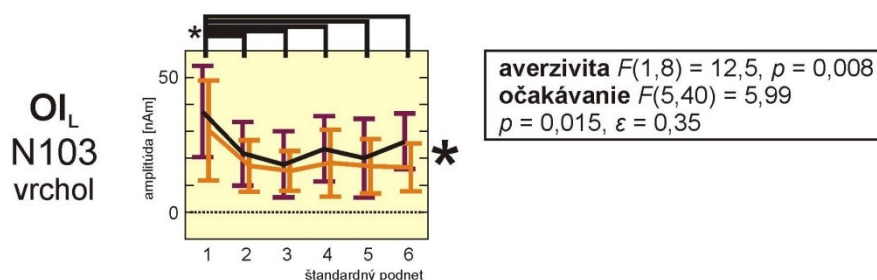
Obsah aj rozloženie častí A a B1–B3 je analogické Obr. 32–34. Navyše sú vo farebnej mape v časti A vyznačené prerušovanými elipsami nevýznamné efekty. V časti B2 a B3 sú od významných efektov odlišené sivými obdĺžnikmi s prerušovaným čiernym okrajom (v grafoch vľavo) a sivou farbou písma (v obdĺžnikoch so štatistickými parametrami vpravo).

6.3.3.4 Ľavá operkuloinsulárna kôra (OI_L)

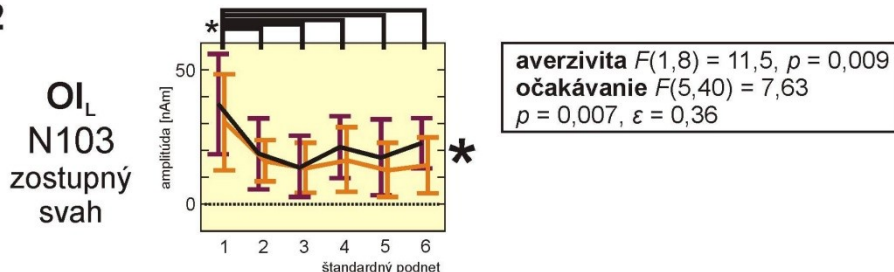
Obr. 36 ukazuje moduláciu amplitúd vrcholu a zostupného svahu jediného strednelatenčného komponentu N103. Pred príchodom cieľového impulzu boli v oboch prípadoch zistené tonicky zvýšené amplitúdy SEPov vyvolaných podnetmi 1–6 pri averzívnej v porovnaní s neaverzívou stimuláciou, a zároveň fázicky zvýšené amplitúdy po 1. podnete v porovnaní s nasledujúcimi (2–6).



B1



B2



Obr. 36 Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčný komponent zdroja OI_L.

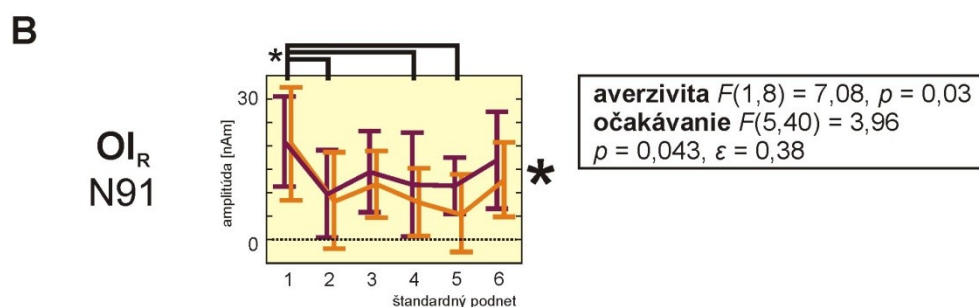
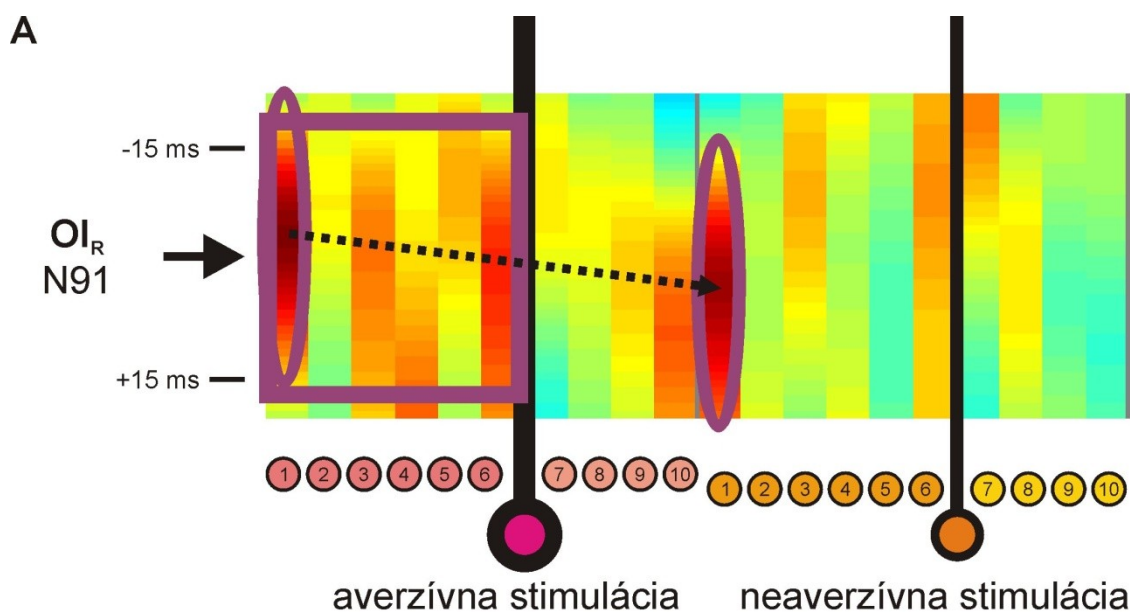
Obsah aj rozloženie častí A a B1–B2 je analogické Obr. 32–35. Navyše je prerušovanou šípkou znázornený naznačený latenčný posun komponentu podobne ako v Obr. 21 a 22.

Podľa grafického znázornenia modulácie SEPov po 1. podnete sa dá navyše predpokladať jeho rýchlejšie kôrové spracovanie (latenčný posun doľava) pri očakávaní averzívneho v porovnaní s očakávaním neaverzívneho cieľového impulzu.

6.3.3.5 Pravá operkuloinzulárna kôra (OI_R)

Modulácia jediného strednelatenčného komponentu zdrojového SEPu tejto oblasti (N91) ukazuje Obr. 37. Boli zistené 2 rovnaké efekty ako u zdroja v ľavej operkuloinzulárnej kôre tj. tonický nárast amplitúd pri očakávaní averzívneho v porovnaní s očakávaním neaverzívneho impulzu a vyššie amplitúdy po 1. podnete v porovnaní s nasledujúcimi (významne len s 4. a 5.) nezávisle od averzívnosti cieľa. Hodnoty štatistických parametrov však u oboch efektov ukazujú menšiu významnosť ako pri zdroji OI_L (viď Obr. 36B1 a B2 vs. Obr. 37B).

Rovnako ako u zdroja OI_L na Obr. 37A vidieť naznačené rýchlejšie spracovanie prvého podnetu pri averzívnej ako pri neaverzívnej stimulácii (posun doľava).



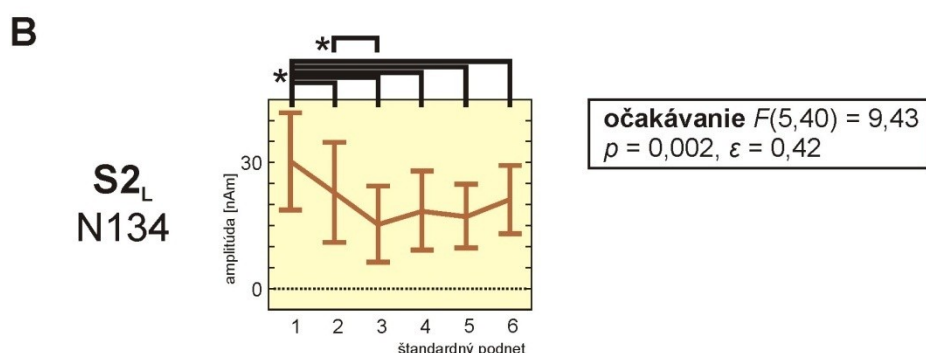
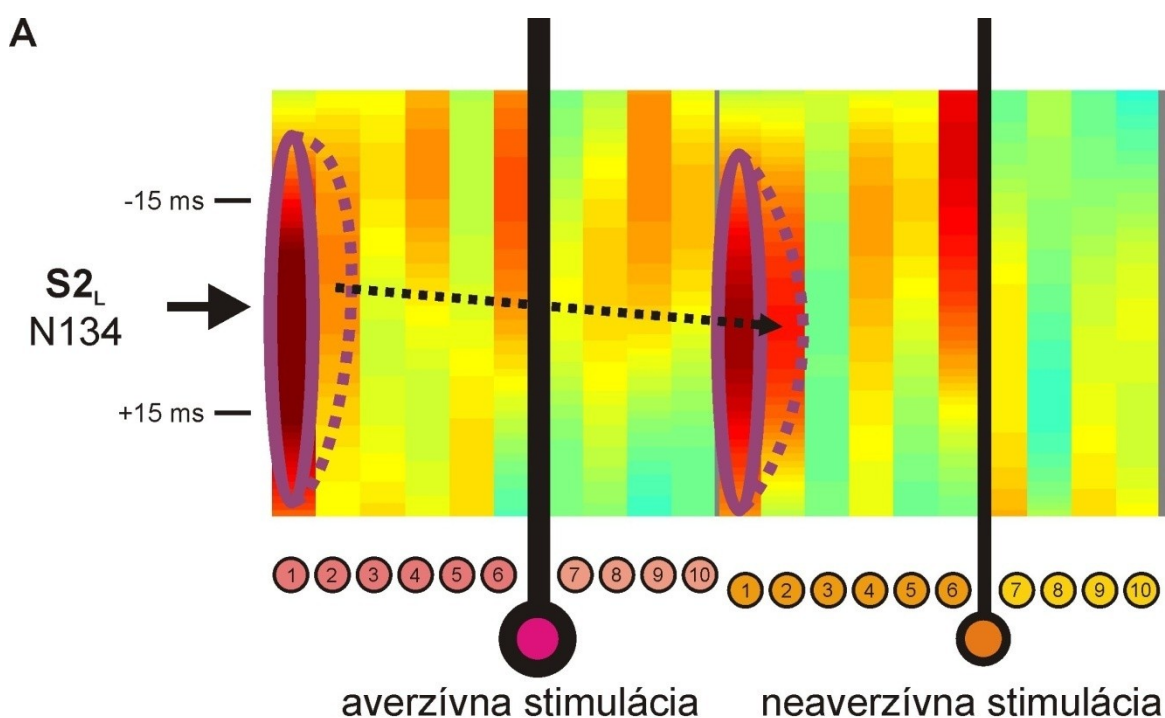
Obr. 37 Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčný komponent zdroja OI_R.

Obsah aj rozloženie častí A aj B je analogické Obr. 32–36.

6.3.3.6 Ľavá sekundárna somatosenzorická oblasť (S2_L)

Obr. 38 ukazuje moduláciu jediného strednelatenčného komponentu N134. Bol zistený štatisticky významný fázický efekt očakávania, pri ktorom post-hoc analýza ukázala zvýšené amplitúdy po prvom podnete v porovnaní so všetkými piatimi nasledujúcimi a tiež po druhom podnete v porovnaní s tretím nezávisle od averzivity cieľovej stimulácie.

Vo farebnej mape (Obr. 38A) vidieť naznačený rovnaký latenčný posun nástupného svahu a vrcholu komponentu po prvom aj druhom podnete ako u zdrojových potenciálov operkuloinzulárnej kôry (viď Obr. 36 a 37).



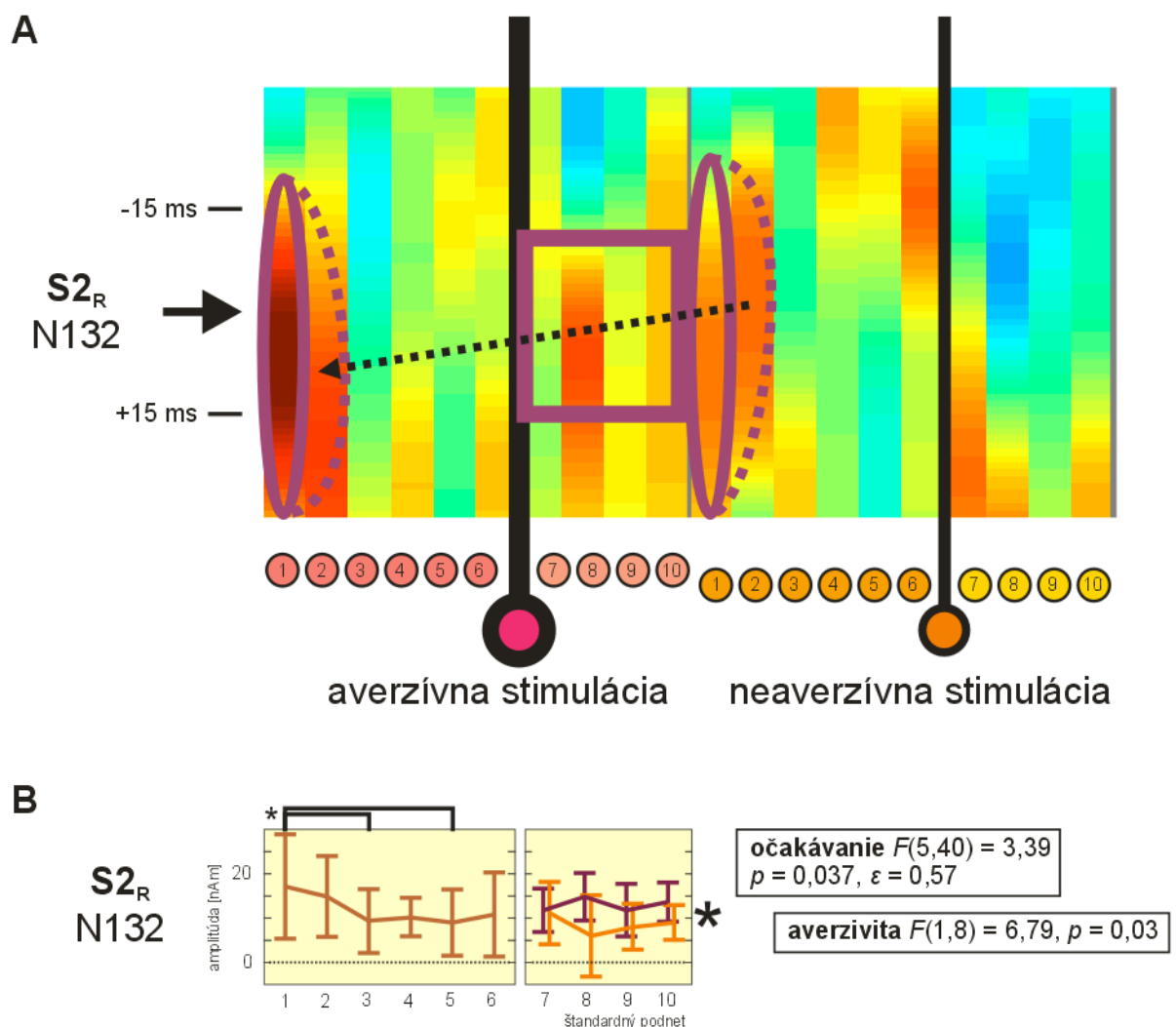
Obr. 38 Modulácia amplitúd SEPOV po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčný komponent zdroja S2_L.

Obsah aj rozloženie častí A aj B je analogické Obr. 32–37, navyše sú prerušovanou bordovou elipsou vyznačené vyššie amplitúdy aj u po 2. štandardnom podnete (voči nasledujúcim, hoci post-hoc štatistická analýza ukázala významný rozdiel len v porovnaní s 3.).

6.3.3.7 Pravá sekundárna somatosenzorická oblasť (S2_R)

Modulácia jediného strednelatenčného komponentu pravej S2 je vyznačená na Obr. 39. Vidieť takmer rovnaké fázické zmeny pri podnetoch 1–6 pred cieľovým impulzom ako v ľavej S2, štatistické parametre však vyšli menej významné. Navyše boli zistené zvýšené amplitúdy SEPov po podnetoch 7–10 po averzívnom cieľovom impulze v porovnaní s korešpondujúcimi amplitúdami po neaverzívnom cieľovom impulze.

Na rozdiel od zdroja v ľavej S2 na farebnej mape v Obr. 38A vidieť naznačený opačný latenčný posun komponentu (tj. doprava) po prvých 2 štandardných podnetoch, ktorý môže svedčiť pre pomalšie senzorické spracovanie v pravej S2 pri očakávaní averzívneho v porovnaní s očakávaním neaverzívneho impulzu.



Obr. 39 Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčný komponent zdroja S2_R.

Obsah aj rozloženie častí A aj B je analogické Obr. 32–38.

6.3.3.8 Suplementárna motorická oblasť resp. stredná cingulárna kôra (SMA/MCC)

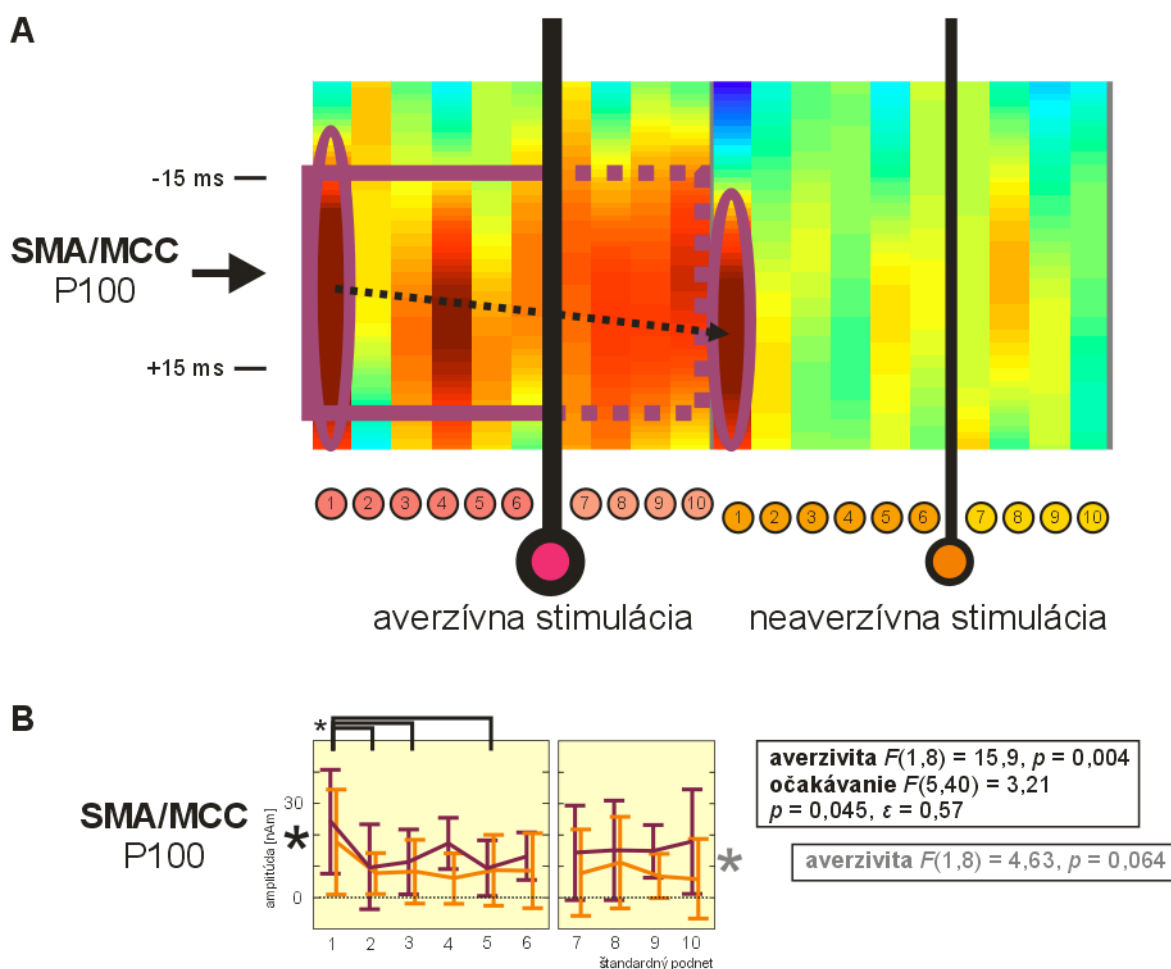
Modulácia strednelatenčného komponentu P100 je vyznačená na *Obr. 40*. Boli zistené rovnaké efekty ako u zdrojov v ľavej a pravej operkuloinsulárnej kôre tj.:

i) tonicky zvýšené amplitúdy pri očakávaní averzívneho v porovnaní s očakávaním neaverzívneho cieľového impulzu,

ii) fázicky zvýšené amplitúdy SEPov vyvolaných podnetom 1 v porovnaní s nasledujúcimi (významne 2, 3 a 5)

a iii) naznačený latenčný posun komponentu vyvolaného podnetom 1 doľava (podľa mapy v *Obr. 40A* došlo pri averzívnej stimulácii k zvýšeniu jeho amplitúdy skôr ako pri neaverzívnej stimulácii).

Navyše sa ukázal takmer významný efekt averzivity aj pri podnetoch 7–10 (vyššie amplitúdy SEPov po averzívnom ako neaverzívnom cieľovom impulze).

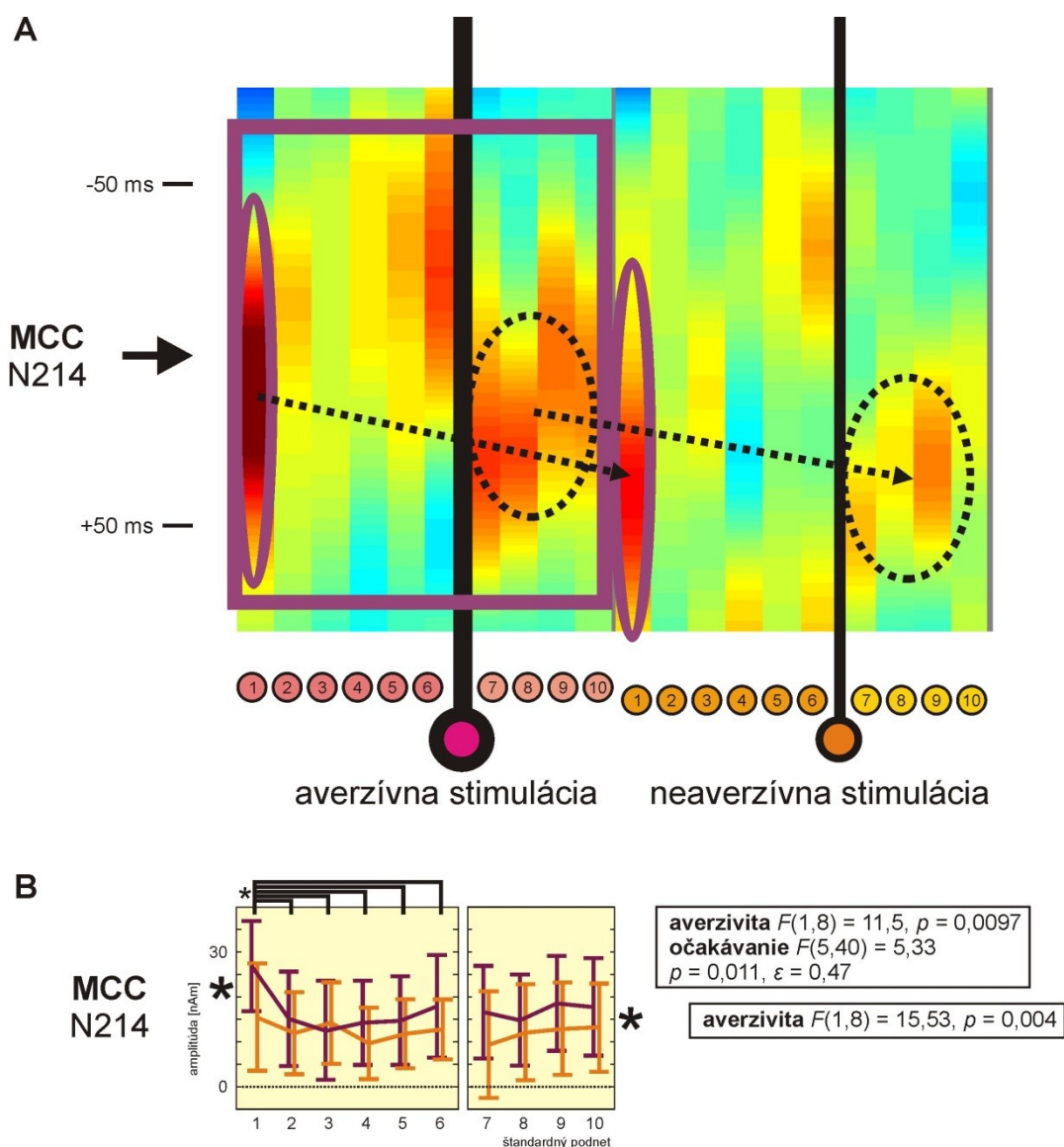


Obr. 40 Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčný komponent zdroja SMA/MCC.

Obsah aj rozloženie častí A aj B je analogické *Obr. 32–39*. Navyše je v časti A znázornený takmer významný efekt averzivity pri podnetoch 7–10 bordovým obdĺžnikom s prerušovaným okrajom. V časti B je od významných efektov odlíšený sivou farbou hviezdičky (pri grafe vľavo) a sivou farbou písma (v obdĺžniku so štatistickými parametrami vpravo).

Obr. 41 ukazuje moduláciu dlholatenčného komponentu N214. Boli uňho zistené rovnaké efekty ako pri komponente P100, len s významnejšími hodnotami štatistických parametrov (u efektu averzivnosti pri podnetoch 7–10 už jednoznačne významnými).

Okrem totožne znázorneného latenčného posunu komponentu vyvolaného podnetom 1 vidieť na farebnej mape v Obr. 41A aj náznak posunu rovnakým smerom u podnetov 7–10. Kôrové spracovanie štandardných podnetov teda mohlo byť pri predikovateľnej neaverzívnej stimulácii (v porovnaní s averzívnu) spomalené vo fázach očakávania aj následkov.

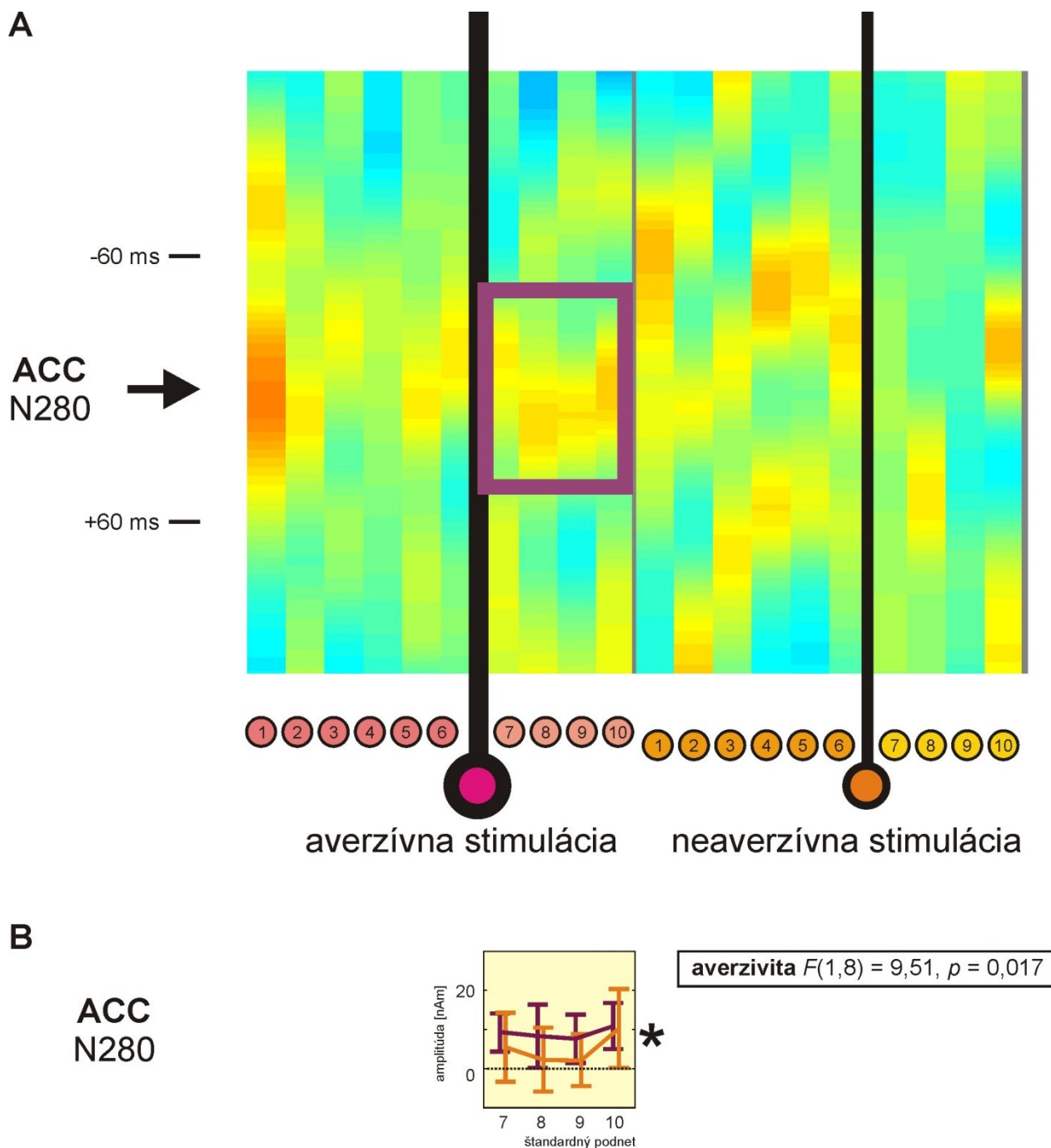


Obr. 41 Modulácia amplitúd SEPOV po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Dlholatenčný komponent zdroja SMA/MCC.

Obsah aj rozloženie častí A aj B je analogické Obr. 32–40. Navyše v časti A elipsy s prerušovaným čiernym okrajom ukazujú naznačený latenčný posun nárastu amplitúd SEPOV vyvolaných podnetmi 7–10 (po averzívnom cieľovom impulze došlo k zvýšeniu skôr ako po neaverzívnom).

6.3.3.9 Predná cingulárna kôra (ACC)

Obr. 42 ukazuje moduláciu dlholatenčného komponentu N280. Významný sa užho ukázal iba tonický efekt averzivity pri podnetoch 7–10, ktoré vyvolali SEP-y s vyššími amplitúdami po averzívnom ako neaverzívnom cieľovom podnete.



Obr. 42 Modulácia dlholatenčného komponentu SEP-u zdroja v ACC vyvolaného štandardnými podnetmi pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii.

Obsah aj rozloženie častí A aj B je analogické Obr. 32–41.

6.3.4 Porovnanie amplitúd SEPOV štandardných podnetov pri predikovateľnej averzívnej, predikovateľnej neaverzívnej, nepredikovateľnej a kontrolnej stimulácii

Tonické efekty 4 rôznych stimulačných podmienok na amplitúdy SEPOV vyvolaných štandardnými podnetmi sú ukázané v *Tab. 10* a spolu s grafickým znázornením a hodnotami štatistických parametrov v *Obr. 43–48*.

Tab. 10 Významné efekty pri porovnaní amplitúd SEPOV po štandardných podnetoch v 4 globálnych stimulačných podmienkach Experimentu 3 – sumárny prehľad.

efekt komponent	averzivita		predikovateľnosť				kontrola					
	PA>PN	PA<PN	PA>N	PN>N	PA<N	PN<N	PA>K	PN>K	N>K	PA<K	PN<K	N<K
krátkolatenčné komponenty (filtre > 30 Hz)												
kmeň						*						
S1 _{tan} P21 zostupný svah			+	+								+
S1 _{tan} N32		**								*		
S1 _{rad} N25		*		*				+				
S1 _{rad} P35										*	*	*
S1 _{rad} N46		+		+						*	*	*
komponenty so strednými a dlhými latenciami (filtre 1–30 Hz)												
S1 _{tan} N66	+					+	*		*			
S1 _{tan} N88							***	*	*			
S1 _{tan} N88 zostupný svah							**	*	**			
O _L N103							*	****	***			
O _R N91	*					*	*		*			
S2 _L N134 nástupný svah							*	*	*			
S2 _L N134							***	***	*			
S2 _R N132 nástupný svah									*			
S2 _R N132	+					*	*	+	*			
SMA/MCC P100	*					*	*	*	*			
SMA/MCC N214	*				*	*	****	***	****			
ACC N280					+	*			*			

Vysvetlivky: * – efekt s významnosťou $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,005$; **** – $p \leq 0,001$; + – naznačený efekt (s významnosťou $p > 0,05$). PA – predikovateľná averzívna, PN – predikovateľná neaverzívna, N – nepredikovateľná, K – kontrolná stimulácia.

Polia ukazujúce významný pokles amplitúd v blokoch s averzívnejšou stimuláciou v porovnaní s blokmi s kontrolnou resp. menej averzívnu stimuláciou sú označené bledomodrou farbou, polia ukazujúce nárast amplitúd v uvedených blokoch sú zvýraznené svetlou červenou farbou. Tyrkysovou farbou sú zvýraznené významne nižšie, a purpurovou naopak vyššie amplitúdy pri nepredikovateľnej v porovnaní s predikovateľnou stimuláciou. Skratky komponentov vid' text a obrázky vyššie. Presné hodnoty štatistických parametrov vid' *Obr. 43–48*.

Efekt averzivity predikovateľnej stimulácie u všetkých analyzovaných komponentov dobre súhlasí s výsledkami prezentovanými v kapitolách 6.3.3.1–6.3.3.8. Malé rozdiely vyplývajú z nerovnakého množstva úsekov EEG použitého na výpočet evokovaných potenciálov pre analýzu variancie amplitúd pri predikovateľnej averzívnej vs. neaverzívnej stimulácii (z celých 7 minútových nahrávok v príslušných blokoch) a pre Studentov *t*-test rozdielov amplitúd globálnych skupín SEPov pri všetkých 4 stimulačných podmienkach (získaných z prvých iba 2 minút príslušných blokov, bližšie viď kapitola 5.3.4).

Efekt predikovateľnosti cieľovej stimulácie bol u štandardných podnetov relatívne slabý v porovnaní s cieľovými impulzami (viď nižšie – kapitola 6.3.5). Ukázal sa hlavne pri porovnávaní amplitúd SEPov pri nepredikovateľnej stimulácii so SEPmi pri predikovateľnej neaverzívnej stimulácii, pričom krátkolatenčné komponenty s výnimkou kmeňa mali pri nepredikovateľnej stimulácii nižšie a kmeňový komponent so stredne- a dlholatenčnými kôrovými komponentami vyššie amplitúdy. Iba dlholatenčný komponent zdroja v strednej cingulárnej kôre a hranične aj v ACC ukázal vyššie amplitúdy pri nepredikovateľnej v porovnaní s predikovateľnou averzívnu stimuláciou.

Efekt kontroly resp. súbor efektov, pri ktorých sa SEP-y vyvolané štandardnými podnetmi pri predikovateľnej alebo nepredikovateľnej cieľovej stimulácii líšili od SEPov pri kontrolnej podmienke, sa ukázal významnejší ako efekty averzivity a predikovateľnosti. Väčšina krátkolatenčných komponentov mala v blokoch s kontrolnou stimuláciou vyššie amplitúdy ako v ostatných blokoch a naopak stredne- a dlholatenčné komponenty mali pri kontrolnej stimulácii v porovnaní s ostatnými stimulačnými podmienkami amplitúdy nižšie. Z hľadiska averzivity vidieť mierne vyššiu významnosť efektov pri averzívnej v porovnaní s neaverzívnu predikovateľnou stimuláciou, a z hľadiska predikovateľnosti mierne vyšší počet významných efektov pri nepredikovateľnej stimulácii voči predikovateľnej (hlavne neaverzívnej) stimulácii.

6.3.5 Porovnanie amplitúd SEPov cieľových podnetov pri predikovateľnej averzívnej, predikovateľnej neaverzívnej, nepredikovateľnej a kontrolnej stimulácii

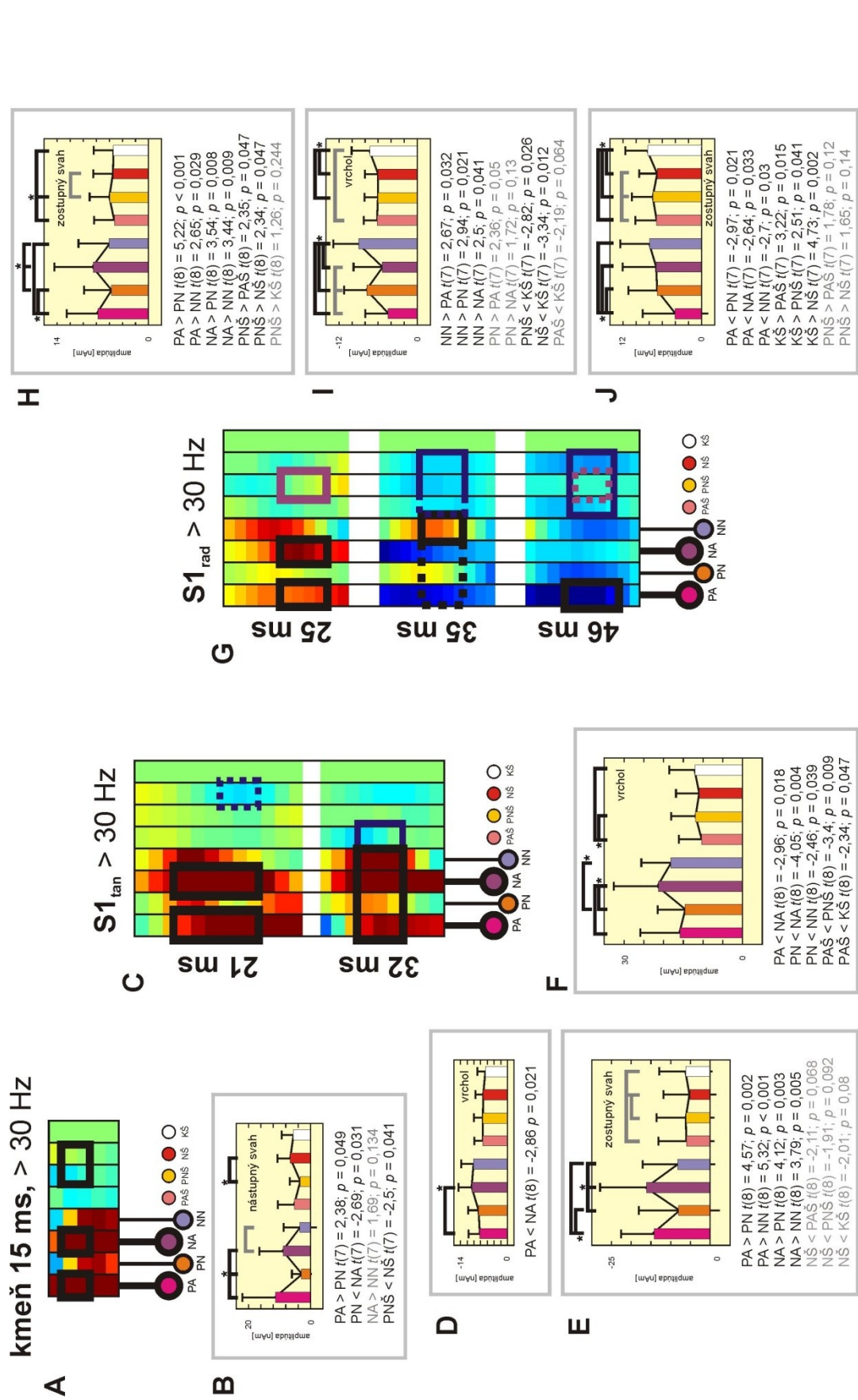
Tonické efekty 3 hlavných stimulačných podmienok s cieľovými impulzami na amplitúdy ich SEPov sú zhrnuté v *Tab. 11* a spolu s grafickým znázornením a hodnotami štatistických parametrov detailne ukázané v *Obr. 43–48*.

Tab. 11 Významné efekty pri porovnaní amplitúd SEPov po cieľových impulzoch v 3 stimulačných podmienkach Experimentu 3 – sumárny prehľad.

efekt komponent	averzivita				predikovateľnosť							
	PA>PN	PA<PN	NA>NN	NA<NN	PA>NA	PA>NN	PA<NA	PA<NN	PN>NA	PN>NN	PN<NA	PN<NN
krátkolatenčné komponenty (filtre > 30 Hz)												
kmeň	*		+								*	
S1 _{tan} P21							*					
S1 _{tan} P21 zostupný svah	***		***			****					***	
S1 _{tan} N32							*				***	*
S1 _{rad} N25 zostupný svah	****		**			*					**	
S1 _{rad} P35		+		*				*	+			*
S1 _{rad} N46 zostupný svah		*					*	*				
komponenty po filtrácii v pásme 1–30 Hz												
S1 _{rad} N37 nástupný svah	***		*				*				***	*
S1 _{tan} N66	**		*			****				*		
S1 _{tan} N88	+		+								+	
S1 _{tan} N88 zostupný svah	*		*				*				**	*
O _L N103	***		***				*				****	**
O _R N91	***		**				**				***	****
S2 _L N134 nástupný svah	*				**	***						
S2 _L N134	**		***				***				***	
S2 _R N131 nástupný svah	***				*	***						
S2 _R N131			****				***				***	
SMA/MCC P100 nástupný svah	***				*	***						
SMA/MCC P100	****		****			***	***				****	*
komponenty po filtrácii v pásme 1–3 Hz												
SMA/MCC N214	***		*			*					***	
ACC N280	****		**			****					*	

Vysvetlivky: * – efekt s významnosťou $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,005$; **** – $p \leq 0,001$; + – naznačený efekt (s významnosťou $p > 0,05$). PA – predikovateľné averzívne, PN – predikovateľné neaverzívne, NA – nepredikovateľné averzívne, NN – nepredikovateľné neaverzívne cieľové impulzy.

Polia ukazujúce významne vyššie amplitúdy komponentov po averzívnych v porovnaní s amplitúdami po neaverzívnych cieľových podnetoch sú označené svetlou červenou farbou, polia ukazujúce nižšie amplitúdy po averzívnych podnetoch bledomodrou farbou. Tyrkysovou farbou sú zvýraznené nižšie, a purpurovou naopak vyššie amplitúdy pri nepredikovateľnej v porovnaní s predikovateľnou stimuláciou rovnakej intenzity. Fialovou farbou sú zvýraznené nižšie amplitúdy pri predikovateľnej averzívnej ako nepredikovateľnej neaverzívnej stimulácii. Skratky komponentov vid' text a obrázky vyššie. Presné hodnoty štatistických parametrov vid' *Obr. 43–48*.



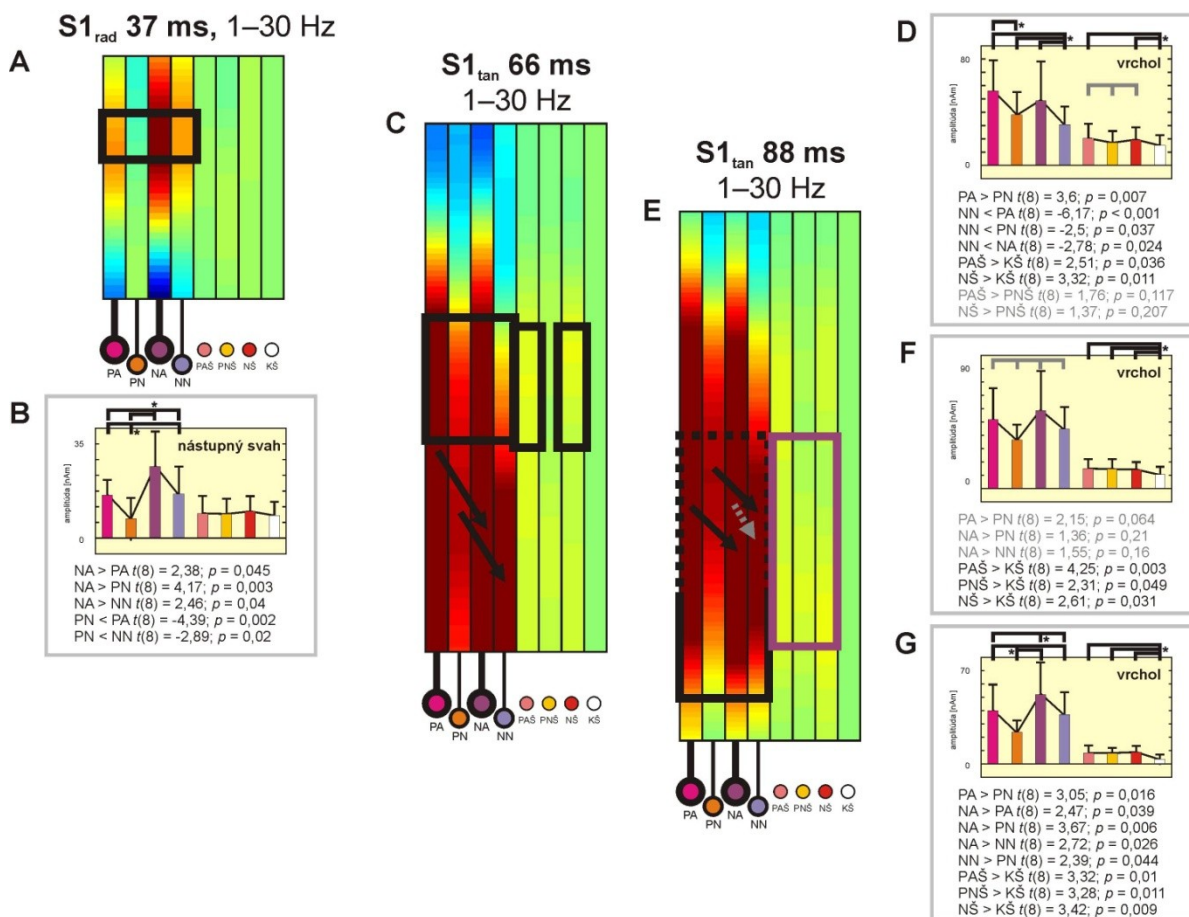
Obr. 43 Tonická modifikácia krátkolatenčných komponentov SEPOV pri štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach. Mozgový kmeň a S1. Vysvetlivky viď ďalšia strana.

Vysvetlivky k Obr. 43: Farebné mapy v časti A, C a G ukazujú teplými a studenými odtieňmi rozdiely absolútnych hodnôt amplitúd komponentov SEPOV v skupinách dát prináležiacich každej stimulačnej podmienke od amplitúd pri referenčnej kontrolnej stimulácii. Skupiny s najvýraznejšími zmenami sú zvýraznené pomocou farebných obdĺžnikov podobne ako na Obr. 19–25 a Obr. 32–42 (u cieľových impulzov kvôli jednoduchosti len čiernou farbou).

Horizontálna os je popísaná farebnými krúžkami znázorňujúcimi konkrétnu skupinu rovnako ako v Obr. 15. Skupiny (krúžky) sú označené skratkami: PA – predikovateľná averzívna cieľová, PN – predikovateľná neaverzívna cieľová, NA – nepredikovateľná averzívna cieľová, NN – nepredikovateľná neaverzívna cieľová, PAŠ – predikovateľná averzívna štandardná, PNS – predikovateľná neaverzívna štandardná, NŠ – nepredikovateľná štandardná a KŠ – kontrolná štandardná.

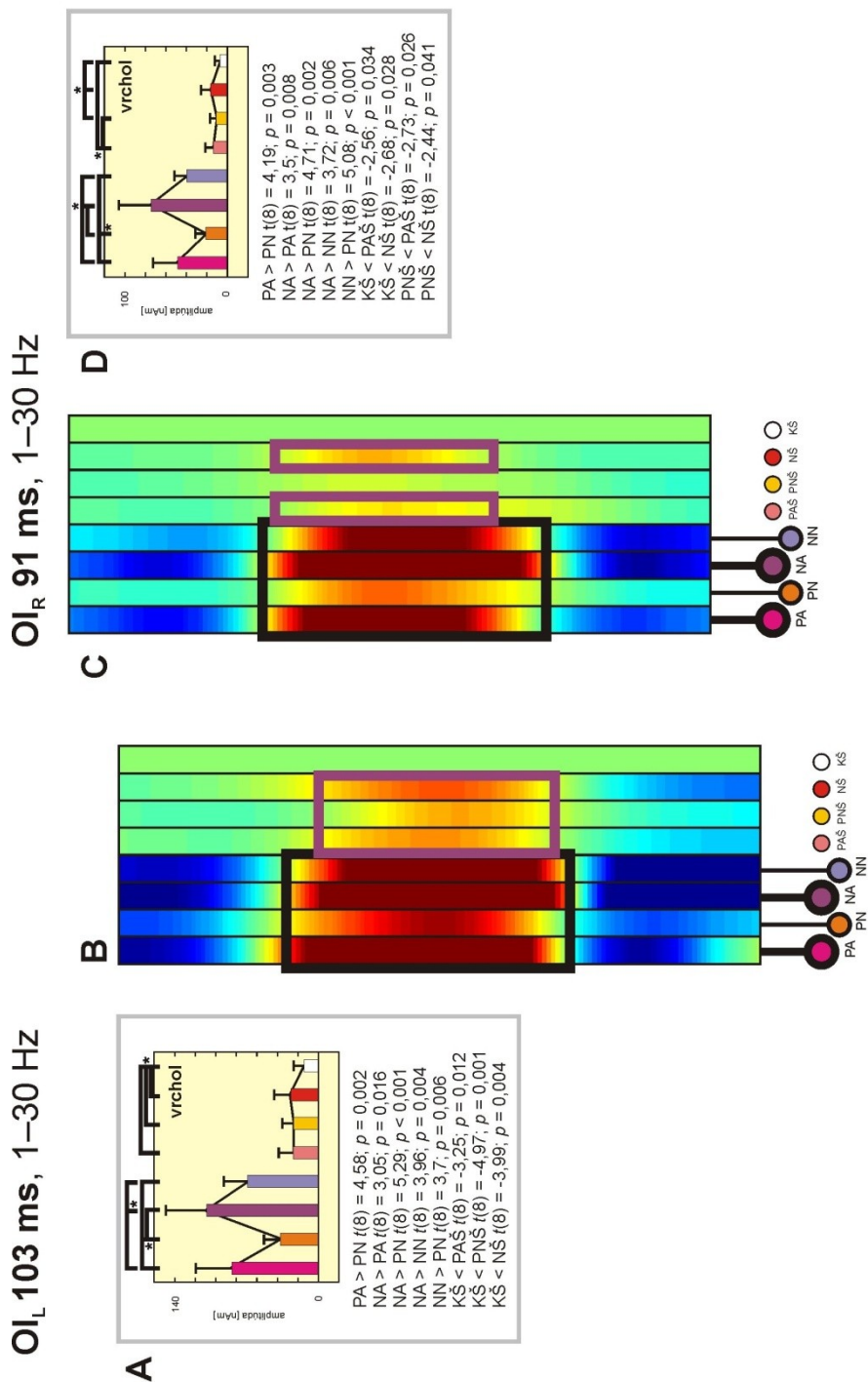
Vertikálna os udáva latencie voči maximu komponentu (vrchol v strede osi, nástupný svah hore, a zostupný dolu rovnako ako v Obr. 32–41).

Stĺpce v grafoch v časti B, D, E, F, H, I a J ukazujú absolútne hodnoty amplitúd komponentov spolu s 95% konfidenčnými intervalmi. Farby stĺpcov sú rovnaké ako farby krúžkov v časti A, C a G a označujú stimulačné podmienky. Významné rozdiely amplitúd sú znázornené čiernymi svorkami s hviezdikami, naznačené rozdiely sivými svorkami. Jednotlivé efekty a hodnoty štatistických parametrov sú uvedené pod každým grafom čiernym písmom v prípade hodnôt $p < 0,05$ a sivým písmom v prípade vyšších hodnôt.



Obr. 44 Tonická modulácia komponentov SEPOV S1 filtrovaných v pásme 1–30 Hz po štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach.

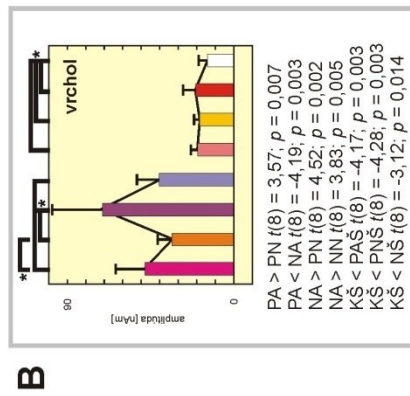
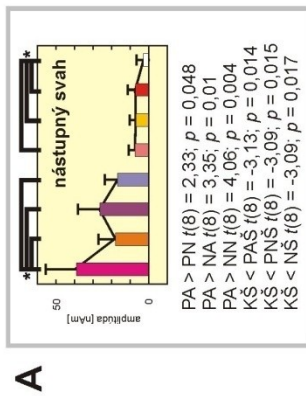
V časti A, C a E sú podobne ako na Obr. 43 formou farebných máp ukázané rozdiely amplitúd SEPOV v jednotlivých skupinách dát od amplitúd pri kontrolnej stimulácii. Latenčné posuny nepriamo potvrdené štatistickou analýzou sú schematicky znázornené čiernymi šípkami. Nepotvrdený posun (predpokladateľný iba z mapy) je vyznačený sivou šípkou. Zodpovedajúce grafy s variabilitou absolútnych hodnôt amplitúd, zistenými efektami a hodnotami štatistických parametrov sú v časti B, D, F a G.



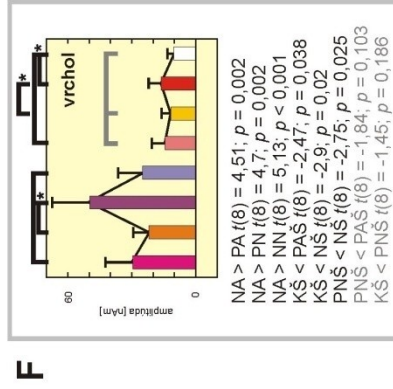
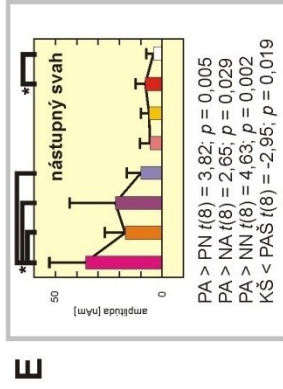
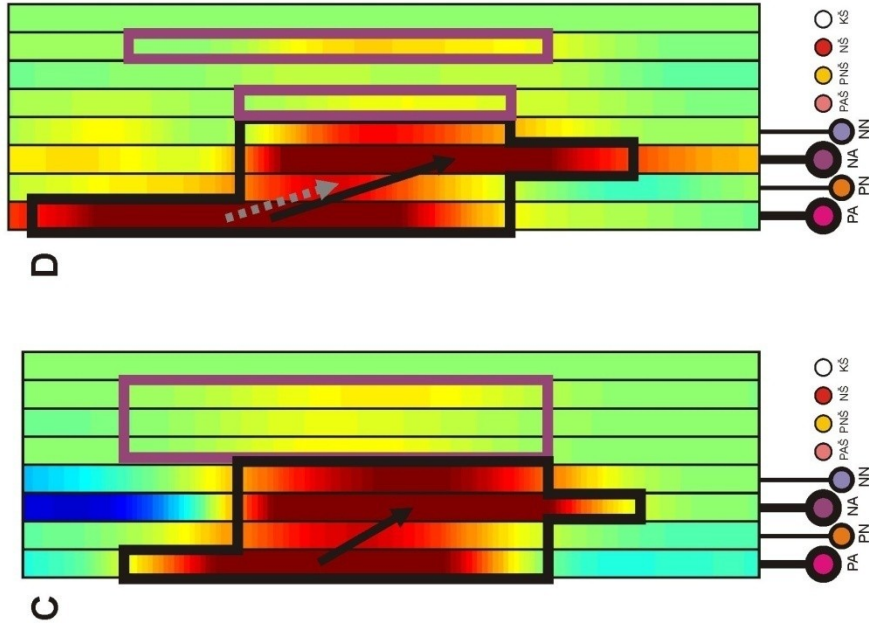
Obr. 45 Tonická modulácia strednelatencných komponentov SEPOV pri štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach. Ľavá a pravá operkuloinzulárna kôra.

V časti B a C sú podobne ako na Obr. 43–44 formou farebných máp ukázané rozdiely amplitúd SEPOV v jednotlivých skupinách dát od amplitúd pri kontrolnej stimulácii. Zodpovedajúce grafy s variabilitou absolútnych hodnôt amplitúd, zistenými efektami a hodnotami štatistických parametrov sú v časti A a D.

S2_L 134 ms, 1–30 Hz

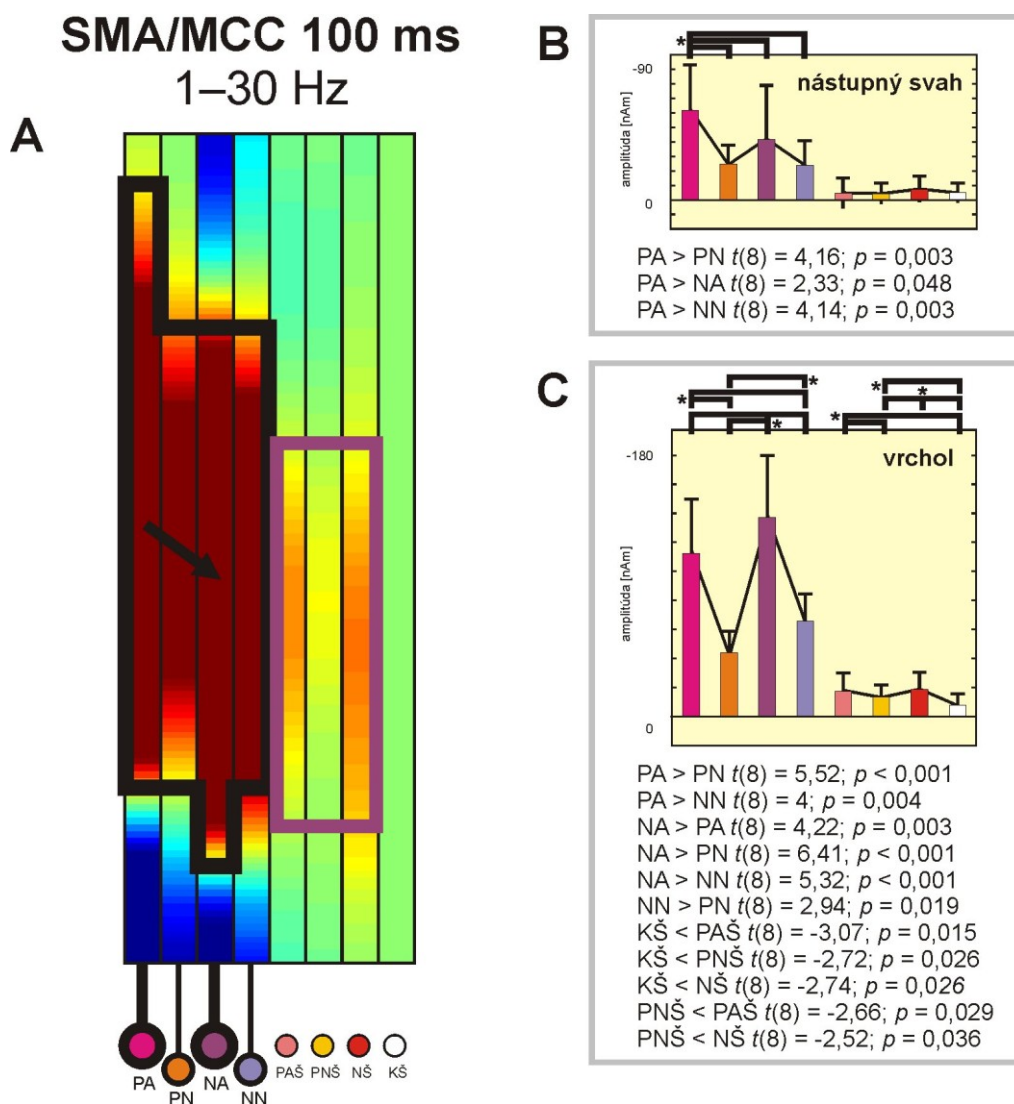


S2_R 132 ms, 1–30 Hz



Obr. 46 Tonická modulácia strednelatenčných komponentov SEPov pri štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach. Ľavá a pravá sekundárna somatosenzorická kôra.

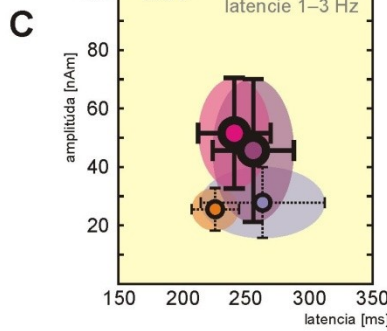
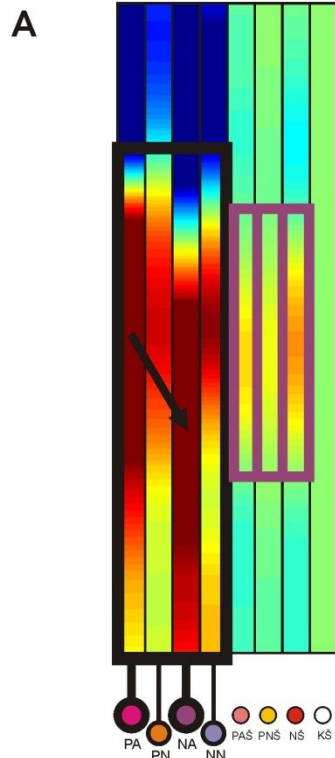
V časti C a D sú podobne ako na Obr. 43–45 formou farebných máp ukázané rozdiely amplitúd SEPov v jednotlivých skupinách dát od amplitúd pri kontrolnej stimulácii. Zodpovedajúce grafy s variabilnou hodnotou amplitúd, zistenými efektami a hodnotami štatistických parametrov sú v časti A, B, E a F.



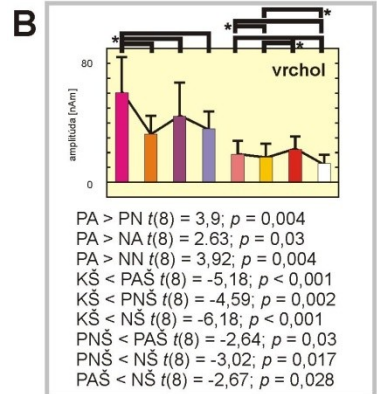
Obr. 47 Tonická modulácia strednelatenčného komponentu SEPov zdroja v SMA/MCC po štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach.

V časti A sú podobne ako na Obr. 43–46 formou farebnej mapy ukázané rozdiely amplitúd SEPov v jednotlivých skupinách dát od amplitúd pri kontrolnej stimulácii. Zodpovedajúce grafy s variabilitou absolútnych hodnôt amplitúd, zistenými efektami a hodnotami štatistických parametrov sú v časti B a C.

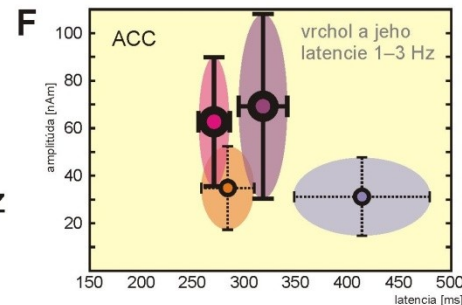
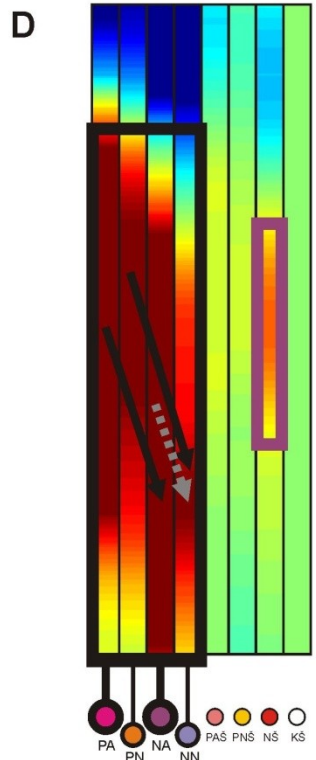
MCC 214 ms, 1–30Hz



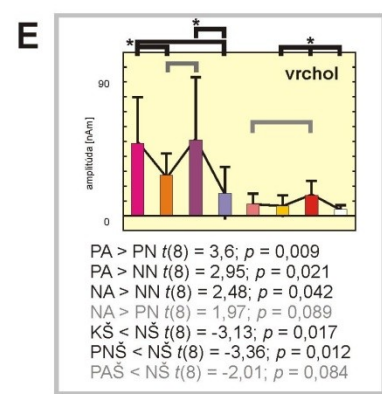
amplitúdy: PA > PN $t(8) = 4,52; p = 0,002$
 PA > NN $t(8) = 2,34; p = 0,047$
 NA > PN $t(8) = 3,86; p = 0,005$
 NA > NN $t(8) = 2,39; p = 0,044$
latencie: NA > PN $t(8) = 2,6; p = 0,031$
 NN > PN $t(8) = 2,4; p = 0,043$
 PA > PN $t(8) = 2,19; p = 0,06$
 NA > PA $t(8) = 2,01; p = 0,08$
 NN > PA $t(8) = 2,18; p = 0,061$



ACC 280 ms, 1–30Hz



amplitúdy: PA > PN $t(8) = 5,82; p < 0,001$
 PA > NN $t(8) = 4,69; p = 0,001$
 NA > PN $t(8) = 2,82; p = 0,022$
 NA > NN $t(8) = 3,48; p = 0,008$
latencie: NA > PA $t(8) = 6,66; p < 0,001$
 NA > PN $t(8) = 4,81; p < 0,001$
 NN > PA $t(8) = 4,75; p = 0,001$
 NN > PN $t(8) = 4,15; p = 0,003$
 NN > NA $t(8) = 2,97; p = 0,018$



Obr. 48 Tonická modulácia amplitúd dlholatenčných komponentov SEPov zdrojov v SMA/MCC a ACC po štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach. Amplitúdy vrcholov a latenčné posuny po filtrácii dát v pásme 1–3 Hz.

V časti A a D sú podobne ako na Obr. 43–47 formou farebných máp ukázané rozdiely amplitúd SEPov v jednotlivých skupinách dát od amplitúd pri kontrolnej stimulácii. Zodpovedajúce grafy s variabilitou absolútnych hodnôt amplitúd, zistenými efektami a hodnotami štatistických parametrov sú v časti B a E. V grafoch časti C a F sú schematicky znázornené variability (priemerné hodnoty a 95% konfidénčné intervaly rozptylu) latencií a amplitúd vrcholov oboch komponentov po filtrácii SEPov v pásme 1–3 Hz. Pod grafmi sú vypísané významné rozdiely spolu s hodnotami štatistických parametrov.

Z *Tab. 11* aj *Obr. 43–48* vidieť, že stredne- a dlholatenčné komponenty SEPov po cieľových impulzoch boli rozdielnymi stimulačnými podmienkami modulované výraznejšie ako zodpovedajúce komponenty SEPov po štandardných podnetoch (viď aj *Tab. 10*).

Najvýznamnejší sa u komponentov všetkých latencií ukázal efekt averzivity, pri ktorom boli vo väčšine porovnaní zistené vyššie amplitúdy po averzívnych cieľových impulzoch (PA>PN resp. NA>NN). Len u 2 krátkolatenčných komponentov radiálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre (P35 a N46) sa ukázali významne nižšie amplitúdy po averzívnych ako po neaverzívnych cieľových impulzoch (PA<PN resp. NA<NN).

Podskupiny efektu predikovateľnosti ukázali prevahu významných rozdielov amplitúd pri predikovateľných averzívnych voči nepredikovateľným neaverzívny (PA>NN) a pri nepredikovateľných averzívnych voči predikovateľným neaverzívny impulzom (NA>PN). Len u 2 krátkolatenčných komponentov radiálneho zdroja v S1 (P35 a N46) boli zistené významne nižšie amplitúdy po predikovateľných averzívnych v porovnaní s nepredikovateľnými neaverzívny (PA<NN) a u jedného (P35) v náznaku aj po nepredikovateľných averzívnych v porovnaní s predikovateľnými neaverzívny (NA<PN) impulzami.

Posledné, no najviac vypovedajúce podskupiny efektu predikovateľnosti, pri ktorých boli porovnávané amplitúdy SEPov po rovnako intenzívnych impulzoch aplikovaných v rozdielnom kontexte (tj. PA vs. NA a PN vs. NN), sa ukázali významné u viacerých komponentov vo všetkých latenciách:

Obidva krátkolatenčné komponenty tangenciálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej oblasti (P21 aj N32) mali významne vyššie amplitúdy vrcholov po nepredikovateľných ako predikovateľných averzívnych impulzoch (NA>PA – *Obr. 43C*). U radiálneho zdroja v S1 bol analogický efekt zistený len u komponentu N46. Významne vyššie amplitúdy po nepredikovateľných neaverzívnych v porovnaní s amplitúdami po predikovateľných neaverzívnych cieľových podnetoch (NN>PN) boli zistené u krátkolatenčných komponentov N32 tangenciálneho a P35 radiálneho zdroja v S1.

U väčšiny strednelatenčných komponentov vidieť podobný trend k ich vyšším amplitúdam po nepredikovateľných v porovnaní s predikovateľnými cieľovými impulzami ako u vyššie uvedených krátkolatenčných komponentov (NA>PA a NN>PN). Navyše však bol hlavne na nástupných hranách týchto komponentov zistený opačný efekt, tj. vyššie amplitúdy pri predikovateľnej v porovnaní s nepredikovateľnou stimuláciou (NA<PA a NN<PN). Obidva efekty dohromady najpravdepodobnejšie dokazujú latenčný posun príslušných komponentov, odrážajúci pomalšie kognitívne kôrové spracovanie nepredikovateľných cieľových podnetov.

Latenčné posuny vrcholov dlholatenčných komponentov spolu so zmenami ich amplitúd boli vzhľadom k zle čitateľnému priebehu kriviek po filtrácii dát v pásme 1–100 Hz boli otestované aj po osobitnej filtrácii SEPov v pásme 1–3 Hz. Grafy variability na *Obr. 48C* a *F* spolu s príslušnými hodnotami štatistických parametrov priamo dokazujú latenčné posuny komponentov oboch cingulárnych zdrojov po oboch druhoch predikovatelných aj nepredikovatelných cieľových impulzov (NA>PA a NN>PN), keďže amplitúdy sa medzi nimi významne nelíšili.

Navyše ukazujú u dlholatenčného komponentu zdroja v strednej cingulárnej kôre, ako jediného zo všetkých analyzovaných komponentov, hranične významný posun vrcholu doľava aj po predikovatelných neaverzívnych v porovnaní s predikovatelnými averzívnyimi impulzami (PN<PA).

Dlholatenčný komponent zdroja v prednej cingulárnej kôre sa ukázal posunutý presne opačne, teda po neaverzívnych podnetoch smerom doprava (PN>PA) v priemere o viac ako 100 ms. Rovnaký, no vzhľadom k nevýhodným frekvenčným charakteristikám netestovateľný, a z hľadiska rozdielu latencii menej výrazný efekt v náznaku vidieť aj u strednelatenčných komponentov zdrojov v ľavej primárnej (88 ms – *Obr. 44E*) a v pravej sekundárnej somatosenzorickej oblasti (132 ms – *Obr. 46D*). Všetky tri posuny môžu v uvedených oblastiach odrážať dlhšie spracovanie neaverzívnych cieľových podnetov v porovnaní s averzívnyimi v súvislosti s kognitívnou úlohou (probandi mali práve tieto impulzy počítať).

6.4 EXPERIMENT 4 – VPLYV TERAPEUTICKEJ MIECHOVEJ STIMULÁCIE (SCS) NA SOMATOSENZORICKÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. TIBIALIS A N. SURALIS U PACIENTOV SO SYNDRÓMOM "FAILED BACK SURGERY"

6.4.1 Subjektívne hodnotenie intenzít stimulácie (VAS)

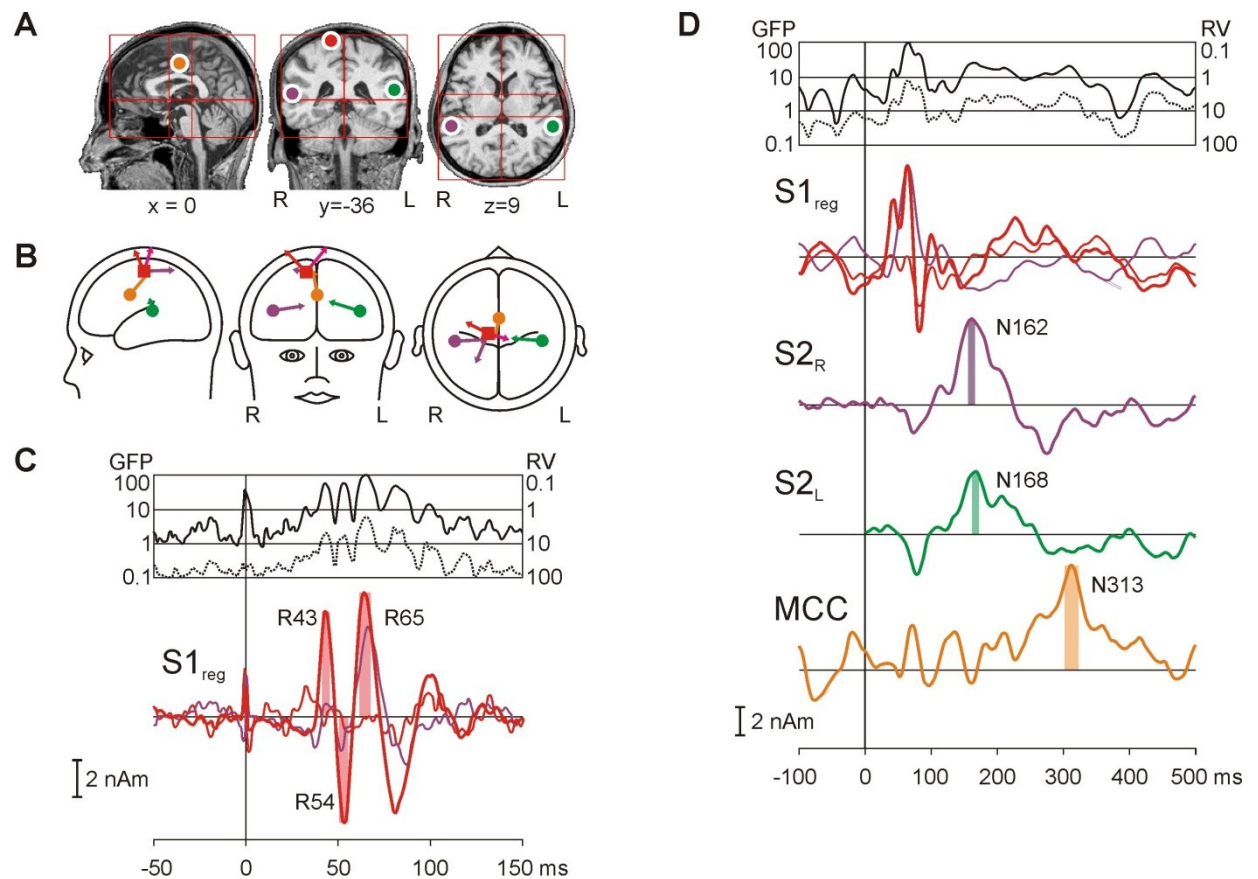
Subjektívne vnímaná intenzita elektrickej stimulácie n. tibialis bola $35 \pm 24\%$ pri manuálne zapnutom a $48 \pm 22\%$ pri vypnutom neurostimulátore. Dvaja pacienti, u ktorých bol stimulátor zapínaný a vypínaný automaticky, neregistrovali pri zapnutom stimulátore žiadny rozdiel v intenzite (u pacienta P01 bol 86% a u pacienta P04 30% VAS). Párový Studentov *t*-test nepreukázal významný efekt pôsobiacej miechovej stimulácie na VASy ani u siedmych pacientov s manuálne zapínaným stimulátorom ($t(6) = 2,18; p = 0,072$).

Intenzívnejšia elektrická stimulácia n. suralis viedla k bolestivým vnemom u štyroch pacientov. Na škále začínajúcej hodnotou -100% (žiadny pocit), pokračujúcej 0% (prah bolesti) a končiacej 100% (maximálna tolerovateľná bolesť) boli priemerné hodnoty u siedmych pacientov s manuálne zapínaným stimulátorom $12 \pm 39\%$ pri zapnutom a $14 \pm 34\%$ pri vypnutom stimulátore. U pacienta P01 boli 10% pri vnímanej vypnutej a 11% pri zapnutej stimulácii. U pacienta P04 sme kvôli vysokej elektro-*ku*tánnej impedancii neboli schopní dosiahnuť dostatočnú intenzitu stimulácie na vyvolanie kôrových odpovedí. Párový *t*-test podobne ako u stimulácie n. tibialis nepreukázal významný efekt miechovej stimulácie na VASy ($t(6) = 0,54; p = 0,61$).

6.4.2 Somatosenzorické evokované potenciály n. tibialis

Na *Obr. 49A* sú znázornené polohy a na *Obr. 49B* orientácie zdrojových dipólov *grand-average* modelu kôrových SEPov n. tibialis. Na analýzu krátkolatenčných komponentov boli u priemerných evokovaných potenciálov získaných z obidvoch stimulačných podmienok odfiltrované pomalšie komponenty hornopriepustným filtrom 20 Hz s poklesom 6 dB na oktávu rovnako ako v Experimente 2. Krátkolatenčné komponenty boli vysvetlené jediným regionálnym zdrojom v pravej primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{reg}$) s tromi viazanými ortogonálnymi potenciálovými komponentami (Scherg 1992) s latenciami 43, 54 a 65 ms. Tento zdroj vysvetlil 92,5% variácie v intervale 30–100 ms. Amplitúdy komponentov označených R43, R54 a R65 boli vypočítané pomocou strednej kvadratickej transformácie (*root mean square transform*).

Lokalizácia zdroja v $S1$ aj zistené komponenty sú v súlade s doterajšími poznatkami prác hodnotiacich skalpové aj kôrové SEPy (Aalfs et al. 1993; Kakigi et al. 1995, 1997 a 2000; Yamada et al. 1996; Hari et al. 1996; Tinazzi et al. 1996 a 1997; Valeriani et al. 1997 a 2000b; Baumgärtner et al. 1998) aj s výsledkami Experimentu 2. Priemerné latencie komponentov sú len mierne predĺžené približne na hornú hranicu normy (Miura et al. 2003). *Obr. 49C* ukazuje potenciálové krivky a analyzované krátkolatenčné komponenty regionálneho zdroja v $S1$.



Obr. 49 Grand-average zdrojové modely SEPov n. tibialis v Experimente 4. Pozície dipólov a zdrojové krivky.

V *grand-average* modeli pre stredne- a dlholatenčné komponenty (A, B) je červenou farbou vyznačený regionálny zdroj v pravej primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{reg}$), fialovou zdroj v pravej sekundárnej somatosenzorickej kôre ($S2_R$), zelenou zdroj v ľavej sekundárnej somatosenzorickej kôre ($S2_L$) a nakoniec oranžovou zdroj v strednej cingulárnej kôre (MCC). Analyzované komponenty (B) sú zvýraznené obdĺžnikmi s vyznačením latencií vrcholov (ms).

Ortogonálne komponenty (krivky) zdroja v pravej $S1$, vysvetľujúce krátkolatenčné SEP, sú znázornené červenou farbou (C). Zdroj má rovnakú polohu ako zdroj v $S1$ vysvetľujúci stredne- a dlholatenčné komponenty. Plnými čiernymi krivkami je ukázaný priebeh globálneho výkonu (GFP) nameraných potenciálov a prerušovanými krivkami priebeh reziduálnej variancie (RV) oboch modelov. Číselné hodnoty v časti A reprezentujú Talairachovské súradnice rezov získaných zo záznamu magnetickej rezonancie jedného z pacientov. L – ľavá strana, R – pravá strana.

Stredne- a neskorolatenčné komponenty SEP boli vysvetlené pomocou jedného regionálneho zdroja v $S1$ (lokalizáciou totožného so zdrojom modelujúcim krátkolatenčné komponenty) a troch jednoduchých ekvivalentných prúdových dipólov lokalizovaných do pravej ($S2_R$, s maximálnou amplitúdou 162 ms po podnete – N162), symetricky ľavej ($S2_L$ – N168) sekundárnej somatosenzorickej oblasti a strednej cingulárnej kôry (MCC – N313). Model znázornený na Obr. 49A, B a D vysvetlil 94,7% variancie v intervale 30–430 ms. Talairachovské súradnice a orientácie zdrojových dipólov ukazuje Tab. 12.

Tab. 12 Približné Talairachovské súradnice a orientácie zdrojových dipólov *grand-average* modelu kôrových potenciálov n. tibialis.

Zdroj	Súradnice (mm)			Orientácie (jednotkový vektor)		
	x	y	z	x	y	z
S1 _{reg}	10,8	-23,1	58,8	-0,6	-0,1	0,8
S2 _R	45,6	-26,9	13,3	-1	0	0,2
S2 _L	-45,6	-26,9	13,3	0,9	0,1	0,3
MCC	-0,6	-0,4	34,7	0,1	-0,7	0,7

Vysvetlivky: S1_{reg} – regionálny zdroj v primárnej somatosenzorickej kôre vpravo; S2_R a S2_L – zdroje v sekundárnej somatosenzorickej kôre vpravo a vľavo; MCC – zdroj v strednej cingulárnej kôre. U regionálneho zdroja v S1 sú uvedené orientácie najvýraznejšieho komponentu.

U ôsmich pacientov bol zaznamenaný dostatočný pomer signálu a šumu na analýzu všetkých krátkolatenčných komponentov vyznačených v *grand-average* modeli (43, 54 a 65 ms). Strednelatenčné komponenty S2 boli nájdené u siedmich pacientov a MCC komponent u šiestich.

Obr. 51A a B v kapitole 6.4.3 ukazujú *grand-average* zdrojové krivky SEPov n. tibialis pri obidvoch stimulačných podmienkach (SCS-ON aj SCS-OFF). Priemerné hodnoty amplitúd, štandardné odchýlky a parametre *t* a *p* Studentovho testu sú uvedené v Tab. 13. Všetky krátkolatenčné komponenty S1 (R43, R54 aj R64) mali významne menšie amplitúdy pri podmienke SCS-ON ($p < 0,05$). Podobná atenuácia amplitúd miechovou stimuláciou bola zaznamenaná aj u komponentov S2_L (N162), S2_R (N168) a MCC (N313).

Tab. 13 Amplitúdy \pm štandardné odchýlky vrcholov komponentov somatosenzorických evokovaných potenciálov n. tibialis pri zapnutom (SCS-ON) a vypnutom (SCS-OFF) stimulátore. Porovnanie pomocou Studentovho *t*-testu.

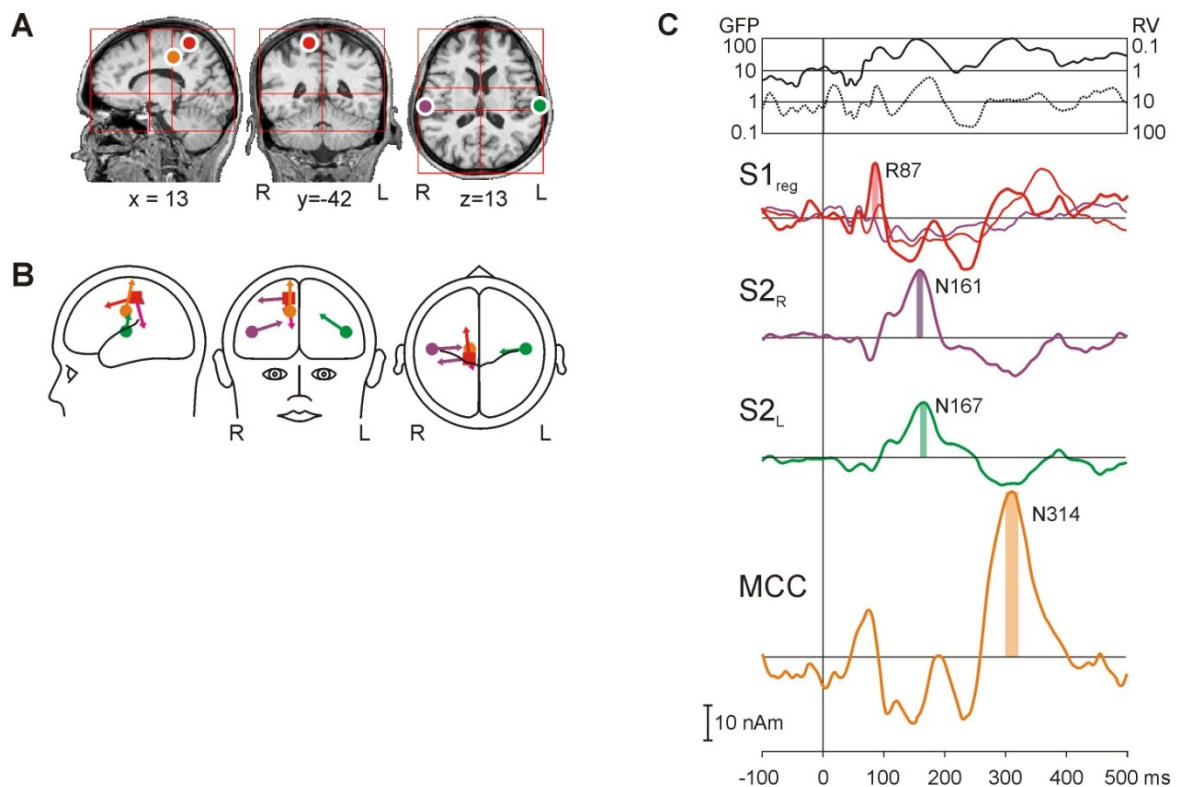
komponent	priemer \pm SD [nAm]		Studentov <i>t</i> -test		
	SCS-OFF	SCS-ON	DF	<i>t</i>	<i>p</i>
S1 R43	8,8 \pm 4,7	5,9 \pm 3,3	7	2,51	0,04
S1 R54	8,5 \pm 5,2	6,6 \pm 3,6	7	2,5	0,041
S1 R65	9,7 \pm 7,4	7,9 \pm 7,9	7	2,56	0,038
S2 _R N162	12 \pm 5,1	7,7 \pm 6,7	6	3,72	< 0,01
S2 _L N168	9,1 \pm 4,5	4,7 \pm 5	6	3,84	< 0,01
MCC N313	9,3 \pm 4,3	5,3 \pm 4,9	5	3	0,03

Vysvetlivky: S1 – primárna somatosenzorická kôra vpravo (R – komponenty regionálneho zdroja); S2_R a S2_L – sekundárna somato-senzorická kôra vpravo a vľavo; MCC – stredná cingulárna kôra, DF – počet stupňov voľnosti.

Na Obr. 52A v kapitole 6.4.3 sú pre kontrolu ukázané aj *grand-average* elektródové SEPy n. tibialis pri podmienkach SCS-ON a SCS-OFF. Pokles amplitúd všetkých komponentov je zjavný aj bez ich bližšej špecifikácie pomocou zdrojovej analýzy.

6.4.3 Somatosenzorické evokované potenciály n. suralis

Polohy a orientácie zdrojov *grand-average* modelu surálnych SEPov sú ukázané na Obr. 50A–B. Talairachovské 3D súradnice dipólových zdrojov a ich orientácií sú uvedené v Tab. 14. Regionálny zdroj lokalizovaný do primárnej somatosenzorickej kôry ($S1_{reg}$ – vid' Obr. 50A–C) mal potenciálové maximum v 87 ms po podnete (komponent označený R87), čo súhlasí s výsledkami doterajších neurofyziologických prác u zdravých dobrovoľníkov (Desmedt a Bourguet 1985; Treede et al. 1988; Dowman a Darcey 1994).



Obr. 50 *Grand-average* zdrojový model SEPov n. suralis v Experimente 4. Pozície dipólov a zdrojové krivky.

Červenou farbou je znázornená poloha (A), orientácie (B) a krivky (C) regionálneho zdroja v pravej primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{reg}$), fialovou zdroja v pravej sekundárnej somatosenzorickej kôre ($S2_R$), zelenou zdroja v ľavej sekundárnej somatosenzorickej kôre ($S2_L$) a nakoniec oranžovou zdroja v strednej cingulárnej kôre (MCC). Analyzované komponenty (C) sú zvýraznené obdĺžnikmi s označením latencií vrcholov.

Plnou čiernou krivkou je ukázaný priebeh globálneho výkonu (GFP) nameraných potenciálov a prerušovanou krivkou priebeh reziduálnej variancie (RV) modelu. Číselné hodnoty v časti A reprezentujú Talairachovské súradnice rezov získaných zo záznamu magnetickej rezonancie jedného z pacientov. L – ľavá strana, R – pravá strana.

Tab. 14 Približné Talairachovské súradnice a orientácie zdrojových dipólov *grand-average* modelu kôrových potenciálov n. suralis.

Zdroj	Súradnice (mm)			Orientácie (jednotkový vektor)		
	x	y	z	x	y	z
S1	10,6	-30,3	50,3	-0,1	-0,2	-1
S2 _R	49,7	-12,7	12,6	-0,9	0	0,3
S2 _L	-49,7	-12,7	12,6	0,8	-0,2	0,6
MCC	9,2	-16,2	36,3	0	-0,3	0,9

Vysvetlivky: S1_{reg} – regionálny zdroj v primárnej somatosenzorickej kôre vpravo; S2_R a S2_L – zdroje v sekundárnej somatosenzorickej kôre vpravo a vľavo; MCC – zdroj v strednej cingulárnej kôre. U regionálneho zdroja v S1 sú uvedené orientácie najvýraznejšieho komponentu.

Iba u 3 pacientov boli pred týmto vrcholom zaznamenané aj skoršie komponenty (43–65 ms) korešpondujúce so SEPmi n. tibialis. Boli nájdené až retrospektívne po aplikácii *grand-average* modelu na individuálne dáta a mali zanedbateľné amplitúdy v porovnaní s 87 ms komponentom, ďalej sme ich preto neanalyzovali.

Komponenty SEPov s vrcholom okolo 160 ms boli vysvetlené pomocou dvoch symetrických ekvivalentných prúdových dipólov lokalizovaných do pravej (S2_R, maximum 162 ms) a ľavej (maximum 167 ms) sekundárnej somatosenzorickej oblasti. Latencie obidvoch zdrojov sú porovnateľné (prihliadnuc k vyššiemu veku našich pacientov) s výsledkami prác mapujúcich u zdravých dobrovoľníkov elektroencefalografické SEPy (135–158 ms v práci Dowman 1994) a magnetoencefalografické SEFy (150 ms v práci Kitamura et al. 1997).

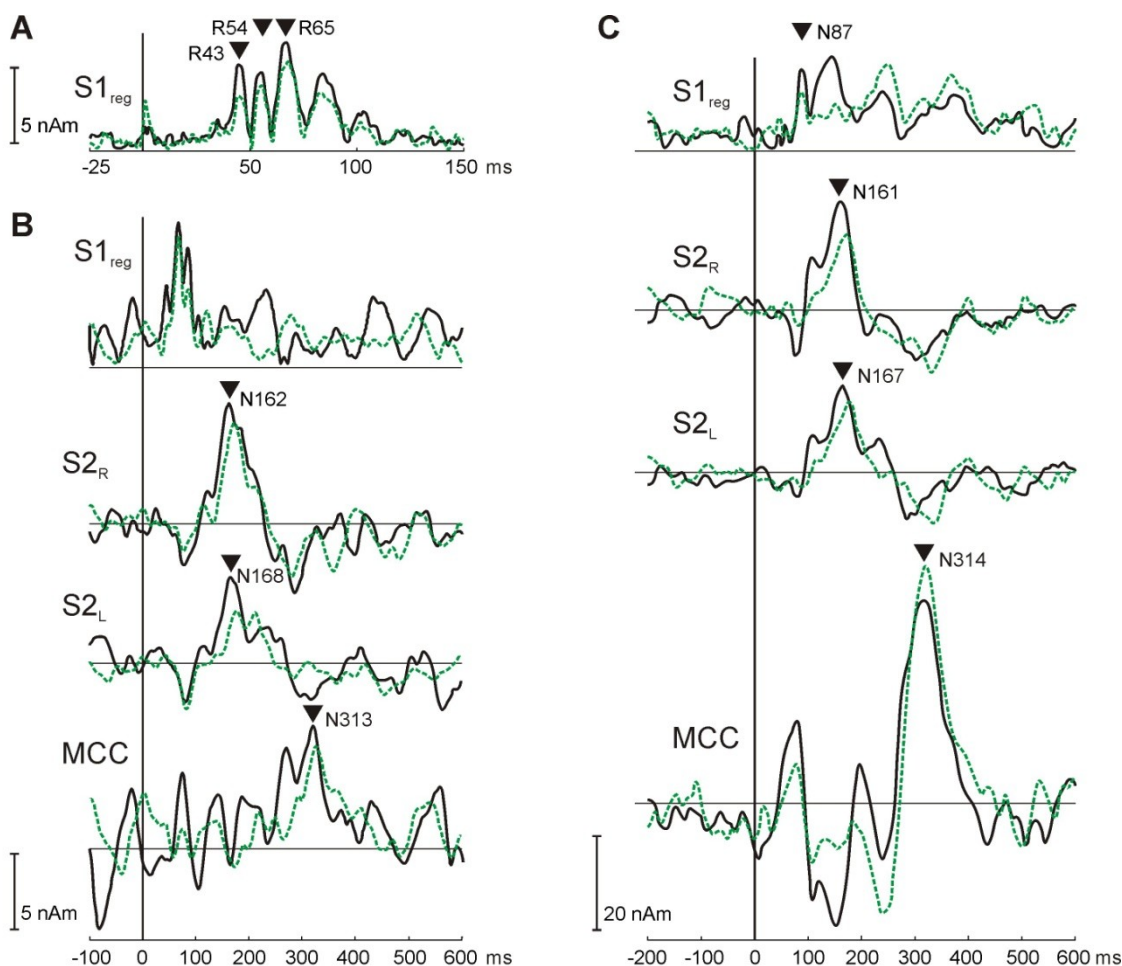
Veľké potenciálové maximum zaznamenané okolo vertexu s latenciou okolo 310 ms latenciou aj topografiou zodpovedá tzv. stabilnej perióde (*stable period*) číslo 6 vo výsledkoch lokalizačných prác Dowmana (1994, 2004c) a Dowmana et al. (2007). Prihliadnuc k interindividuálnej variabilite dát sme ho namodelovali iba jediným radiálne orientovaným zdrojom lokalizovaným do stredného cingula, uvedomujúc si pravdepodobne väčšie množstvo zodpovedných kôrových generátorov (bližšie vid' kapitola 7.4.2).

Grand-average zdrojový model vysvetlil viac ako 90% variancie signálu v intervale 30–430 ms. Po jeho aplikácii na individuálne dáta sme štatisticky vyhodnotili efekty podmienok SCS-ON voči SCS-OFF u ôsmich pacientov, u jedného pacienta sme zodpovedajúce zdrojové komponenty nenašli. Hodnotené komponenty sú vyznačené na zdrojových krivkách *grand-average* modelu na Obr. 51C. Pri zapnutom stimulatore (SCS-ON) boli amplitúdy komponentov S1 aj S2 významne menšie ako pri vypnutom (SCS-OFF). U komponentu MCC (N314) sme však zaznamenali významný nárast amplitúd pri prebiehajúcej miechovej stimulácii (SCS-ON, vid' Obr. 51C a Tab. 15).

Tab. 15 Amplitúdy \pm štandardné odchýlky vrcholov komponentov somatosenzorických evokovaných potenciálov n. suralis pri zapnutom (SCS-ON) a vypnutom (SCS-OFF) stimulátore. Porovnanie pomocou Studentovho *t*-testu.

komponent	priemer \pm SD [nAm]		Studentov <i>t</i> -test		
	SCS-OFF	SCS-ON	DF	<i>t</i>	<i>p</i>
S1 R87	32,6 \pm 10,1	21,1 \pm 14,9	7	3,01	0,02
S2 _R N161	33,8 \pm 8,8	22,5 \pm 14,4	7	3,43	0,01
S2 _L N167	23,2 \pm 12,9	16,4 \pm 10,9	7	2,48	0,042
MCC N314	35 \pm 31,6	50,8 \pm 36,8	7	3,19	0,015

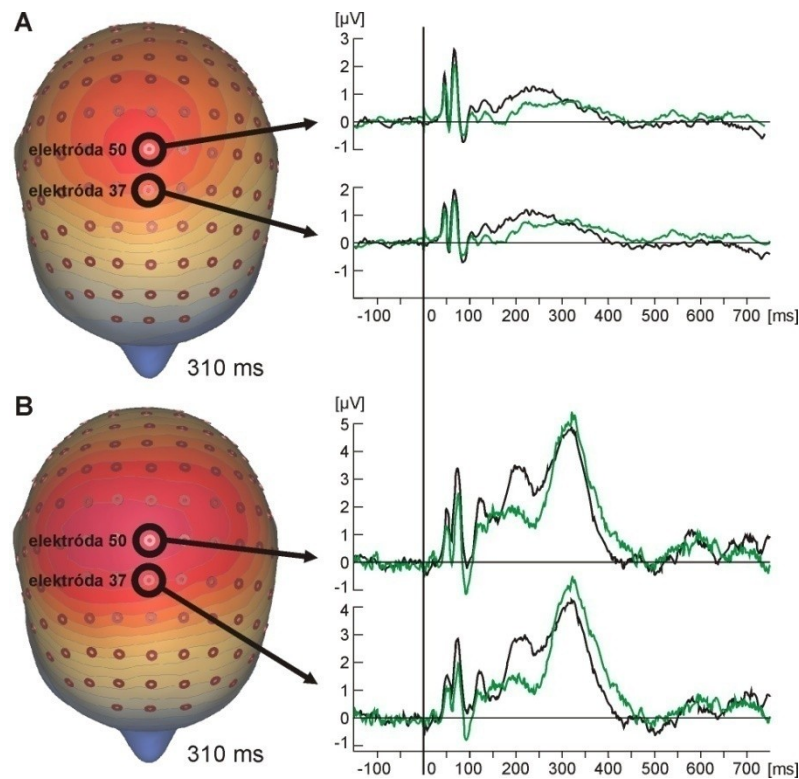
Vysvetlivky: S1 – primárna somatosenzorická kôra vpravo (R – komponent regionálneho zdroja); S2_R a S2_L – sekundárna somatosenzorická kôra vpravo a vľavo; MCC – stredná cingulárna kôra, DF – počet stupňov voľnosti.



Obr. 51 Grand-average priebehy zdrojových evokovaných potenciálov n. tibialis a n. suralis pri zapnutom (SCS-ON) a vypnutom (SCS-OFF) stimulátore.

Plnými čiernymi čiarami sú ukázané krivky pri vypnutom (SCS-OFF) a prerušovanými zelenými čiarou pri zapnutom (SCS-ON) stimulátore. Hlavné komponenty, ktorých amplitúdy boli štatisticky porovnávané, sú zvýraznené čiernymi trojuholníkmi. Skratky označujúce jednotlivé zdrojové krivky sú rovnaké ako v Obr. 49 a 50.

Na Obr. 52B sú pre kontrolu ukázané aj vybrané *grand-average* elektródové SEPy n. suralis pri podmienkach SCS-ON a SCS-OFF. Pokles amplitúd v latenciách okolo maxim komponentov S1 a S2 a nárast amplitúd v latenciách okolo cingulárneho maxima pri prebiehajúcej miechovej stimulácii je zjavný aj v surových dátach. Obr. 52 navyše ukazuje mierne rozdiely v topografii skalpových potenciálov 310 ms po stimulácii n. tibialis a n. suralis, ktoré môžu svedčiť pre prítomnosť ďalších kôrových generátorov (okrem cingulárneho) neskorolatenčných SEPov pri stimulácii n. suralis.



Obr. 52 Vplyv miechovej stimulácie na *grand-average* evokované potenciály vertexových elektród.

Dominujúca centrálna pozitivita v *grand-average* potenciálových mapách (vľavo) je vyznačená červenými, negativita (v minimálnom rozsahu viditeľná v oblasti nosa nepokrytej elektródami) modrými farebnými odtieňmi. Vybrané vertexové elektródy 37 a 50 v oblasti potenciálového maxima sú vyznačené čiernymi krúžkami so šípku smerujúcou k príslušným *grand-average* evokovaným potenciálom (vpravo). Krivky potenciálov pri vypnutom (SCS-OFF) miechovom stimulátore majú čiernu, pri zapnutom (SCS-ON) stimulátore zelenú farbu.

6.4.4 Korelácie so subjektívnymi škálami

Jediná štatisticky významná korelácia bola zistená medzi priemernými (z podmienok SCS-ON aj SCS-OFF) hodnotami vizuálnych analogových škál a rozdielom amplitúd (SCS-ON mínus SCS-OFF) cingulárneho komponentu ($r(7) = 0,721$; $p = 0,044$). Výraznejší nárast cingulárneho komponentu pri zapnutom miechovom stimulátore bol teda zaznamenaný u pacientov, ktorí subjektívne vnímali stimuláciu n. suralis intenzívnejšie.

6.5 ZHRNUTIE POROVNATEĽNÝCH VÝSLEDKOV VŠETKÝCH EXPERIMENTOV

V *Tab. 16* sú schematicky zhrnuté hlavné výsledky porovnateľné medzi Experimentami 1–4. Z ich vzájomného kvalitatívneho resp. semikvantitatívneho porovnania vyplýva:

- Rovnako intenzívne štandardné aj cieľové fázické podnety dokážu v spojení so súčasne aplikovanou homo- aj heterotopickou stimuláciou resp. len v súvislosti s jej očakávaním vyvolať SEPy s významne sa líšiacimi amplitúdami, a to v zmysle útlmu aj facilitácie.
- Najvýraznejšie tlmivé pôsobenie na SEPy bolo zaznamenané v Experimente 4 u pacientov pri zapnutom miechovom stimulátore a v Experimente 2 u zdravých dobrovoľníkov pri pôsobení homolaterálnej tepelnej bolesti. V oboch prípadoch išlo o SEPy po nebolestivej stimulácii n. tibialis. Absencia zdrojov v operkulo-inzulárnej aj prednej cingulárnej kôre môže svedčiť pre výrazný tonický útlm ich vyvolanej aktivity (pod hranicu detekovateľnosti ich prítomnosti).
- Najvýraznejšie augmentačné pôsobenie bolo zaznamenané v Experimente 3. Pri nepredikovateľnej stimulácii boli facilitované všetky stredne- a dlholatenčné komponenty SEPov po štandardných aj cieľových podnetoch a viaceré krátkolatenčné komponenty SEPov po cieľových podnetoch.
- Z porovnania augmentačných efektov medzi Experimentami 1, 2 a 3 je zjavná výraznejšia podobnosť modulačných vplyvov tepelnej bolesti aplikovanej na hornú končatinu vs. očakávania cieľových averzívnych impulzov (Experiment 1 vs. 3) ako vplyvov tepelnej bolesti aplikovanej na hornú vs. dolnú končatinu (Experiment 1 vs. 2).
- Potvrdené aj naznačené (resp. netestované) latenčné posuny komponentov svedčia pre pomalšie kôrové spracovanie nepredikovateľných cieľových impulzov v porovnaní s predikovateľnými. Spracovanie štandardných podnetov v blokoch s predikovateľnou averzívnejšou v porovnaní s menej averzívnu stimuláciou sa naopak javí väčšinou rýchlejšie, s výnimkou strednelatenčného komponentu zdroja v S2 ipsilaterálnej k averzívnej stimulácii a v Experimente 3 aj dlholatenčného komponentu zdroja v SMA/MCC.
- Komplikovaná problematika strednelatenčného komponentu SMA/MCC bude diskutovaná v kapitole 7.3.4. Na základe podobnosti modulácií stredne- a dlholatenčných komponentov v Experimentoch 1 a 3 však predpokladáme, že výsledky Experimentu 1 odrážajú skôr facilitáciu ako atenuáciu jeho zdroja pri repetitívnej bolesti.

Tab. 16 Prehľadné zhrnutie navzájom porovnateľných výsledkov Experimentov 1–4.

stimulovaný nerv averzivita efekty komponent	Experiment 1		Experiment 2				Experiment 3			Experiment 4		Experiment 3	
	n. medianus neaverz.		n. tibialis neaverz.		n. medianus - štandard. neaverz.		n. tibialis neaverz.	n. suralis averz.	n. medianus - cieľ. averz. neaverz.				
	bolesť TON	FÁZ	ipsi bolesť TON	kontra bolesť FÁZ	TON	FÁZ	PA vs. K TON	N vs. K TON	SCS TON	SCS TON	nepredikovateľnosť TON	neaverz. TON	
kmeň krátkolatenčný			x	x	x	x			x	x			
primárne exogénne krátkolatenčné S1	doľava									x			
neskoršie krátkolatenčné S1	doľava								x				
strednelatenčné S1	doľava											doprava	
ľavá operkuloinzulárna kôra	x	x	x	x	x	x		doľava	x	x			
pravá operkuloinzulárna kôra	x	x	x	x	x	x		doľava	x	x			
strednelatenčný SMA/MCC	artefakt?		x	x	x	x		doľava	x	x		doprava	
ľavá S2	doľava							doľava				doprava	
pravá S2	doprava							doprava				doprava	
dlholatenčný MCC								doprava		x		doprava doprava	
ACC			x	x	x	x			x			doprava doprava	

Vysvetlivky: Červenou farbou sú znázornené významné tonické a oranžovou fázické nárasty amplitúd konkrétnych komponentov pri analyzovanom efekte. Svetlooranžovou farbou sú ukázané fázické modulácie súvisiace s fenoménmi novosti/odlišnosti (resp. následnej refraktérnosti) po pauze použitej ako signál začiatku očakávania iba v Experimente 3. Modrou farbou sú znázornené útlmy komponentov. Tmavomodrá farba zdôrazňuje výraznejšie útlmy krátkolatenčných komponentov v blokoch s nepredikovateľnou aplikáciou cieľových impulzov v Experimente 3. Tyrkysová farba zvyrazňuje nižšie amplitúdy nástupných svahov viacerých stredne- a dlholatenčných komponentov pri nepredikovateľnej aplikácii cieľových impulzov, ktoré spolu s nárastami amplitúd zostupných svahov nepriamo preukázali ich latenčné posuny doprava. Nárasty amplitúd komponentov po štandardných podnetoch aj cieľových impulzoch pri nepredikovateľnej stimulácii (v porovnaní s predikovateľnou) sú zvyraznené purpurovofialovou farbou. Aj štatisticky nepreukázané, no z grafického znázornenia modulačných dynamík zrejmé latenčné posuny komponentov sú uvedené slovne. Písmeno "x" označuje neprítomnosť komponentov v analyzovaných dátach v príslušnom experimente. Na nie úplne jednoznačný charakter modulácií strednelatenčného komponentu zdroja v suplementárnej motorickej resp. strednej cingulárnej kôre upozorňuje zelená farba a slovo "artefakt?" (podrobnejšie vid' kapitola 7.3.4).

Skratky nevysvetlené v kapitole Zoznam skratiek: cieľ. – cieľové podnety; FÁZ – fázické efekty; ipsi – tepelná bolesť pôsobiaca ipsilaterálne k nebolestivo stimulovanému n. tibialis; kontra – tepelná bolesť pôsobiaca kontralaterálne k nebolestivo stimulovanému n. tibialis; N vs. K – efekty pri porovnaní amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri nepredikovateľnej vs. kontrolnej stimulácii; PA vs. K – efekty pri porovnaní amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej vs. kontrolnej stimulácii; štandard. – štandardné podnety; TON – tonické efekty;

7 Diskusia

7.1 EXPERIMENT 1 – VPLYV NEBOLESTIVEJ A BOLESTIVEJ TEPELNEJ STIMULÁCIE NA KÔROVÉ SOMATSENZORICKÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. MEDIANUS

Experiment 1 priniesol podrobné informácie o tonických aj fázických atenuačných aj augmentačných vplyvoch repetitívnej tepelnej bolestivej stimulácie na rôzne kôrové generátory somatosenzorických evokovaných potenciálov n. medianus. Pri ich porovnaní s výsledkami doterajších prác je nutné poznamenať, že výsledky podobne navrhnutého experimentu, hodnotiaceho súčasne tonické a fázické efekty bolesti na kôrové nebolestivé somatosenzorické vnímanie, zatiaľ publikované neboli. Preto budú obidve skupiny diskutované osobitne.

7.1.1 Tonické efekty

Prehľad prác hodnotiacich vplyvy rôznych typov tonickej až chronickej bolestivej stimulácie resp. len bolestivého kontextu na nebolestivé somatosenzorické vnímanie je uvedený v *Tab. 2*. Výsledky približne polovice z nich ukázali tlmivé vplyvy, a to od úrovne kôrového metabolizmu (Apkarian et al. 1994, Tommerdahl et al. 1996a) až po subjektívne diskriminačné vnímanie (Bolanowski et al. 2000 a 2001, Harper a Hollins 2012). Zvyšok ukázal vplyvy bezvýznamné resp. augmentačné, v druhom prípade súvisiace pravdepodobne s navodením hyperalgie a vyššími intenzitami použitej nebolestivej stimulácie (Iadarola et al. 1998, Baron et al. 2000, Whitsel et al. 2010).

Atenuačné (tlmivé) tonické efekty bolestivej v porovnaní s nebolestivou tepelnou stimuláciou v našich dátach boli zistené u krátkolatenčného komponentu N34 a naznačené aj P21 tangenciálneho zdroja v kontralaterálnej primárnej somatosenzorickej kôre, u neskorších komponentov N47 radiálneho zdroja v kontralaterálnej primárnej somatosenzorickej, N134 zdroja v sekundárnej somatosenzorickej a N118 zdroja v suplementárnej motorickej resp. strednej cingulárnej kôre.

7.1.1.1 Pri bolesti tonicky utlmené komponenty primárnej somatosenzorickej kôry (S1 – P21, N34 a N47)

Všetky 3 uvedené komponenty boli s približne rovnakými latenciami a potenciálovými topografiami zistené aj v predošlých EEG a MEG prácach, v ktorých bol u dobrovoľníkov stimulovaný n. medianus. Komponenty P21 a N47 (v literatúre bežne označované N20 a P45) sa ukazujú byť prevažne exogénne, tj. modulovateľné vplyvmi meniacimi periférnu aferentáciu (*bottom-up*) a zanedbateľne ovplyvniteľné kognitívnymi (*top-down*) vplyvmi. U komponentu N34 (v literatúre označovaný väčšinou P30) bola preukázaná významná endogénna zložka (viď napr. Desmedt a Tomberg 1989; Wikström et al. 1996; Hada 2006) a vyslovené hypotézy o jeho generátore v rozdielnej neuronálnej populácii v porovnaní s generátormi komponentov N20 a P45 (napr. Valeriani et al. 1998, Waberski et al. 1999). Viaceré práce poukazujú na neuronálne generátory komponentov N20 aj P30 v podoblasti 3b primárnej somatosenzorickej kôry (Allison et al. 1989a; Baumgärtner et al. 2010b; Papadelis et al. 2011), komponent P45 sa ukazuje byť generovaný areou 1 resp. možno čiastočne 2 – Allison et al. (1992).

Všetky 3 komponenty majú príliš krátke latencie nato, aby sa na ich vyvolaní podieľala A δ -aferentácia. S ohľadom na doteraz prezentované poznatky navrhujeme 5 mechanizmov^{***}, ktoré môžu vysvetliť zistený tonický útlm ich amplitúd:

1. Laterálna inhibícia, vyvolaná výraznou tonickou aktiváciou arey 3a nociceptívnou (nemyelinizovanou) aferentáciou, ako bola popísaná v prácach Tommerdahl et al. (1996a,b a 1998) a Whitsel et al. (2010). Nami pozorovaná absencia útlmu amplitúd komponentu P21 v úsekoch 7 a 8 bolestivého tepelného impulzu (*Obr. 19D1*) môže vyplývať z aditívneho fázického augmentačného efektu v týchto úsekoch pôsobiacej tepelnej A δ -aferentácie (bližšie viď kapitola 7.2.1.1).

2. Limitované kapacity príslušných podoblastí, v prípade že by boli všetky (nielen už vyššie uvedená area 3a) tonicky aktivované tepelnou bolesťou. Pre túto hypotézu svedčia napr. výsledky prác Kenshalo et al. 1980 a 2000, Kenshalo a Isensee 1983.

3. Latenčný posun komponentov v zmysle urýchlenia, z ktorého vyplýva zníženie amplitúd na ich zostupných svahoch, ako to už bolo naznačené v kapitolách 6.1.4 a 6.3). Podľa farebných máp v *Obr. 19C1* a *20C2* sa tento mechanizmus mohol podieľať najskôr na zistenej modulácii komponentu P21, u ktorého zároveň vidieť naznačený nárast amplitúd nástupného svahu. Pravdepodobne kvôli ťažkej testovateľnosti latenčných posunov krátkolatenčných komponentov sa týmto navrhovaným

^{***} Mechanizmy 2, 4 a 5 boli v podobnej forme navrhnuté aj pri vysvetlení zaznamenatej atenuácie porovnateľných komponentov S1 tonickou svalovou bolesťou v prácach Rossi et al. (1998) a Rossi et al. (2003) – viď aj *Tab. 2*.

mechanizmom doteraz nezaoberala žiadna nám známa práca, rýchlejšie kôrové senzorické spracovanie bolestivých podnetov (v porovnaní so spracovaním nebolestivých podnetov) však už prostredníctvom analýzy evokovaných potenciálov a reakčných časov ukázali Ploner et al. (2006b).

4. Descendentná inhibícia aferentácie n. medianus vyvolaná bolestivou stimuláciou (detailnejší prehľad konkrétnych centrifugálnych mechanizmov na jednotlivých úrovniach CNS vid' *Tab. 3*).

5. Podkôrová inhibícia elektricky dráždenej lemniskálnej aferentácie tepelne dráždenou spinotalamickou aferentáciou, analogická zisteniam v práci Dykes a Craig (1998) resp. súhlasiaca aj s niektorým z ďalších podobných navrhovaných mechanizmov uvedených v *Tab. 3*.

7.1.1.2 Komponent N134 zdroja v ľavej sekundárnej somatosenzorickej oblasti (S2_L)

Na jeho vyvolaní sa okrem eferentov najprv aktivovaných viacerých podoblastí S1 pravdepodobne nezanedbateľne podieľajú elektricky (hoci nebolestivo) stimulované A δ -aferenty n. medianus, ako to naznačujú práce porovnávajúce topografie SEPov po elektrickej a laserovej stimulácii rovnakej oblasti tela (Kunde a Treede 1993, Dowman 2004c). Aj z tohto dôvodu majú strednelatenčné SEP-y zdrojov v S2 variabilnejšie priebehy aj latencie vrcholov a dá sa u nich predpokladať viacero súčasne aktívnych kôrových generátorov. Navyše v porovnaní so SEPmi S1 rýchlejšie habituujú (Raij et al. 2003), takže u niektorých probandov ich pri opakovanej monotónnej stimulácii nie je vôbec možné nájsť. Predošlými štúdiami zistené modácie SEPov S2 v latenciách zodpovedajúcich nami zistenému komponentu N134 sú v súlade s hypotézou o kľúčovom zapojení tejto oblasti (resp. súboru oblastí v operkulo-inzulárnej kôre) do siete kódujúcej predovšetkým dôležitosť (*saliency*) podnetov (Ianneti a Mouraux 2010).

V porovnaní s komponentami zdrojov v S1, u tonickej atenuácie komponentu N134 v S2 je menej pravdepodobný (resp. literatúrou nedoložený) mechanizmus 1. uvedený v kapitole 7.1.1.1: vzájomnú inhibíciu medzi podoblasťami S2 zatiaľ neuvádza žiadna nám známa práca.

Vďaka sériovému zapojeniu s S1 však na tonickej atenuácii môžu mať analogicky významný podiel všetky 4 ďalšie mechanizmy (2.–5.) uvedené v kapitole 7.1.1., a navyše možno výlučne pre S2 predpokladať vplyvy:

6. Desenzitizácie A δ -vlákien a na ne napojených ascendentných spinálnych a kmeňových aferentov S2 repetitívnou bolesťou aktivujúcou prevažne nemyelinizovanú C-aferentáciu (Price et al. 1977; Price a Dubner 1977);

7. Inhibície A δ -afereencie systémom difúznej bolestivej inhibičnej kontroly (DNIC), aká už bola navrhnutá v diskusii útlmu strednelatenčných komponentov EP (hoci u bolestivej no podobne neselektívnej stimulácii) v prácach Reinert et al. (2000) a Watanabe et al. (2000); a nakoniec:

8. Rýchlejšej habituácie odpovedí na málo dôležitú (*salient*) elektrickú nebolestivú stimuláciu n. medianus pri súčasnom pôsobení dôležitejšej tepelnej bolesti. Na základe dlhodobejšej analýzy zmien kôrového aj subjektívneho vnímania pri opakovanej bolestivej stimulácii podobný mechanizmus navrhli nedávno Bingel et al. (2007b). U zistenej urýchlenej habituácie hemodynamických (BOLD) aktivácií somatosenzorických kôrových oblastí títo autori predpokladajú významný podiel inhibičného (anti-nocicepčného) pôsobenia hierarchicky vyšších oblastí (konkrétne hlavne subgenuálnej prednej cingulárnej kôry – vid' aj *Tab. 3*).

7.1.1.3 Komponent N118 zdroja v suplementárnej motorickej oblasti resp. strednej cingulárnej kôre (SMA/MCC)

Na rozdiel od vyššie uvedených komponentov S1 a S2, nami zistený komponent N118 zdroja v SMA resp. MCC, vysvetľujúci vertexovú pozitivitu v stredných latenciách približne zodpovedajúcich aktiváciám zdrojov v S2, nezodpovedá žiadnemu bežne popisovanému evokovanému potenciálu. Na niektorých potenciálových mapách v prácach analyzujúcich stredne- a dlholatenčné komponenty SEPov n. medianus je síce podobná pozitivita viditeľná, väčšinou je však vysvetlená pomocou dvoch tangenciálne orientovaných zdrojov v blízkosti obidvoch Sylviových rýh, alebo sa k nej autori okrem popísania topografie bližšie nevyjadrujú (napr. Kunde a Treede 1993).

Naopak veľmi často je v podobných latenciách a v rovnakej lokalizácii uvádzaný komponent zodpovedajúci v Experimente 1 nezistenej vertexovej negativite – prehľadý vid' Bromm a Lorenz (1998) a García-Larrea et al. (2003).

Interpretácia tonického poklesu amplitúd nami zisteného komponentu preto musí byť opatrnejšia s pripustením možnosti jeho arteficiálneho pôvodu. V takomto prípade sme namiesto významného poklesu vertexovej positivity zaznamenali významný nárast vertexovej negativity, hoci v interindividuálne korešpondujúcich latenciách SEPov s kladnými znamienkami amplitúd. Priamo porovnateľné výsledky nášho Experimentu 3, ukázané v *Tab. 16* a podrobnejšie v tomto kontexte diskutované v kapitole 7.3.4, silno podporujú toto alternatívne vysvetlenie.

V porovnaní s oblasťami S1 a S2 bola u oblastí SMA aj MCC niektorými autormi zdokumentovaná ich významnejšia účasť na somatosenzorickom vnímaní v súvislosti s očakávaním bolestivej stimulácie (Ploghaus et al. 2003; Porro et al. 2003; Song et al. 2006; Brown a Jones 2008) resp. všeobecne s očakávaním alebo prípravou na takmer ľubovoľný podnet alebo aktivitu (Tanji a Shima 1994; Picard a Strick 2001;

Brass a von Cramon 2002; Krebs et al. 2012). Pri predvídateľnej bolestivej alebo všeobecne averzívnejšej stimulácii sa dá predpokladať výraznejšie aktivovanie pozornosti probanda ako pri stimulácii nebolestivej resp. menej averzívnej (Eccleston a Crombez 1999; Ploner et al. 2004, Lötsch et al. 2011). Preto by sa vo výsledkoch dal čakať skôr opačný ako nami ukázaný tlmivý efekt a tonické aj fázické zmeny komponentu N118 v Experimente 1 budú bližšie diskutované až v súvislosti s výsledkami Experimentu 3 v kapitole 7.3.4.

Odhliadnuc od relatívne komplikovanej problematiky komponentu N118, tonické augmentačné efekty bolestivej v porovnaní s nebolestivou tepelnou stimuláciou boli zistené u komponentov zdrojových potenciálov kmeňa (N15), prednej cingulárnej kôry (ACC N298 – *Obr. 25C a D*), na nástupnom svahu strednelatenčného komponentu tangenciálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{\text{tan}}$ N73 – *Obr. 19C2 a D4*) a naznačene aj na nástupných svahoch prvých krátkolatenčných komponentov tangenciálneho a radiálneho zdroja tiež v primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{\text{tan}}$ N21 – *Obr. 19 C1 a $S1_{\text{rad}}$ N27 – Obr. 20B1 a D1*).

7.1.1.4 Pri bolesti tonicky zvýraznený krátkolatenčný komponent zdroja v kmeni

Z EEG resp. MEG skalpového záznamu len ťažko izolovateľné podkôrové komponenty boli doteraz podrobnejšie analyzované len v niekoľkých novších prácach, vďaka dostupnosti potrebnej výpočtovej techniky až v poslednom desaťročí. Až Rossi et al. (2003), Gobbelé et al. (2007) a Moont et al. (2010, 2011 a 2012) na základe analýzy vyvolaných potenciálov v súlade s našim zistením doložili augmentačné tonické vplyvy bolesti na podkôrové štruktúry (konkrétne hypotetické subtalamické kmeňové generátory v prvej, talamus v druhej a amygdalu v posledných troch prácach).

Výsledky väčšieho množstva aj starších prác ukázali aktivácie rôznych podkôrových štruktúr pri bolesti pomocou PET (napr. Casey et al. 1994; Casey 1999; Petrovic et al. 2004) a fMR (Becerra et al. 1999; Tracey et al. 2002; Vrána 2006; Fairhurst et al. 2007, Berman et al. 2008, Derbyshire a Osborn 2009, Burstein et al. 2010), len niektoré však analyzovali aj modulačné vplyvy týchto aktivácií na následné kôrové (somatosenzorické) vnímanie. Moont et al. (2011) a Fairhurst et al. (2007) na základe komplikovanejších väzobných analýz zistili, že hlavne do systémov descendentnej analgézie zapojené podkôrové štruktúry ako napr. periakveduktálna sivá hmota (viď kapitola 2.2.2.4 a *Tab. 3*) sa zvýšene aktivujú resp. komplexnejšie modulujú už pri očakávaní bolestivej stimulácie. Po následnej aktivácii najvyšších integračných oblastí mozgovej kôry (prefrontálna kôra, predná inzula) zdokumentovali znížené aktivácie hierarchicky nižších – tj. aj somatosenzorických oblastí, resp. znížené subjektívne vnímanie intenzity analogických podnetov, aké toto očakávanie vyvolali.

Priamy vplyv nociceptívnych aktivácií podkôrových štruktúr na kôrové vnímanie nebolestivých podnetov zatiaľ podľa našich poznatkov zdokumentovaný nebol, výsledky vyššie uvedených prác ho podobne ako naše výsledky ukazujú len sprostredkované. Presnejšia anatomická lokalizácia nami zistenej tepelnou bolesťou facilitovanej podkôrovej štruktúry vzhľadom k nepresnosti zdrojovej analýzy u zdrojov veľmi vzdialených od registračných EEG elektród nie je možná, vzhľadom k latenciám komponentu však najskôr súhlasí s polohou podkôrového generátora hodnoteného v práci Rossi et al. 2003, ktorá k nej poskytuje detailnejšiu diskusiu. V diskusii o hypotézach funkčného významu zistenej tonickéj facilitácie pri bolesti Rossi et al. 2003 uvažujú o akcentovanej laterálnej inhibícii na úrovni ncl. cuneatus, ktorá môže viesť k lepšiemu zaostreniu senzorického (proprioceptívneho) vnímania z postihnutej končatiny dôležitého pre jej lepšiu motorickú kontrolu. Ako alternatívu uvádzajú potenciáciu inhibičného pôsobenia bolesti na lemniskálnu aferentáciu prostredníctvom vmedzerených premotorických interneurónov, analogickú zisteniam práce Rossi et al. (1991) hodnotiacej tlmivé vplyvy vibračnej stimulácie. V súlade s týmito hypotézami sú aj zistenia v Tab. 3 uvedenej práce Dykes a Craig (1998) podrobnejšie popisujúcej útlm lemniskálnej aferentácie neurónmi zadného rohu miechy, u ktorých sú známe kľúčové úlohy v nocicepcii.

7.1.1.5 Pri bolesti tonicky zvýraznený dlholatenčný komponent zdroja v prednej cingulárnej kôre (ACC N298)

Vyššie (kapitola 7.1.1.4 a Tab. 2) načrtnuté výsledky recentnej práce Moont et al. (2011), komplexne hodnotiacej dynamiku zmien kôrového vnímania na základe analýzy vyvolaných potenciálov, ukazujú okrem augmentácie aktivácií amygdaly, prefrontálnej a prednej inzulárnej kôry aj inhibíciu prednej cingulárnej kôry už pri očakávaní bolestivého podnetu. Prihliadnuc k nami zistenému augmentačnému tonickému efektu u kmeňového zdroja by sa preto dal u zdroja v prednej cingulárnej kôre predpokladať skôr pokles amplitúd jeho zdrojových SEPov pri repetitívnej bolestivej stimulácii, u ktorej boli vplyvy očakávania určite nezanedbateľné.

Zdanlivo opačný efekt v našich výsledkoch môže vyplývať z použitia rozdielnych stimulácií: zatiaľ čo v práci Moont et al. (2011) očakávanie bolesti a s ním spojené modulačné pôsobenie na podkôrové aj kôrové štruktúry bolo vyvolané rovnakými podnetmi ako analyzované SEP, v našej práci SEP vyvolala pridaná nebolestivá stimulácia n. medianus. Rozdiely sa preto dajú vysvetliť mechanizmom limitovaných kapacít, popísaným v kapitole 2.2.2.4 a pri principiálne podobných prípadoch v prácach Dowmana (2001 a 2004a). Dá sa predpokladať, že aktivita časti prednej cingulárnej kôry zodpovednej za spracovanie bolestivých tepelných podnetov mohla byť utlmená, ako to už pomocou fMR ukázali napr. Porro et al. (2002), o to viac však jej iná časť mohla (v kontexte tohto útlmu) zareagovať na nebolestivé elektrické podnety.

Komponenty v latenciách okolo 300 ms po elektrickej stimulácii sa totiž ukazujú ako prevažne endogénne a teda vyvolané skôr kognitívne významnými udalosťami ako výraznejšou periférnou aferenciou. Významnou udalosťou mohla byť v Experimente 1 opakovaná distrakcia od vnímania nebolestivých podnetov intenzívnymi fázickými (no aj tonicky pôsobiaci) vnemami bolesti. Nárast podobného komponentu v latencii 260 ms nedávno pri distrakcii preukázali Van der Lubbe et al. (2012), prirovnávajúc zvýšenú aktiváciu prednej cingulárnej kôry k volaniu po pozornosti (*call for attention*).

U podkôrových štruktúr sa pravdepodobne mechanizmus limitovaných kapacít nepresadil napr. v dôsledku senzitivizácie propagujúcej sa aj do lemniskálneho systému až po úroveň talamu, aká bola zdokumentovaná napr. v prácach Burstein et al. (1998 a 2010) a nepriamo Gobbelé et al. (2007) – detaily vid' Tab. 2.

7.1.1.6 Pri bolesti tonicky zvýraznený strednelatenčný komponent tangenciálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{tan}$ N73)

Tonická augmentácia nástupného svahu tohto komponentu bola zistená spolu s rádovo významnejším fázickým efektom pozorovateľným aj u nebolestivej tepelnej stimulácie, ktorý pretrvával až do latencií zahrňajúcich jeho vrchol (*Obr. D4 a D5*). Predpokladáme preto, že tento efekt najskôr odráža latenčný posun komponentu, schematicky ukázaný na farebnej mape v *Obr. 19C2*. Podobný latenčný posun (poukazujúci na rýchlejšie somatosenzorické kôrové vnímanie pri bolesti) zatiaľ zdokumentovaný nebol, s výnimkou už vyššie zmienenej práce Ploner et al. (2006b) Fázický efekt bude diskutovaný nižšie v kapitole 7.1.2.1.

7.1.1.7 Pri bolesti tonicky zvýraznené krátkolatenčné komponenty obidvoch zdrojov v primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{tan}$ N21 a $S1_{rad}$ N27)

Podobne ako u vyššie uvedeného strednelatenčného komponentu N73 tangenciálneho zdroja, aj (hoci štatisticky nevýznamné) nárasty amplitúd krátkolatenčných komponentov pravdepodobne odrážajú ich latenčný posun doľava. U komponentu N21 tangenciálneho zdroja navyše vidieť významný tonický pokles jeho zostupného svahu pri tepelnej bolesti, podporujúci túto hypotézu. Na potenciálovej krivke radiálneho zdroja vidieť tonický pokles až na zostupnej hrane komponentu N47 (ktorý nasleduje po komponente N27), preto by sa v kontexte všetkých výsledkov dalo uvažovať o diskretnom latenčnom posune obidvoch komponentov.

7.1.2 Fázické efekty

Frekvencia repetitívnej tepelnej stimulácie bola dostatočne nízka nato, aby sa pri podrobnej analýze ukázalo niekoľko významných zmien amplitúd zdrojových evokovaných potenciálov aj počas rôznych fáz (každého) tepelného impulzu. Zmeny sú najlepšie viditeľné na farebných mapách v *Obr. 19–25* (časť C), ktoré ako jediné výstižne ukazujú aj vplyvy samotnej nebolestivej tepelnej stimulácie na analyzované komponenty. Kvôli prehľadnosti je diskusia fázických efektov rozdelená podľa zdrojov podobne ako diskusia tonických efektov (kapitola 7.1.1):

7.1.2.1 Fázické zmeny amplitúd komponentov tangenciálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre (S1_{tan} N21, N34 a N73)

Na zostupnom svahu komponentu N21 vidieť už v kapitole 7.1.1.1 spomenutý slabý nárast amplitúd v úsekoch 7 a 8 bolestivého tepelného impulzu, ktorý kvôli slabému poklesu amplitúd v rovnakých úsekoch pri nebolestivej stimulácii pravdepodobne zabránil naplno sa prejavíť tonickému atenuačnému efektu tepelnej bolesti. Keďže podobný efekt zatiaľ v nám známej literatúre zdokumentovaný nebol, predpokladáme že môže vyplývať buď z:

a) Prechodného zvýšenia pozornosti v dôsledku očakávania maxima bolestivého vnemu, alebo:

b) Potenciačného efektu A δ -nociceptívnej aferentácie, ktorá (hoci bola minoritná v porovnaní s nemyelinizovanou C-aferentáciou) pravdepodobne pôsobila najviac práve v týchto úsekoch.

U komponentu N34 vidieť fázický pokles amplitúd v úsekoch, v ktorých bol maximálne subjektívne pociťovaný bolestivý, ale aj nebolestivý tepelný impulz (*Obr. 19C1, D2 a D3*). Spolu s tonickým efektom na zostupnom svahu komponentu efekt pripomína výsledky práce Tran et al. (2003 – viď aj *Tab. 2*), ukazujúce zníženie amplitúd zodpovedajúceho SEFu, ktoré bolo výraznejšie a pretrvávajúce dlhšie po predchádzajúcom cieľovom bolestivom (v porovnaní s nebolestivým) impulze. Cieľové impulzy však v práci Tran et al. (2003) boli aplikované tými istými elektródami ako tzv. štandardné podnety, ktoré vyvolali analyzované SEFy, preto zistený efekt môže odrážať prechodnú refrakteritu časti zapojenej neuronálnej populácie po podnete vysokej intenzity. Refrakterita sa mohla objaviť už na úrovni prvých sensorických neurónov spinálnych ganglií, z hľadiska kôrového vnímania sú preto výsledky Trana et al. (2003) nešpecifické. Keďže v našom experimente boli bolestivé aj nebolestivé podnety aplikované heterotopicky voči elektrickým podnetom, vyhýbajúc sa tak priamym periférnym interakciám, predpokladáme špecifickejšie vysvetlenie zisteného fázického poklesu amplitúd na základe už vyššie uvedeného mechanizmu limitovaných kapacít na úrovni kôry (kapitola 2.2.2.4).

c) Interferujúca nociceptívna (*bottom-up*) a/alebo kognitívna kôrová (*top-down*) aferentácia pravdepodobne zamestnala časť neurónov S1 tak, že aktivácia zvyšných neurónov po nebolestivom elektrickom podnete vyvolala evokované potenciály s úmerne zníženou amplitúdou komponentu N34.

Podobne ako u tonických, ani u fázických tlmivých efektov sa však nedá vylúčiť:

d) Inhibícia lemniskálnej aferentácie na nižších úrovniach CNS descendnými tlmivými systémami aktivovanými buď kôrou, alebo podkôrovými štruktúrami dráždenými tepelnou bolesťou (konkrétne štruktúry a mechanizmy viď *Tab. 3*).

U strednelatenčného komponentu N73 vidieť výrazný fázický nárast amplitúd v období takmer celého subjektívneho vnemu bolestivého aj nebolestivého tepelného podnetu. Na farebných mapách v *Obr. 19C2* okrem neho vo forme naznačeného lokálneho maxima vidieť (hoci nevýznamný) nárast už v čase, kedy sa príchod podnetu dal len očakávať. Preto predpokladáme, že efekt je v súlade s výsledkami prác Plonera et al. (2004 – viď aj *Tab. 2*), ktorej autori zistené nárasty strednelatenčných komponentov v S1 aj S2 interpretujú ako dôsledok globálne zvýšenej pozornosti (výraznejšie pri bolestivej ako nebolestivej stimulácii). V porovnaní s našimi výsledkami však práca Plonera et al. (2004) neposkytuje porovnateľný pohľad na modulácie vyvolaných kôrových odpovedí pri nebolestivej stimulácii rovnakého tkaniva ani dynamiku vývoja modulácií v čase (hlavne z nej nie je jasné, či a ako by narástli amplitúdy SEFov už pred aplikáciou laserového bolestivého podnetu). Anticipačný nárast aktivity S1 kontralaterálnej k nociceptívnej stimulácii, ktorý je pravdepodobne v súlade s vyššie uvedeným lokálnym maximom v našich výsledkoch, bol zistený už dávnejšie pomocou fMR (Porro et al. 2002), vzhľadom k limitovanému časovému rozlíšeniu metódy však bez podrobnejšej analýzy jeho vplyvu na exo- resp. endogénne kôrové odpovede.

7.1.2.2 Fázické zmeny amplitúd komponentov radiálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre (S1_{rad} N27 a N47)

Fázické zmeny amplitúd komponentu N27 sú veľmi podobné fázickým zmenám komponentu N34 tangenciálneho zdroja v S1 (*Obr. 19D2* a *20D1*, kapitola 7.1.2.1), preto u nich možno predpokladať rovnaké krátkodobé modulačné mechanizmy pôsobenia každého bolestivého aj nebolestivého impulzu. Významný rozdiel v interakčných moduláciách medzi kôrovými oblasťami generujúcimi komponenty N27 (S1_{rad} – area 1) a N34 (S1_{tan} – area 3b) sa preto ukazuje iba u tonických efektov (kapitoly 7.1.1.1 a 7.1.1.7).

Zistené fázické modulácie komponentu N47 sa ukázali komplikovanejšie ako fázické modulácie skorších komponentov. Na základe farebnej mapy v *Obr. 20C2* je však uňho zjavný prevažujúci tlmivý efekt hlavne bolestivej tepelnej stimulácie z fá-

zických efektov podobný modulácii komponentu N27. Hlavne na nástupnom svahu komponentu N47 vidieť jeho naznačenú facilitáciu v úsekoch 7 a 8 podobnú facilitácii neskoršieho komponentu N73 tangenciálneho zdroja v S1.

Porovnanie amplitúd komponentu N47 v priebehu bolestivej voči nebolestivej tepelnej stimulácii navyše ukázalo významné rozdiely v úsekoch 2 a 3 na vrchole a niekoľkých ďalších na jeho zostupnom svahu, smerujúc k tonickému efektu popísanému v kapitole 7.1.1.1. Predpokladáme preto, že výsledný modulačný vzorec komponentu N47 odráža prekrývajúce sa najmenej 3 už vyššie diskutované efekty (fázický tlmivý, fázický augmentačný a tonický tlmivý) s veľmi ťažko hodnotiteľným významom relatívneho podielu navrhovaných mechanizmov.

7.1.2.3 Fázické zmeny amplitúd komponentu v ľavej sekundárnej somatosenzorickej kôre (S2, N134)

Ešte komplikovanejší fázický modulačný vzorec ako u komponentu N47 radiálneho zdroja v S1 ukazuje Obr. 21C na nástupnej hrane jediného komponentu ľavej S2 (kontralaterálnej k stimulovanému n. medianus). V priebehu bolestivého aj nebolestivého impulzu vidieť po dve naznačené lokálne maximá facilitácie jeho amplitúd voči referenčnému najmenej modulovanému úseku 2 v nebolestivých blokoch. Pri pôsobení tepelnej bolesti sa navyše (v kontraste s naznačeným latenčným urýchlením) uvedené maximá javia posunuté doprava na časovej osi úsekov, a (na rozdiel od pôsobenia nebolestivého tepla) v úseku 9 medzi nimi vidieť výraznú fázickú redukciu amplitúd.

Prihliadnuc k principiálne podobným výsledkom práce Ploner et al. (2004), zhrnutým v Tab. 2 a diskutovaným už pri fázickej facilitácii strednelatenčného komponentu N73 zdroja v S1 (viď vyššie kapitola 7.1.2.1), predpokladáme podobný pozornosťný facilitačný mechanizmus aj v ľavej S2. Pritom dve lokálne maximá môžu súvisieť u bolestivej stimulácie s: 1. kôrovým zaregistrovaním anticipovaného impulzu a 2. dynamickým odoznením maximálneho subjektívneho vnemu. V čase medzi nimi (zodpovedajúcom maximálnej aktivite teplom aktivovanej nociceptívnej aferentácie) sa mohla všetka pozornosť presunúť k bolesti a viesť tak k útlmu (nebolestivého) zdrojového SEPu.

Pri nebolestivej tepelnej stimulácii mohlo zaregistrovanie príchodu menej dôležitého (*salient*) impulzu viesť ku kratšie trvajúcej 1. aktivácii priestorovej pozornosti zameranej na pravú hornú končatinu, nasledovanej po krátkej pauze (bez významnejšieho útlmu) 2. dlhšie trvajúcou aktiváciou pozornosti vyvolanou prílevom non-nociceptívnej C aferentácie. Pri kôrovom spracovaní non-nociceptívnej aferentácie vzhľadom k jej nízkemu motivačnému významu nepredpokladáme výraznejšie modalitne špecifické presuny pozornosti, ktoré by viedli k útlmu nebolestivých SEPov.

Iba potenciačné vplyvy nebolestivého tepla na zložitejšie taktilné nebolestivé somatosenzorické vnímanie, ktoré môžu byť v súlade s nami zisteným dvojfázovým nárastom amplitúd komponentu N134, boli nedávno zdokumentované v práci Zhang et al. (2009), hoci bez analýzy odpovedí kôrových oblastí a ukážky ich podrobnejšej časovej dynamiky.

7.1.2.4 Fázické zmeny amplitúd komponentu v pravej sekundárnej somatosenzorickej kôre (S2_R N138)

Na farebnej mape na *Obr. 22B* je znázornená takmer rovnaká dynamika fázických zmien amplitúd tohto komponentu ako u komponentu N134 ľavej S2. Pravdepodobne kvôli jeho celkovo nižším amplitúdam a väčšiemu podielu šumového EEG signálu sa však u komponentu N138 pravej S2 ukázala významná len augmentácia v úseku 8 bolestivého aj nebolestivého tepelného impulzu. Tento efekt je (podobne ako augmentačný vplyv tepelnej stimulácie na komponent N134 ľavej S2) tiež v súlade s výsledkami práce Ploner et al. (2004). Poukazuje na podobné úlohy obidvoch oblastí v somatosenzorickom vnímaní a nepriamo aj ich zdieľanú *bottom-up* aferentáciu.

Najvýznamnejší rozdiel medzi moduláciami pravej a ľavej S2 v našich výsledkoch spočíva v absencii tonického poklesu amplitúdy zostupného svahu komponentu N138 pri bolesti. Vďaka tejto absencii sa komponent N138 pravej S2 javí byť pri bolesti latencne posunutý doprava, poukazujúc na relatívne spomalené kôrové spracovanie pri opakovanej bolestivej v porovnaní s nebolestivou tepelnou stimuláciou v tejto oblasti. V kontexte výsledkov Experimentu 3 bude modulácia amplitúd a latencií SEPov ľavej S2 podrobnejšie diskutovaná aj v kapitole 7.3.4.

7.1.2.5 Fázické zmeny amplitúd komponentov zdroja v suplementárnej motorickej oblasti resp. strednej cingulárnej kôre (SMA/MCC N118 a N214)

U strednelatenčného komponentu N118 vidieť na *Obr. 23C* a *D1–D3* jednoduchý fázický pokles amplitúd jeho nástupnej hrany v úsekoch 7 a 8 v porovnaní s úsekmi 3 a 4, nasledovaný atenuáciou amplitúd v úsekoch 10 a 11 len pri bolestivej tepelnej stimulácii, a plynule prechádzajúci do tonickej atenuácie pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou stimuláciou. Okrem tonického efektu diskutovaného vyššie je teda zrejma aj výraznejšia fázická modulácia aktivity zdroja pri bolestivej v porovnaní s nebolestivou stimuláciou. Vzhľadom ku komplikovanej problematike komponentu N118, naznačenej už v kapitole 7.1.1.3 budú jeho modulácie podrobnejšie diskutované až v kapitole 7.3.4.

Dlholatenčný komponent N214 má na rozdiel od komponentu N118 v predošlých prácach skúmajúcich evokované potenciály po senzorickej stimulácii viacero po-

rovnateľných korelátov. Po nebolestivej stimulácii n. medianus a intrakraniálnom zázname EEG ho spoľahlivo identifikovali a podrobnejšie v kontexte starších prác popísali Allison et al. (1996). Analýzou skalpového EEG záznamu analogický komponent zistili Babiloni et al. (2001) pri vyhodnocovaní efektov rozdielnych intenzít stimulácie n. medianus a Waberski et al. (2002) pri manipulácii s priestorovou pozornosťou.

Na farebnej mape v *Obr. 24C* vidieť jeho fázicky mierne zvýšené amplitúdy v kľudových úsekoch 12–4 (predchádzajúcich nárast teploty resp. vizuálnych analógových škál) bolestivej aj nebolestivej stimulácie. U bolestivej stimulácie je toto zvýšenie prítomné trochu neskôr, spôsobujúc významný amplitúdový rozdiel v úseku 1 bolestivého vs. nebolestivého tepelného impulzu.

Pri nebolestivej tepelnej stimulácii v nasledujúcich úsekoch (5–11) tepelných impulzov komponent zostal utlmený, zatiaľ čo pri bolestivej stimulácii sa v úseku 9 (približne v čase maximálnej teploty kože resp. prechodu subjektívneho nárastu dynamických škál do maximálneho bolestivého vnemu) zreteľne fázicky facilitoval.

U zistenej modulačnej dynamiky predpokladáme augmentačné vplyvy anticipácie príchodu bolestivého aj nebolestivého impulzu v predchádzajúcich kľudových úsekoch (12–4) analogické zisteniam prác Nagai et al. (2004) a Brown a Jones (2008). Oneskorenie pri bolestivej stimulácii môže vyplývať z dlhšie doznievajúceho bolestivého v porovnaní s nebolestivým vnemom. Augmentačný vplyv zistený len pri bolestivej stimulácii v úseku 9 môže vyplývať zo vzájomných potenciačných interakcií C- (nociceptívnej tepelnej) a A δ - (non-nociceptívnej elektrickej) aferentácie, aké sa teoreticky dajú predpokladať vzhľadom k ich doloženej neuroanatomickej konvergencii v strednej cingulárnej kôre (Frot et al. 2008). Uvažujúc o veľkom kognitívnom význame bolesti pri predikovateľnej bolestivej stimulácii s prihliadnutím k výsledkom Experimentu 3 však môže mať aj fázický nárast v úseku 9 anticipačný pôvod (keďže tento úsek sa nachádza tesne pred subjektívnym maximom bolesti).

7.1.2.6 Fázické zmeny amplitúd komponentu zdroja v prednej cingulárnej kôre (ACC N298)

Na rozdiel od zdroja v strednej cingulárnej kôre, na dynamike amplitúd neskoršieho dlholatenčného komponentu N298 vidieť jeho jednoznačnú fázickú facilitáciu v priebehu bolestivého a menej výrazne aj nebolestivého tepelného impulzu. V mape na *Obr. 25C* vyznačené 2 maximá nárastu amplitúd môžu súvisieť s dokončením vnímania kognitívne významných udalostí, ktorými boli v priebehu bolestivej stimulácie 1. zaregistrovanie príchodu tepelného impulzu resp. nárastu teploty a 2. vlastný nepríjemný bolestivý vnem. V priebehu nebolestivej stimulácie 2. udalosťou mohlo byť odoznenie tepelného vnemu. Zo vzájomného porovnania maxim je zrejmé, že zatiaľ čo u bolestivej stimulácie mala na úrovni prednej cingulárnej kôry prioritu 2. udalosť, u nebolestivej stimulácie to bolo naopak. Významné rozdiely

amplitúd komponentu N298 hlavne v úsekoch 9–11 poukazujú na veľmi selektívny a dynamický augmentačný vplyv bolesti na excitabilitu prednej cingulárnej kôry, hoci augmentácia nutne nemusí odrážať zvýšený prílev *bottom-up* aferentácie, ako to už bolo uvedené vyššie pri diskusii väzobnej analýzy práce Moont et al. (2011). Podobné zvýšenie aktivácie prednej cingulárnej kôry po dokončení pôsobenia averzívnej udalosti nedávno na animálnom modeli zdokumentovali Steenland et al. (2012).

7.1.3 Efekty "bolesti" – zhrnutie

Podľa jednoduchšej schémy uvedenej na *Obr. 11B* je možné aj bez zložitejších výpočtov konštatovať, že významné efekty aplikovanej repetitívnej tepelnej "bolesti" sú všetky diskutované tonické efekty a z fázických efektov tie, pri ktorých sa významne líšili amplitúdy komponentov v rovnakom úseku nebolestivého a bolestivého tepelného impulzu. Zjednodušene ich preto možno zhrnúť ako relatívne komplikovaný no konzistentný vzorec modulácií všetkých zistených kôrových oblastí s výnimkou pravej sekundárnej somatosenzorickej kôry, s prevládajúcimi tlmivými vplyvmi na krátkolatenčné komponenty ľavej primárnej somatosenzorickej kôry vyvolané A β -aferenciou, strednelatenčný komponent ľavej sekundárnej somatosenzorickej kôry vyvolaný pravdepodobne čiastočne aj A δ -aferenciou, a augmentačnými vplyvmi na najvýraznejšie endogénne komponenty ľavej primárnej a sekundárnej somatosenzorickej ako aj prednej cingulárnej kôry. Zatiaľ otvorená zostáva otázka strednelatenčného komponentu strednej cingulárnej kôry, ktorá bude podrobnejšie diskutovaná v kapitole 7.3.4.

Na zvýšenie špecificity uvedených hlavných zistení z hľadiska "boleť vs. nocicepcia" je od nich potrebné izolovať endogénne vplyvy pozornosti resp. v našom prípade hlavne očakávania. Keďže tepelná stimulácia bola dobre predikovateľná, jej fázické očakávanie (a s ním spojená tonicky zvýšená pozornosť) sa na zistených efektoch mohlo podieľať aj výraznejšie ako samotná nociceptívna aferentácia.

7.2 EXPERIMENT 2 – VPLYV BOLESTIVEJ TEPELNEJ STIMULÁCIE IPSI- A KONTRALATERÁLNEJ DOLNEJ KONČATINY NA KÔROVÉ SOMATOSENZORICKÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. TIBIALIS

V porovnaní s podobne navrhnutým Experimentom 1, Experiment 2 priniesol nové poznatky hlavne o modulačných vplyvoch bolesti aplikovanej na kontralaterálnu končatinu. Odliadnuc od strany pôsobenia, na SEPy n. tibialis pôsobila tepelná bolesť viac tlmivo ako na SEPy n. medianus.

Fázická supresia odpovedí bola zistená podobne ako v Experimente 1 u zdrojov v primárnej a sekundárnej somatosenzorickej kôre (S1) kontralaterálnej k bolestivo stimulovanej končatine. Okrem toho sme však v týchto oblastiach zistili výraznejšiu tonickú supresiu SEPov, a tonické atenuačné efekty boli zaznamenané aj v ipsilaterálnej sekundárnej somatosenzorickej (S2) a jednoznačnejšie v strednej cingulárnej kôre (MCC).

Jediný facilitačný efekt sme zaznamenali v S1 ako fázický nárast strednelatenčného komponentu v období tesne pred začiatkom subjektívneho vnímania tepelného impulzu.

7.2.1 Tonické efekty

V S1 bola zistená tonická supresia krátkolatenčných komponentov P44 a N66 počas bolestivej stimulácie pravej nohy v porovnaní s kontrolnou (nepřítomnou tepelnou stimuláciou) aj bolestivou stimuláciou ľavej nohy. Stranovo špecifický efekt pripomína výsledky štúdie Tommerdahl et al. (1996a) v ktorej bola u opíc zistená dlhodobá inhibícia odpovedí arey 3b na taktilné dráždenie pri tepelnej bolestivej stimulácii rovnakého miesta nohy. Počas tepelnej stimulácie pravej nohy v našom experimente bola termóda umiestnená v oblasti inervovanej n. suralis, cca 8 cm laterálne a nad miestom elektrickej nebolestivej stimulácie n. tibialis. Periférne interakcie medzi stimuláciami tak boli minimalizované vďaka neprekrývajúcim sa aa. nervinae aj spinálnym segmentom prináležiacim n. suralis (S1/2)^{†††} resp. n. tibialis posterior (L4/5). Pri vysvetlení zisteného stranovo špecifického tlmivého efektu je preto potrebný predpoklad konverencie aferentácie z topicky blízkych, a naopak absencia konverencie z topicky vzdialených resp. kontralaterálnych častí tela. Takáto konverencia bola nepriamo verifikovaná v už diskutovanej práci Bolanowski et al. 2000 (bližšie viď Tab. 2), ktorej autori navrhli úroveň zisteného podobného tlmivého vplyvu práve do S1.

Tommerdahl et al. (1998) navrhli vedúcu úlohu arey 3a v spracovaní bolestivého tepla primárnou somatosenzoricou kôrou. Zaznamenali 15–30 s trvajúcu aktiváciu tejto kôrovej oblasti po jednom tepelnom impulze trvajúcim 3 s. Pri dlhšie

^{†††} skratka S v tomto prípade označuje sakrálne segmenty miechy

pôsobiacej a opakovanej stimulácii v našom experimente sa aktivácia tejto oblasti dá predpokladať ešte výraznejšia. Prostredníctvom intrinzických kôrových spojení môže area 3a priamo inhibovať príslušné arey 3b a 1 (Tommerdahl et al. 1998, Whitsel et al. 2010), ktoré sú zapojené v nebolestivom vnímaní a generujú skoré komponenty SEPov pri dráždení n. tibialis (Kakigi et al. 1995; Hari et al. 1996; Valeriani et al. 1997) aj n. medianus (Allison et al. 1989a; Hari et al. 1993; Baumgärtner et al. 2010b).

Atenuácia kôrových evokovaných potenciálov zistená v našom experimente môže tiež vyplývať z konvergencie dráhy zadných povrazcov a spinotalamickej dráhy na nižších úrovniach CNS. Detailnú diskusiu podporujúcu hypotézu inhibičného vplyvu synapsí v zadnom rohu miechy na lemniskálne dráhy a mechanosenzoriku poskytuje práca Dykes a Craig (1998 – vid' aj *Tab. 3*).

Tonická atenuácia SEPov n. tibialis bola zistená v S2 a strednej cingulárnej kôre pri tepelnej bolestivej stimulácii pravej aj ľavej nohy. Pre hypotézu (priamej) interakcie spracovania obidvoch senzorických modalít na kôrovej úrovni svedčia výsledky mnohých prác mapujúcich fázické nebolestivé aj bolestivé odpovede mozgovej kôry elektrofyziologicky (Kakigi et al. 2000; García-Larrea et al. 2003; Niddam et al. 2005) aj tonické odpovede pomocou fMR (Peyron et al. 2000; Mohr et al. 2005).

Na základe našich výsledkov predpokladáme, že tonické zamestnanie (excitácia) S2 a MCC spôsobené tepelnou stimuláciou čiastočne utlmilo excitabilitu týchto oblastí voči súčasne aplikovaným fázickým podnetom dráždiacim lemniskálne aferenty. Supresia komponentov so strednými a dlhými latenciami pri tepelnej bolesti aplikovanej aj na ľavú (opačnú) nohu teda tiež môže vyplývať z prekrývajúcich sa bilaterálnych receptívnych polí neurónov týchto kôrových oblastí (Whitsel et al. 1969; Robinson a Burton 1980b; Hutchison et al. 1999).

7.2.2 Fázické efekty

Utlmenie komponentu P44 počas bolestivej stimulácie pravej aj ľavej nohy v čase maximálneho subjektívneho vnemu bolesti môže vyplývať buď z inhibície S1 neuronálnou štruktúrou (resp. štruktúrami) s bilaterálnym konvergentným nociceptívnym vstupom, alebo z vyšších asociačných (Tommerdahl et al. 1996a) resp. kognitívnych interakcií medzi kôrovými oblasťami (Bolanowski et al. 2000).

Útlm somatosenzorických evokovaných potenciálov fázickou bolesťou aplikovanou kontralaterálne k nebolestivej stimulácii zatiaľ nebol zdokumentovaný v žiadnej práci. Pri ipsilaterálne aplikovanej fázickej bolesti Tran et al. (2003) zistili útlm krátkolatenčných somatosenzorických evokovaných polí v krátkom úseku (do 400ms) po bolestivom elektrickom impulze. Negatívnu interakciu medzi stimuláciami predpokladajú na úrovni talamu alebo mozgovej kôry. Nami zistený stranovo nezávislý efekt sa dá vysvetliť buď stranovo nešpecifickými kognitívnymi kôrovými interakciami spojenými s vnímaním akútnej bolesti vysokej intenzity, alebo modifikova-

ným (redukovaným) podkôrovým aferentným vstupom napr. z mediálneho talamu, u ktorého bolo zdokumentované zapojenie v nocicepcii aj v somatosenzorických dráhach a bilaterálne receptívne polia (Willis a Westlund 1997).

Útlm komponentu N151 ľavej S2 v úseku predchádzajúcom subjektívne maximum bolesti (ale korešpondujúcom s maximálnou teplotou kože) je v súlade s doterajšími poznatkami o významnej úlohe kontralaterálnej S2 pri kôrovom spracovaní fázickej tepelnej bolesti (Treede et al. 2000). Berúc do úvahy latenčný posun medzi perifériou a kôrou, úsek s útlmom komponentu N151 pravdepodobne zodpovedá úseku s maximálnou aktivitou C-nociceptorov pri podobnej stimulácii (impulzy s rýchlosťou nárastu teploty 6°C/s) použitej v práci Yarnitsky et al. (1992). U tohto tlmivého efektu preto predpokladáme podobný (resp. aditívny) mechanizmus ako pri tonic-kých efektoch diskutovaných vyššie. Na kôrovej úrovni mohla excitácia termoreceptívnych podoblastí kontralaterálnej S2 C-nociceptívnou aferentáciou spôsobiť tonický aj fázický útlm excitability jej mechanosenzitívnych podoblastí.

Opačné efekty zistili Ploner et al. (2004), ktorí 500 ms po fázických (A δ -selektívnych) laserových impulzoch, aplikovaných na kožu hornej končatiny, zaznamenali nárast amplitúd komponentov generovaných v S1 a S2 po ipsi- alebo kontralaterálnej nebolestivej taktilnej stimulácii. Stranovo nešpecifická facilitácia kôrových SEPOV po laserovej bolesti bola autormi interpretovaná ako pravdepodobný dôsledok zvýšenej pozornosti, ktorá sprevádza dôležité (*salient*) podnety. Rozdielne efekty zistené v našom experimente pravdepodobne vyplývajú z prevažne inhibičného interferenčného vplyvu nemyelinizovanej periférnej aferentácie na mozgovú kôru (Calford a Tweedale 1991b) a minimalizovaných kognitívnych vplyvov vďaka dlhodobejšej pravidelne sa opakujúcej stimulácii toho istého miesta kože. V svetle porovnania výsledkov všetkých experimentov (kapitola 6.5) môžu poukazovať aj na rozdiely v tlmivom pôsobení interferujúcej stimulácie pokiaľ je aplikovaná na hornú vs. dolnú končatinu.

Jediný facilitačný efekt tepelnej bolesti v Experimente 2 bol zistený u komponentu N55 vychádzajúceho z S1 počas bolestivej stimulácie pravej aj ľavej nohy. Stranová nezávislosť efektu, a hlavne úsek 2 tepelného impulzu v ktorej k nemu došlo, poukazujú pri jeho interpretácii na kognitívne pozornostné mechanizmy analogické už zmieneným v práci Plonera et al. (2004). K facilitácii došlo na začiatku tepelného impulzu, kedy proband nárast teploty aj prichádzajúci pocit bolesti mohol iba očakávať. Nedá sa vylúčiť ani potenciačné pôsobenie nebolestivej C- resp. A-delta aferentácie na endogénnu zložku somatosenzorického potenciálu S1. V prípade uplatnenia takéhoto mechanizmu by sa však podobná facilitácia mala objaviť aj v (neskorších) komponentoch S2 a MCC.

Významný fázický pokles amplitúdy komponentu N55 v úseku 3 v porovnaní s úsekom 2 pripomína pokles amplitúdy komponentu N151 v S2, môže preto vychádzať z podobných interakčných mechanizmov (viď vyššie).

7.3 EXPERIMENT 3 – VPLYV OČAKÁVANIA AVERZÍVNEJ A NEAVERZÍVNEJ STIMULÁCIE NA KÔROVÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. MEDIANUS

Experiment 3 bol navrhnutý na preskúmanie dynamiky anticipácie predikovatelných opakujúcich sa cieľových impulzov prichádzajúcich s takmer rovnakou frekvenciou ako tepelné impulzy v Experimente 1. Navyše mal pre porovnanie ukázať aj tonické zmeny somatosenzorických evokovaných potenciálov pri nepredikovateľnej cieľovej stimulácii. Výsledky ukázali výraznejšie aktivácie všetkých kôrových zdrojov ako v Experimentoch 1 aj 2, a navyše sa podarilo u všetkých probandov nájsť a zanalyzovať evokované potenciály obojstranne aktivovaných zdrojov v operkuloinzulárnej kôre uložených viac vpredu a mediálnejšie v porovnaní so zdrojmi v sekundárnych somatosenzorických oblastiach. Modulácie štandardných podnetov v mnohých ohľadoch súhlasia s moduláciami evokovaných potenciálov v Experimente 1 (podrobnejšie porovnanie vid' kapitola 7.5), tj. boli pri nich zaznamenané prevažne tlmivé efekty na krátkolatenčné komponenty a augmentačné efekty na stredne- a dlholatenčné komponenty.

Vďaka signalizácii každého očakávacieho úseku bloku s predikovateľnou cieľovou stimuláciou prostredníctvom pauzy medzi štandardnými podnetmi sa ako silný faktor, fázičky ovplyvňujúci amplitúdy evokovaných potenciálov viac ako samotné očakávanie, ukázal augmentačný fenomén novosti/odlišnosti pri odpovedi na prvý podnet resp. fenomén refraktérnosti pri odpovediach na nasledujúce už s rovnakou frekvenciou aplikované podnety – podrobnejšie vid' kapitola 7.3.2).

Analýza evokovaných potenciálov po cieľových podnetoch ukázala aj ich komplexné modulácie závislé od rôznych stimulačných podmienok. V blokoch s nepredikovateľnou cieľovou stimuláciou boli zistené väčšinou výraznejšie modulácie evokovaných potenciálov po štandardných aj cieľových podnetoch ako u predikovateľnej cieľovej stimulácie, pričom u stredne- a dlholatenčných cieľových podnetov nepredikovateľnosť viedla k ich oneskorenému kôrovému spracovaniu.

7.3.1 Modulácia amplitúd SEPov štandardných podnetov pri predikovateľnej averzívnej vs. predikovateľnej neaverzívnej vs. kontrolnej stimulácii – tonické efekty

Podobne ako iné práce, analyzujúce zmeny rozličných parametrov kôrového vnímania pri očakávaní averzívnej vs. menej neaverzívnej cieľovej stimulácie (Sawamoto et al. 2000; Van Damme et al. 2004; Brown et al. 2008a), aj v našich výsledkoch sme zistili významné rozdiely v amplitúdach viacerých komponentov SEPov medzi obidvomi podmienkami. Pri porovnaní s amplitúdami počas kontrolnej stimulácie sú

vo väčšine prípadov viditeľné výraznejšie rozdiely pri averzívnej vs. kontrolnej ako neaverzívnej vs. kontrolnej stimulácii, trend zmien amplitúd je však pri oboch podmienkach s cieľovými impulzami (voči kontrolnej podmienke) rovnaký. Výsledky preto svedčia pre prítomnosť spoločných modulačných mechanizmov uplatňujúcich sa v oboch podmienkach s cieľovými impulzami, len s rozdielnou intenzitou (menšou pri menej averzívnej stimulácii).

Významný tonický nárast amplitúd SEPov po všetkých štandardných podnetoch v blokoch s predikovateľnou cieľovou stimuláciou voči kontrolným blokom bol zistený (hoci s rozličnou významnosťou) u všetkých analyzovaných stredne- a dlholaťených komponentov s výnimkou komponentu N280 prednej cingulárnej kôry (Tab. 10). Takýto augmentačný efekt očakávania svedčí pre neselektívne celkové zvýšenie somatosenzorickej (priestorovej) pozornosti pri prítomnosti cieľovej a hlavne averzívnej stimulácie, aké bolo už popísané a diskutované pri čiastočne porovnateľných výsledkoch v prácach Eimer a Forster (2003) a Ploner et al. (2004). Najvýznamnejšie modulácie, zistené u zdrojov v ľavej primárnej a sekundárnej somatosenzorickej kôre, v ľavej operkuloinzulárnej kôre a v suplementárnej motorickej kôre resp. strednom cingule, svedčia pre ústredné postavenie týchto oblastí nielen v diskriminačnom somatosenzorickom vnímaní, ale aj pri jeho pozornostných moduláciách, ako to už v inom kontexte doložili napr. Desmedt a Tomberg (1989); Backes et al. (2000); Dockstaeder et al. (2010); Chen et al. (2010); Van der Lubbe et al. (2012).

Významné rozdiely medzi averzívnu a neaverzívnu podmienkou boli zistené pri globálnom porovnaní amplitúd stredne- a dlholaťených komponentov SEPov pravej sekundárnej somatosenzorickej oblasti, suplementárnej motorickej oblasti resp. strednej cingulárnej kôry a čiastočne (len pri očakávaní cieľového impulzu) aj operkuloizulárnej kôry obojstranne. Uvedené zistenia svedčia pre významné úlohy celej siete somatosenzorických aj nadradených kôrových oblastí nielen v kódovaní intenzity a averzivity samotných cieľových podnetov, ale aj ich očakávania, potvrdzujúc výsledky už v kapitole 3.2 uvedených prác Drevets et al. (1995); Hsieh et al. (1999); Ploghaus et al. (1999 a 2003); Sawamoto et al. (2000); Babiloni et al. (2003, 2004, 2005 a 2007); Brown et al. (2008a,b); Brown a Jones (2008 a 2010).

Absencia tonickej modulácie komponentu N280 prednej cingulárnej kôry pri predikovateľnom očakávaní cieľa v kontexte zmien zistených v Experimente 1 svedčí pre potrebu prítomnosti významnejšej kognitívnej udalosti (ako len predikovateľného očakávania) na jej vyvolanie. Bez ohľadu na skalpovú topografiu zodpovedajúceho vyvolaného potenciálu tak výsledky nepriamo dokladajú príbuznosť komponentu N280 s vlnou P300 (resp. P3a), ktorá samotnými štandardnými podnetmi vyvolaná nebýva. Tonicky významné zvýšenie amplitúd tohto komponentu len u podnetov 7–10 nasledujúcich po averzívnych cieľových impulzoch v porovnaní s podnetmi 7–10 nasledujúcimi po neaverzívnych cieľových impulzoch môže svedčiť pre relatívne dlhé

kognitívne doznievanie averzívneho vnemu. Koreláty analogického javu v prednej cingulárnej kôre nedávno na animálnom modeli publikovali Steenland et al. (2012).

Významné tonické poklesy amplitúd krátkolatenčných komponentov obidvoch zdrojov v primárnej somatosenzorickej kôre svedčia pre postačujúcu prítomnosť očakávania cieľa na ich supresiu, ktorá je výraznejšia pri očakávaní averzívnejších impulzov. Výsledky Experimentu 3 tak jednoznačne spochybňujú (hoci nevyučujú) úlohy všetkých mechanizmov založených na *bottom-up* modulačných vplyvoch nociceptívnej aferentácie pri útlme non-nociceptívnych kôrových somatosenzorických odpovedí a všeobecne somatosenzorického vnímania, aké boli navrhnuté autormi príslušných referenčných prác (Apkarian et al. 1992; Buchner et al. 2000; Rossi et al. 1998; Rossi et al. 2003; Tran et al. 2008) aj nami v diskusii výsledkov Experimentov 1 a 2. Zároveň posúvajú doterajšie neurofyziologické poznatky o *top-down* kôrových inhibičných moduláciách pri bolestivej stimulácii aj smerom k nebolestivej modalite, dokazujúc tak (hoci nepriamo) zdieľaný neuronálny substrát S1 pri diskriminačnom spracovaní noci- aj non-nociceptívnych podnetov.

7.3.2 Modulácia amplitúd SEPov štandardných podnetov pri predikovateľnej averzívnej vs. neaverzívnej cieľovej stimulácii – fázické efekty

Na základe výsledkov Experimentu 1 a dynamiky vizuálnych analógových škál vývoja očakávania pri podnetoch 1–6 pri predikovateľnej averzívnej aj neaverzívnej stimulácii (Obr. 30) by sa dalo predpokladať, že najvýznamnejšie fázické zmeny amplitúd pred cieľovým impulzom budú zaznamenané pri podnetoch 5–6, pri ktorých probandi vyznačili očakávanie ako najviac intenzívne.

Paradoxne sa však najvýznamnejší fázický efekt ukázal pri podnete 1, ktorý pri väčšine zistených fázických modulácií viedol k evokovaným potenciálom s väčšími amplitúdami stredne- a dlholatenčných komponentov ako nasledujúce podnety predchádzajúce cieľový impulz (2–5 resp. významne len niektoré z nich). Podľa podobných zistení doteraz publikovaných štúdií, táto modulácia pravdepodobne odráža augmentačne pôsobiacu orientačnú odpoveď resp. fenomén novosti/odlišnosti prvého podnetu v porovnaní s rovnakými nasledujúcimi aplikovanými v predikovateľnom slede (*novelty/deviance detection* – Yamaguchi a Knight 1991; Knight a Scabini 1998; Downar et al. 2002; Yamaguchi 2004, Chen et al. 2010). V blokoch s predikovateľnou aplikáciou cieľových impulzov sa mohol uplatniť vďaka relatívne dlhej pauze medzi štandardnými podnetmi 10 a 1, signalizujúcej príchod nového radu šiestich "očakávacích" podnetov.

Amplitúdový pokles komponentov pri každom nasledujúcom podnete potom mohol byť zapríčinený adaptáciou (*repetition suppression* resp. všeobecne habituáciou – viď kapitoly 2.2.2.2 a 2.2.2.3) na hociktorej úrovni lemniskálneho systému.

Hľadaný fázický anticipačný efekt najvýraznejší pri štandardných podnetoch 5 a 6 je pravdepodobne viditeľný u krátkolatenčných komponentov P21 a N32 tangenciálneho zdroja aj P35 a N46 radiálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre. V prípade týchto komponentov výrazný fázický pokles amplitúd iba pri podnetoch 5 resp. 6 v porovnaní s predošlými podnetmi pravdepodobne nevyplýva len z habituácie, vzhľadom k návratu amplitúd k hodnotám prislúchajúcim skorším podnetom (1–4) po odoznení vplyvu cieľového impulzu. Fázická supresia z doteraz publikovaných experimentálnych dát pripomína iba výsledky recentnej práce Moont et al. 2011 (bližšie viď *Tab. 3*), v ktorých sa však dajú anticipačne znížené aktivácie primárnej somatosenzorickej kôry pri repetitívnej bolesti len predpokladať na základe nepriamo doloženého inhibičného vplyvu vyšších integračných kôrových oblastí na stredne- a dlholatenčné komponenty evokovaných potenciálov nižších (senzorických) kôrových oblastí.

Posledné zistené fázické modulácie pri štandardnej stimulácii sa týkajú komponentov potenciálov vyvolaných podnetmi nasledujúcimi po cieľovom impulze (7–10). Na rozdiel od vyššie uvedených fázických (anticipačných) modulácií, priamo porovnateľné údaje s našimi výsledkami už publikovali Tran et al. (2003) a Ploner et al. (2004). Obidve práce, podrobnejšie rozobrané v *Tab. 2*, ukázali rovnako ako naše výsledky pokles amplitúd krátkolatenčných komponentov SEPov po cieľovom averzívnejšom impulze (Tran et al. 2003) a naopak nárast amplitúd strednelatenčných komponentov (Ploner et al. 2004).

Hoci vo výsledkoch práce Tran et al. (2003) sa tlmivé pôsobenie averzívnej (v texte označovanej ako bolestivej) stimulácie n. medianus ukázalo ako limitované na prvých 400 ms po cieľovom podnete, naše cieľové podnety mohli vyvolať averzívnejší vnem vedúci k dlhšie trvajúcemu útlmu. Navyše sa k fázickému efektu následkov mohol pridať tlmivý fázický efekt očakávania, ktorý (v prípade pretrvávania aj po príchode cieľového impulzu) samotný mohol spôsobiť pokles príslušného krátkolatenčného komponentu. Túto hypotézu podporujú aj naše zistenia útlmu viacerých krátkolatenčných komponentov v porovnaní s prácou Tran et al. (2003), poukazujúce pravdepodobne na výraznejšiu aktiváciu očakávania a s ním spojenej *top-down* inhibície primárnych somatosenzorických kôrových odpovedí v našom experimente.

Fázická dynamika v zmysle krátkodobého zvýšenia amplitúd SEPov po cieľovom impulze nebola v Experimente 3 zistená u žiadneho analyzovaného komponentu. Vyššie amplitúdy po averzívnom v porovnaní s amplitúdami po neaverzívnom cieľovom impulze však boli zistené (tonicky) pri všetkých nasledujúcich podnetoch 7–10 u viacerých neskorších komponentov: N66 tangenciálneho zdroja v S1, N132 zdroja v pravej S2 a N280 zdroja v prednej cingulárnej kôre. Toto zistenie dobre súhlasí s výsledkami už vyššie diskutovanej práce Ploner et al. (2004) a poukazuje na prolongované navodenie vyššej excitability hlavne inegračných kôrových oblastí averzívny impulzom, pravdepodobne vďaka celkovo zvýšenej pozornosti.

7.3.3 Modulácia amplitúd SEPov štandardných podnetov pri nepredikovateľnej stimulácii

Na základe potvrdenia subjektívne významne zvýšenej pozornosti pri štandardných podnetoch v blokoch s nepredikovateľnou v porovnaní s blokmi s predikovateľnou cieľovou stimuláciou (viď kapitola 6.3.1) by sa dali u komponentov po nepredikovateľných podnetoch predpokladať akcentované pozornostné zmeny, v súlade s výsledkami predošlých štúdií hlavne u stredne- a dlholatenčných komponentov (Desmedt a Robertson 1977; García-Larrea et al. 1995; Eimer a Forster 2003; Ploner et al. 2004). Výsledky takúto akcentáciu skutočne dokladajú, hoci rozdiely medzi SEPmi po predikovateľných (či už averzívnych alebo neaverzívnych) vs. nepredikovateľných štandardných podnetoch sa javia podstatne menej výrazné ako analogické rozdiely po podnetoch cieľových (viď kapitola 7.3.7).

Rozdiely medzi SEPmi po štandardných podnetoch v blokoch s nepredikovateľnou stimuláciou vs. kontrolnou stimuláciou sú veľmi podobné rozdielom v blokoch s predikovateľnou averzívou vs. kontrolnou stimuláciou. Pri nepredikovateľnej stimulácii však boli výraznejšie (tonicky) facilitované komponenty N132 zdroja v pravej S2, N214 zdroja v SMA/MCC, N298 zdroja v ACC aj krátkolatenčný komponent N15 kmeňového zdroja. Naopak výraznejšie atenuovaný (hoci hranične nevýznamne) bol primárny komponent N21 tangenciálneho zdroja v ľavej S1.

Hlavne celkovo zvýšená pozornosť v súvislosti s nepredikovateľnou averziivitou každého nasledujúceho prichádzajúceho podnetu preto pravdepodobne viedla k zvýrazneniu rovnakých (len intenzívnejších) augmentačných efektov očakávania cieľa na stredne- a dlholatenčné a naopak atenuačných efektov na krátkolatenčné komponenty. Po zohľadnení celkovo nižšej energie cieľových impulzov v blokoch s ich nepredikovateľnou v porovnaní s predikovateľnou averzívou aplikáciou, zistenie výraznejších modulácií pri nepredikovateľnej stimulácii akcentuje význam hypotéz s endogénnymi (*top-down*) mechanizmami pri atenuačných aj augmentačných efektoch repetitívnej bolesti na kôrové vnímanie.

V dnešnej dobe je problematika endo- resp. exogénnosti v podobnom kontexte diskutovaná hlavne u laserových kôrových evokovaných potenciálov. Pri nepredikovateľnej aplikácii laserových podnetov vidieť veľmi podobnú augmentáciu dlholatenčných komponentov LEPov ako v našich výsledkoch, dokonca u obdobných kôrových zdrojov (Clark et al. 2008). Naopak pri predikovateľnej aplikácii bola zistená atenuácia stredne- aj dlholatenčných komponentov LEPov, pričom príslušné vizuálne analógové škály subjektívnych vnemov predikovateľnosťou modifikované neboli (Iannetti et al. 2008). Subjektívne vnímaná intenzita bolesti sa pri laserovej stimulácii ukazuje ako korelujúca hlavne s (na predikovateľnosti nezávislou) dĺžkou trvania averzívnej anticipácie (Clark et al. 2008). Zistenia viacerých podobných prác, využíva-

júcich aj iné metódy zobrazenia aktivity mozgu ako EEG, a porovnávajúcich kôrové odpovede pri cieľovej resp. dôležitej (*salient*) stimulácii aj v iných modalitách ako somatosenzorickej, viedli až k hypotézam o úplnej nešpecifickosti evokovaných potenciálov pri kvantifikácii kôrového nociceptívneho vnímania, napriek preukázanej nociceptívnej selektivite vyvolávajúcich laserových podnetov – prehľady vid' Iannetti a Mouraux (2010), Mouraux et al. (2011).

Výsledky našich Experimentov 1 a hlavne 3 ukazujú do uvedených hypotéz zapadajúcu možnosť vyvolať resp. facilitovať stredne- a dlhodobé komponenty analogické laserovým evokovaným potenciálom aj nebolestivými (štandardnými) podnetmi. Musia však byť aplikované spolu s averzívnejšími impulzami, najlepšie v nepredikovateľnej schéme. Exogénna zložka sa však žiadneho komponentu s výnimkou N280 s generátorom v prednej cingulárnej kôre, nejaví bezvýznamná.

7.3.4 Strednelatenčný komponent P100 zdroja v suplementárnej motorickej oblasti resp. strednej cingulárnej kôre (SMA/MCC) v kontexte výsledkov Experimentov 1 a 2

Výsledky Experimentu 3 ukázali jednoznačne opačnú polaritu strednelatenčného komponentu SMA/MCC ako výsledky Experimentu 1, pričom v *grand-average* modeli v Experimente 1 je viditeľný len náznak pozitívneho zárezu v analyzovanom komponente N118 v latencii okolo 100 ms (*Obr. 18D*). Tonické a čiastočne aj fázické modulácie komponentu P100 aj N118 sa tiež zdajú opačné z hľadiska porovnania ich zmien voči referenčným amplitúdam v priemerných modeloch, z hľadiska (absolútneho) smeru zmien polariry sú však až prekvapivo veľmi podobné.

Na základe výsledkov doterajších porovnateľných experimentálnych štúdií podrobne analyzujúcich vplyvy rozličných modulujúcich podmienok na kôrové evokované potenciály (napr. Becker et al. 2000; Valeriani et al. 2001), nami zistených inverzných no rovnakým smerom pôsobiacich modulácií tohto komponentu v Experimente 1 v porovnaní s Experimentom 3, a v neposlednom rade zaznamenaného nárastu jeho amplitúd v Experimente 3 po intenzívnejších cieľových podnetoch smerom k pozitívnejším hodnotám, predpokladáme v *grand-average* aj individuálnych modeloch v Experimente 1 jeho arteficiálny pôvod. Negatívny artefakt pravdepodobne pochádza z alfa rytmu EEG, ktorý sa do potenciálových kriviek hlbokých zdrojov s relatívne nízkou aktivitou prenáša výraznejšie ako do povrchovejších a aktívnejších zdrojov typu S1 resp. S2. K negatívnym potenciálovým hodnotám v jeho latencii mohli v nezanedbateľnej miere prispieť aj tangenciálne orientované zdroje v operkulo-inzulárnej kôre zdokumentované v Experimente 3, ktoré sa však pri analýze dát z Experimentu 1 najsť nepodarilo.

U zistených modulácií komponentu N118 v Experimente 1 pri bolestivej vs. nebolestivej tepelnej stimulácii teda skôr predpokladáme, že odrážajú nárast amplitúd vertexovej negativity analogický nárastom negativity (facilitácie) komponentu P100 v averzívnejších (v porovnaní s menej averzívnymi) v Experimente 3. Negatívny komponent by sme v dátach z Experimentu 1 pravdepodobne našli pri jeho doplnení o blok(y) s intenzívnejšou stimuláciou n. medianus analogickou napr. neaverzívnej cieľovej stimulácii v Experimente 3.

Za zmienku stojí absencia prítomnosti akéhokoľvek komponentu v stredných latenciách u rovnakého zdroja v Experimente 2. Predpokladáme, že bazálna amplitúda tohto komponentu mohla byť relatívne dlho trvajúcou repetitívnou tepelnou stimuláciou v Experimentoch 1 aj 2 zredukovaná pod úroveň šumového signálu, a v dátach tak môže byť viditeľné len jeho fázické objavenie sa v úsekoch s maximálnou aktiváciou pozornosti.

7.3.5 Amplitúdové modulácie SEPov po averzívnych vs. neaverzívnych cieľových podnetoch

V súlade s rozdielnymi fyzikálnymi parametrami impulzov aj výsledkami analýzy vizuálnych analógových škál, prevažná väčšina zistených komponentov zdrojových SEPov mala po averzívnych cieľových impulzoch väčšie amplitúdy ako po cieľoch neaverzívnych, a to veľmi podobne v blokoch s ich predikovatelnou ako v blokoch s nepredikovatelnou aplikáciou.

Nevýznamné rozdiely sa ukázali len u neskorších krátkolatenčných komponentov obidvoch zdrojov v primárnej somatosenzorickej kôre, a u 2 krátkolatenčných komponentov radiálneho zdroja dokonca boli zistené významne nižšie amplitúdy po averzívnych ako neaverzívnych impulzoch. Paradoxné zistenia u krátkolatenčných komponentov si vysvetľujeme významne dlhším trvaním averzívnych impulzov v porovnaní s neaverzívnymi, ktoré pravdepodobne viedlo k akcentácii refraktérnosti neuronálnych populácií zodpovedných za ich generovanie.

7.3.6 Latenčné modulácie SEPov po averzívnych vs. neaverzívnych cieľových podnetoch

Priama analýza latenčných rozdielov komponentov N214 zdroja v suplementárnej motorickej oblasti resp. strednej cingulárnej kôre a N280 zdroja v prednej cingulárnej kôre, podobne ako len ťažko testovateľné rozdiely vyznačené na mapách znázorňujúcich dynamiku modulácii komponentov N88 ľavej primárnej a N132 pravej sekundárnej somatosenzorickej kôry, svedčia pre významné vplyvy cieľovej stimulácie nielen na amplitúdy, ale aj latencie odpovedí týchto kôrových oblastí.

U komponentu N214 zdroja v SMA/MCC bol zistený významný posun vrcholu doprava (k neskorším latenciám) pri predikovateľnej averzívnej voči predikovateľnej neaverzívnej cieľovej stimulácii. Keďže zároveň pri averzívnej stimulácii boli jeho amplitúdy v priemere viac ako 2-krát zvýšené predpokladáme, že posun maxima vyplýva z prolongovanej aktivácie neuronálneho generátora, aká býva často pozorovaná napr. u laserových evokovaných potenciálov (Dowman 2004c).

U zvyšných komponentov (N280 zdroja v ACC, N88 v S1 a N132 v S2_R) bol zaznamenaný opačný posun vrcholu – tj. doľava pri averzívnej v porovnaní s neaverzívnuou stimuláciou. U komponentov N88 a N280 vidieť výrazné latenčné rozdiely pri nepredikovateľnej stimulácii, čo môže svedčiť pre kľúčové úlohy ich zdrojov pri oddiferencovaní a následnom kognitívnom spracovaní (počítaní) neaverzívnych cieľových podnetov podľa inštrukcií, ktoré probandi dostali pred experimentom. U komponentu N132 zdroja v pravej sekundárnej somatosenzorickej oblasti je posun maxima doľava viditeľný hlavne pri predikovateľnej stimulácii čo môže svedčiť pre dominantnú úlohu tejto oblasti práve pri diferencovaní predikovateľných averzívnych impulzov, ako to už v podobnom kontexte ukázali Clark et al. (2008) – vid' aj kapitola 7.3.3.

7.3.7 Amplitúdové a latenčné modulácie SEPov cieľových podnetov pri predikovateľnej vs. nepredikovateľnej stimulácii

Dominantné rozdiely sa v súlade s rozdielnymi fyzikálnymi parametrami cieľových impulzov aj vizuálnymi analógovými škálami ukázali pri porovnaní amplitúd SEPov po predikovateľných averzívnych vs. nepredikovateľných neaverzívnych a analogicky nepredikovateľných averzívnych vs. predikovateľných neaverzívnych impulzoch. S výnimkou 2 neskorších krátkolatenčných komponentov radiálneho zdroja v S1 (podobne ako u porovnaní diskutovaných vyššie v kapitole 7.3.5) boli u všetkých zdrojov zistené významne vyššie amplitúdy SEPov pri averzívnych ako neaverzívnych podnetoch. Samotná predikovateľnosť resp. nepredikovateľnosť cieľových impulzov teda nedokázala ovplyvniť kôrové odpovede viac ako ich fyzikálne parametre.

Porovnanie SEPov po podnetoch s rovnakými fyzikálnymi parametrami, tj. predikovateľných averzívnych vs. nepredikovateľných averzívnych a predikovateľných neaverzívnych vs. nepredikovateľných neaverzívnych ukázalo u stredne- a dlholatenčných komponentov obdobné modulácie ako porovnanie SEPov po štandardných podnetoch diskutované vyššie v kapitole 7.3.3. Zistené vplyvy však boli štatisticky významnejšie a prejavujúce sa aj na latenciách komponentov formou posunu doprava (spomalením) pri nepredikovateľnej v porovnaní s predikovateľnou stimuláciou. Zistené augmentačné vplyvy nepredikovateľnej stimulácie súhlasia s výsledkami už vyššie diskutovaných prác Clark et al. (2008) a Iannetti et al. (2008), latenčné posu-

ny zasa s prácami posudzujúcimi rozdiely medzi evokovanými potenciálmi zaznamenanými počas blokov s riešením kognitívnej úlohy voči blokom s menšou kognitívnu záťažou – napr. Garcia-Larrea et al. (1997).

Na rozdiel od modulácií SEPov po štandardných podnetoch, u krátkolatenčných komponentov S1 po nepredikovateľných cieľových podnetoch vidieť vyššie amplitúdy v porovnaní s predikovateľnými cieľovými podnetmi. Toto celkom prekvapivé zistenie komplikuje priamočiare interpretácie potlačenia exogénnej reaktivity primárnej somatosenzorickej kôry *top-down* mechanizmami v súvislosti s averzívnu stimuláciou. Ich menšia efektivita pri potláčaní odpovedí na cieľové impulzy (v porovnaní s potláčaním odpovedí na štandardné podnety) môže vyplývať z prítomnosti ďalšej, inak modulovanej neuronálnej populácie S1, ktorá sa podieľa na generovaní krátkolatenčných komponentov po nadprahových podnetoch, na akú nepriamo v podobnom kontexte ukázali výsledky recentnej štúdie Whitsel et al. (2010) – bližšie vid' Tab. 2. Nie je možné vylúčiť ani tlmivý vplyv znižujúcej sa dôležitosti (*saliency*) opakovaných predikovateľných cieľových impulzov v porovnaní s nepredikovateľnými, na aký poukázali Iannetti et al. (2008) – bližšie vid' kapitola 7.3.3. Nižšia dôležitosť mohla okrem adaptácie neuronálnych populácii S1 znížiť aj udržiavaciu pozornosť (*sustained attention* – vid' kapitola 2.2.2.5) a tým zapríčiniť menšiu efektivitu *top-down* kôrových inhibičných mechanizmov pri potláčaní exogénnych SEPov S1 aj po štandardných predikovateľných podnetoch (v porovnaní s nepredikovateľnými).

7.4 EXPERIMENT 4 – VPLYV TERAPEUTICKEJ MIECHOVEJ STIMULÁCIE (SCS) NA SOMATOSENZORICKÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY N. TIBIALIS A N. SURALIS U PACIENTOV SO SYNDRÓMOM "FAILED BACK SURGERY"

Výsledky Experimentu 4 ukázali redukcii amplitúd všetkých komponentov kôrových somatosenzorických evokovaných potenciálov pri nebolestivej stimulácii n. tibialis. Pri bolestivej stimulácii n. suralis bol efekt SCS podobný s výnimkou posledného komponentu generovaného strednou cingulárnou kôrou, ktorého amplitúda naopak pri stimulácii vzrástla.

7.4.1 Strednelatenčné komponenty somatosenzorických evokovaných potenciálov n. tibialis

Podľa našich poznatkov doteraz nebola publikovaná práca analyzujúca u pacientov kôrové generátory stredne a neskorolatenčných komponentov SEPov n. tibialis, porovnateľné reprezentatívne údaje dokonca chýbajú aj u zdravých dobrovoľníkov. Podobné bilaterálne aktivácie S2 v latenciách okolo 150 ms boli doteraz publikované len u dobrovoľníkov počas kognitívnych úloh manipulujúcich s pozornosťou (Kakigi et al. 1997 a 2000, Waberski et al. 2002).

Prihliadnuc k rozdielnej dĺžke aferentných nervových vlákien a dráh pri stimulácii n. medianus a tibialis však naše výsledky pravdepodobne ukazujú aktivácie rovnakých generátorov pravej aj ľavej S2 ako klasické mapovacie MEG a EEG štúdie bez kognitívnych modulácií (Hari et al. 1993; Forss et al. 1994; Hoehstetter et al. 2000; Allison et al. 1992; García-Larrea 1995; Valeriani et al. 2000a). Priebeh kriviek a latencie komponentov S2 súhlasia aj s výsledkami doteraz nepublikovaného Experimentu 2 u zdravých dobrovoľníkov.

Analogický neskorý komponent generovaný v strednej cingulárnej kôre bol zatiaľ publikovaný len pri stimulácii n. medianus resp. pri invazívnej registrácii SEPov n. tibialis (Allison et al. 1992 resp. 1996) a už v zmieňovanej práci s manipuláciou pozornosti Waberski et al. (2002). V našom experimente bol identifikovaný u väčšiny pacientov pravdepodobne vďaka použitiu senzitívnej zdrojovej analýzy.

7.4.2 Efekty SCS

Zistené prevažne tlmivé efekty SCS na amplitúdy SEPov sú v súlade s predchádzajúcimi neinvazívnymi humánnymi prácami hodnotiacimi krátkolatenčné SEP-y generované S1 (Larson et al. 1974; Doerr et al. 1978) a invazívnymi prácami hodnotiacimi odpovede kontralaterálnych kôrových oblastí S1 a S2 u opíc (Bantli et al. 1975). V porovnaní s týmito prácami sme navyše zistili útlm SEPov generovaných v ipsilaterálnej S2 a strednej cingulárnej kôre.

O presnom terapeutickom význame prevažujúceho tlmivého vplyvu SCS na excitabilitu somatosenzorických kôrových oblastí sa zatiaľ dá uvažovať iba hypoteticky. Pre pacientov s postdisketomickým syndrómom a všeobecne pacientov s neuropatickou bolesťou je v postihnutej oblasti tela charakteristická hyperexcitabilita A β -senzorických neurónov (Price et al. 1989; Woolf a Doubell 1994; Ossipov et al. 2000), ktorá často vedie k alodýnii. U SCS bol experimentálne potvrdený tlmivý vplyv na A β hyperexcitabilitu aj alodýniu (Stiller et al. 1996; Yakhnitsa et al. 1999; Meyerson a Linderoth 2000; El-Khoury et al. 2002; Li et al. 2006) a pre redukciu alodýnie boli navrhnuté segmentálne aj supraspinálne mechanizmy (El-Khoury et al. 2002).

Predpokladáme, že nami zistené redukované amplitúdy S1, S2 a MCC pri SCS súvisia skôr s ich tonickým dráždením ako utlmenými vstupmi z periférie. Intenzívne lemniskálne dráždenie môže v centrálnych senzoričných štruktúrach viesť k rôzne dlho trvajúcej depresii a refrakterite voči aferentácii z patologicky aktivovaných nociceptívnych štruktúr. Na druhej strane synchronizovanou stimuláciou saturované a utlmené non-nociceptívne štruktúry môžu vykazovať menšiu spontánnu aktivitu voči nociceptívnym štruktúram a dráham, čím sa tlmí alodýnia.

Práce zobrazujúce regionálny prietok a metabolizmus v mozgu ukázali prevažne aktivácie somatosenzorických štruktúr pri SCS (Hautvast et al. 1997, Kiriakopoulos et al. 1997; Rasche et al. 2005; Stančák et al. 2008). Hypotézu tonického dráždenia nepriamo podporujú aj výsledky nedávno publikovanej štúdie Cogiamanian et al. (2008), ktoré ukázali, že útlm aferentácie na spinálnej úrovni nemusí viesť k redukcii SEPov na vyšších úrovniach nervového systému.

Na úrovni talamu určite stimulačne pôsobia metódy DBS (viď *Tab. 1*), ktorých účinky na neuropatickú bolesť sú podobné účinkom SCS (viď napr. Kumar et al. 1997a). Doterajší výskum jednoznačný pohľad na pôsobenie SCS na talamickej úrovni nepri-niesol, boli zistené buď aktivácie talamu (Hautvast et al. 1997), útlm (Nishimoto et al. 1977), alebo bezvýznamný vplyv (Gildenberg a Murphy 1980).

Paradoxne, na význam utlmenej spinálnej aferentácie v porovnaní s významom supraspinálneho pôsobenia pri SCS doteraz poukázalo viac prác (Larson et al. 1974; Foreman et al. 1976; Lindblom et al. 1977; Duggan a Foong, 1985; Dubuisson 1989; Linderoth et al. 1992; Meyerson et al. 1995 a 1997; Stiller et al. 1996; Cui et al. 1997; Yakhnitsa et al. 1999, Krames a Foreman 2007), ktoré ale supraspinálne mechanizmy kvôli metodickým limitom väčšinou neskúmali.

Na význam supraspinálneho pôsobenia SCS v našej práci poukazuje predovšetkým nárast posledného komponentu generovaného strednou cingulárnou kôrou, ktorý bol zistený len pri stimulácii n. suralis. Tento komponent latencne aj topograficky zodpovedá komponentu P2 veľmi podrobne charakterizovanému v prácach Dowman a Darcey (1994), Dowman (2001, 2004b,c). Na základe invazívnych intrakraniálnych meraní u neho Dowman (2007) potvrdil okrem cingulárneho zdroja aj parietálne

generátory, ktoré sa dajú tušiť z potenciálovej mapy aj v našich výsledkoch (Obr. 52). Zároveň bola u surálneho P2 preukázaná homológia s nociceptívne špecifickým cingulárnym P2 komponentom laserových evokovaných potenciálov (napr. Lenz et al. 1998; Ohara et al. 2004) predovšetkým z hľadiska zdieľanej periférnej aferentácie. Tak ako P2 LEP, aj surálny P2 SEP je spustený len po aktivácii A δ -nociceptorov (Dowman a Bridgman 1995; Naka a Kakigi 1998; Dowman 2004b).

Na základe už v kapitole 2.2.2.4 vyslovených hypotéz predpokladáme, že nárast amplitúd cingulárneho zdroja vyplýva z redistribúcie kôrových (limitovaných) kapacít pre spracovanie A δ -vstupov. Pri "zamestnaní" a navodenej depresii prevažne diskriminačných oblastí (reagujúcich podobne na A β - ako A δ -vstupy) miechovou stimuláciou zostáva pravdepodobne voľných významne viac cingulárnych (a pravdepodobne aj podkôrových) neurónov reagujúcich špecificky len na A δ -vstupy. Výsledky korelačnej analýzy, poukazujúce na významnejší nárast cingulárneho komponentu u pacientov, ktorí stimuláciu n. suralis vnímali intenzívnejšie (kapitola 6.4.4), tento predpoklad potvrdzujú.

Podobný nárast amplitúdy surálneho P2 komponentu ako v našej práci bol zistený aj pri manipulácii priestorovej pozornosti (Dowman 2001 a 2004a) smerom od stimulovaného n. suralis. V našom experimente sa vďaka prekrývajúcim dermatómom stimulovaným SCS a z periférie (n. suralis) dá predpokladať skôr pritiahnutie pozornosti ku stimulovanej končatine. "Distrahujúci" efekt na diskriminačné kôrové oblasti teda mohla spôsobiť práve tonická aferentácia vyvolaná SCS.

Konečným dôsledkom zvýšeného presunu A δ -aferentácie do strednej cingulárnej kôry môže byť potenciácia terapeutického pôsobenia SCS vďaka kôrovej aktivácii systémov descendentnej analgézie. Túto hypotézu zatiaľ len nepriamo potvrdili výsledky práce Wang et al. (2004a) u potkanov, skúmajúcej mechanizmy príbuznej metódy periférnej nervovej stimulácie, a recentnej humánnej zobrazovacej štúdie Kishima et al. (2010) skúmajúcej zmeny prietoku mozgom v období po vypnutí miechového stimulátora u úspešne liečených pacientov. Obidve práce poukázali na príčinnú súvislosť aktivácií prednej cingulárnej kôry s tlmivým pôsobením skúmaných metód.

7.5 ZÁVEREČNÁ DISKUSIA

Hlavným cieľom práce bolo bližšie ozrejniť vplyvy bolesti na kôrové somatosenzorické vnímanie, ktoré sa na základe doteraz publikovaných prácach ukazujú ako rozporuplné. Zistenia výskumu bolesti *per se* u človeka hlavne v posledných rokoch poukázali na veľký potenciál endogénnych faktorov ako stav vedomia, pozornosti, motivácie, očakávania, nálady, atď. modifikovať nielen bolestivé vnemy, ale aj ich kôrové koreláty a to často výraznejšie ako zmeny fyzikálnych parametrov bolestivej stimulácie (prehľad vid' Tracey a Mantyh 2007). Preto sme sa v ťažiskových Experimentoch 1 a 2 pokúsili tieto faktory minimalizovať s ohľadom na potreby zobrazovacej metódy EEG vyvolaných potenciálov a v Experimente 3 naopak potencovať a izolovane vyhodnotiť.

V Experimente 4 sme sa na homogénnom súbore pacientov s chronickou bolesťou pokúsili ozrejniť mechanizmus terapeutického účinku v našich podmienkach vzácné využívanej analgetickej metódy miechovej stimulácie (SCS), ktorej vplyvy na kôrové vnímanie sú vzhľadom k uvedomovaniu stimulácie predpokladateľné, no až donedávna boli takmer neznáme.

Pomocou zdrojovej analýzy izolované aktivácie najdôležitejších somatosenzorických oblastí zapojených do vnímania fázických podnetov a detailná analýza ich modulácií v 3 časových rovinách (latencie komponentov, rôzne úseky opakujúceho sa interferujúceho averzívneho/cieľového vstupu a rôzne stimulačné bloky experimentu) sa v kombinácii prvýkrát použitej v predkladanej práci, ukázali ako účinný a dôsledný nástroj pri riešení všetkých vytýčených cieľov.

Výsledky ukázali paralelne pôsobiace atenuačné aj augmentačné vplyvy repetitívnej averzívnej stimulácie na kôrové somatosenzorické evokované potenciály.

Krátkolatenčné komponenty, odrážajúce u kôrových oblastí exogénne aktivácie úmerné intenzite aferentných A β -vstupov, sa nielen pri bolesti, ale aj pri samotnom očakávaní averzívnych podnetov, ukázali prevažne tlmené. Pri tomto zistení predpokladáme u bolesti súbežné tlmivé vplyvy:

i) interferencie nociceptívnych a non-nociceptívnych vstupov v primárnej somatosenzorickej kôre, aké navrhli už Apkarian et al. (1992 a 1994) a

ii) averziou vyvolanej descendentnej inhibície, ktorá môže pôsobiť aj na nižšie (podkôrové) úrovne CNS resp. ich prostredníctvom. Pri očakávaní sa zrejme uplatňuje iba druhý mechanizmus (ii) v súlade so zisteniami recentných štúdií – napr. Ploghaus et al. (2003), Mobbs et al. (2007), Moont et al. (2011). Doteraz žiadna z nám známych prác však aditívne pôsobenie obidvoch mechanizmov u človeka nedoložila pomocou elektrofyziologicalkých metód.

Amplitúdy neskorších (stredne- a dlholatenčných) komponentov, v klude korelujúce okrem exogénnej (prevažne A δ) aferentácie aj s asociačnými vstupmi skôr aktivovaných štruktúr CNS a pozornostnou excitáciou z hierarchicky vyšších kôrových oblastí, sa pri očakávaní averzívnych impulzov ukázali iba facilitované. Kľúčovú úlohu zvýšenej pozornosti na tomto zistení, ktorú navrhli už Ploner et al. (2004), dokladajú hlavne výsledky Experimentu 3, a z nich špecifickejšie efekty zistené v dátach z blokov s nepredikovateľnou aplikáciou cieľových impulzov.

Pri pôsobení tepelnej bolesti, u ktorej boli pozornostné vplyvy minimalizované dlhou repetitívnou aplikáciou, bol zistený útlm aj neskorších komponentov, pravdepodobne hlavne v dôsledku už uvedených mechanizmov i) a ii), ku ktorým sa mohla pridať aj

iii) tlmivá interferencia s A δ -aferentáciou na kôrovej aj podkôrových úrovniach, analogická efektom systémov difúznej bolestivej inhibičnej kontroly (DNIC), aké už na rôznych modeloch bolesti experimentálne preukázali napr. Watanabe et al. (1999), Reinert et al. (2000), Tran et al. (2008), Moont et al. (2010, 2011 a 2012).

Výrazný útlm takmer všetkých komponentov SEPov spôsobený miechovou stimuláciou v Experimente 4 poukazuje hlavne na atenuačné pôsobenie jej interferencie s lemniskálnou A β -aferentáciou, keďže pri dlhoročnej aplikácii sa vplyvy SCS na pozornosť u pacientov dajú predpokladať nulové. Na význam interferenčného tlmivého pôsobenia SCS na rôznych úrovniach CNS, uplatňujúceho sa pri terapeutickom účinku pravdepodobne v redukcii alodýnie, upozornili už viaceré dávnejšie animálne aj humánne štúdie – napr. Larson et al. (1974), Lindblom et al. (1977), Dubuisson (1989), Theuvenet et al. (1999). Žiadna práca uverejnená pred publikáciou našich výsledkov (Poláček et al. 2007) však nepreukázala tlmivý efekt SCS na všetky hlavné kôrové somatosenzorické oblasti. Podobne nebol pred publikáciou našich výsledkov experimentálne doložený augmentačný efekt SCS na excitabilitu cingulárnej kôry. Augmentácia jej dlholatenčného komponentu, pravdepodobne najlepšie korelujúceho s fázickými A δ -nociceptívnymi kôrovými vstupmi, môže poukazovať na nezanedbateľnú úlohu aktivácie kôrových descendných inhibičných systémov pri analgetickom pôsobení SCS. Kľúčová úloha cingulárnej kôry v descendnej analgézií bola v podobnom kontexte doložená dvomi recentnými prácami – Wang et al. (2004a) a Kishima (2010).

Hoci na interpretáciu väčšiny prezentovaných čiastkových zistení stačia už v minulosti publikované hypotézy, pre celkové posúdenie ich relatívneho významu a jemnej časovej dynamiky sa ukazuje ako potrebné starostlivé navrhnutie stimulačného experimentu, citlivá registrácia elektrofyziologických dát, a dôsledná mnohorozmerná analýza najlepšie zohľadňujúca odlišnosti každého probanda. V predkladanej práci sme sa o takýto prístup pokúsili, a relatívne veľký počet originálnych výsledkov dokladá jeho správnosť.

Pre ešte viac vypovedajúcu analýzu skúmaných modulačných vplyvov a konkrétnych efektov, by bolo vhodné elektrofyziologické výsledky doplniť o podrobnejšie korelačné analýzy s vizuálnymi analógovými škálami, markerami aktivácie vegetatívneho nervového systému (dychová a tepová frekvencia, sympatická kožná odpoveď) a dotazníkmi vnímavosti probandov voči bolesti (*pain catastrophizing*) – vid' napr. McNeal a Rainwater (1998), Albaret et al. (2004). Zapojenie a modulácie objemovo väčších a často dlhodobejšie aktivovaných zdrojov v prefrontálnej a zadnej parietálnej kôre, prípadne hlbšie uložených podkôrových zdrojov napr. v amygdale a talame, by pravdepodobne bolo možné otestovať pomocou metód analýzy distribuovaných prúdových zdrojov typu LORETA resp. sLORETA (Pascual-Marqui et al. 1994; Pascual-Marqui 2002). Z hľadiska štatistickej analýzy by hlavne kvôli relatívne veľkej interindividuálnej variabilite stredne- a dlholatenčných komponentov bolo najvhodnejšie zvýšiť počet testovaných probandov v každom experimente, čo je však vzhľadom k technickej a časovej náročnosti meraní často nerealizovateľná úloha. Na reprezentatívnejšie otestovanie latenčných posunov všetkých komponentov by bolo potrebné použiť sofistikovanejšiu metódu nezávislú od latencií ich vrcholov.

Ďalší experimentálny výskum kôrového modulačného pôsobenia bolesti a všeobecne interakčných mechanizmov medzi sensorickým vnímaním viacerých modalít by sa mal uberať cestou dôsledne navrhnutých protokolov využívajúcich čo možno najselektívnejšie dráždenie (napr. laserové a frekvenčne nastaviteľné vibrotaktilné) a najpresnejšie registračné metódy (EEG s vyššou vzorkovacou frekvenciou záznamu a maximalizovaným pokrytím lebky, MEG). Pre optimalizáciu pomeru signálu a šumu je potrebná starostlivá filtrácia surového záznamu pravdepodobne v ešte väčšom množstve frekvenčných pásem, aké bolo použité v Experimente 3, prípadne využitie sofistikovanejších matematických metód typu PCA, ICA, Grangerova kauzalita, rôzne korelačné analýzy, neurónové siete a pod.

8 Závery

Predkladaná práca priniesla tieto hlavné nové poznatky:

- Bolesť, v prípade že je intenzívna a opakovaná, má preukázateľný tlmivý vplyv na nebolestivé kôrové SEPy primárnej a sekundárnej somatosenzorickej kôry. Generátory stredne- a dlholatenčných SEPov oblastí s A δ -vstupmi sú tonicky tlmené nezávisle od stranovej koincidencie bolesti a somatosenzorickej stimulácie pravdepodobne kvôli ich anatomickej aj funkčnej spätosti s nociceptívnymi štruktúrami CNS, u ktorých sú známe bilaterálne receptívne polia — Experimenty 1 a 2.
- Samotné očakávanie cieľovej (hlavne averzívnej) stimulácie viedlo k významným moduláciám excitability všetkých analyzovaných kôrových odpovedí. Vplyvy očakávania sú podobné vplyvom bolesti, avšak výraznejšie augmentačné a bez známok prítomnosti tlmivej interferencie s periférnou aferenciou v oblastiach s A δ -vstupmi. Zistené tlmivé efekty očakávania na krátkolatenčné komponenty SEPov pravdepodobne závisia od aktivácie kôrových inhibičných (*top-down*) mechanizmov, ktoré je možné zosilniť nepredikovateľnou aplikáciou averzívnych podnetov — Experiment 3.
- Terapeutická miechová stimulácia pôsobí v kôrových somatosenzorických oblastiach pravdepodobne veľmi podobným tlmivým interferujúcim mechanizmom ako repetitívna resp. tonická bolesť, čím môže prispievať hlavne k redukcii ich reaktivity na patologicky zvýšené dráždenie A β -vlákien a s ňou súvisiacej alo-dýnie. Nález pozitívnej modulácie neskorolatenčného SEPu cingulárneho zdroja pri miechovej stimulácii pravdepodobne odráža augmentáciu A δ kôrovej aferencie, vysvetľujúcu lepšie vnímanie kvalít sensorických podnetov stimulovanými pacientami, a možno aj podporu najvyššieho stupňa kaskády descendentnej analgézie — Experiment 4.

9 Grantová podpora

Práca bola podporená grantami: GAUK 66/2005, GAČR 102/03/H085, IGA NR/8232-3, CNS 1M0517, VZ 0021620816 a hlavnými smermi výskumu: CN 550, CN 554, JS 0011112006 a J13/98 200005.

10 Publikačná činnosť autora

10.1 ÚČASŤ NA VÝSKUMNÝCH PROJEKTOCH

2004–2007: spoluriešiteľ projektu "Modelování biologických a řečových signálů" (GAČR 102/01/H085)

2005–2006: hlavný riešiteľ projektu "Funkční zobrazování korových aktivací u současného bolestivého a nebolestivého dráždění" (GAUK 66/2005)

2008–2011: spoluriešiteľ v 3. fáze klinickej štúdie: "A double-blind, randomised, multiple dose, phase III, multicentre study of Alpharadin™ in the treatment of patients with hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases" (Algeta, Nórsko a Pharmanet, USA)

2011–2012: spoluriešiteľ v 3. fáze klinickej štúdie: "A multinational phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of oral MDV3100 chemotherapy-naïve patients with progressive metastatic prostate cancer who have failed androgen deprivation" (Medivation, Inc., San Francisco, CA, USA)

2011–2012: spoluriešiteľ v 3. fáze klinickej štúdie: "A phase III, randomized, double-blind, multicenter trial comparing Orteronel (TAK-700) plus Prednisone with placebo plus Prednisone in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer" (Millenium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA)

10.2 IMPAKTOVANÉ PUBLIKÁCIE

- Vrána, J., **Poláček, H.**, Stančák, A. Somatosensory-evoked potentials are influenced differently by isometric muscle contraction of stimulated and non-stimulated hand in humans. *Neuroscience Letters* 2005. 386(3): 170–5.
- Stančák, A., **Poláček, H.**, Vrána, J., Rachmanová, R., Hoechstetter, K., Tintěra, J., Scherg, M. EEG source analysis and fMRI reveal two electrical sources in the fronto-parietal operculum during subepidermal finger stimulation. *Neuroimage*. 2005. 25(1): 8–20.
- Stančák, A., Mlynář, J., **Poláček, H.**, Vrána, J.: Source imaging of the cortical 10 Hz oscillations during rapid cooling and warming in humans. *NeuroImage* 2006. 33: 660–671.
- Poláček, H.**, Kozák, J., Vrba, I., Vrána, J., Stančák, A.: Effects of spinal cord stimulation on the cortical somatosensory evoked potentials in failed back surgery syndrome patients. *Clinical Neurophysiology* 2007. 118(6): 1291–1302.
- Stančák, A., **Poláček, H.**, Vrána, J., Mlynář, J.: Cortical oscillatory changes during warming and heating in humans. *Neuroscience* 2007. 147(3): 842–852.
- Stančák, A., Kozák, J., Vrba, I., Tintěra, J., Vrána, J., **Poláček, H.**, Stančák, M.: Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *European Journal of Pain* 2008. 12(2): 137–148.
- Burjanivová, T., Marcinek, J., Lasabová, Z., Minárik, G., Szépe, P., Balhárek, T., Vaňochová A., **Poláček, H.**, Plank, L.: A novel JAK2 exon 12 mutation identified in the retrospective analysis of paraffin-embedded tissues of polycythemia vera patients. *Diagnostic Molecular Pathology* 2009. 18 (2): 108–111.
- Stančák, A., **Poláček, H.**, Bukovský, S.: Bursts of 15–30 Hz oscillations following noxious laser stimulus originate in posterior cingulate cortex. *Brain Research* 2010. 1317: 69–79.

10.3 NEIMPAKTOVANÉ PUBLIKÁCIE

- Poláček, H., Mišovicová, N., Zeleňák, K., Števík, M., **Poláček, H. ml.**: Osteochondrodysplázia, súčasné názory na etiopatogézu a možnosti ich zobrazenia. *Slovenská rádiológia* 2008. 15(2): 32–40.
- Poláček, H., Mišovicová, N., Zeleňák, K., Števík, M., **Poláček, H., ml.**: Vrodené chyby končatín, terminologické poznámky. *Slovenská rádiológia* 2009. 16(1): 33–39.
- Poláček, H., Svitač, J., Zeleňák, K., **Poláček, H., ml.**, Zibolen, M.: Unilaterálna renálna agenéza u novorodenca. *Rádiológia IV.: Urorádiológia*. Veda, Bratislava 2009. nestr. (s. 1–3).
- Poláček, H., Svitač, J., Zeleňák, K., **Poláček, H., ml.**, Zibolen, M.: Možnosti zobrazovacích metód v diagnostike vrodených vývojových chýb uropoetického traktu. *Rádiológia IV.: Urorádiológia*. Veda, Bratislava 2009. nestr. (s. 1–7).
- Hyrdel, R., Režňák, I., Hyrdel, P., **Poláček, H., ml.**, Poláček, H., Hladká, M., Agouba, S.M., Janík, J., Laca, L.: Neuroendokrinné nádory horného tráviaceho traktu, charakteristika a porovnanie efektivity lokalizačnej diagnostiky. *Vnitřní Lékařství* 2011. 12: 1017–1024.

10.4 ABSTRAKTY

- Vrána, J., Rachmanová, R., **Poláček, H.**: Lokalizace mozkové aktivity při akutní bolesti pomocí funkční magnetické rezonance. *Studentská vědecká konference 3. LF UK*. 2001. Praha.
- Vrána, J., Rachmanová, R., **Poláček, H.**, Králík, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Lokalizace mozkové aktivity při akutní bolesti pomocí funkční magnetické rezonance. *1. levočské neuropsychiatrické dni*. Poster. 2001. Levoča.
- Rachmanová, R., Vrána, J., **Poláček, H.**, Králík, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Změny korových potenciálů a rytmů při akutní bolesti. *1. levočské neuropsychiatrické dni*. Poster. 2001. Levoča.
- Poláček, H.**, Vrána, J., Rachmanová, R., Tintěra, J., Stančák, A.: Dva elektrické zdroje počas bolestivej stimulácie v okolí Syviovovej ryhy odlišené kombinovanou analýzou EEG a fMRI. *14. Kongres patologické a klinické fyziologie*. Poster. 2002. Hradec Králové.
- Vrána, J., **Poláček, H.**, Rachmanová, R., Tintěra, J., Stančák, A.: Correlation of fMRI and EEG parameters during repetitive painful intracutaneous stimulation. *14. Kongres patologické a klinické fyziologie*. Poster. 2002. Hradec Králové.
- Poláček, H.**, Vrána, J., Rachmanová, R., Tintěra, J., Stančák, A.: Functional localization of brain activity during painful stimulation: a combined EEG and fMRI study. *78. Fyziologické dni*. Poster. 2002. Piešťany.
- Stančák, A., Vrána, J., **Poláček, H.**, Rachmanová, R., Králík, J., Tintěra, J.: Imaging cortical activation during innocuous and painful stimulation using high-resolution EEG and fMRI. *78. Fyziologické dni*. Poster. 2002. Piešťany.
- Stančák, A., Tintěra, J., Vrána, J., **Poláček, H.**, Rachmanová, R., Králík, J.: The spatial correspondence of fMRI activation and EEG sources during repeated painful stimulation. *10th Scientific Meeting & Exhibition of ISMRIM*. 2002. Honolulu, Hawai'i.
- Stančák, A., **Poláček, H.**, Vrána, J., Rachmanová, R., Tintěra, J., Rokyta, R.: Two electrical sources in the fronto-parietal operculum during repetitive painful stimulation revealed using combined EEG and fMRI analysis. *10th World Congress of Pain, IASP*. 2002. San Diego.
- Stančák, A., **Poláček, H.**, Svoboda, J., Rachmanová, R., Vrána, J., Tintěra, J.: Cortical activation during repetitive painful stimulation with or without concurrent muscle contraction: fMRI and source imaging study. *32nd Annual Meeting of the Society of Neuroscience*. 2002. Orlando, Florida.
- Poláček, H.**, Vrána, J., Rachmanová, R., Stančák, A.: Odpovede mozgové kôry na bolestivú stimuláciu: časová a priestorová lokalizácia pomocou EEG a fMRI. *3. studentská vědecká konference 1. LF UK*. 2002. Praha.
- Stančák, A., Vrána, J., Rachmanová, R., **Poláček, H.**, Svoboda, J., Tintěra, J.: Desynchronization of cortical oscillations in the rolandic cortex during repetitive painful stimulation contrasts with the lack of fMRI activation at corresponding sites. *6th IBRO World Congress of Neuroscience*. Poster. 2003. Praha.
- Poláček, H.**, Vrána, J., Rachmanová, R., Stančák, A.: Funkčná aktivácia mozgu pri bolestivej stimulácii, zmeny pri súčasnej svalovej kontrakcii. *4. Studentská vědecká konference 1. LF UK*. 2003. Praha.
- Vrána, J., **Poláček, H.**, Svoboda, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Korové potenciály a fMRI aktívace při opakované bolestivé stimulaci. *Clinical Neurophysiology*. 2004. 115:1949–63.
- Vrána, J., Svoboda, J., **Poláček, H.**, Tintěra, J., Stančák, A.: Lateralised gating of pain evoked potentials during isometric muscle contraction. *80. Fyziologické dni*. 2004. Praha.

- Poláček, H.,** Vrána, J., Stančák, A.: Influence of heat pain on somatosensory evoked potentials related to median nerve stimulation. *10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. 2004. Budapest.
- Vrána, J., Svoboda, J., **Poláček, H.,** Tintěra, J., Stančák, A.: Pain evoked potentials are differently gated during left- or right-hand isometric muscle contraction. *10th Annual Meeting of Organisation for Human Brain Mapping*. 2004. Budapest.
- Stančák, A., **Poláček, H.,** Tintěra, J., Vrána, J., Hoehstetter, K., Scherg, M.: Combined EEG source analysis and fMRI reveal two electrical sources in fronto-parietal operculum during somatosensory stimulation. *New methods in MRI and MRS*. 2004. Řež u Prahy.
- Vrána, J., Mlynář, J., **Poláček, H.,** Svoboda, J., Tintěra, J., Stančák, A.: An fMRI study of interaction between painful heat and non-painful median nerve stimulation. *New methods in MRI and MRS*. 2004. Řež u Prahy.
- Vrána, J., **Poláček H.,** Tintěra, J., Stančák, A.: Functional brain imaging of interactions between innocuous median nerve and painful heat stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2005. 116:e5–e14.
- Poláček, H.,** Vrána, J., Stančák, A.: Effect of heat pain stimulation of ipsi- and contralateral leg on tibial nerve cortical evoked potentials. *35th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Abstract Viewer/Itinerary Planner*. 2005. Online. Program No. 983.8. 2005. Washington, DC.
- Vrána, J.; **Poláček, H.;** Tintěra, J.; Stančák, A.: Peripheral nerve stimulation during heat pain activates a distributed cortical network: fMRI study. *35th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Abstract Viewer/Itinerary Planner*. 2005. Online. Program No. 53.4. 2005. Washington, DC.
- Poláček, H.,** Vrána, J., Stančák, A.: Heat pain stimulation of ipsi- and contralateral leg attenuates cortical potentials evoked by tibial nerve stimulation. *Fifth conference of the Czech neuroscience society*. 2005. Praha.
- Poláček, H.,** Vrána, J., Stančák, A.: Zmeny somatosenzorických vyvolaných potenciálov pri očakávaní averzívneho podnetu. *82. Fyziologické dny*. 2006. Praha.
- Stančák, A., **Poláček, H.,** Mlynář, J., Vrána, J.: The spatio-temporal patterns of the cortical oscillations during progressive rise of temperature from warm to painful heat. *12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. 2006. Firenze.
- Poláček, H.,** Vrána, J., Stančák, A.: The effects of anticipation of aversive and non-aversive somatosensory stimulation on median nerve cortical evoked potentials. *12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. 2006. Firenze.
- Stančák, A., Kozák, J., Vrba, I., Tintěra, J., Stančák, M., Vrána, J., **Poláček, H.:** Cerebral activation during spinal cord stimulation and heat pain in failed back surgery syndrome patients. *Pain in Europe V, 5th Congress of EFIC*. Poster. 2006. Istanbul.
- Stančák, A., Svoboda, L., Kozák, J., Vrba, I., **Poláček, H.,** Vrána, J.: Repetitive electrical spinal cord stimulation drives the cortical oscillations in the mesial frontal cortex. *Neuroscience 2006, Annual Meeting of the Society for Neuroscience*. Poster. 2006. Atlanta.
- Poláček, H.,** Kozák, J., Vrba, I., Vrána, J., Stančák, A.: Vplyv miechovej stimulácie na kôrové evokované potenciály nervus tibialis a nervus suralis. *53. Společný sjezd České a Slovenské Společnosti klinické neurofyziologie*. 2006. Praha.
- Hyrdel, P., Schnierer, M., Uhrík, P., Bánovčín, P., Agouba, S., **Poláček, H.,** Režňák, I., Staško, J., Hladká, M., Janík, J., Hyrdel, R.: Porovnanie lokalizačnej diagnostiky u pacientov s resekovanou a histologicky potvrdenou neuroendokrinnou neopláziou gastro-entero-pankreatického traktu. *XXXI. dni mladých internistov s medzinárodnou účasťou*. 2012. Martin.

11 Zoznam tabuliek

- Tab. 1** Úvod — Stručný prehľad výskumu analgetických stimulačných metód od najnižších úrovní nervového systému k najvyšším.
- Tab. 2** Úvod — Doteraz experimentálne zdokumentované modulačné pôsobenie bolesti na non-nociceptívne senzorické vnímanie.
- Tab. 3** Úvod — Mechanizmy charakteristické pre jednotlivé úrovne noci- a non-nociceptívneho vnímania s uvedením potenciálnych interakcií.
- Tab. 4** Metodika — Skúmaný súbor pacientov s FBSS. Doba účasti na Experimente 4, pohlavie, vek, výška, podstupené chirurgické výkony, postihnuté miechové korene.
- Tab. 5** Metodika — Skúmaný súbor pacientov s FBSS 2. časť. Trvanie a lokalita bolesti, údaje o liečbe SCS a farmakologickej analgetickej liečbe, vizuálne analógové škály bolesti.
- Tab. 6** Výsledky — Približné Talairachovské súradnice a orientácie zdrojových dipólov *grand-average* modelov kôrových potenciálov n. medianus v Experimente 1.
- Tab. 7** Výsledky — Približné Talairachovské súradnice a orientácie zdrojových dipólov *grand-average* modelov kôrových potenciálov n. tibialis v Experimente 2.
- Tab. 8** Výsledky — Vizuálne analógové škály (priemerné hodnoty \pm štandardné odchýlky amplitúd subjektívne vnímaných parametrov) pre štandardné a cieľové podnety vo všetkých stimulačných podmienkach Experimentu 3.
- Tab. 9** Výsledky — Približné Talairachovské súradnice a orientácie zdrojových dipólov *grand-average* modelov kôrových potenciálov n. medianus v Experimente 3.
- Tab. 10** Výsledky — Významné efekty pri porovnaní amplitúd SEPov po štandardných podnetoch v 4 globálnych stimulačných podmienkach Experimentu 3 – sumárny prehľad.
- Tab. 11** Významné efekty pri porovnaní amplitúd SEPov po cieľových impulzoch v 3 stimulačných podmienkach Experimentu 3 – sumárny prehľad.
- Tab. 12** Výsledky — Približné Talairachovské súradnice a orientácie zdrojových dipólov *grand-average* modelu kôrových potenciálov n. tibialis.
- Tab. 13** Výsledky — Amplitúdy \pm štandardné odchýlky vrcholov komponentov somatosenzorických evokovaných potenciálov n. tibialis pri zapnutom (SCS-ON) a vypnutom (SCS-OFF) stimulátore. Porovnanie pomocou Studentovho *t*-testu.
- Tab. 14** Výsledky — Približné Talairachovské súradnice a orientácie zdrojových dipólov *grand-average* modelu kôrových potenciálov n. suralis.
- Tab. 15** Výsledky — Amplitúdy \pm štandardné odchýlky vrcholov komponentov somatosenzorických evokovaných potenciálov n. suralis pri zapnutom (SCS-ON) a vypnutom (SCS-OFF) stimulátore. Porovnanie pomocou Studentovho *t*-testu.
- Tab. 16** Výsledky — Prehľadné zhrnutie navzájom porovnateľných výsledkov Experimentov 1–4.

12 Zoznam obrázkov

- Obr. 1** Úvod — Typy bolesti.
- Obr. 2** Úvod — Výskum bolesti prostredníctvom stimulačných experimentov.
- Obr. 3** Úvod — Prehľad hlavných modulačných vplyvov na nociceptívne vnímanie.
- Obr. 4** Úvod — Schematické znázornenie mechanizmu vrátkovej teórie.
- Obr. 5** Úvod — Najpoužívanejšie klasifikácie nervových vlákien.
- Obr. 6** Úvod — Triedy nervových vlákien a ich hlavné senzorické a motorické funkcie.
- Obr. 7** Úvod — Hlavné štruktúry nervového systému zapojené do uvedomovaného noci- a non-nociceptívneho somatosenzorického vnímania fázických podnetov.
- Obr. 8** Úvod — Hlavné štruktúry nervového systému zapojené do dlhodobého uvedomovaného aj neuvedomovaného noci- a non-nociceptívneho somatosenzorického vnímania.
- Obr. 9** Úvod — Hlavné descendentné a motorické systémy s experimentálne doloženým vplyvom na krátkodobé aj dlhodobé noci- a non-nociceptívne somatosenzorické vnímanie.
- Obr. 10** Úvod — Hierarchické usporiadanie senzorických dráh s dôrazom na zapojenie kôrových oblastí.
- Obr. 11** Úvod — Aktivácie somatosenzorických neurónov pri rôznych teplotách kože.
- Obr. 12** Úvod — Časové a priestorové rozlíšenie diagnostických metód vo výskume senzoriky.
- Obr. 13** Metodika — Stimulačný protokol Experimentu 1. Analyzované efekty.
- Obr. 14** Metodika — Stimulačný protokol Experimentu 2. Analyzované efekty.
- Obr. 15** Metodika — Schéma Experimentu 3. Analyzované efekty.
- Obr. 16** Metodika — Vizuálne analógové škály v Experimente 3.
- Obr. 17** Výsledky — Priebeh teplôt a dynamických vizuálnych analógových škál v Experimente 1.
- Obr. 18** Výsledky — *Grand-average* zdrojové modely SEPov n. medianus v Experimente 1. Pozície dipólov a zdrojové krivky.
- Obr. 19** Výsledky — Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na krátko- a strednelatenčné komponenty tangenciálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{tan}$).
- Obr. 20** Výsledky — Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na komponenty radiálneho zdroja v primárnej somatosenzorickej kôre ($S1_{rad}$).
- Obr. 21** Výsledky — Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na amplitúdy zdroja v ľavej sekundárnej somatosenzorickej kôre ($S2_L$).
- Obr. 22** Výsledky — Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na amplitúdy zdroja v pravej sekundárnej somatosenzorickej kôre ($S2_R$).
- Obr. 23** Výsledky — Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na amplitúdy strednelatenčného komponentu zdroja v suplementárnej motorickej resp. cingulárnej kôre (SMA/MCC).
- Obr. 24** Výsledky — Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na amplitúdy dlholatenčného komponentu zdroja v suplementárnej motorickej resp. cingulárnej kôre (SMA/MCC).
- Obr. 25** Výsledky — Efekty bolestivého a nebolestivého tepla na amplitúdy zdroja v prednej cingulárnej kôre (ACC).
- Obr. 26** Výsledky — Priebeh teplôt a dynamických vizuálnych analógových škál v Experimente 1.
- Obr. 27** Výsledky — *Grand-average* zdrojové modely SEPov n. tibialis v Experimente 2. Pozície dipólov a zdrojové krivky.
- Obr. 28** Výsledky — Efekty tepelnej bolesti a strany jej pôsobenia na krátkolatenčné kôrové evokované potenciály n. tibialis.
- Obr. 29** Výsledky — Efekty tepelnej bolesti na stredne- a dlholatenčné kôrové evokované potenciály n. tibialis.

- Obr. 30** Výsledky — Vizuálne analógové škály predikovateľného očakávania averzívnej a neaverzívnej stimulácie.
- Obr. 31** Výsledky — *Grand-average* zdrojové modely SEPov n. medianus v Experimente 3. Pozície dipólov a zdrojové krivky.
- Obr. 32** Výsledky — Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Krátkolatenčný komponent kmeňového zdroja.
- Obr. 33** Výsledky — Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Krátkolatenčné komponenty zdroja S1_{tan}.
- Obr. 34** Výsledky — Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčné komponenty zdroja S1_{tan}.
- Obr. 35** Výsledky — Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Krátkolatenčné komponenty zdroja S1_{rad}.
- Obr. 36** Výsledky — Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčný komponent zdroja OI_L.
- Obr. 37** Výsledky — Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčný komponent zdroja OI_R.
- Obr. 38** Výsledky — Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčný komponent zdroja S2_L.
- Obr. 39** Výsledky — Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčný komponent zdroja S2_R.
- Obr. 40** Výsledky — Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Strednelatenčný komponent zdroja SMA/MCC.
- Obr. 41** Výsledky — Modulácia amplitúd SEPov po štandardných podnetoch pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii. Dľholatenčný komponent zdroja SMA/MCC.
- Obr. 42** Výsledky — Modulácia dľholatenčného komponentu SEPov zdroja v ACC vyvolaného štandardnými podnetmi pri predikovateľnej averzívnej a neaverzívnej stimulácii.
- Obr. 43** Výsledky — Tonická modulácia krátkolatenčných komponentov SEPov po štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach. Mozgový kmeň a S1.
- Obr. 44** Výsledky — Tonická modulácia komponentov SEPov S1 filtrovaných v pásme 1–30 Hz po štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach.
- Obr. 45** Výsledky — Tonická modulácia strednelatenčných komponentov SEPov po štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach. Ľavá a pravá operkuloinzulárna kôra.
- Obr. 46** Výsledky — Tonická modulácia strednelatenčných komponentov SEPov pri štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach. Ľavá a pravá sekundárna somatosenzorická kôra.
- Obr. 47** Výsledky — Tonická modulácia strednelatenčného komponentu SEPov zdroja v SMA/MCC po štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach.
- Obr. 48** Výsledky — Tonická modulácia amplitúd dľholatenčných komponentov SEPov v SMA/MCC a ACC po štandardnej a cieľovej stimulácii vo všetkých stimulačných podmienkach. Amplitúdy vrcholov a latenčné posuny po filtrácii dát v pásme 1-3 Hz.
- Obr. 49** Výsledky — *Grand-average* zdrojové modely SEPov n. tibialis v Experimente 4. Pozície dipólov a zdrojové krivky.
- Obr. 50** Výsledky — *Grand-average* zdrojový model SEPov n. suralis v Experimente 4. Pozície dipólov a zdrojové krivky.
- Obr. 51** Výsledky — *Grand-average* priebehy zdrojových evokovaných potenciálov n. tibialis a n. suralis pri zapnutom (SCS-ON) a vypnutom (SCS-OFF) stimulatore.
- Obr. 52** Výsledky — Vplyv miechovej stimulácie na *grand-average* evokované potenciály vertevoxých elektród.

13 Textové prílohy

Textová príloha 1 Informovaný súhlas pri Experimente 1

Instrukce

Děkujeme Vám, že jste se rozhodl zúčastnit našeho experimentu. Jeho cílem je prozkoumat vazby mezi tepelným, bolestivým tepelným a nebolestivým somatosenzorickým čítím.

V experimentu měříme elektrickou aktivitu mozku (EEG). Experiment začíná ověřením pravorukosti, následuje umístění EEG elektrod, elektrod měřících pohyby očí a pásu snímajícího dechové pohyby. Umístění elektrod trvá několik desítek minut, prosíme Vás tudíž o trpělivost.

Na pravou ruku Vám umístíme tepelný stimulátor (termódu) a dvě elektrody. Termódou budete v průběhu pokusu stimulován třísekundovými bolestivými a nebolestivými tepelnými impulzy (dohromady 120 z každé intenzity). Elektrody budou přitom přibližně v sekundových intervalech stimulovat středový nerv (n.medianus) na předloktí těsně u zápěstí.

Před měřením a během něj budeme určovat Váš práh bolesti a podle něj stanovíme intenzitu stimulace. Oba způsoby stimulace jsou bezpečné a nemohou dosáhnout hodnot nebezpečných živému organismu.

Při pokusu sedíte prosím uvolněně se zavřenýma očima a vyvarujte se jakýchkoliv pohybů, především očí a hlavy. Zachovejte klidný a vyrovnaný stav mysli, ale snažte se neusnout. Mezi každým z 8 přibližně šestiminutových měření bude přestávka kdy se můžete protáhnout. Vlastní měření bez přestávek trvá 48 minut.

V průběhu pokusu můžete kdykoliv měření přerušit a od pokusu odstoupit.

Souhlasím s účastí v experimentu a s výše uvedenou experimentální procedurou.

V Praze dne

Podpis:

Textová príloha 2 Informovaný súhlas pri Experimentoch 2–3

Instrukce a informovaný souhlas s experimentem

Děkujeme Vám, že jste věnoval pozornost naší nabídce zúčastnit se našeho experimentu. Jeho cílem je zkoumat, jakým způsobem jsou v lidském mozku zpracovávány bolestivé podněty. V experimentu měříme elektrickou aktivitu mozku (EEG).

Experiment začíná ověřením pravorukosti (metodou tužka – papír). Potom umístíme EEG elektrody do vlasaté části hlavy a na čelo, elektrody měřící pohyby očí umístíme kolem očního důlku a kolem hrudníku bude umístěn pás snímající dechové pohyby. Umístění elektrod trvá několik desítek minut, což si bude vyžadovat Vaší trpělivost. Pro lepší vodivost budou elektrody natřeny pastou, po skončení experimentu budete mít možnost si umýt a vysušit hlavu.

V první části pokusu (80 minut) Vám na pravou nohu umístíme dvě elektrody a střídavě na prvou a levou nohu tepelný stimulator (termódu). Termóda bude v průběhu pokusu produkovat třisekundové bolestivé tepelné impulsy (dohromady 100-120 impulsů na každou nohu). Současně budou elektrody přibližně v sekundových intervalech nebolestivě elektricky stimulovat lýtkový nerv (n. tibialis) za vnitřním kotníkem. Před měřením a během něj budeme určovat Váš práh bolesti (tu intenzitu bolesti kterou již pocítíte) a podle něj stanovíme intenzitu stimulace. Bolest tedy nebude intenzivní, ale budete ji vnímat jako bolest. V žádném případě nedojde k poškození kůže. Oba způsoby stimulace jsou bezpečné a nemohou dosáhnout hodnot nebezpečných živému organismu.

Ve druhé části pokusu (80 minut) zaměřené na očekávání cílového intenzivnějšího podnětu Vám obě elektrody a termódu z nohy odstraníme a elektrody přeložíme na pravou ruku. Tentokrát budeme stimulovat pouze středový nerv (n. medianus) na předloktí těsně u zápěstí. Každý 11. puls bude intenzivnější.

Intenzivnější pulzy budou v "očekávacích" částech pokusu přicházet pravidelně, ve zbylých nepravidelně. Poprosíme Vás, abyste při pokusu seděl uvolněně se zavřenýma očima a vyvaroval se jakýchkoliv pohybů, především očí a hlavy. Budete požádán, abyste zachoval klidný a vyrovnaný stav mysli, ale snažil se neusnout. Obě části pokusu jsou rozloženy na několik menších bloků, mezi kterými jsou krátké přestávky.

V průběhu pokusu můžete kdykoliv měření přerušit a od pokusu odstoupit.

Souhlasím s účastí v experimentu a s výše uvedenou experimentální procedurou.

V Praze dne

Podpis:

Textová príloha 3 Informovaný súhlas pri Experimente 4 – všeobecné inštrukcie

A01

Informace v vyšetření a souhlas

Děkujeme Vám za Vaši účast na souboru vyšetření, jejichž cílem je osvětlit mozkové a míšní mechanismy tlumení chronické bolesti míšní neurostimulací.

Během dneška a zítřka provedeme celkem sedm vyšetření, čtyři dnes a tři zítra. Ke každému měření dostanete zvláštní list s pokyny a podepíšete informovaný souhlas. Během dopoledních měření Vám budeme snímat mozkovou elektrickou aktivitu pomocí **elektroencefalografie (EEG)**. Na hlavu Vám umístíme 111 elektrod a elektrody na šiji a pravou nohu. Navíc budeme snímat pohyby očí pomocí dvou párů elektrod a svalovou aktivitu z končetiny pokryté neurostimulací. Připojení elektrod vyžaduje použití elektroodové pasty, kterou je možné snadno umýt ihned po měření pomocí vody. Příprava trvá asi 1,5 hodiny.

Během EEG měření je nutné klidně sedět, vyvarovat se pohybů těla, především hlavy, očí, nohou, nenapínat šíjové svaly a nezatínat čelist. Mysl prosím udržujte v klidném a vyrovnaném stavu, ale snažte se neusnout. Během vyšetření, jehož dnešní dopolední část trvá přibližně 3 h, provedeme několik měření, při nichž budeme používat elektrickou stimulaci periferního nervu, budeme měřit prahy citlivosti, nebo Vás poprosíme o pohyb nohou. **Vždy Vás budeme žádat o střídavé zapínání a vypínání míšního stimulatoru. Někdy Vás mezi měřeními požádáme o hodnocení intenzity podávaných podnětů.**

Poté následuje přestávka na oběd a odpočinek cca 1,5 h.

Dnes odpoledne vyšetříme bez EEG tepelné čítí (prahy citlivosti a bolesti) na končetině více zasažené neurostimulací a na jiných místech těla. Vyšetření trvá asi 1,5 h.

Zajistili jsme Vám ubytování v apartmánu koleje Budeč, která se nachází nedaleko.

Zítra dopoledne začne měření kolem 9. hodiny ranní a bude trvat ca do 13.30. Příprava elektrod bude stejná jako první den, při vyšetření budete stimulován tepelnými a elektrickými pulsy pod i nad prahem bolesti. **Při všech měřeních podáme pouze takové podněty, které odsouhlasíte.**

Po jedenapůlhodinové přestávce na oběd následuje poslední měření, spočívající v měření reflexní opovědi končetiny na bolestivý podnět. Při tomto měření se již neměří EEG. Plánovaný konec je v 16.00.

Během všech měření budete sám v měřicí místnosti, nicméně s Vámi budeme mít spojení pomocí interkomu a budeme reagovat na Vaše přání. Prosíme Vás o trpělivost, ale vyjádřete prosím kdykoli své přání nebo otázku, pokud Vám bude cokoli nejasné. Připravíme pro Vás drobné občerstvení, které budete moci sníst v přestávkách mezi měřeními.

Veškeré přístroje používané při vyšetřeních jsou bezpečné a neinteragují se stimulatorem. Použitý elektrický stimulator je napájený z baterií a nemůže při povrchové stimulaci poškodit lidskou tkáň. Používané tepelné podněty jsou krátké a taktéž neškodné.

Chceme Vás ubezpečit, že máte možnost pokus kdykoli přerušit nebo ukončit bez udání důvodu.

Prohlašuji, že jsem byl(a) seznámen(a) s celkovým průběhem měření a souhlasím s účastí v experimentu.

Jméno (hůlkovým písmem):

V Praze dne: 23. 9. 2004

Podpis:

Textová príloha 4 Informovaný súhlas pri Experimente 4 – SEPy n. tibialis

A01

Informovaný súhlas – Měření 1.1, SEPy n. tibialis

- **V prvém měření budeme nahrávat EEG odpovědi na krátké nebolestivé impulsy podávané každou sekundu povrchově elektrodami na holenní nerv v podkolenní jamce.**
- Nasadíme Vám 111 elektrod na povrch hlavy, dva páry elektrod na snímání pohybů očí, elektrody na holenní sval, zemní elektrody na šiji a pravý kotník a stimulační elektrody do podkolenní jamky.
- Během dráždění budou vznikat jemné záškuby v lýtkových svalech, které jsou známkou správné síly dráždění, kterou určíme předem změřením prahu citlivosti a prahu motorického.
- Vyšetření se skládá ze 4 bloků o délce 8 minut+přestávky, celkem tedy asi **45 minut**.
- Během měření prosím sedte klidně, uvolněte svaly a na nic se nesoustředte.
- Mezi měřeními Vás požádáme o vypnutí nebo zapnutí Vašeho míšního stimulatoru (8 min zapnuto–8 min vypnuto, zopakováno 2x).
- Zároveň Vás požádáme o ohodnocení síly podnětu zaškrtnutím na úsečce (vizuální analogová škála).
- Máte možnost pokus kdykoli přerušit nebo ukončit bez udání důvodu.

Prohlašuji, že jsem byl(a) seznámen(a) s průběhem vyšetření a souhlasím s účastí v experimentu.

Jméno (hůlkovým písmem):

V Praze dne: 23. 9. 2004

Podpis:

Textová príloha 5 Informovaný súhlas pri Experimente 4 – SEPy n. suralis

A01

Informovaný souhlas – Měření 2.2, surální SEPy

- **V dalším měření budeme nahrávat EEG odpovědi při stimulaci n. suralis (nerv na zadní straně lýtky a boční straně plosky chodidla).**
- Elektrody z minulého měření zůstávají, přidáme 3 páry snímacích elektrod na stehno a stimulační elektrodu za zevní kotník.
- Krátké elektrické pulsy budou přicházet po 5–8 s.
- Během dráždění budou vznikat jemné záškuby ve stehenních svalech, které jsou známkou správné síly dráždění, kterou určíme předem změřením prahu citlivosti a prahu motorického.
- Vyšetření se skládá ze 4 bloků o délce 11 minut+přestávky, celkem trvá tedy asi **1 hodinu**.
- Během měření prosím sedte klidně, uvolněte svaly a na nic se nesoustředte.
- Během měření Vás žádáme o hlasité oznámení vypnutí nebo sepnutí Vašeho míšního stimulatoru.
- Zároveň Vás požádáme o ohodnocení bolestivosti podnětu zaškrtnutím na úsečce (vizuální analogová škála).
- Máte možnost pokus kdykoli přerušit nebo ukončit bez udání důvodu.

Prohlašuji, že jsem byl(a) seznámen(a) s průběhem vyšetření a souhlasím s účastí v experimentu.

Jméno (hůlkovým písmem):

V Praze dne: 23. 9. 2004

Podpis:

14 Použitá literatúra

- Aalfs, C.M., Koelman, J.H., Posthumus Meyjes, F.E., Ongerboer de Visser, B.W., 1993. Posterior tibial and sural nerve somatosensory evoked potentials: a study in spastic paraparesis and spinal cord lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89, 437-41.
- Adams, J.E., Hosobuchi, Y., Fields, H.L., 1974. Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. *J Neurosurg* 41, 740-4.
- Adrian, E., D., 1931. The messages in sensory nerve fibres and their interpretation. *Proc. R. Soc. B* 109, 1-18.
- Afif, A., Hoffmann, D., Minotti, L., Benabid, A.L., Kahane, P., 2008. Middle short gyrus of the insula implicated in pain processing. *Pain* 138, 546-55.
- Afif, A., Minotti, L., Kahane, P., Hoffmann, D., 2010. Anatomofunctional organization of the insular cortex: a study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia* 51, 2305-15.
- Akopian, A.N., Souslova, V., England, S., Okuse, K., Ogata, N., Ure, J., Smith, A., Kerr, B.J., McMahon, S.B., Boyce, S., Hill, R., Stanfa, L.C., Dickenson, A.H., Wood, J.N., 1999. The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 2, 541-8.
- Albaret, M.C., Munoz Sastre, M.T., Cottencin, A., Mullet, E., 2004. The Fear of Pain questionnaire: factor structure in samples of young, middle-aged and elderly European people. *Eur J Pain* 8, 273-81.
- Allison, T., 1962. Recovery functions of somatosensory evoked responses in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 14, 331-43.
- Allison, T., McCarthy, G., Luby, M., Puce, A., Spencer, D.D., 1996. Localization of functional regions of human mesial cortex by somatosensory evoked potential recording and by cortical stimulation. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 100, 126-40.
- Allison, T., McCarthy, G., Wood, C.C., 1992. The relationship between human long-latency somatosensory evoked potentials recorded from the cortical surface and from the scalp. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 84, 301-14.
- Allison, T., McCarthy, G., Wood, C.C., Darcey, T.M., Spencer, D.D., Williamson, P.D., 1989a. Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. I. Cytoarchitectonic areas generating short-latency activity. *Journal of Neurophysiology* 62, 694-710.
- Allison, T., McCarthy, G., Wood, C.C., Williamson, P.D., Spencer, D.D., 1989b. Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. II. Cytoarchitectonic areas generating long-latency activity. *Journal of Neurophysiology* 62, 711-22.
- Alloui, A., Zimmermann, K., Mamet, J., Duprat, F., Noel, J., Chemin, J., Guy, N., Blondeau, N., Voilley, N., Rubat-Coudert, C., Borsotto, M., Romey, G., Heurteaux, C., Reeh, P., Eschaliier, A., Lazdunski, M., 2006. TREK-1, a K⁺ channel involved in polymodal pain perception. *Embo J* 25, 2368-76.
- Almeida, T.F., Roizenblatt, S., Tufik, S., 2004. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research* 1000, 40-56.
- Amanzio, M., Benedetti, F., Porro, C.A., Palermo, S., Cauda, F., 2011. Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. *Hum Brain Mapp*.

- Aminoff, M.J., 1988. The use of somatosensory evoked potentials in the evaluation of the central nervous system. *Neurol Clin* 6, 809-23.
- Amir, R., Michaelis, M., Devor, M., 1999. Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *J Neurosci* 19, 8589-96.
- Andersen, R.A., Snyder, L.H., Bradley, D.C., Xing, J., 1997. Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci* 20, 303-30.
- Andy, O.J., 1980. Parafascicular-center median nuclei stimulation for intractable pain and dyskinesia (painful-dyskinesia). *Appl Neurophysiol* 43, 133-44.
- Antal, A., Paulus, W., 2010a. A case of refractory orofacial pain treated by transcranial direct current stimulation applied over hand motor area in combination with NMDA agonist drug intake. *Brain Stimul* 4, 117-21.
- Antal, A., Paulus, W., 2010b. Effects of transcranial theta-burst stimulation on acute pain perception. *Restor Neurol Neurosci* 28, 477-84.
- Apkarian, A.V., 2008. Pain perception in relation to emotional learning. *Curr Opin Neurobiol* 18, 464-8.
- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., Zubieta, J.K., 2005. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9, 463-84.
- Apkarian, A.V., Gelnar, P.A., Krauss, B.R., Szeverenyi, N.M., 2000. Cortical responses to thermal pain depend on stimulus size: a functional MRI study. *J Neurophysiol* 83, 3113-22.
- Apkarian, A.V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R.M., Harden, R.N., Parrish, T.B., Gitelman, D.R., 2004. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 24, 10410-5.
- Apkarian, A.V., Stea, R.A., Bolanowski, S.J., 1994. Heat-induced pain diminishes vibrotactile perception: a touch gate. *Somatosensory & Motor Research* 11, 259-67.
- Apkarian, A.V., Stea, R.A., Manglos, S.H., Szeverenyi, N.M., King, R.B., Thomas, F.D., 1992. Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. *Neuroscience Letters* 140, 141-7.
- Applebaum, A.E., Beall, J.E., Foreman, R.D., Willis, W.D., 1975. Organization and receptive fields of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 38, 572-86.
- Arendt-Nielsen, L., 1990. Second pain event related potentials to argon laser stimuli: recording and quantification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53, 405-10.
- Babiloni, C., Babiloni, F., Carducci, F., Cincotti, F., Rosciarelli, F., Rossini, P., Arendt-Nielsen, L., Chen, A., 2001. Mapping of early and late human somatosensory evoked brain potentials to phasic galvanic painful stimulation. *Hum Brain Mapp* 12, 168-79.
- Babiloni, C., Brancucci, A., Arendt-Nielsen, L., Babiloni, F., Capotosto, P., Carducci, F., Cincotti, F., Del Percio, C., Petrini, L., Rossini, P.M., Chen, A.C., 2004. Attentional processes and cognitive performance during expectancy of painful galvanic stimulations: a high-resolution EEG study. *Behav Brain Res* 152, 137-47.
- Babiloni, C., Brancucci, A., Babiloni, F., Capotosto, P., Carducci, F., Cincotti, F., Arendt-Nielsen, L., Chen, A.C., Rossini, P.M., 2003. Anticipatory cortical responses during the expectancy of a predictable painful stimulation. A high-resolution electroencephalography study. *European Journal of Neuroscience* 18, 1692-700.

- Babiloni, C., Brancucci, A., Capotosto, P., Del Percio, C., Romani, G.L., Arendt-Nielsen, L., Rossini, P.M., 2007. Different modalities of painful somatosensory stimulations affect anticipatory cortical processes: a high-resolution EEG study. *Brain Res Bull* 71, 475-84.
- Babiloni, C., Brancucci, A., Pizzella, V., Romani, G.L., Tecchio, F., Torquati, K., Zappasodi, F., Arendt-Nielsen, L., Chen, A.C., Rossini, P.M., 2005. Contingent negative variation in the parasyllvian cortex increases during expectancy of painful sensorimotor events: a magnetoencephalographic study. *Behav Neurosci* 119, 491-502.
- Backes, W.H., Mess, W.H., van Kranen-Mastenbroek, V., Reulen, J.P., 2000. Somatosensory cortex responses to median nerve stimulation: fMRI effects of current amplitude and selective attention. *Clin Neurophysiol* 111, 1738-44.
- Baleydier, C., Mauguiere, F., 1987. Network organization of the connectivity between parietal area 7, posterior cingulate cortex and medial pulvinar nucleus: a double fluorescent tracer study in monkey. *Exp Brain Res* 66, 385-93.
- Baliki, M.N., Geha, P.Y., Apkarian, A.V., Chialvo, D.R., 2008. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci* 28, 1398-403.
- Baliki, M.N., Geha, P.Y., Fields, H.L., Apkarian, A.V., 2010. Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron* 66, 149-60.
- Bantli, H., Bloedel, J.R., Thienprasit, P., 1975. Supraspinal interactions resulting from experimental dorsal column stimulation. *J. Neurosurg.* 42, 296-300.
- Barba, C., Valeriani, M., 2004. Assessing somatosensory evoked potential (SEP) generators by human intracranial recordings. *Clin Neurophysiol* 115, 488-9; author reply 489.
- Barba, C., Valeriani, M., Colicchio, G., Mauguiere, F., 2005. Short and middle-latency Median Nerve (MN) SEPs recorded by depth electrodes in human pre-SMA and SMA-proper. *Clin Neurophysiol* 116, 2664-74.
- Baron, R., Baron, Y., Disbrow, E., Roberts, T.P., 2000. Activation of the somatosensory cortex during Abeta-fiber mediated hyperalgesia. A MSI study. *Brain Res* 871, 75-82.
- Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., Julius, D., 2009. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139, 267-84.
- Baumgartner, U., Iannetti, G.D., Zambreanu, L., Stoeter, P., Treede, R.D., Tracey, I., 2010a. Multiple somatotopic representations of heat and mechanical pain in the operculo-insular cortex: a high-resolution fMRI study. *J Neurophysiol* 104, 2863-72.
- Baumgartner, U., Vogel, H., Ellrich, J., Gawehn, J., Stoeter, P., Treede, R.D., 1998. Brain electrical source analysis of primary cortical components of the tibial nerve somatosensory evoked potential using regional sources. *Evoked Potential* 108, 588-599.
- Baumgartner, U., Vogel, H., Ohara, S., Treede, R.D., Lenz, F.A., 2010b. Dipole source analyses of early median nerve SEP components obtained from subdural grid recordings. *J Neurophysiol* 104, 3029-41.
- Bayliss, W.M., 1901. On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibres of the hind-limb, and on the nature of these fibres. *J Physiol* 26, 173-209.
- Becerra, L.R., Breiter, H.C., Stojanovic, M., Fishman, S., Edwards, A., Comite, A.R., Gonzalez, R.G., Borsook, D., 1999. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med* 41, 1044-57.
- Becker, D.E., Haley, D.W., Urena, V.M., Yingling, C.D., 2000. Pain measurement with evoked potentials: combination of subjective ratings, randomized intensities, and long interstimulus intervals produces a P300-like confound. *Pain* 84, 37-47.

- Beitel, R.E., Dubner, R., 1976. Response of unmyelinated (C) polymodal nociceptors to thermal stimuli applied to monkey's face. *J Neurophysiol* 39, 1160-75.
- Benabid, A.L., Henriksen, S.J., McGinty, J.F., Bloom, F.E., 1983. Thalamic nucleus ventro-postero-lateralis inhibits nucleus parafascicularis response to noxious stimuli through a non-opioid pathway. *Brain Res* 280, 217-31.
- Berman, S.M., Naliboff, B.D., Suyenobu, B., Labus, J.S., Stains, J., Ohning, G., Kilpatrick, L., Bueller, J.A., Ruby, K., Jarcho, J., Mayer, E.A., 2008. Reduced brainstem inhibition during anticipated pelvic visceral pain correlates with enhanced brain response to the visceral stimulus in women with irritable bowel syndrome. *J Neurosci* 28, 349-59.
- Bernier, J., Bushnell, M. C., Ptito, M., Ptito, A., Marchand, S. 1997. Touch, pain and temperature perception in hemispherectomized patients. *Soc. Neurosci. Abstr.* 23: 440.
- Bessou, P., Perl, E.R., 1969. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 32, 1025-43.
- Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., Buchel, C., 2006. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 120, 8-15.
- Bingel, U., Schoell, E., Buchel, C., 2007a. Imaging pain modulation in health and disease. *Curr Opin Neurol* 20, 424-31.
- Bingel, U., Schoell, E., Herken, W., Buchel, C., May, A., 2007b. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain* 131, 21-30.
- Bittar, R.G., Kar-Purkayastha, I., Owen, S.L., Bear, R.E., Green, A., Wang, S., Aziz, T.Z., 2005. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci* 12, 515-9.
- Blackburn-Munro, G., Blackburn-Munro, R.E., 2001. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol* 13, 1009-23.
- Blair, R.D., Lee, R.G., Vanderlinden, G., 1975. Dorsal column stimulation. Its effect on the somatosensory evoked response. *Arch Neurol* 32, 826-9.
- Blakemore, C., Tobin, E.A., 1972. Lateral inhibition between orientation detectors in the cat's visual cortex. *Exp Brain Res* 15, 439-40.
- Bliss, T.V., Collingridge, G.L., 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31-9.
- Bob, P., 2008. Pain, dissociation and subliminal self-representations. *Conscious Cogn* 17, 355-69.
- Bodman, R.I., 1953. The depression of respiration by the opiates and its antagonism by nalorphine. *Proc R Soc Med* 46, 923-30.
- Bolanowski SJ, Maxfield LM, Gescheider GA. 1996. Thermally induced pain decreases tactile sensitivity: the touch gate. In: Masin SC, editor. Proceedings of the twelfth annual meeting of the international society for psychophysics. Padua: The International Society for Psychophysics; p. 209-14.
- Bolanowski, S.J., Maxfield, L.M., Gescheider, G.A., Apkarian, A.V., 2000. The effects of stimulus location on the gating of touch by heat- and cold-induced pain. *Somatosensory & Motor Research* 17, 195-204.
- Bolanowski, S.J., Gescheider, G.A., Fontana, A.M., Niemiec, J.L., Tromblay, J.L., 2001. The effects of heat-induced pain on the detectability, discriminability, and sensation magnitude of vibrotactile stimuli. *Somatosensory & Motor Research* 18, 5-9.
- Borckardt, J.J., Reeves, S.T., Beam, W., Jensen, M.P., Gracely, R.H., Katz, S., Smith, A.R., Madan, A., Patterson, D., George, M.S., 2011. A Randomized, Controlled Investigation of Motor Cortex Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Effects on Quantitative Sensory Measures in Healthy Adults: Evaluation of TMS Device Parameters. *Clin J Pain*.

- Borckardt, J.J., Smith, A.R., Reeves, S.T., Madan, A., Shelley, N., Branham, R., Nahas, Z., George, M.S., 2009. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med* 10, 840-9.
- Borckardt, J.J., Smith, A.R., Reeves, S.T., Weinstein, M., Kozel, F.A., Nahas, Z., Shelley, N., Branham, R.K., Thomas, K.J., George, M.S., 2007. Fifteen minutes of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation acutely increases thermal pain thresholds in healthy adults. *Pain Res Manag* 12, 287-90.
- Borjesson, M., Andrell, P., Lundberg, D., Mannheimer, C., 2008. Spinal cord stimulation in severe angina pectoris--a systematic review based on the Swedish Council on Technology assessment in health care report on long-standing pain. *Pain* 140, 501-8.
- Borsook, D., Becerra, L., Hargreaves, R., 2011. Biomarkers for chronic pain and analgesia. Part 1: the need, reality, challenges, and solutions. *Discov Med* 11, 197-207.
- Borsook, D., Moulton, E.A., Tully, S., Schmahmann, J.D., Becerra, L., 2008. Human cerebellar responses to brush and heat stimuli in healthy and neuropathic pain subjects. *Cerebellum* 7, 252-72.
- Botelho, S.Y., 1965. Proprioceptive, Vestibular, and Cerebellar Mechanisms in the Control of Movement. *Phys Ther* 45, 667-76.
- Bourgeois, L., Gauriau, C., Bernard, J.F., 2001a. Projections from the nociceptive area of the central nucleus of the amygdala to the forebrain: a PHA-L study in the rat. *Eur J Neurosci* 14, 229-55.
- Bourgeois, L., Monconduit, L., Villanueva, L., Bernard, J.F., 2001b. Parabrachial internal lateral neurons convey nociceptive messages from the deep laminae of the dorsal horn to the intralaminar thalamus. *J Neurosci* 21, 2159-65.
- Bowsher, D., Brooks, J., Enevoldson, P., 2004. Central representation of somatic sensations in the parietal operculum (SII) and insula. *Eur Neurol* 52, 211-25.
- Brass, M., von Cramon, D.Y., 2002. The role of the frontal cortex in task preparation. *Cereb Cortex* 12, 908-14.
- Braz, J.M., Nassar, M.A., Wood, J.N., Basbaum, A.I., 2005. Parallel "pain" pathways arise from subpopulations of primary afferent nociceptor. *Neuron* 47, 787-93.
- Bremmer, F., Schlack, A., Duhamel, J.R., Graf, W., Fink, G.R., 2001a. Space coding in primate posterior parietal cortex. *Neuroimage* 14, S46-51.
- Bremmer, F., Schlack, A., Shah, N.J., Zafiris, O., Kubischik, M., Hoffmann, K., Zilles, K., Fink, G.R., 2001b. Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 29, 287-96.
- Brodman, K., 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Leipzig: Johann Ambrosius Bart.
- Bromm, B., Lorenz, J., 1998. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107, 227-53.
- Bromm, B., Neitzel, H., Tecklenburg, A., Treede, R.D., 1983. Evoked cerebral potential correlates of C-fibre activity in man. *Neurosci Lett* 43, 109-14.
- Brooks, J.C., Nurmikko, T.J., Bimson, W.E., Singh, K.D., Roberts, N., 2002. fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *Neuroimage* 15, 293-301.
- Brooks, J.C., Zambreanu, L., Godinez, A., Craig, A.D., Tracey, I., 2005. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage* 27, 201-9.
- Brown, C.A., Jones, A.K., 2008. A role for midcingulate cortex in the interruptive effects of pain anticipation on attention. *Clin Neurophysiol* 119, 2370-9.

- Brown, C.A., Jones, A.K., 2010. Meditation experience predicts less negative appraisal of pain: electrophysiological evidence for the involvement of anticipatory neural responses. *Pain* 150, 428-38.
- Brown, C.A., Seymour, B., Boyle, Y., El-Deredy, W., Jones, A.K., 2008a. Modulation of pain ratings by expectation and uncertainty: Behavioral characteristics and anticipatory neural correlates. *Pain* 135, 240-50.
- Brown, C.A., Seymour, B., El-Deredy, W., Jones, A.K., 2008b. Confidence in beliefs about pain predicts expectancy effects on pain perception and anticipatory processing in right anterior insula. *Pain* 139, 324-32.
- Brunet, L.J., Gold, G.H., Ngai, J., 1996. General anosmia caused by a targeted disruption of the mouse olfactory cyclic nucleotide-gated cation channel. *Neuron* 17, 681-93.
- Buckalew, N., Haut, M.W., Aizenstein, H., Morrow, L., Perera, S., Kuwabara, H., Weiner, D.K., 2010. Differences in brain structure and function in older adults with self-reported disabling and nondisabling chronic low back pain. *Pain Med* 11, 1183-97.
- Buckalew, N., Haut, M.W., Morrow, L., Weiner, D., 2008. Chronic pain is associated with brain volume loss in older adults: preliminary evidence. *Pain Med* 9, 240-8.
- Buffington, A.L., Hanlon, C.A., McKeown, M.J., 2005. Acute and persistent pain modulation of attention-related anterior cingulate fMRI activations. *Pain* 113, 172-84.
- Buchner, H., Richrath, P., Grunholz, J., Noppeney, U., Waberski, T.D., Gobbele, R., Willmes, K., Treede, R.D., 2000. Differential effects of pain and spatial attention on digit representation in the human primary somatosensory cortex. *Neuroreport* 11, 1289-93.
- Burgess, P.R., Perl, E.R., 1967. Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J Physiol* 190, 541-62.
- Burstein, R., Jakubowski, M., Garcia-Nicas, E., Kainz, V., Bajwa, Z., Hargreaves, R., Becerra, L., Borsook, D., 2010. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol* 68, 81-91.
- Burstein, R., Yamamura, H., Malick, A., Strassman, A.M., 1998. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 79, 964-82.
- Burton, H., Abend, N.S., MacLeod, A.M., Sinclair, R.J., Snyder, A.Z., Raichle, M.E., 1999. Tactile attention tasks enhance activation in somatosensory regions of parietal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex* 9, 662-74.
- Bushnell, M.C., Duncan, G.H., Hofbauer, R.K., Ha, B., Chen, J.I., Carrier, B., 1999. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 7705-9.
- Buschman, T.J., Miller, E.K., 2007. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 315, 1860-2.
- Calford, M.B., Tweedale, R., 1991a. Acute changes in cutaneous receptive fields in primary somatosensory cortex after digit denervation in adult flying fox. *J Neurophysiol* 65, 178-87.
- Calford, M.B., Tweedale, R., 1991b. C-fibres provide a source of masking inhibition to primary somatosensory cortex. *Proc Biol Sci* 243, 269-75.
- Calford, M.B., Tweedale, R., 1991c. Immediate expansion of receptive fields of neurons in area 3b of macaque monkeys after digit denervation. *Somatosens Mot Res* 8, 249-60.
- Camarero, G., Avendano, C., Fernandez-Moreno, C., Villar, A., Contreras, J., de Pablo, F., Pichel, J.G., Varela-Nieto, I., 2001. Delayed inner ear maturation and neuronal loss in postnatal Igf-1-deficient mice. *J Neurosci* 21, 7630-41.

- Campbell, J.N., Long, D.M., 1976. Peripheral nerve stimulation in the treatment of intractable pain. *J Neurosurg* 45, 692-9.
- Canedo, A., 1997. Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Prog Neurobiol* 51, 287-335.
- Carlton, S.M., Zhou, S., Govea, R., Du, J., 2011. Group II/III metabotropic glutamate receptors exert endogenous activity-dependent modulation of TRPV1 receptors on peripheral nociceptors. *J Neurosci* 31, 12727-37.
- Carpenter, S.E., Lynn, B., 1981. Vascular and sensory responses of human skin to mild injury after topical treatment with capsaicin. *Br J Pharmacol* 73, 755-8.
- Carrasquillo, Y., Gereau, R.W.t., 2007. Activation of the extracellular signal-regulated kinase in the amygdala modulates pain perception. *J Neurosci* 27, 1543-51.
- Carstens, E., Leah, J., Lechner, J., Zimmermann, M., 1990. Demonstration of extensive brainstem projections to medial and lateral thalamus and hypothalamus in the rat. *Neuroscience* 35, 609-26.
- Casey, K.L., 1999. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 7668-74.
- Casey, K.L., Minoshima, S., Berger, K.L., Koeppe, R.A., Morrow, T.J., Frey, K.A., 1994. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 71, 802-7.
- Casey, K.L., Zumberg, M., Heslep, H., Morrow, T.J., 1993. Afferent modulation of warmth sensation and heat pain in the human hand. *Somatosens Mot Res* 10, 327-37.
- Caterina, M.J., Leffler, A., Malmberg, A.B., Martin, W.J., Trafton, J., Petersen-Zeitz, K.R., Koltzenburg, M., Basbaum, A.I., Julius, D., 2000. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288, 306-13.
- Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D., Julius, D., 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389, 816-24.
- Cavanaugh, D.J., Lee, H., Lo, L., Shields, S.D., Zylka, M.J., Basbaum, A.I., Anderson, D.J., 2009. Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioral responses to noxious thermal and mechanical stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 9075-80.
- Cipolloni, P.B., Pandya, D.N., 1999. Cortical connections of the frontoparietal opercular areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 403, 431-58.
- Clark, J.A., Brown, C.A., Jones, A.K., El-Deredy, W., 2008. Dissociating nociceptive modulation by the duration of pain anticipation from unpredictability in the timing of pain. *Clin Neurophysiol* 119, 2870-8.
- Coghill, R.C., Sang, C.N., Maisog, J.M., Iadarola, M.J., 1999. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 82, 1934-43.
- Cogiமானian, F., Vergari, M., Pulecchi, F., Marceglia, S., Priori, A., 2008. Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 119, 2636-40.
- Cogiமானian, F., Vergari, M., Schiaffi, E., Marceglia, S., Ardolino, G., Barbieri, S., Priori, A., 2011. Transcutaneous spinal cord direct current stimulation inhibits the lower limb nociceptive flexion reflex in human beings. *Pain* 152, 370-5.
- Cohen, M.S., Bookheimer, S.Y., 1994. Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci* 17, 268-77.
- Cohen, Y.E., 2009. Multimodal activity in the parietal cortex. *Hear Res* 258, 100-5.

- Colburn, R.W., Lubin, M.L., Stone, D.J., Jr., Wang, Y., Lawrence, D., D'Andrea, M.R., Brandt, M.R., Liu, Y., Flores, C.M., Qin, N., 2007. Attenuated cold sensitivity in TRPM8 null mice. *Neuron* 54, 379-86.
- Collingridge, G., 1987. Synaptic plasticity. The role of NMDA receptors in learning and memory. *Nature* 330, 604-5.
- Colloca, L., Benedetti, F., 2007. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 20, 435-9.
- Condes-Lara, M., Omana-Zapata, I., Talavera, E., 1991. Facilitating action of medial prefrontal cortex upon the noxious thermally-evoked responses in thalamic centralis lateralis nucleus. *J Physiol (Paris)* 85, 188-94.
- Condes-Lara, M., Sanchez-Moreno, R.M., Omana-Zapata, I., 1996. Cortical facilitatory action on centralis lateralis thalamic activity during the development of carrageenin-produced inflammation. *Arch Med Res* 27, 265-73.
- Condes-Lara, M., Zapata, I.O., 1988. Suppression of noxious thermal evoked responses in thalamic central lateral nucleus by cortical spreading depression. *Pain* 35, 199-204.
- Cooper, B.Y., Vierck, C.J., Jr., 1986. Measurement of pain and morphine hypalgesia in monkeys. *Pain* 26, 361-92.
- Corbetta, M., Shulman, G.L., 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3, 201-15.
- Cox, J.J., Reimann, F., Nicholas, A.K., Thornton, G., Roberts, E., Springell, K., Karbani, G., Jafri, H., Mannan, J., Raashid, Y., Al-Gazali, L., Hamamy, H., Valente, E.M., Gorman, S., Williams, R., McHale, D.P., Wood, J.N., Gribble, F.M., Woods, C.G., 2006. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444, 894-8.
- Craggs, J.G., Price, D.D., Perlstein, W.M., Verne, G.N., Robinson, M.E., 2008. The dynamic mechanisms of placebo induced analgesia: Evidence of sustained and transient regional involvement. *Pain* 139, 660-9.
- Craig, A.D., 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3, 655-66.
- Craig, A.D., 2003a. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 26, 303-7.
- Craig, A.D., 2003b. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 26, 1-30.
- Craig, A.D., 2005. Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis? *Trends Cogn Sci* 9, 566-71.
- Craig, A.D., 2009. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10, 59-70.
- Craig, A.D., Bushnell, M.C., Zhang, E.T., Blomqvist, A., 1994. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 372, 770-3.
- Critchley, M., 1966. *The Parietal Lobes*. New York: Hafner Press, 480s.
- Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., Dolan, R.J., 2004. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 7, 189-95.
- Cuffin, B.N., 2001. Effects of modeling errors and EEG measurement montage on source localization accuracy. *J Clin Neurophysiol* 18, 37-44.
- Cuffin, B.N., Schomer, D.L., Ives, J.R., Blume, H., 2001a. Experimental tests of EEG source localization accuracy in realistically shaped head models. *Clin Neurophysiol* 112, 2288-92.
- Cuffin, B.N., Schomer, D.L., Ives, J.R., Blume, H., 2001b. Experimental tests of EEG source localization accuracy in spherical head models. *Clin Neurophysiol* 112, 46-51.

- Cui, J.G., O'Connor, W.T., Ungerstedt, U., Linderoth, B., Meyerson, B.A., 1997. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 73, 87-95.
- Culp, W.J., Ochoa, J., Cline, M., Dotson, R., 1989. Heat and mechanical hyperalgesia induced by capsaicin. Cross modality threshold modulation in human C nociceptors. *Brain* 112 (5), 1317-31.
- Daffner, K.R., Mesulam, M.M., Holcomb, P.J., Calvo, V., Acar, D., Chabrierie, A., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Rentz, D.M., Scinto, L.F., 2000a. Disruption of attention to novel events after frontal lobe injury in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68, 18-24.
- Daffner, K.R., Mesulam, M.M., Scinto, L.F., Acar, D., Calvo, V., Faust, R., Chabrierie, A., Kennedy, B., Holcomb, P., 2000b. The central role of the prefrontal cortex in directing attention to novel events. *Brain* 123 (5), 927-39.
- Dale, A.M., Sereno, M.I., 1993. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction *J Cogn. Neurosci.* 5:162-76.
- Damasio, A.R., Grabowski, T.J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L.L., Parvizi, J., Hichwa, R.D., 2000. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 3, 1049-56.
- Davidson, R.M., Gale, E.N., 1983. Cutaneous sensory thresholds from skin overlying masseter and forearm in MPD patients and controls. *J Dent Res* 62, 555-8.
- Davies, S.N., Lodge, D., 1987. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 424, 402-6.
- Davis, J.B., Gray, J., Gunthorpe, M.J., Hatcher, J.P., Davey, P.T., Overend, P., Harries, M.H., Latcham, J., Clapham, C., Atkinson, K., Hughes, S.A., Rance, K., Grau, E., Harper, A.J., Pugh, P.L., Rogers, D.C., Bingham, S., Randall, A., Sheardown, S.A., 2000. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 405, 183-7.
- Davis, K.D., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Dostrovsky, J.O., 1994. Altered pain and temperature perception following cingulotomy and capsulotomy in a patient with schizoaffective disorder. *Pain* 59, 189-99.
- Davis, K.D., Kiss, Z.H., Luo, L., Tasker, R.R., Lozano, A.M., Dostrovsky, J.O., 1998. Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 391, 385-7.
- Davis, K.D., Taylor, S.J., Crawley, A.P., Wood, M.L., Mikulis, D.J., 1997. Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 77, 3370-80.
- De Col, R., Maihofner, C., 2008. Centrally mediated sensory decline induced by differential C-fiber stimulation. *Pain* 138, 556-64.
- Delmas, P., Hao, J., Rodat-Despoix, L., 2011. Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci* 12, 139-53.
- Denton, D.A., McKinley, M.J., Farrell, M., Egan, G.F., 2009. The role of primordial emotions in the evolutionary origin of consciousness. *Conscious Cogn* 18, 500-14.
- Derbyshire, S.W., Osborn, J., 2009. Offset analgesia is mediated by activation in the region of the periaqueductal grey and rostral ventromedial medulla. *Neuroimage* 47, 1002-6.
- DeSantana, J.M., Walsh, D.M., Vance, C., Rakel, B.A., Sluka, K.A., 2008. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. *Curr Rheumatol Rep* 10, 492-9.
- Desbois, C., Villanueva, L., 2001. The organization of lateral ventromedial thalamic connections in the rat: a link for the distribution of nociceptive signals to widespread cortical regions. *Neuroscience* 102, 885-98.
- Desmedt, J.E., 1987. Physiology and physiopathology of somatic sensations studied in man by the method of evoked potentials. *J Physiol (Paris)* 82, 64-136.

- Desmedt, J.E., Bourguet, M., 1985. Color imaging of parietal and frontal somatosensory potential fields evoked by stimulation of median or posterior tibial nerve in man. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 62, 1-17.
- Desmedt, J.E., Robertson, D., 1977. Differential enhancement of early and late components of the cerebral somatosensory evoked potentials during forced-paced cognitive tasks in man. *Journal of Physiology* 271, 761-82.
- Desmedt, J.E., Tomberg, C., 1989. Mapping early somatosensory evoked potentials in selective attention: critical evaluation of control conditions used for titrating by difference the cognitive P30, P40, P100 and N140. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 74, 321-46.
- Devor, M., Janig, W., Michaelis, M., 1994. Modulation of activity in dorsal root ganglion neurons by sympathetic activation in nerve-injured rats. *J Neurophysiol* 71, 38-47.
- Dhaka, A., Costa, R.M., Hu, H., Irvin, D.K., Patel, A., Kornblum, H.I., Silva, A.J., O'Dell, T.J., Colicelli, J., 2003. The RAS effector RIN1 modulates the formation of aversive memories. *J Neurosci* 23, 748-57.
- Dickenson, A.H., Sullivan, A.F., 1987. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 26, 1235-8.
- Diekhof, E.K., Gruber, O., 2010. When desire collides with reason: functional interactions between anteroventral prefrontal cortex and nucleus accumbens underlie the human ability to resist impulsive desires. *J Neurosci* 30, 1488-93.
- Disbrow, E., Roberts, T., Krubitzer, L., 2000. Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV. *J Comp Neurol* 418, 1-21.
- Dockstader, C., Cheyne, D., Tannock, R., 2010. Cortical dynamics of selective attention to somatosensory events. *Neuroimage* 49, 1777-85.
- Doerr, M., Krainick, J.U., Thoden, U., 1978. Pain perception in man after long term spinal cord stimulation. *J. Neurol.* 217, 261-270.
- Dong, W.K., Ryu, H., Wagman, I.H., 1978. Nociceptive responses of neurons in medial thalamus and their relationship to spinothalamic pathways. *J Neurophysiol* 41, 1592-1613.
- Dowman, R., 1994. SEP topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. I. Identification of stable periods and individual differences. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 92, 291-302.
- Dowman, R., 1996. Effects of interstimulus interval on scalp topographies evoked by noxious sural nerve stimulation. *Psychophysiology* 33, 398-408.
- Dowman, R., 1999. Laser pain fails to inhibit innocuous-related activity in the central somatosensory pathways. *Psychophysiology* 36, 371-8.
- Dowman, R., 2001. Attentional set effects on spinal and supraspinal responses to pain. *Psychophysiology* 38, 451-64.
- Dowman, R., 2004a. Distraction produces an increase in pain-evoked anterior cingulate activity. *Psychophysiology* 41, 613-24.
- Dowman, R., 2004b. The pain-evoked P2 is not a P3a event-related potential. *Brain Topogr* 17, 3-12.
- Dowman, R., 2004c. Topographic analysis of painful laser and sural nerve electrical evoked potentials. *Brain Topogr* 16, 169-79.
- Dowman, R., Bridgman, P.M., 1995. Effects of a selective A beta afferent block on the pain-related SEP scalp topography. *Brain Topogr* 8, 57-65.

- Dowman, R., Darcey, T., Barkan, H., Thadani, V., Roberts, D., 2007. Human intracranially-recorded cortical responses evoked by painful electrical stimulation of the sural nerve. *Neuroimage* 34, 743-63.
- Dowman, R., Darcey, T.M., 1994. SEP topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. III. Dipole source localization analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92, 373-91.
- Dowman, R., Schell, S., 1999. Innocuous-related sural nerve-evoked and finger-evoked potentials generated in the primary somatosensory and supplementary motor cortices. *Clinical Neurophysiology* 110, 2104-16.
- Dowman, R., Zimmer, D., 1996. Heat pain increases the perceived magnitude of an innocuous electrical stimulus: evidence for a peripheral mechanism. *Somatosensory & Motor Research* 13, 255-62.
- Downar, J., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., Davis, K.D., 2000. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature Neuroscience* 3, 277-83.
- Downar, J., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., Davis, K.D., 2002. A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioral context across multiple sensory modalities. *J Neurophysiol* 87, 615-20.
- Drdla-Schutting, R., Benrath, J., Wunderbaldinger, G., Sandkuhler, J., 2012. Erasure of a spinal memory trace of pain by a brief, high-dose opioid administration. *Science* 335, 235-8.
- Drevets, W.C., Burton, H., Videen, T.O., Snyder, A.Z., Simpson, J.R., Jr., Raichle, M.E., 1995. Blood flow changes in human somatosensory cortex during anticipated stimulation. *Nature* 373, 249-52.
- Driver, J., Frith, C., 2000. Shifting baselines in attention research. *Nat Rev Neurosci* 1, 147-8.
- Dubin, A.E., Patapoutian, A., 2010. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 120, 3760-72.
- Dublin, P., Hanani, M., 2007. Satellite glial cells in sensory ganglia: their possible contribution to inflammatory pain. *Brain Behav Immun* 21, 592-8.
- Dubuisson, D., 1989. Effect of dorsal-column stimulation on gelatinosa and marginal neurons of cat spinal cord. *J Neurosurg* 70, 257-65.
- Duclaux, R., Kenshalo, D.R., Sr., 1980. Response characteristics of cutaneous warm receptors in the monkey. *J Neurophysiol* 43, 1-15.
- Duggan, A.W., Foong, F.W., 1985. Bicuculline and spinal inhibition produced by dorsal column stimulation in the cat. *Pain* 22, 249-59.
- Duggan, A.W., Hall, J.G., Headley, P.M., 1976. Morphine, enkephalin and the substantia gelatinosa. *Nature* 264, 456-8.
- Duggan, A.W., Hall, J.G., Headley, P.M., 1977. Suppression of transmission of nociceptive impulses by morphine: selective effects of morphine administered in the region of the substantia gelatinosa. *Br J Pharmacol* 61, 65-76.
- Dum, R.P., Levinthal, D.J., Strick, P.L., 2009. The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci* 29, 14223-35.
- Duncan, G.H., Albanese, M.C., 2003. Is there a role for the parietal lobes in the perception of pain? *Adv Neurol* 93, 69-86.
- Dussor, G., Zylka, M.J., Anderson, D.J., McCleskey, E.W., 2008. Cutaneous sensory neurons expressing the Mrgprd receptor sense extracellular ATP and are putative nociceptors. *J Neurophysiol* 99, 1581-9.
- Dykes, R.W., Craig, A.D., 1998. Control of size and excitability of mechanosensory receptive fields in dorsal column nuclei by homolateral dorsal horn neurons. *Journal of Neurophysiology* 80, 120-9.

- Eaton, S.A., Salt, T.E., 1990. Thalamic NMDA receptors and nociceptive sensory synaptic transmission. *Neurosci Lett* 110, 297-302.
- Eccleston, C., 1995. The attentional control of pain: methodological and theoretical concerns. *Pain* 63, 3-10.
- Eccleston, C., Crombez, G., 1999. Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychological Bulletin* 125, 356-66.
- Eickhoff, S.B., Amunts, K., Mohlberg, H., Zilles, K., 2006a. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb Cortex* 16, 268-79.
- Eickhoff, S.B., Grefkes, C., Zilles, K., Fink, G.R., 2007. The somatotopic organization of cytoarchitectonic areas on the human parietal operculum. *Cereb Cortex* 17, 1800-11.
- Eickhoff, S.B., Lotze, M., Wietek, B., Amunts, K., Enck, P., Zilles, K., 2006b. Segregation of visceral and somatosensory afferents: an fMRI and cytoarchitectonic mapping study. *Neuroimage* 31, 1004-14.
- Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K., 2006c. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex* 16, 254-67.
- Eickhoff, S.B., Weiss, P.H., Amunts, K., Fink, G.R., Zilles, K., 2006d. Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Hum Brain Mapp* 27, 611-21.
- Eide, P.K., 2000. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain* 4, 5-15.
- Eimer, M., Forster, B., 2003. The spatial distribution of attentional selectivity in touch: evidence from somatosensory ERP components. *Clinical Neurophysiology* 114, 1298-306.
- El-Khoury, C., Hawwa, N., Baliki, M., Atweh, S.F., Jabbur, S.J., Saade, N.E., 2002. Attenuation of neuropathic pain by segmental supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats. *Neuroscience* 112, 541-553.
- Eliav, E., Gracely, R.H., 1998. Sensory changes in the territory of the lingual and inferior alveolar nerves following lower third molar extraction. *Pain* 77, 191-9.
- Ellis, M., 1961. The treatment of pain by ethyl chloride and other cooling sprays. *Practitioner* 187, 367-70.
- Ernst, E., Fialka, V., 1994. Ice freezes pain? A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. *J Pain Symptom Manage* 9, 56-9.
- Eshel, N., Ruff, C.C., Spitzer, B., Blankenburg, F., Driver, J., 2010. Effects of parietal TMS on somatosensory judgments challenge interhemispheric rivalry accounts. *Neuropsychologia* 48, 3470-81.
- Faganel, J., Dimitrijevic, M.R., 1982. Study of propriospinal interneuron system in man. Cutaneous exteroceptive conditioning of stretch reflexes. *J Neurol Sci* 56, 155-72.
- Fairhurst, M., Wiech, K., Dunckley, P., Tracey, I., 2007. Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain* 128, 101-10.
- Falowski, S., Celi, A., Sharan, A., 2008. Spinal cord stimulation: an update. *Neurotherapeutics* 5, 86-99.
- Fang, X., McMullan, S., Lawson, S.N., Djouhri, L., 2005. Electrophysiological differences between nociceptive and non-nociceptive dorsal root ganglion neurones in the rat in vivo. *J Physiol* 565, 927-43.
- Fanselow, M.S., Kim, J.J., 1994. Acquisition of contextual Pavlovian fear conditioning is blocked by application of an NMDA receptor antagonist D,L-2-amino-5-phosphonovaleric acid to the basolateral amygdala. *Behav Neurosci* 108, 210-2.

- Farrell, M.J., Laird, A.R., Egan, G.F., 2005. Brain activity associated with painfully hot stimuli applied to the upper limb: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 25, 129-39.
- Fields, H.L., Adams, J.E., 1974. Pain after cortical injury relieved by electrical stimulation of the internal capsule. *Brain* 97, 169-78.
- Fields, H.L., Bry, J., Hentall, I., Zorman, G., 1983. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci* 3, 2545-52.
- Filho Vilela O., 1994. Thalamic ventrobasal stimulation for pain relief: probable mechanisms, pathways and neurotransmitters. *Arq Neuropsiquiatr* 52(4): 578-84.
- Fillngim, R.B., Fillngim, L.A., Hollins, M., Sigurdsson, A., Maixner, W., 1998. Generalized vibrotactile allodynia in a patient with temporomandibular disorder. *Pain* 78, 75-8.
- Fitzgerald, M., Lynn, B., 1977. The sensitization of high threshold mechanoreceptors with myelinated axons by repeated heating. *J Physiol* 265, 549-63.
- Foo, H., Mason, P., 2003. Discharge of raphe magnus ON and OFF cells is predictive of the motor facilitation evoked by repeated laser stimulation. *J Neurosci* 23, 1933-40.
- Ford, G.K., Finn, D.P., 2008. Clinical correlates of stress-induced analgesia: evidence from pharmacological studies. *Pain* 140, 3-7.
- Foreman, R.D., Beall, J.E., Coulter, J.D., Willis, W.D., 1976. Effects of dorsal column stimulation on primate spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 39, 534-46.
- Forss, N., Hari, R., Salmelin, R., Ahonen, A., Hamalainen, M., Kajola, M., Knuutila, J., Simola, J., 1994. Activation of the human posterior parietal cortex by median nerve stimulation. *Experimental Brain Research* 99, 309-15.
- Forss, N., Kirveskari, E., Gockel, M., 2005a. Mirror-like spread of chronic pain. *Neurology* 65, 748-50.
- Forss, N., Mustanoja, S., Roiha, K., Kirveskari, E., Makela, J.P., Salonen, O., Tatlisumak, T., Kaste, M., 2012. Activation in parietal operculum parallels motor recovery in stroke. *Hum Brain Mapp* 33, 534-41.
- Forss, N., Raij, T.T., Seppa, M., Hari, R., 2005b. Common cortical network for first and second pain. *Neuroimage* 24, 132-42.
- Forster, B., Eimer, M., 2005. Covert attention in touch: behavioral and ERP evidence for costs and benefits. *Psychophysiology* 42, 171-9.
- Freund, H.J., 2003. Somatosensory and motor disturbances in patients with parietal lobe lesions. *Adv Neurol* 93, 179-93.
- Friebel, U., Eickhoff, S.B., Lotze, M., 2011. Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *Neuroimage* 58, 1070-80.
- Fröhlich, F., 1913. Beitrage zur allgemeinem Physiologie der Sinnesorgane. *Zeitschrift für Sinnesphysiologie* 28, 28-165.
- Frot, M., Garcia-Larrea, L., Guenot, M., Mauguiere, F., 2001. Responses of the supra-sylvian (SII) cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intra-cerebral recordings. *Pain* 94, 65-73.
- Frot, M., Mauguiere, F., Magnin, M., Garcia-Larrea, L., 2008. Parallel processing of nociceptive A-delta inputs in SII and midcingulate cortex in humans. *J Neurosci* 28, 944-52.
- Frot, M., Rambaud, L., Guenot, M., Mauguiere, F., 1999. Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin Neurophysiol* 110, 133-45.
- Fuchs, J.L., Brown, P.B., 1984. Two-point discriminability: relation to properties of the somatosensory system. *Somatosens Res* 2, 163-9.
- Fuchs, M., Wagner, M., Kohler, T., Wischmann, H.A., 1999. Linear and nonlinear current density reconstructions. *J Clin Neurophysiol* 16, 267-95.

- Fujii, M., Yamada, T., Aihara, M., Kokubun, Y., Noguchi, Y., Matsubara, M., Yeh, M.H., 1994. The effects of stimulus rates upon median, ulnar and radial nerve somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92, 518-26.
- Gao, J., Wu, X., Zuo, J., 2004. Targeting hearing genes in mice. *Brain Res Mol Brain Res* 132, 192-207.
- Garcia-Larrea, L., 2004. Somatosensory volleys and cortical evoked potentials: 'first come, first served'? *Pain* 112, 5-7.
- Garcia-Larrea, L., Frot, M., Valeriani, M., 2003. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiologie Clinique* 33, 279-92.
- Garcia-Larrea, L., Lukaszewicz, A.C., Mauguiere, F., 1995. Somatosensory responses during selective spatial attention: The N120-to-N140 transition. *Psychophysiology* 32, 526-37.
- Garcia-Larrea, L., Perchet, C., Creac'h, C., Convers, P., Peyron, R., Laurent, B., Mauguiere, F., Magnin, M., 2010. Operculo-insular pain (parasyylvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain* 133, 2528-39.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Laurent, B., Mauguiere, F., 1997. Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport* 8, 3785-9.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Gregoire, M.C., Lavenne, F., Le Bars, D., Convers, P., Mauguiere, F., Sindou, M., Laurent, B., 1999. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83, 259-73.
- Gauriau, C., Bernard, J.F., 2002. Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. *Exp Physiol* 87, 251-8.
- Gauriau, C., Bernard, J.F., 2004a. A comparative reappraisal of projections from the superficial laminae of the dorsal horn in the rat: the forebrain. *J Comp Neurol* 468, 24-56.
- Gauriau, C., Bernard, J.F., 2004b. Posterior triangular thalamic neurons convey nociceptive messages to the secondary somatosensory and insular cortices in the rat. *J Neurosci* 24, 752-61.
- Geha, P.Y., Baliki, M.N., Harden, R.N., Bauer, W.R., Parrish, T.B., Apkarian, A.V., 2008. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron* 60, 570-81.
- George, L., Chaverra, M., Todd, V., Lansford, R., Lefcort, F., 2007. Nociceptive sensory neurons derive from contralaterally migrating, fate-restricted neural crest cells. *Nat Neurosci* 10, 1287-93.
- Gerhart, K.D., Yeziarski, R.P., Wilcox, T.K., Willis, W.D., 1984. Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in periaqueductal gray or adjacent midbrain reticular formation. *J Neurophysiol* 51, 450-66.
- Gerstner, G., Ichesco, E., Quintero, A., Schmidt-Wilcke, T., 2011. Changes in regional gray and white matter volume in patients with myofascial-type temporomandibular disorders: a voxel-based morphometry study. *J Orofac Pain* 25, 99-106.
- Gevens, A., Le, J., Martin, N.K., Brickett, P., Desmond, J., Reutter, B., 1994. High resolution EEG: 124-channel recording, spatial deblurring and MRI integration methods. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90, 337-58.
- Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Burgel, U., Klingberg, T., Larsson, J., Zilles, K., Roland, P.E., 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 382, 805-7.
- Giamberardino, M.A., 1999. Recent and forgotten aspects of visceral pain. *Eur J Pain* 3, 77-92.
- Gildenberg, P.L., Murthy, K.S., 1980. Influence of dorsal column stimulation upon human thalamic somatosensory-evoked potentials. *Appl Neurophysiol* 43, 8-17.

- Gingold, S.I., Greenspan, J.D., Apkarian, A.V., 1991. Anatomic evidence of nociceptive inputs to primary somatosensory cortex: relationship between spinothalamic terminals and thalamocortical cells in squirrel monkeys. *J Comp Neurol* 308, 467-90.
- Glickstein, M., Doron, K., 2008. Cerebellum: connections and functions. *Cerebellum* 7, 589-94.
- Gobbele, R., Halboni, P., Buchner, H., Waberski, T.D., 2007. Interference of tactile and pain stimuli on thalamocortical signal processing in humans revealed by median nerve SEPs. *Clin Neurophysiol* 118, 2497-505.
- Gold, M.S., Gebhart, G.F., 2010. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med* 16, 1248-57.
- Goldscheider, A., 1917. Weitere Mitteilungen zur Physiologie der Sinnesnerven der Haut. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 36-88.
- Graven-Nielsen, T., Svensson, P., Arendt-Nielsen, L., 2000. Effect of muscle pain on motor control - a human experimental approach. *Advances in Physiotherapy* 2 26-38.
- Gray, B.G., Dostrovsky, J.O., 1983. Descending inhibitory influences from periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, and adjacent reticular formation. I. Effects on lumbar spinal cord nociceptive and nonnociceptive neurons. *J Neurophysiol* 49, 932-47.
- Green, B. G., 1977. The effect of skin temperature on vibrotactile sensitivity. *Perception & Psychophysics*. 21 (3), 243-248
- Green, B.G., Akirav, C., 2010. Threshold and rate sensitivity of low-threshold thermal nociception. *Eur J Neurosci* 31, 1637-45.
- Green, B.G., Schoen, K.L., 2007. Thermal and nociceptive sensations from menthol and their suppression by dynamic contact. *Behav Brain Res* 176, 284-91.
- Greene, L.C., Hardy, J.D., 1962. Adaptation of thermal pain in the skin. *J Appl Physiol* 17, 693-6.
- Greenhouse, S.W., Geisser, S., 1959. On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika*, 24, 95-112.
- Greenspan, J.D., Coghill, R.C., Gilron, I., Sarlani, E., Veldhuijzen, D.S., Lenz, F.A., 2008. Quantitative somatic sensory testing and functional imaging of the response to painful stimuli before and after cingulotomy for obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur J Pain* 12, 990-9.
- Greenspan, J.D., Vierck, C.J., Jr., Ritz, L.A., 1986. Sensitivity to painful and nonpainful electrocutaneous stimuli in monkeys: effects of anterolateral chordotomy. *J Neurosci* 6, 380-90.
- Greenspan, J.D., Winfield, J.A., 1992. Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain* 50, 29-39.
- Guillery, R.W., Feig, S.L., Lozsadi, D.A., 1998. Paying attention to the thalamic reticular nucleus. *Trends Neurosci* 21, 28-32.
- Gustin, S.M., Peck, C.C., Wilcox, S.L., Nash, P.G., Murray, G.M., Henderson, L.A., 2011. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *J Neurosci* 31, 5956-64.
- Gustin, S.M., Schwarz, A., Birbaumer, N., Sines, N., Schmidt, A.C., Veit, R., Larbig, W., Flor, H., Lotze, M., 2010. NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation. *Pain* 151, 69-76.
- Ha, A.D., Jankovic, J., 2011. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*.
- Hada, Y., 2006. Latency differences of N20, P40/N60, P100/N140 SEP components after stimulation of proximal and distal sites of the median nerve. *Clin EEG Neurosci* 37, 25-9.

- Haegens, S., Handel, B.F., Jensen, O., 2011. Top-down controlled alpha band activity in somatosensory areas determines behavioral performance in a discrimination task. *J Neurosci* 31, 5197-204.
- Halliday, AM, Logue, V, 1972. Painful sensations evoked by electrical stimulation in the thalamus. In: G.G. Somjen (Ed.), *Neurophysiology Studied in Man*, Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 221-230.
- Handwerker, H.O., Kopal, G., 1993. Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev* 73, 639-71.
- Hansson, P., Ekblom, A., Lindblom, U., Marchettini, P., 1988. Does acute intraoral pain alter cutaneous sensibility? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 1032-6.
- Hari, R., Karhu, J., Hamalainen, M., Knuutila, J., Salonen, O., Sams, M., Vilkmann, V., 1993. Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *European Journal of Neuroscience* 5, 724-34.
- Hari, R., Kaukoranta, E., Reinikainen, K., Huopaniemie, T., Mauno, J., 1983. Neuromagnetic localization of cortical activity evoked by painful dental stimulation in man. *Neurosci Lett* 42, 77-82.
- Hari, R., Nagamine, T., Nishitani, N., Mikuni, N., Sato, T., Tarkiainen, A., Shibasaki, H., 1996. Time-varying activation of different cytoarchitectonic areas of the human SI cortex after tibial nerve stimulation. *Neuroimage* 4, 111-8.
- Hari, R., Reinikainen, K., Kaukoranta, E., Hamalainen, M., Ilmoniemi, R., Penttinen, A., Salminen, J., Teszner, D., 1984. Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from SI and SII in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 57, 254-63.
- Harper, D.E., Hollins, M., 2012. Is touch gating due to sensory or cognitive interference? *Pain* 153, 1082-90.
- Harris, J.A., 1998. Using c-fos as a neural marker of pain. *Brain Res Bull* 45, 1-8.
- Hartline, H.K., Wagner, H.G., Ratliff, F., 1956. Inhibition in the eye of *Limulus*. *J Gen Physiol* 39, 651-73.
- Hatanaka, N., Tokuno, H., Hamada, I., Inase, M., Ito, Y., Imanishi, M., Hasegawa, N., Akazawa, T., Nambu, A., Takada, M., 2003. Thalamocortical and intracortical connections of monkey cingulate motor areas. *J Comp Neurol* 462, 121-38.
- Hautvast, R.W.M., Ter Horst, G.J., DeJong, B.M., DeJongste, M.J.L., Blanksam, P.K., Paans, A.M.J., Korf, J., 1997. Relative changes in regional cerebral blood flow during spinal cord stimulation in patients with refractory angina pectoris. *Eur. J. Neurosci.* 9, 1178-1183.
- Hayashi, H., Sumino, R., Sessle, B.J., 1984. Functional organization of trigeminal subnucleus interpolaris: nociceptive and innocuous afferent inputs, projections to thalamus, cerebellum, and spinal cord, and descending modulation from periaqueductal gray. *J Neurophysiol* 51, 890-905.
- Heilman, K.M., Valenstein, E., 1979. Mechanisms underlying hemispatial neglect. *Ann Neurol* 5, 166-70.
- Heinbecker, P., Bishop, G. H., O'Leary, J., 1933. Pain and touch fibers in peripheral nerves. *Archs Neurol. Psychiat.*, Chicago, 29, 771-789.
- Helmstaedter, M., Sakmann, B., Feldmeyer, D., 2009. Neuronal correlates of local, lateral, and translaminar inhibition with reference to cortical columns. *Cereb Cortex* 19, 926-37.
- Hensel, H., 1973. Temperature reception and thermal comfort. *Arch Sci Physiol (Paris)* 27, 359-70.
- Herrero, J.F., Headley, P.M., 1995. Sensitization of spinal neurons by non-noxious stimuli in the awake but not anesthetized state. *Anesthesiology* 82, 267-75.

- Herrero, J.F., Laird, J.M., Lopez-Garcia, J.A., 2000. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 61, 169-203.
- Hoechstetter, K., Rupp, A., Meinck, H.M., Weckesser, D., Bornfleth, H., Stippich, C., Berg, P., Scherg, M., 2000. Magnetic source imaging of tactile input shows task-independent attention effects in SII. *Neuroreport* 11, 2461-5.
- Hoechstetter, K., Rupp, A., Stancak, A., Meinck, H.M., Stippich, C., Berg, P., Scherg, M., 2001. Interaction of tactile input in the human primary and secondary somatosensory cortex--a magnetoencephalographic study. *Neuroimage* 14, 759-67.
- Hofer, S., Frahm, J., 2006. Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 32, 989-94.
- Hoffman, H.S., Fleshler, M., Jensen, J.K., 1962. Aversive training: long-term effects. *Science* 138, 1269-70.
- Hoheisel, U., Mense, S., 1989. Long-term changes in discharge behaviour of cat dorsal horn neurones following noxious stimulation of deep tissues. *Pain* 36, 239-47.
- Hoheisel, U., Mense, S., 1990. Response behaviour of cat dorsal horn neurones receiving input from skeletal muscle and other deep somatic tissues. *J Physiol* 426, 265-80.
- Hollins, M., Sigurdsson, A., 1998. Vibrotactile amplitude and frequency discrimination in temporomandibular disorders. *Pain* 75, 59-67.
- Hollins, M., Sigurdsson, A., Fillingim, L., Goble, A.K., 1996. Vibrotactile threshold is elevated in temporomandibular disorders. *Pain* 67, 89-96.
- Hollins, M., Sigurdsson, A., Morris, K.A., 2001. Local vibrotactile and pain sensitivities are negatively related in temporomandibular disorders. *J Pain* 2, 46-56.
- Holzer, P., Maggi, C.A., 1998. Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons. *Neuroscience* 86, 389-98.
- Hoshiyama, M., Kakigi, R., 2000. After-effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on pain-related evoked potentials and magnetic fields in normal subjects. *Clin Neurophysiol* 111, 717-24.
- Hsieh, C.L., Shima, F., Tobimatsu, S., Sun, S.J., Kato, M., 1995. The interaction of the somatosensory evoked potentials to simultaneous finger stimuli in the human central nervous system. A study using direct recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96, 135-42.
- Hsieh, J.C., Stahle-Backdahl, M., Hagermark, O., Stone-Elander, S., Rosenquist, G., Ingvar, M., 1996. Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain* 64, 303-14.
- Hsieh, J.C., Stone-Elander, S., Ingvar, M., 1999. Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. *Neuroscience Letters* 262, 61-4.
- Hua le, H., Strigo, I.A., Baxter, L.C., Johnson, S.C., Craig, A.D., 2005. Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289, R319-R325.
- Huang, Y.Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., Rothwell, J.C., 2005. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201-6.
- Humphries, M.M., Rancourt, D., Farrar, G.J., Kenna, P., Hazel, M., Bush, R.A., Sieving, P.A., Sheils, D.M., McNally, N., Creighton, P., Erven, A., Boros, A., Gulya, K., Capecci, M.R., Humphries, P., 1997. Retinopathy induced in mice by targeted disruption of the rhodopsin gene. *Nat Genet* 15, 216-9.

- Hunt, S.P., Pini, A., Evan, G., 1987. Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 328, 632-4.
- Hutchison, W.D., Davis, K.D., Lozano, A.M., Tasker, R.R., Dostrovsky, J.O., 1999. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2, 403-5.
- Chambers, W.W., Sprague, J.M., 1955a. Functional localization in the cerebellum. I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal. *J Comp Neurol* 103, 105-29.
- Chambers, W.W., Sprague, J.M., 1955b. Functional localization in the cerebellum. II. Somatotopic organization in cortex and nuclei. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 74, 653-80.
- Chao, L.L., Knight, R.T., 1995. Human prefrontal lesions increase distractibility to irrelevant sensory inputs. *Neuroreport* 6, 1605-10.
- Checkosky, C.M., Bolanowski, S.J., Cohen, J.C., 1996. Assessment of vibrotactile sensitivity in patients with carpal tunnel syndrome. *J Occup Environ Med* 38, 593-601.
- Chen, J., Sandkuhler, J., 2000. Induction of homosynaptic long-term depression at spinal synapses of sensory a delta-fibers requires activation of metabotropic glutamate receptors. *Neuroscience* 98, 141-8.
- Chen, T.L., Babiloni, C., Ferretti, A., Perrucci, M.G., Romani, G.L., Rossini, P.M., Tartaro, A., Del Gratta, C., 2010. Effects of somatosensory stimulation and attention on human somatosensory cortex: an fMRI study. *Neuroimage* 53, 181-8.
- Cheron, G., Borenstein, S., 1991. Gating of the early components of the frontal and parietal somatosensory evoked potentials in different sensory-motor interference modalities. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 80, 522-30.
- Choi, K.E., Rampp, T., Saha, F.J., Dobos, G.J., Musial, F., 2011. Pain modulation by meditation and electroacupuncture in experimental submaximum effort tourniquet technique (SETT). *Explore (NY)* 7, 239-45.
- Christensen, B.N., Perl, E.R., 1970. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. *J Neurophysiol* 33, 293-307.
- Chudler, E.H., Dong, W.K., 1983. The assessment of pain by cerebral evoked potentials. *Pain* 16, 221-44.
- Chung, J.M., Lee, K.H., Hori, Y., Willis, W.D., 1985. Effects of capsaicin applied to a peripheral nerve on the responses of primate spinothalamic tract cells. *Brain Res* 329, 27-38.
- Iadarola, M.J., Berman, K.F., Zeffiro, T.A., Byas-Smith, M.G., Gracely, R.H., Max, M.B., Bennett, G.J., 1998. Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. *Brain* 121 (5), 931-47.
- Iannetti, G.D., Hughes, N.P., Lee, M.C., Mouraux, A., 2008. Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency? *J Neurophysiol* 100, 815-28.
- Iannetti, G.D., Mouraux, A., 2010. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res* 205, 1-12.
- IASP. 1979. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 6(3): 249-252.
- Ikeda, H., Asai, T., Murase, K., 2000. Robust changes of afferent-induced excitation in the rat spinal dorsal horn after conditioning high-frequency stimulation. *J Neurophysiol* 83, 2412-20.
- Iles, J., 2008. Seeking functions for spinal recurrent inhibition. *J Physiol* 586, 5843-4.
- Inui, K., Wang, X., Tamura, Y., Kaneoke, Y., Kakigi, R., 2004. Serial processing in the human somatosensory system. *Cereb Cortex* 14, 851-7.

- Ishikawa, S., Matsunaga, K., Nakanishi, R., Kawahira, K., Murayama, N., Tsuji, S., Huang, Y.Z., Rothwell, J.C., 2007. Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 118, 1033-43.
- Jackson, P.L., Brunet, E., Meltzoff, A.N., Decety, J., 2006. Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia* 44, 752-61.
- Jancso, N., Jancso-Gabor, A., Szolcsanyi, J., 1967. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol Chemother* 31, 138-51.
- Jang, S.H., 2011. Contra-lesional somatosensory cortex activity and somatosensory recovery in two stroke patients. *J Rehabil Med* 43, 268-70.
- Jasper, H., Naquet, R., King, E.V., 1955. Thalamocortical recruiting responses in sensory receiving areas in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 7, 99-114.
- Ji, R.R., Baba, H., Brenner, G.J., Woolf, C.J., 1999. Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity. *Nat Neurosci* 2, 1114-9.
- Ji, R.R., Kohno, T., Moore, K.A., Woolf, C.J., 2003. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 26, 696-705.
- Jinks, S.L., Carstens, E.E., Antognini, J.F., 2007. Glutamate receptor blockade in the rostral ventromedial medulla reduces the force of multisegmental motor responses to supramaximal noxious stimuli. *Neurosci Lett* 426, 175-80.
- Johansen-Berg, H., Christensen, V., Woolrich, M., Matthews, P.M., 2000. Attention to touch modulates activity in both primary and secondary somatosensory areas. *Neuroreport* 11, 1237-41.
- Johansen-Berg, H., Lloyd, D.M., 2000. The physiology and psychology of selective attention to touch. *Front Biosci* 5, D894-904.
- Jones, R.C., 3rd, Xu, L., Gebhart, G.F., 2005. The mechanosensitivity of mouse colon afferent fibers and their sensitization by inflammatory mediators require transient receptor potential vanilloid 1 and acid-sensing ion channel 3. *J Neurosci* 25, 10981-9.
- Jones, S.J., 1981. An 'interference' approach to the study of somatosensory evoked potentials in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52, 517-30.
- Jousmaki, V., Forss, N., 1998. Effects of stimulus intensity on signals from human somatosensory cortices. *Neuroreport* 9, 3427-31.
- Julius, D., Basbaum, A.I., 2001. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413, 203-10.
- Jung, P., Baumgartner, U., Stoeter, P., Treede, R.D., 2009. Structural and functional asymmetry in the human parietal opercular cortex. *J Neurophysiol* 101, 3246-57.
- Kaas, J.H., Nelson, R.J., Sur, M., Lin, C.S., Merzenich, M.M., 1979. Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. *Science* 204, 521-3.
- Kakigi, R., Hoshiyama, M., Shimojo, M., Naka, D., Yamasaki, H., Watanabe, S., Xiang, J., Maeda, K., Lam, K., Itomi, K., Nakamura, A., 2000. The somatosensory evoked magnetic fields. *Prog Neurobiol* 61, 495-523.
- Kakigi, R., Koyama, S., Hoshiyama, M., Shimojo, M., Kitamura, Y., Watanabe, S., 1995. Topography of somatosensory evoked magnetic fields following posterior tibial nerve stimulation. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 95, 127-34.
- Kakigi, R., Shimojo, M., Hoshiyama, M., Koyama, S., Watanabe, S., Naka, D., Suzuki, H., Nakamura, A., 1997. Effects of movement and movement imagery on somatosensory evoked magnetic fields following posterior tibial nerve stimulation. *Brain Res Cogn Brain Res* 5, 241-53.

- Kanda, M., Fujiwara, N., Xu, X., Shindo, K., Nagamine, T., Ikeda, A., Shibasaki, H., 1996. Pain-related and cognitive components of somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100, 105-14.
- Kang, R., Herman, D., MacGillis, M., Zarzecki, P., 1985. Convergence of sensory inputs in somatosensory cortex: interactions from separate afferent sources. *Exp Brain Res* 57, 271-8.
- Kapfer, C., Glickfeld, L.L., Atallah, B.V., Scanziani, M., 2007. Supralinear increase of recurrent inhibition during sparse activity in the somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 10, 743-53.
- Kaprielian, Z., Imondi, R., Runko, E., 2000. Axon guidance at the midline of the developing CNS. *Anat Rec* 261, 176-97.
- Katayama, Y., Fukaya, C., Yamamoto, T., 1998. Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 89, 585-91.
- Katayama, Y., Yamamoto, T., Kobayashi, K., Oshima, H., Fukaya, C., 2003. Deep brain and motor cortex stimulation for post-stroke movement disorders and post-stroke pain. *Acta Neurochir Suppl* 87, 121-3.
- Kaupilla, T., Mohammadian, P., Nielsen, J., Andersen, O.K., Arendt-Nielsen, L., 1998. Capsaicin-induced impairment of tactile spatial discrimination ability in man: indirect evidence for increased receptive fields in human nervous system. *Brain Res* 797, 361-7.
- Kennett, S., Taylor-Clarke, M., Haggard, P., 2001. Noninformative vision improves the spatial resolution of touch in humans. *Curr Biol* 11, 1188-91.
- Kenntner-Mabiala, R., Andreatta, M., Wieser, M.J., Muhlberger, A., Pauli, P., 2008. Distinct effects of attention and affect on pain perception and somatosensory evoked potentials. *Biol Psychol* 78, 114-22.
- Kenntner-Mabiala, R., Pauli, P., 2005. Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology* 42, 559-67.
- Kenshalo, D.R., Iwata, K., Sholas, M., Thomas, D.A., 2000. Response properties and organization of nociceptive neurons in area 1 of monkey primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 84, 719-29.
- Kenshalo, D.R., Jr., Giesler, G.J., Jr., Leonard, R.B., Willis, W.D., 1980. Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *Journal of Neurophysiology* 43, 1594-614.
- Kenshalo, D.R., Jr., Isensee, O., 1983. Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 50, 1479-96.
- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyas, B., Roland, P.E., 1996. Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 271, 512-5.
- Kiriakopoulos, E.T., Tasker, R.T., Nicosia, S., Wood, M.L., Mikulis, D.J., 1997. Functional magnetic resonance imaging: a potential tool for the evaluation of spinal cord stimulation: technical case report. *Neurosurgery* 41, 501-504.
- Kishima, H., Saitoh, Y., Osaki, Y., Nishimura, H., Kato, A., Hatazawa, J., Yoshimine, T., 2007. Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain: activation of the posterior insula and thalamus. *J Neurosurg* 107, 43-8.
- Kishima, H., Saitoh, Y., Oshino, S., Hosomi, K., Ali, M., Maruo, T., Hirata, M., Goto, T., Yanagisawa, T., Sumitani, M., Osaki, Y., Hatazawa, J., Yoshimine, T., 2010. Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H(2)15O PET study. *Neuroimage* 49, 2564-9.

- Kitamura, Y., Kakigi, R., Hoshiyama, M., Koyama, S., Watanabe, S., Shimojo, M., 1997. Pain-related somatosensory evoked magnetic fields following lower limb stimulation. *J Neurol Sci* 145, 187-94.
- Klein, J.C., Rushworth, M.F., Behrens, T.E., Mackay, C.E., de Crespigny, A.J., D'Arceuil, H., Johansen-Berg, H., 2010. Topography of connections between human prefrontal cortex and mediodorsal thalamus studied with diffusion tractography. *Neuroimage* 51, 555-64.
- Kleinbohl, D., Trojan, J., Konrad, C., Holzl, R., 2006. Sensitization and habituation of AMH and C-fiber related percepts of repetitive radiant heat stimulation. *Clin Neurophysiol* 117, 118-30.
- Knecht, S., Henningsen, H., Elbert, T., Flor, H., Hohling, C., Pantev, C., Taub, E., 1996a. Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain* 119 (4), 1213-9.
- Knecht, S., Kunesch, E., Schnitzler, A., 1996b. Parallel and serial processing of haptic information in man: effects of parietal lesions on sensorimotor hand function. *Neuropsychologia* 34, 669-87.
- Knight, R.T., Scabini, D., 1998. Anatomic bases of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans. *J Clin Neurophysiol* 15, 3-13.
- Knight, R.T., Staines, W.R., Swick, D., Chao, L.L., 1999. Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychol (Amst)* 101, 159-78.
- Knowlton, W.M., Bifulck-Fisher, A., Bautista, D.M., McKemy, D.D., 2010. TRPM8, but not TRPA1, is required for neural and behavioral responses to acute noxious cold temperatures and cold-mimetics in vivo. *Pain* 150, 340-50.
- Knudsen, E.I., 2007. Fundamental components of attention. *Annu Rev Neurosci* 30, 57-78.
- Kong, J., Kaptchuk, T.J., Polich, G., Kirsch, I., Gollub, R.L., 2007. Placebo analgesia: findings from brain imaging studies and emerging hypotheses. *Rev Neurosci* 18, 173-90.
- Koplas, P.A., Rosenberg, R.L., Oxford, G.S., 1997. The role of calcium in the desensitization of capsaicin responses in rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 17, 3525-37.
- Kornhuber, H.H., 1978. Cortex, basal ganglia and cerebellum in motor control. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 449-55.
- Kosek, E., Ordeberg, G., 2000. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain* 88, 69-78.
- Kozak, J., Kobesova, A., Vrba, I., Steindler, J., Kolar, P., 2011. Peripheral nerve stimulation in intractable neuropathic pain. *Neuro Endocrinol Lett* 32, 226-33.
- Krames, E.S., Foreman, R., 2007. Spinal Cord Stimulation Modulates Visceral Nociception and Hyperalgesia via the Spinothalamic Tracts and the Postsynaptic Dorsal Column Pathways: A Literature Review and Hypothesis. *Neuromodulation* 10, 224-37.
- Krebs, R.M., Boehler, C.N., Roberts, K.C., Song, A.W., Woldorff, M.G., 2012. The involvement of the dopaminergic midbrain and cortico-striatal-thalamic circuits in the integration of reward prospect and attentional task demands. *Cereb Cortex* 22, 607-15.
- Krout, K.E., Loewy, A.D., 2000a. Parabrachial nucleus projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 428, 475-94.
- Krout, K.E., Loewy, A.D., 2000b. Periaqueductal gray matter projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 424, 111-41.
- Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D.A., Wood, P.B., Chizh, B.A., Bushnell, M.C., 2007. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 27, 4004-7.

- Kumar, K., Nath, R.K., Toth, C., 1997a. Spinal cord stimulation is effective in the management of reflex sympathetic dystrophy. *Neurosurgery* 40, 503-8; discussion 508-9.
- Kumar, K., Toth, C., Nath, R.K., 1997b. Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. *Neurosurgery* 40, 736-46; discussion 746-7.
- Kumar, K., Toth, C., Nath, R.K., Verma, A.K., Burgess, J.J., 1997c. Improvement of limb circulation in peripheral vascular disease using epidural spinal cord stimulation: a prospective study. *J Neurosurg* 86, 662-9.
- Kunde, V., Treede, R.D., 1993. Topography of middle-latency somatosensory evoked potentials following painful laser stimuli and non-painful electrical stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 88, 280-9.
- Kuroki, A., Itagaki, S., Saito, S., Nakai, O., 1992. Correlation between the analgesic effect by thalamic relay nucleus stimulation and somatosensory evoked potentials recorded from thalamus. *No To Shinkei* 44, 435-41.
- Kvetnansky, R., Sabban, E.L., Palkovits, M., 2009. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev* 89, 535-606.
- Laarne, P.H., Tenhunen-Eskelinen, M.L., Hyttinen, J.K., Eskola, H.J., 2000. Effect of EEG electrode density on dipole localization accuracy using two realistically shaped skull resistivity models. *Brain Topogr* 12, 249-54.
- Lacruz, F., Artieda, J., Pastor, M.A., Obeso, J.A., 1991. The anatomical basis of somaesthetic temporal discrimination in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54, 1077-81.
- Lagerstrom, M.C., Rogoz, K., Abrahamsen, B., Persson, E., Reinius, B., Nordenankar, K., Olund, C., Smith, C., Mendez, J.A., Chen, Z.F., Wood, J.N., Wallen-Mackenzie, A., Kullander, K., 2010. VGLUT2-dependent sensory neurons in the TRPV1 population regulate pain and itch. *Neuron* 68, 529-42.
- Laird, J.M., Olivar, T., Roza, C., De Felipe, C., Hunt, S.P., Cervero, F., 2000. Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin NK1 receptor gene. *Neuroscience* 98, 345-52.
- Landau, W., Bishop, G.H., 1953. Pain from dermal, periosteal, and fascial endings and from inflammation; electrophysiological study employing differential nerve blocks. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 69, 490-504.
- Larson, S.J., Sances Jr., A., Riegel, D.H., Meyer, G.A., Dallman, D.E., Swiontek, T., 1974. Neurophysiological effects of dorsal column stimulation in man and monkey. *J Neurosurg.* 41, 217-223.
- Lawson, S.N., Waddell, P.J., 1991. Soma neurofilament immunoreactivity is related to cell size and fibre conduction velocity in rat primary sensory neurons. *J Physiol* 435, 41-63.
- Le Bars, D., 2002. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Brain Res Rev* 40, 29-44.
- Le Bars, D., Dickenson, A.H., Besson, J.M., 1979a. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 6, 283-304.
- Le Bars, D., Dickenson, A.H., Besson, J.M., 1979b. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 6, 305-27.
- Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W., 2001. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 53, 597-652.
- Le Bars, D., Chitour, D., 1983. Do convergent neurones in the spinal dorsal horn discriminate nociceptive from non-nociceptive information? *Pain* 17, 1-19.

- Leffler, A.S., Kosek, E., Hansson, P., 2000a. The influence of pain intensity on somatosensory perception in patients suffering from subacute/chronic lateral epicondylalgia. *Eur J Pain* 4, 57-71.
- Leffler, A.S., Kosek, E., Hansson, P., 2000b. Injection of hypertonic saline into musculus infraspinatus resulted in referred pain and sensory disturbances in the ipsilateral upper arm. *Eur J Pain* 4, 73-82.
- Legrain, V., Iannetti, G.D., Plaghki, L., Mouraux, A., 2011. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 93, 111-24.
- Lenz, F.A., Rios, M., Zirh, A., Chau, D., Krauss, G., Lesser, R.P., 1998. Painful stimuli evoke potentials recorded over the human anterior cingulate gyrus. *J Neurophysiol* 79, 2231-4.
- Leone, M., Franzini, A., Bussone, G., 2001. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 345, 1428-9.
- Leroux, A., Belanger, M., Boucher, J.P., 1995. Pain effect on monosynaptic and polysynaptic reflex inhibition. *Arch Phys Med Rehabil* 76, 576-82.
- Lesser, R.P., Koehle, R., Lueders, H., 1979. Effect of stimulus intensity on short latency somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 47, 377-82.
- Levy, R., Deer, T.R., Henderson, J., 2010. Intracranial neurostimulation for pain control: a review. *Pain Physician* 13, 157-65.
- Lewis, T., 1937a. Nocifensor System of Nerves. *Br Med J* 1, 431-5.
- Lewis, T., 1937b. Nocifensor System of Nerves (II). *Br Med J* 1, 491-4.
- Lewis, T., Pochin, E., 1937. The double pain response of the human skin to a single stimulus. *Clin Sci* 3:67-76.
- Lhermitte, F., 1986. Human autonomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: the "environmental dependency syndrome". *Ann Neurol* 19, 335-43.
- Lhermitte, F., Pillon, B., Serdaru, M., 1986. Human autonomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. *Ann Neurol* 19, 326-34.
- Li, D., Yang, H., Meyerson, B.A., Linderoth, B., 2006. Response to spinal cord stimulation in variants of the spared nerve injury pain model. *Neurosci Lett* 400, 115-20.
- Li, X.Y., Ko, H.G., Chen, T., Descalzi, G., Koga, K., Wang, H., Kim, S.S., Shang, Y., Kwak, C., Park, S.W., Shim, J., Lee, K., Collingridge, G.L., Kaang, B.K., Zhuo, M., 2010. Alleviating neuropathic pain hypersensitivity by inhibiting PKMzeta in the anterior cingulate cortex. *Science* 330, 1400-4.
- Light, A.R., 2004. "Nocifensor" system re-revisited. Focus on "Two types of C nociceptor in human skin and their behavior in areas of capsaicin-induced secondary hyperalgesia". *J Neurophysiol* 91, 2401-3.
- Lin, M.T., Wu, J.J., Chandra, A., Tsay, B.L., 1981. Activation of striatal dopamine receptors induces pain inhibition in rats. *J Neural Transm* 51, 213-22.
- Lindblom, U., Tapper, D.N., Wiesenfeld, Z., 1977. The effect of dorsal column stimulation on the nociceptive response of dorsal horn cells and its relevance for pain suppression. *Pain* 4, 133-44.
- Linderoth, B., Gazelius, B., Franck, J., Brodin, E., 1992. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurgery* 31, 289-96; discussion 296-7.

- Lindstedt, F., Johansson, B., Martinsen, S., Kosek, E., Fransson, P., Ingvar, M., 2011. Evidence for thalamic involvement in the thermal grill illusion: an fMRI study. *PLoS One* 6, e27075.
- Linkenkaer-Hansen, K., Nikulin, V.V., Palva, S., Ilmoniemi, R.J., Palva, J.M., 2004. Prestimulus oscillations enhance psychophysical performance in humans. *J Neurosci* 24, 10186-90.
- Liu, C.N., Wall, P.D., Ben-Dor, E., Michaelis, M., Amir, R., Devor, M., 2000. Tactile allodynia in the absence of C-fiber activation: altered firing properties of DRG neurons following spinal nerve injury. *Pain* 85, 503-21.
- Liu, X., 1990. The role of negative feedback modulating pain of nucleus raphe magnus in electroacupuncture analgesia. *Zhen Ci Yan Jiu* 15, 159-66.
- Liu, X., Zhu, B., Zhang, S.X., 1986. Relationship between electroacupuncture analgesia and descending pain inhibitory mechanism of nucleus raphe magnus. *Pain* 24, 383-96.
- Liu, X.G., Morton, C.R., Azkue, J.J., Zimmermann, M., Sandkuhler, J., 1998. Long-term depression of C-fibre-evoked spinal field potentials by stimulation of primary afferent A delta-fibres in the adult rat. *Eur J Neurosci* 10, 3069-75.
- Liu, Y., Ma, Q., 2011. Generation of somatic sensory neuron diversity and implications on sensory coding. *Curr Opin Neurobiol* 21, 52-60.
- Lloyd, D.P., Mc, I.A., 1949. On the origins of dorsal root potentials. *J Gen Physiol* 32, 409-43.
- Loeser, J.D., Treede, R.D., 2008. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137, 473-7.
- Lomo, T., 1968. Potentiation of monosynaptic EPSPs in cortical cells by single and repetitive afferent volleys. *J Physiol* 194, 84-5P.
- Lorenz, J., Beck, H., Bromm, B., 1997. Cognitive performance, mood and experimental pain before and during morphine-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain. *Pain* 73, 369-75.
- Lorenz, J., Minoshima, S., Casey, K.L., 2003. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 126, 1079-91.
- Lotsch, J., Walter, C., Felden, L., Preibisch, C., Noth, U., Martin, T., Anti, S., Deichmann, R., Oertel, B.G., 2011. Extended cortical activations during evaluating successive pain stimuli. *Soc Cogn Affect Neurosci*.
- Lundberg, L.E., Jorum, E., Holm, E., Torebjork, H.E., 1992. Intra-neural electrical stimulation of cutaneous nociceptive fibres in humans: effects of different pulse patterns on magnitude of pain. *Acta Physiol Scand* 146, 41-8.
- Luu, P., Posner, M.I., 2003. Anterior cingulate cortex regulation of sympathetic activity. *Brain* 126, 2119-20.
- Lynn, B., 1979. The heat sensitization of polymodal nociceptors in the rabbit and its independence of the local blood flow. *J Physiol* 287, 493-507.
- Lyons, M.K., 2011. Deep brain stimulation: current and future clinical applications. *Mayo Clin Proc* 86, 662-72.
- Macdonald, R.L., Nelson, P.G., 1978. Specific-opiate-induced depression of transmitter release from dorsal root ganglion cells in culture. *Science* 199, 1449-51.
- Macefield, V.G., 2005. Physiological characteristics of low-threshold mechanoreceptors in joints, muscle and skin in human subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32, 135-44.
- Mahon, M., 1991. Nociceptive Neurons in the Prefrontal Cortex of the Rat: An Anatomical, Histochemical and Electrophysiological Study. School of Science, Griffith University.
- Maihofner, C., Forster, C., Birklein, F., Neundorfer, B., Handwerker, H.O., 2005. Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 114, 93-103.

- Maihofner, C., Handwerker, H.O., Birklein, F., 2006a. Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology* 66, 711-7.
- Maihofner, C., Handwerker, H.O., Neundorfer, B., Birklein, F., 2003. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 61, 1707-15.
- Maihofner, C., Handwerker, H.O., Neundorfer, B., Birklein, F., 2004. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 63, 693-701.
- Maihofner, C., Jesberger, F., Seifert, F., Kaltenhauser, M., 2010a. Cortical processing of mechanical hyperalgesia: a MEG study. *Eur J Pain* 14, 64-70.
- Maihofner, C., Neundorfer, B., Birklein, F., Handwerker, H.O., 2006b. Mislocalization of tactile stimulation in patients with complex regional pain syndrome. *J Neurol* 253, 772-9.
- Maihofner, C., Reulbach, U., Dorfler, A., Fasching, P., Renner, S., Munster, T., Thurauf, N., Schwab, S., Sperling, W., 2010b. Infarction of primary sensorimotor cortex impairs pain perception. *Cerebrovasc Dis* 30, 200-1.
- Malmberg, A.B., Chen, C., Tonegawa, S., Basbaum, A.I., 1997. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ . *Science* 278, 279-83.
- Mann, M., D., *The nervous system in action.*
<http://www.unmc.edu/physiology/Mann/1997-2012>
- Manni, E., Petrosini, L., 2004. A century of cerebellar somatotopy: a debated representation. *Nat Rev Neurosci* 5, 241-9.
- Mao, J., Mayer, D.J., Price, D.D., 1993. Patterns of increased brain activity indicative of pain in a rat model of peripheral mononeuropathy. *J Neurosci* 13, 2689-702.
- Maren, S., 2007. Neuroscience. The threatened brain. *Science* 317, 1043-4.
- Marchand, S., Bushnell, M.C., Duncan, G.H., 1991. Modulation of heat pain perception by high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Clin J Pain* 7, 122-9.
- Marchand, S., Kupers, R.C., Bushnell, M.C., Duncan, G.H., 2003. Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation. *Pain* 105, 481-8.
- Marino, J., Martinez, L., Canedo, A., 1999. Sensorimotor Integration at the Dorsal Column Nuclei. *News Physiol Sci* 14, 231-237.
- Mason, P., 2007. Placing pain on the sensory map: classic papers by Ed Perl and colleagues. *J Neurophysiol* 97, 1871-3.
- Masu, M., Iwakabe, H., Tagawa, Y., Miyoshi, T., Yamashita, M., Fukuda, Y., Sasaki, H., Hiroi, K., Nakamura, Y., Shigemoto, R., et al., 1995. Specific deficit of the ON response in visual transmission by targeted disruption of the mGluR6 gene. *Cell* 80, 757-65.
- Matsunaga, K., Nitsche, M.A., Tsuji, S., Rothwell, J.C., 2004. Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 115, 456-60.
- Maxfield, L.M., Bolanowski, S.J., 1994. Vibrotactile thresholds under thermal pain: spatial factors and temperature effects. *Psychonomic Soc*; 35:33.
- Maxfield, L.M., Bolanowski, S.J., 1995. Coincident or dermatomal thermally induced pain affects vibrotactile sensitivity. *Soc Neurosci Abstr*; 21:1636.
- May, A., Leone, M., Boecker, H., Sprenger, T., Juergens, T., Bussone, G., Tolle, T.R., 2006. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci* 26, 3589-93.
- Mayer, D.J., Hayes, R.L., 1975. Stimulation-produced analgesia: development of tolerance and cross-tolerance to morphine. *Science* 188, 941-3.

- Mayer, D.J., Price, D.D., Becker, D.P., 1975. Neurophysiological characterization of the anterolateral spinal cord neurons contributing to pain perception in man. *Pain* 1:59-72.
- Mazars, G., Merienne, L., Cioloca, C., 1974. Treatment of certain types of pain with implantable thalamic stimulators. *Neurochirurgie* 20, 117-24.
- Mazzola, L., Faillenot, I., Barral, F.G., Mauguiere, F., Peyron, R., 2012. Spatial segregation of somato-sensory and pain activations in the human operculo-insular cortex. *Neuroimage* 60, 409-18.
- Mazzola, L., Isnard, J., Mauguiere, F., 2006. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex* 16, 960-8.
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., Guenet, M., Mauguiere, F., 2009. Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex. *Pain* 146, 99-104.
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., Mauguiere, F., 2011. Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain* 135, 631-40.
- McGarraughty, S., Farr, D.A., Heinricher, M.M., 2004. Lesions of the periaqueductal gray disrupt input to the rostral ventromedial medulla following microinjections of morphine into the medial or basolateral nuclei of the amygdala. *Brain Res* 1009, 223-7.
- McGarraughty, S., Heinricher, M.M., 2002. Microinjection of morphine into various amygdaloid nuclei differentially affects nociceptive responsiveness and RVM neuronal activity. *Pain* 96, 153-62.
- McKemy, D.D., Neuhausser, W.M., Julius, D., 2002. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 416, 52-8.
- McNeil, D.W., Rainwater, A.J., 3rd, 1998. Development of the Fear of Pain Questionnaire--III. *J Behav Med* 21, 389-410.
- Melzack, R., Casey, K.L., 1968. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: A new conceptual model in: Kenshalo, D.R. (Ed.) *The skin senses: proceedings*. Thomas, Springfield, Ill., pp. 423-443
- Melzack, R., Wall, P.D., 1965. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150, 971-9.
- Mendell, L.M., Wall, P.D., 1965. Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres. *Nature* 206, 97-9.
- Menetrey, D., Gannon, A., Levine, J.D., Basbaum, A.I., 1989. Expression of c-fos protein in interneurons and projection neurons of the rat spinal cord in response to noxious somatic, articular, and visceral stimulation. *J Comp Neurol* 285, 177-95.
- Menon, V., Uddin, L.Q., 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 214, 655-67.
- Mesulam, M.M., 1999. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354, 1325-46.
- Meyer, R.A., Davis, K.D., Cohen, R.H., Treede, R.D., Campbell, J.N., 1991. Mechanically insensitive afferents (MIAs) in cutaneous nerves of monkey. *Brain Res* 561, 252-61.
- Meyerson, B.A., Cui, J.G., Yakhnitsa, V., Sollevi, A., Segerdahl, M., Stiller, C.O., O'Connor, W.T., Linderth, B., 1997. Modulation of spinal pain mechanisms by spinal cord stimulation and the potential role of adjuvant pharmacotherapy. *Stereotact Funct Neurosurg* 68, 129-40.
- Meyerson, B.A., Linderth, B., 2000. Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *Neurol Res* 22, 285-92.

- Meyerson, B.A., Ren, B., Herregodts, P., Linderoth, B., 1995. Spinal cord stimulation in animal models of mononeuropathy: effects on the withdrawal response and the flexor reflex. *Pain* 61, 229-43.
- Miller, E.K., 2000a. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci* 1, 59-65.
- Miller, E.K., 2000b. The prefrontal cortex: no simple matter. *Neuroimage* 11, 447-50.
- Minami, M., 2009. Neuronal mechanisms for pain-induced aversion behavioral studies using a conditioned place aversion test. *Int Rev Neurobiol* 85, 135-44.
- Miraucourt, L.S., Dallel, R., Voisin, D.L., 2007. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKCgamma interneurons. *PLoS One* 2, e1116.
- Mittal, B., Thomas, D.G., Walton, P., Calder, I., 1987. Dorsal column stimulation (DCS) in chronic pain: report of 31 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 69, 104-9.
- Miura, T., Sonoo, M., Shimizu, T., 2003. Establishment of standard values for the latency, interval and amplitude parameters of tibial nerve somatosensory evoked potentials (SEPs). *Clin Neurophysiol* 114, 1367-78.
- Mobbs, D., Petrovic, P., Marchant, J.L., Hassabis, D., Weiskopf, N., Seymour, B., Dolan, R.J., Frith, C.D., 2007. When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science* 317, 1079-83.
- Mohr, C., Binkofski, F., Erdmann, C., Buchel, C., Helmchen, C., 2005. The anterior cingulate cortex contains distinct areas dissociating external from self-administered painful stimulation: a parametric fMRI study. *Pain* 114, 347-57.
- Moont, R., Crispel, Y., Lev, R., Pud, D., Yarnitsky, D., 2011. Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *Pain*.
- Moont, R., Crispel, Y., Lev, R., Pud, D., Yarnitsky, D., 2012. Temporal changes in cortical activation during distraction from pain: a comparative LORETA study with conditioned pain modulation. *Brain Res* 1435, 105-17.
- Moont, R., Pud, D., Sprecher, E., Sharvit, G., Yarnitsky, D., 2010. 'Pain inhibits pain' mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction? *Pain* 150, 113-20.
- Morecraft, R.J., Geula, C., Mesulam, M.M., 1992. Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *J Comp Neurol* 323, 341-58.
- Morecraft, R.J., Geula, C., Mesulam, M.M., 1993. Architecture of connectivity within a cingulo-fronto-parietal neurocognitive network for directed attention. *Arch Neurol* 50, 279-84.
- Moruzzi, G., Magoun, H.W., 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1, 455-73.
- Moulton, E.A., Schmahmann, J.D., Becerra, L., Borsook, D., 2010. The cerebellum and pain: passive integrator or active participant? *Brain Res Rev* 65, 14-27.
- Mouraux, A., Diukova, A., Lee, M.C., Wise, R.G., Iannetti, G.D., 2011. A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *Neuroimage* 54, 2237-49.
- Mouraux, A., Guerit, J.M., Plaghki, L., 2004. Refractoriness cannot explain why C-fiber laser-evoked brain potentials are recorded only if concomitant Adelta-fiber activation is avoided. *Pain* 112, 16-26.
- Movshon, J.A., Lennie, P., 1979. Pattern-selective adaptation in visual cortical neurones. *Nature* 278, 850-2.
- Nagai, Y., Critchley, H.D., Featherstone, E., Fenwick, P.B., Trimble, M.R., Dolan, R.J., 2004. Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation. *Neuroimage* 21, 1232-41.
- Naka, D., Kakigi, R., 1998. Simple and novel method for measuring conduction velocity of A delta fibers in humans. *J Clin Neurophysiol* 15, 150-3.

- Napadow, V., Ahn, A., Longhurst, J., Lao, L., Stener-Victorin, E., Harris, R., Langevin, H.M., 2008. The status and future of acupuncture mechanism research. *J Altern Complement Med* 14, 861-9.
- Nassar, M.A., Stirling, L.C., Forlani, G., Baker, M.D., Matthews, E.A., Dickenson, A.H., Wood, J.N., 2004. Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for Nav1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 12706-11.
- Nathan, P.W., 1960. Improvement in cutaneous sensibility associated with relief of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 202-6.
- Nathan, P.W., Smith, M.C., 1959. Fasciculi proprii of the spinal cord in man. *Brain* 82, 610-68.
- Nebel, M.B., Folger, S., Tommerdahl, M., Hollins, M., McGlone, F., Essick, G., 2010. Temporomandibular disorder modifies cortical response to tactile stimulation. *J Pain* 11, 1083-94.
- Ness, T.J., Gebhart, G.F., 1991. Interactions between visceral and cutaneous nociception in the rat. II. Noxious visceral stimuli inhibit cutaneous nociceptive neurons and reflexes. *J Neurophysiol* 66, 29-39.
- Neugebauer, V., Galhardo, V., Maione, S., Mackey, S.C., 2009. Forebrain pain mechanisms. *Brain Res Rev* 60, 226-42.
- Neumann, S., Braz, J.M., Skinner, K., Llewellyn-Smith, I.J., Basbaum, A.I., 2008. Innocuous, not noxious, input activates PKCgamma interneurons of the spinal dorsal horn via myelinated afferent fibers. *J Neurosci* 28, 7936-44.
- Nguyen, J.P., Lefaucheur, J.P., Decq, P., Uchiyama, T., Carpentier, A., Fontaine, D., Brugieres, P., Pollin, B., Feve, A., Rostaing, S., Cesaro, P., Keravel, Y., 1999. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 82, 245-51.
- Nguyen, J.P., Nizard, J., Keravel, Y., Lefaucheur, J.P., 2011. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol* 7, 699-709.
- Niddam, D.M., Arendt-Nielsen, L., Chen, A.C., 2000. Cerebral dynamics of SEPS to non-painful and painful cutaneous electrical stimulation of the thenar and hypothenar. *Brain Topogr* 13, 105-14.
- Niddam, D.M., Chen, L.F., Wu, Y.T., Hsieh, J.C., 2005. Spatiotemporal brain dynamics in response to muscle stimulation. *Neuroimage* 25, 942-51.
- Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F.H., 2005. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 752s.
- Nilius, B., Sage, S.O., 2005. TRP channels: novel gating properties and physiological functions. Editorial. *J Physiol* 567.1 33-34
- Nilsson, H.J., Levinsson, A., Schouenborg, J., 1997. Cutaneous field stimulation (CFS): a new powerful method to combat itch. *Pain* 71, 49-55.
- Nilsson, H.J., Schouenborg, J., 1999. Differential inhibitory effect on human nociceptive skin senses induced by local stimulation of thin cutaneous fibers. *Pain* 80, 103-12.
- Nishimoto, H., Tsubokawa, T., Katayama, Y., Kotani, A., Moriyasu, N., 1977. Modulating mechanism of the dorsal column stimulation for pain relief. *No Shinkei Geka* 5, 325-31.
- Nishioka, K., Harada, Y., Kitahata, L.M., Tsukahara, S., Collins, J.G., 1995. Role of WDR neurons in a hind limb noxious heat evoked flexion withdrawal reflex. *Life Sci* 56, 485-9.
- Nunez, P. L., and Katznelson, R. D. (1981). *Electric Fields of the Brain*. Oxford, New York. 484s.
- Obermann, M., Nebel, K., Schumann, C., Holle, D., Gizewski, E.R., Maschke, M., Goadsby, P.J., Diener, H.C., Katsarava, Z., 2009. Gray matter changes related to chronic posttraumatic headache. *Neurology* 73, 978-83.

- Ogino, Y., Nemoto, H., Goto, F., 2005. Somatotopy in human primary somatosensory cortex in pain system. *Anesthesiology* 103, 821-7.
- Ogino, Y., Nemoto, H., Inui, K., Saito, S., Kakigi, R., Goto, F., 2007. Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex* 17, 1139-46.
- Ohara, S., Crone, N.E., Weiss, N., Treede, R.D., Lenz, F.A., 2004a. Amplitudes of laser evoked potential recorded from primary somatosensory, parasyllvian and medial frontal cortex are graded with stimulus intensity. *Pain* 110, 318-28.
- Ohara, S., Crone, N.E., Weiss, N., Treede, R.D., Lenz, F.A., 2004b. Cutaneous painful laser stimuli evoke responses recorded directly from primary somatosensory cortex in awake humans. *J Neurophysiol* 91, 2734-46.
- Ohara, S., Crone, N.E., Weiss, N., Vogel, H., Treede, R.D., Lenz, F.A., 2004c. Attention to pain is processed at multiple cortical sites in man. *Exp Brain Res* 156, 513-7.
- Ohara, S., Weiss, N., Lenz, F.A., 2004d. Microstimulation in the region of the human thalamic principal somatic sensory nucleus evokes sensations like those of mechanical stimulation and movement. *J Neurophysiol* 91, 736-45.
- Ohman, A., 2005. The role of the amygdala in human fear: automatic detection of threat. *Psychoneuroendocrinology* 30, 953-8.
- Olausson, H., Ha, B., Duncan, G.H., Morin, C., Ptito, A., Ptito, M., Marchand, S., Bushnell, M.C., 2001a. Cortical activation by tactile and painful stimuli in hemispherectomized patients. *Brain* 124, 916-27.
- Olausson, H., Marchand, S., Bittar, R.G., Bernier, J., Ptito, A., Bushnell, M.C., 2001b. Central pain in a hemispherectomized patient. *Eur J Pain* 5, 209-17.
- Osborn, J., Derbyshire, S.W., 2010. Pain sensation evoked by observing injury in others. *Pain* 148, 268-74.
- Oshiro, Y., Quevedo, A.S., McHaffie, J.G., Kraft, R.A., Coghill, R.C., 2009. Brain mechanisms supporting discrimination of sensory features of pain: a new model. *J Neurosci* 29, 14924-31.
- Ossipov, M.H., Lai, J., Malan, T.P., Jr., Porreca, F., 2000. Spinal and supraspinal mechanisms of neuropathic pain. *Ann N Y Acad Sci* 909, 12-24.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenet, M., Mauguiere, F., 2002. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* 12, 376-85.
- Owens, C.M., Zhang, D., Willis, W.D., 1992. Changes in the response states of primate spinothalamic tract cells caused by mechanical damage of the skin or activation of descending controls. *J Neurophysiol* 67, 1509-27.
- Palecek, J., 2004. The role of dorsal columns pathway in visceral pain. *Physiol Res* 53 Suppl 1, 125-30.
- Palecek, J., Paleckova, V., Willis, W.D., 2003a. Fos expression in spinothalamic and postsynaptic dorsal column neurons following noxious visceral and cutaneous stimuli. *Pain* 104, 249-57.
- Palecek, J., Paleckova, V., Willis, W.D., 2003b. Postsynaptic dorsal column neurons express NK1 receptors following colon inflammation. *Neuroscience* 116, 565-72.
- Papadelis, C., Eickhoff, S.B., Zilles, K., Ioannides, A.A., 2011. BA3b and BA1 activate in a serial fashion after median nerve stimulation: direct evidence from combining source analysis of evoked fields and cytoarchitectonic probabilistic maps. *Neuroimage* 54, 60-73.
- Pasalar, S., Ro, T., Beauchamp, M.S., 2010. TMS of posterior parietal cortex disrupts visual tactile multisensory integration. *Eur J Neurosci* 31, 1783-90.

- Pascual-Leone, A., Houser, C.M., Grafman, J., Hallett, M., 1992a. Reaction time and transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 339, 1420.
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E.M., Brasil-Neto, J., Cohen, L.G., Hallett, M., 1992b. Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain* 115 (4), 1045-59.
- Pascual-Marqui, R.D., 2002. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24 Suppl D, 5-12.
- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D., 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18, 49-65.
- Pasero, C., Portenoy, R.K., McCaffery, M., 1999. Opioid analgesics, In: McCaffery M and Pasero C. *Pain: clinical manual*. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby; 795p.
- Passmore, G.M., Selyanko, A.A., Mistry, M., Al-Qatari, M., Marsh, S.J., Matthews, E.A., Dickenson, A.H., Brown, T.A., Burbidge, S.A., Main, M., Brown, D.A., 2003. KCNQ/M currents in sensory neurons: significance for pain therapy. *J Neurosci* 23, 7227-36.
- Patel, K.N., Dong, X., 2010. An itch to be scratched. *Neuron* 68, 334-9.
- Patestas, M., Gartner, L.P., 2009. *A Textbook of Neuroanatomy*. John Wiley & Sons.
- Pattle, R.E., Weddell, G., 1948. Observations on electrical stimulation of pain fibres in an exposed human sensory nerve. *J Neurophysiol* 11, 93-8.
- Patwardhan, A.M., Scotland, P.E., Akopian, A.N., Hargreaves, K.M., 2009. Activation of TRPV1 in the spinal cord by oxidized linoleic acid metabolites contributes to inflammatory hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 18820-4.
- Pavlov, I.P. 1927. *Conditioned reflexes. An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Translated by G. V. Anrep, Oxford University Press, Toronto, 430p.
- Penfield, W., G., Boldrey, E. 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man studied by electrical stimulation. *Brain* 60:389-443.
- Perl, E.R., 1968. Myelinated afferent fibres innervating the primate skin and their response to noxious stimuli. *J Physiol* 197, 593-615.
- Pert, C.B., Kuhar, M.J., Snyder, S.H., 1976. Opiate receptor: autoradiographic localization in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 73, 3729-33.
- Pertovaara, A., Kempainen, P., Johansson, G., Karonen, S.L., 1982. Ischemic pain nonsegmentally produces a predominant reduction of pain and thermal sensitivity in man: a selective role for endogenous opioids. *Brain Res* 251, 83-92.
- Petrovic, P., Petersson, K.M., Hansson, P., Ingvar, M., 2004. Brainstem involvement in the initial response to pain. *Neuroimage* 22, 995-1005.
- Petrus, M., Peier, A.M., Bandell, M., Hwang, S.W., Huynh, T., Olney, N., Jegla, T., Patapoutian, A., 2007. A role of TRPA1 in mechanical hyperalgesia is revealed by pharmacological inhibition. *Mol Pain* 3, 40.
- Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L., 2000. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 30, 263-88.
- Picard, N., Strick, P.L., 2001. Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol* 11, 663-72.
- Piche, M., Arsenault, M., Rainville, P., 2009. Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *J Neurosci* 29, 14236-46.
- Plaghki, L., Bragard, D., Le Bars, D., Willer, J.C., Godfraind, J.M., 1998. Facilitation of a nociceptive flexion reflex in man by nonnoxious radiant heat produced by a laser. *J Neurophysiol* 79, 2557-67.

- Planells-Cases, R., Valente, P., Ferrer-Montiel, A., Qin, F., Szallasi, A., 2011. Complex regulation of TRPV1 and related thermo-TRPs: implications for therapeutic intervention. *Adv Exp Med Biol* 704, 491-515.
- Pleger, B., Ragert, P., Schwenkreis, P., Forster, A.F., Wilimzig, C., Dinse, H., Nicolas, V., Maier, C., Tegenthoff, M., 2006. Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome. *Neuroimage* 32, 503-10.
- Pleger, B., Tegenthoff, M., Ragert, P., Forster, A.F., Dinse, H.R., Schwenkreis, P., Nicolas, V., Maier, C., 2005. Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol* 57, 425-9.
- Ploghaus, A., Becerra, L., Borras, C., Borsook, D., 2003. Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends Cogn Sci* 7, 197-200.
- Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J.S., Clare, S., Menon, R.S., Matthews, P.M., Rawlins, J.N., 1999. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 284, 1979-81.
- Ploner, M., Freund, H.J., Schnitzler, A., 1999a. Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain* 81, 211-4.
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Pollok, B., Schnitzler, A., 2006a. Pain suppresses spontaneous brain rhythms. *Cereb Cortex* 16, 537-40.
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Schnitzler, A., 2002. Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 12444-8.
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Schnitzler, A., 2006b. Pain processing is faster than tactile processing in the human brain. *J Neurosci* 26, 10879-82.
- Ploner, M., Lee, M.C., Wiech, K., Bingel, U., Tracey, I., 2011. Flexible cerebral connectivity patterns subserve contextual modulations of pain. *Cereb Cortex* 21, 719-26.
- Ploner, M., Pollok, B., Schnitzler, A., 2004. Pain facilitates tactile processing in human somatosensory cortices. *Journal of Neurophysiology* 92, 1825-9.
- Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H.J., Schnitzler, A., 1999b. Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol* 81, 3100-4.
- Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H.J., Schnitzler, A., 2000. Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *Journal of Neurophysiology* 83, 1770-6.
- Ploner, M., Schoffelen, J.M., Schnitzler, A., Gross, J., 2009. Functional integration within the human pain system as revealed by Granger causality. *Hum Brain Mapp* 30, 4025-32.
- Polacek, H., Kozak, J., Vrba, I., Vrana, J., Stancak, A., 2007. Effects of spinal cord stimulation on the cortical somatosensory evoked potentials in failed back surgery syndrome patients. *Clin Neurophysiol* 118, 1291-302.
- Poreisz, C., Antal, A., Boros, K., Brepohl, N., Csifcsak, G., Paulus, W., 2008a. Attenuation of N2 amplitude of laser-evoked potentials by theta burst stimulation of primary somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 185, 611-21.
- Poreisz, C., Csifcsak, G., Antal, A., Levold, M., Hillers, F., Paulus, W., 2008b. Theta burst stimulation of the motor cortex reduces laser-evoked pain perception. *Neuroreport* 19, 193-6.
- Porro, C.A., Baraldi, P., Pagnoni, G., Serafini, M., Facchin, P., Maieron, M., Nichelli, P., 2002. Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci* 22, 3206-14.
- Porro, C.A., Cettolo, V., Francescato, M.P., Baraldi, P., 2003. Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain. *Neuroimage* 19, 1738-47.

- Posner, M.I., Petersen, S.E., 1990. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13, 25-42.
- Premkumar, L.S., 2001. Interaction between vanilloid receptors and purinergic metabotropic receptors: pain perception and beyond. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 6537-9.
- Preuss, T.M., Goldman-Rakic, P.S., 1989. Connections of the ventral granular frontal cortex of macaques with perisylvian premotor and somatosensory areas: anatomical evidence for somatic representation in primate frontal association cortex. *J Comp Neurol* 282, 293-316.
- Price, D.D., 2002. Central neural mechanisms that interrelate sensory and affective dimensions of pain. *Mol Interv* 2, 392-403, 339.
- Price, D.D., Bennett, G.J., Rafii, A., 1989. Psychophysical observations on patients with neuropathic pain relieved by a sympathetic block. *Pain* 36, 273-88.
- Price, D.D., Dubner, R., 1977. Neurons that subserve the sensory-discriminative aspects of pain. *Pain* 3, 307-38.
- Price, D.D., Hu, J.W., Dubner, R., Gracely, R.H., 1977. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 3, 57-68.
- Price, M.P., Lewin, G.R., McIlwrath, S.L., Cheng, C., Xie, J., Heppenstall, P.A., Stucky, C.L., Mannsfeldt, A.G., Brennan, T.J., Drummond, H.A., Qiao, J., Benson, C.J., Tarr, D.E., Hrstka, R.F., Yang, B., Williamson, R.A., Welsh, M.J., 2000. The mammalian sodium channel BNC1 is required for normal touch sensation. *Nature* 407, 1007-11.
- Price, M.P., McIlwrath, S.L., Xie, J., Cheng, C., Qiao, J., Tarr, D.E., Sluka, K.A., Brennan, T.J., Lewin, G.R., Welsh, M.J., 2001. The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. *Neuron* 32, 1071-83.
- Raij, T.T., Vartiainen, N.V., Jousmaki, V., Hari, R., 2003. Effects of interstimulus interval on cortical responses to painful laser stimulation. *J Clin Neurophysiol* 20, 73-9.
- Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B., Bushnell, M.C., 1997. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277, 968-71.
- Randic, M., Jiang, M.C., Cerne, R., 1993. Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 13, 5228-41.
- Rash, B.G., Richards, L.J., 2001. A role for cingulate pioneering axons in the development of the corpus callosum. *J Comp Neurol* 434, 147-57.
- Rasche, D., Rinaldi, P.C., Young, R.F., Tronnier, V.M., 2006a. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus* 21, E8.
- Rasche, D., Ruppolt, M., Stippich, C., Unterberg, A., Tronnier, V.M., 2006b. Motor cortex stimulation for long-term relief of chronic neuropathic pain: a 10 year experience. *Pain* 121, 43-52.
- Rasche, D., Siebert, S., Stippich, C., Kress, B., Nennig, E., K., S., Tronnier, V.M., 2005. Epidurale Rückenmarkstimulation bei Postnukleotomiesyndrom. Pilotstudie zu Therapieevaluation mit der funktionellen Magnetresonanztomographie. *Schmerz* 19, 497-500.
- Rees, H., Roberts, M.H., 1993. The anterior pretectal nucleus: a proposed role in sensory processing. *Pain* 53, 121-35.
- Rees H, Roberts MH. Antinociceptive effects of dorsal column stimulation in the rat: involvement of the anterior pretectal nucleus. *J Physiol* 1989;417:375-88.
- Regan, M.P., Regan, D., 1989. Objective investigation of visual function using a nondestructive zoom-FFT technique for evoked potential analysis. *Can J Neurol Sci* 16, 168-79.
- Reinert, A., Treede, R., Bromm, B., 2000. The pain inhibiting pain effect: an electrophysiological study in humans. *Brain Res* 862, 103-10.

- Reyes, V., Henry, G.C., Baird, H., Wycis, H.T., Spiegel, E.A., 1951. Localization of centripetal pathways of the human brain by recording of evoked potentials. *Trans Am Neurol Assoc* 56, 246-8.
- Reynolds, D.V., 1969. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 164, 444-5.
- Richardson, D.E., Akil, H., 1977a. Long term results of periventricular gray self-stimulation. *Neurosurgery* 1, 199-202.
- Richardson, D.E., Akil, H., 1977b. Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1: Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. *J Neurosurg* 47, 178-83.
- Richardson, D.E., Akil, H., 1977c. Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 2: Chronic self-administration in the periventricular gray matter. *J Neurosurg* 47, 184-94.
- Richter, M., Eck, J., Straube, T., Miltner, W.H., Weiss, T., 2010. Do words hurt? Brain activation during the processing of pain-related words. *Pain* 148, 198-205.
- Rim, J., Oprian, D.D., 1995. Constitutive activation of opsin: interaction of mutants with rhodopsin kinase and arrestin. *Biochemistry* 34, 11938-45.
- Rinaldi, P.C., Young, R.F., Albe-Fessard, D., Chodakiewitz, J., 1991. Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *J Neurosurg* 74, 415-21.
- Ristic, D., Spangenberg, P., Ellrich, J., 2008. Analgesic and antinociceptive effects of peripheral nerve neurostimulation in an advanced human experimental model. *Eur J Pain* 12, 480-90.
- Roberts, A.H., 1970. Neurological complications of systemic diseases. I. *Br Med J* 1, 33-5.
- Robinson, C.J., Burton, H., 1980a. A high-resolution interval timer and buffered storage system for neurophysiological experiments. *Med Biol Eng Comput* 18, 731-40.
- Robinson, C.J., Burton, H., 1980b. Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retroinsula, postauditory and granular insula of *M. fascicularis*. *J Comp Neurol* 192, 69-92.
- Robinson, C.J., Burton, H., 1980c. Somatic submodality distribution within the second somatosensory (SII), 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of *M. fascicularis*. *J Comp Neurol* 192, 93-108.
- Roland, P.E., 1987. Somatosensory detection in patients with circumscribed lesions of the brain. *Exp Brain Res* 66, 303-17.
- Roland, P.E., Zilles, K., 1996. Functions and structures of the motor cortices in humans. *Curr Opin Neurobiol* 6, 773-81.
- Rolls, E.T., O'Doherty, J., Kringelbach, M.L., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F., 2003. Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb Cortex* 13, 308-17.
- Rommel, O., Gehling, M., Dertwinkel, R., Witscher, K., Zenz, M., Malin, J.P., Janig, W., 1999. Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 80, 95-101.
- Rommel, O., Malin, J.P., Zenz, M., Janig, W., 2001. Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain* 93, 279-93.
- Roosink, M., Renzenbrink, G.J., Buitenweg, J.R., van Dongen, R.T., Geurts, A.C., Ijzerman, M.J., 2011. Somatosensory symptoms and signs and conditioned pain modulation in chronic post-stroke shoulder pain. *J Pain* 12, 476-85.

- Ross, S.E., Mardinly, A.R., McCord, A.E., Zurawski, J., Cohen, S., Jung, C., Hu, L., Mok, S.I., Shah, A., Savner, E.M., Tolia, C., Corfas, R., Chen, S., Inquimbert, P., Xu, Y., McInnes, R.R., Rice, F.L., Corfas, G., Ma, Q., Woolf, C.J., Greenberg, M.E., 2010. Loss of inhibitory interneurons in the dorsal spinal cord and elevated itch in *Bhlhb5* mutant mice. *Neuron* 65, 886-98.
- Rossi, A., Mazzocchio, R., Parlanti, S., 1991. Cortical projection of putative group Ib afferent fibres from the human forearm. *Brain Res*, 547:62-8.
- Rossi, A., Decchi, B., Groccia, V., Della Volpe, R., Spidalieri, R., 1998. Interactions between nociceptive and non-nociceptive afferent projections to cerebral cortex in humans. *Neuroscience Letters* 248, 155-8.
- Rossi, S., della Volpe, R., Ginanneschi, F., Ulivelli, M., Bartalini, S., Spidalieri, R., Rossi, A., 2003. Early somatosensory processing during tonic muscle pain in humans: relation to loss of proprioception and motor 'defensive' strategies. *Clinical Neurophysiology* 114, 1351-8.
- Rundshagen, I., Kochs, E., Schulte am Esch, J., 1995. Surgical stimulation increases median nerve somatosensory evoked responses during isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth* 75, 598-602.
- Saade NE, Atweh SF, Privat A, Jabbur SJ. Inhibitory effects from various types of dorsal column and raphe magnus stimulations on nociceptive withdrawal flexion reflexes. *Brain Res* 1999;846:72-86.
- Sakata, S., Shima, F., Kato, M., Fukui, M., 1988. Effects of thalamic parafascicular stimulation on the periaqueductal gray and adjacent reticular formation neurons. A possible contribution to pain control mechanisms. *Brain Res* 451, 85-96.
- Sakata, S., Shima, F., Kato, M., Fukui, M., 1989. Dissociated mesencephalic responses to medial and ventral thalamic nuclei stimulation in rats. Relationship to analgesic mechanisms. *J Neurosurg* 70, 446-53.
- Salomons, T.V., Johnstone, T., Backonja, M.M., Shackman, A.J., Davidson, R.J., 2007. Individual differences in the effects of perceived controllability on pain perception: critical role of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 19, 993-1003.
- Sambo, C.F., Forster, B., 2011. Sustained spatial attention in touch: modality-specific and multimodal mechanisms. *ScientificWorldJournal* 11, 199-213.
- Sandkuhler, J., 2009. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev* 89, 707-58.
- Sandkuhler, J., Fu, Q.G., Zimmermann, M., 1987. Spinal pathways mediating tonic or stimulation-produced descending inhibition from the periaqueductal gray or nucleus raphe magnus are separate in the cat. *J Neurophysiol* 58, 327-41.
- Sandkuhler, J., Chen, J.G., Cheng, G., Randic, M., 1997. Low-frequency stimulation of afferent A δ -fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J Neurosci* 17, 6483-91.
- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., Willer, J.C., 2005. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol* 77, 353-95.
- Sawamoto, N., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Kanda, M., Fukuyama, H., Konishi, J., Shibasaki, H., 2000. Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience* 20, 7438-45.
- Sawamura, H., Orban, G.A., Vogels, R., 2006. Selectivity of neuronal adaptation does not match response selectivity: a single-cell study of the fMRI adaptation paradigm. *Neuron* 49, 307-18.
- Scripture, E.W., 1892. An Instrument for Mapping Hot and Cold Spots on the Skin. *Science* 19, 258.

- Seagroves, L.C., Suzuki, R., Dickenson, A.H., 2004. Electrophysiological characterisations of rat lamina I dorsal horn neurones and the involvement of excitatory amino acid receptors. *Pain* 108, 76-87.
- Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L., Greicius, M.D., 2007. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 27, 2349-56.
- Seltzer, S.F., Seltzer, J.L., 1986. Tactual sensitivity of chronic pain patients to non-painful stimuli. *Pain* 27, 291-5.
- Seltzer, S.F., Yarczower, M., Woo, R., Seltzer, J.L., 1992. Laterality and modality-specific effects of chronic pain. *Percept Psychophys* 51, 500-3.
- Senior, K., 2010. Pain: Endogenous capsaicin-like compounds and hyperalgesia. *Nat Rev Neurol* 6, 3-3.
- Serino, A., Canzoneri, E., Avenanti, A., 2011. Fronto-parietal areas necessary for a multisensory representation of peripersonal space in humans: an rTMS study. *J Cogn Neurosci* 23, 2956-67.
- Shamma, S.A., 1985. Speech processing in the auditory system. II: Lateral inhibition and the central processing of speech evoked activity in the auditory nerve. *J Acoust Soc Am* 78, 1622-32.
- Shapiro, A.K., 1964. Etiological Factors in Placebo Effect. *Jama* 187, 712-4.
- Shealy, C.N., Mortimer, J.T., Reswick, J.B., 1967. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 46, 489-91.
- Shelton, L., Becerra, L., Borsook, D., 2012a. Unmasking the mysteries of the habenula in pain and analgesia. *Prog Neurobiol* 96, 208-19.
- Shelton, L., Pendse, G., Maleki, N., Moulton, E.A., Lebel, A., Becerra, L., Borsook, D., 2012b. Mapping pain activation and connectivity of the human habenula. *J Neurophysiol* 107, 2633-48.
- Sherrington, C., 1906. *The integrative action of the nervous system*. Charles Scribner's Sons, New York, 411s.
- Shulman, R., Turnbull, I.M., Dieward, P., 1982. Psychiatric aspects of thalamic stimulation for neuropathic pain. *Pain* 13, 127-35.
- Shyu, B.C., Vogt, B.A., 2009. Short-term synaptic plasticity in the nociceptive thalamic-anterior cingulate pathway. *Mol Pain* 5, 51.
- Schaefer, M., Muhlnickel, W., Grusser, S.M., Flor, H., 2002. Reproducibility and stability of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topogr* 14, 179-89.
- Scherg, M., 1992. Functional imaging and localization of electromagnetic brain activity. *Brain Topography* 5, 103-11.
- Scherg, M., Berg, P., 1996. New concepts of brain source imaging and localization. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology - Supplement* 46, 127-37.
- Scherg, M., Buchner, H., 1993. Somatosensory evoked potentials and magnetic fields: separation of multiple source activities. *Physiol Meas* 14 Suppl 4A, A35-9.
- Scherg, M., von Cramon, D., 1985a. A new interpretation of the generators of BAEP waves I-V: results of a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62, 290-9.
- Scherg, M., Von Cramon, D., 1985b. Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62, 32-44.
- Scherg, M., Von Cramon, D., 1986. Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 65, 344-60.

- Scherrer, G., Imamachi, N., Cao, Y.Q., Contet, C., Mennicken, F., O'Donnell, D., Kieffer, B.L., Basbaum, A.I., 2009. Dissociation of the opioid receptor mechanisms that control mechanical and heat pain. *Cell* 137, 1148-59.
- Scherrer, J., Marty, R., Contamin, F., 1957. Electric cortical responses to afferent somesthetic stimulations during ischemic blockade of nerves. *Acta Physiol Pharmacol Neerl* 6, 460-8.
- Schlereth, T., Baumgartner, U., Magerl, W., Stoeter, P., Treede, R.D., 2003. Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyylvian cortex. *Neuroimage* 20, 441-54.
- Schouenborg, J., Dickenson, A., 1985. Effects of a distant noxious stimulation on A and C fibre-evoked flexion reflexes and neuronal activity in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 328, 23-32.
- Schwartzman, R.J., Kerrigan, J., 1990. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 40, 57-61.
- Schweiger, A., Parducci, A., 1981. Nocebo: the psychologic induction of pain. *Pavlov J Biol Sci* 16, 140-3.
- Simoës, C., Alary, F., Forss, N., Hari, R., 2002. Left-hemisphere-dominant SII activation after bilateral median nerve stimulation. *Neuroimage* 15, 686-90.
- Simpson, D.A., Headley, P.M., Lumb, B.M., 2008. Selective inhibition from the anterior hypothalamus of C- versus A-fibre mediated spinal nociception. *Pain* 136, 305-12.
- Sinclair, R.J., Kuo, J.J., Burton, H., 2000. Effects on discrimination performance of selective attention to tactile features. *Somatosens Mot Res* 17, 145-57.
- Skinner, J.E., Yingling, C.D., 1976. Regulation of slow potential shifts in nucleus reticularis thalami by the mesencephalic reticular formation and the frontal granular cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 40, 288-96.
- Sneddon, L.U., 2004. Evolution of nociception in vertebrates: comparative analysis of lower vertebrates. *Brain Res Brain Res Rev* 46, 123-30.
- Snider, R.M., Constantine, J.W., Lowe, J.A., 3rd, Longo, K.P., Lebel, W.S., Woody, H.A., Drozda, S.E., Desai, M.C., Vinick, F.J., Spencer, R.W., et al., 1991. A potent nonpeptide antagonist of the substance P (NK1) receptor. *Science* 251, 435-7.
- Snider, W.D., McMahon, S.B., 1998. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron* 20, 629-32.
- Sohlberg, M.M., Mateer, C.A., 1987. Effectiveness of an attention-training program. *J Clin Exp Neuropsychol* 9, 117-30.
- Song, G.H., Venkatraman, V., Ho, K.Y., Chee, M.W., Yeoh, K.G., Wilder-Smith, C.H., 2006. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. *Pain* 126, 79-90.
- Song, Y., Li, H.M., Xie, R.G., Yue, Z.F., Song, X.J., Hu, S.J., Xing, J.L., 2012. Evoked bursting in injured Abeta dorsal root ganglion neurons: A mechanism underlying tactile allodynia. *Pain* 153, 657-65.
- Soros, P., Marmurek, J., Tam, F., Baker, N., Staines, W.R., Graham, S.J., 2007. Functional MRI of working memory and selective attention in vibrotactile frequency discrimination. *BMC Neurosci* 8, 48.
- Spicarova, D., Palecek, J., 2009. The role of the TRPV1 endogenous agonist N-Oleoyldopamine in modulation of nociceptive signaling at the spinal cord level. *J Neurophysiol* 102, 234-43.

- Staines, W.R., Graham, S.J., Black, S.E., McIlroy, W.E., 2002. Task-relevant modulation of contralateral and ipsilateral primary somatosensory cortex and the role of a prefrontal-cortical sensory gating system. *Neuroimage* 15, 190-9.
- Stammler, T., De Col, R., Seifert, F., Mailhofner, C., 2008. Functional imaging of sensory decline and gain induced by differential noxious stimulation. *Neuroimage* 42, 1151-63.
- Stancak, A., Jr., Lucking, C.H., Kristeva-Feige, R., 2000. Lateralization of movement-related potentials and the size of corpus callosum. *Neuroreport* 11, 329-32.
- Stancak, A., Hoechstetter, K., Tintera, J., Vrana, J., Rachmanova, R., Kralik, J., Scherg, M., 2002a. Source activity in the human secondary somatosensory cortex depends on the size of corpus callosum. *Brain Research* 936, 47-57.
- Stancak, A., Lucking, C.H., Kristeva-Feige, R., 2002b. The size of corpus callosum and functional connectivities of cortical regions in finger and shoulder movements. *Brain Res Cogn Brain Res* 13, 61-74.
- Stancak, A., Cohen, E.R., Seidler, R.D., Duong, T.Q., Kim, S.G., 2003a. The size of corpus callosum correlates with functional activation of medial motor cortical areas in bimanual and unimanual movements. *Cereb Cortex* 13, 475-85.
- Stancak, A., Svoboda, J., Rachmanova, R., Vrana, J., Kralik, J., Tintera, J., 2003b. Desynchronization of cortical rhythms following cutaneous stimulation: effects of stimulus repetition and intensity, and of the size of corpus callosum. *Clin Neurophysiol* 114, 1936-47.
- Stancak, A., Polacek, H., Vrana, J., Rachmanova, R., Hoechstetter, K., Tintra, J., Scherg, M., 2005. EEG source analysis and fMRI reveal two electrical sources in the fronto-parietal operculum during subepidermal finger stimulation. *Neuroimage* 25, 8-20.
- Stancak, A., Kozak, J., Vrba, I., Tintera, J., Vrana, J., Polacek, H., Stancak, M., 2008. Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *Eur J Pain* 12, 137-48.
- Stancak, A., Ward, H., Fallon, N. 2012. Modulation of pain by emotional sounds: a laser evoked potential study. Submitted.
- Starr, C.J., Sawaki, L., Wittenberg, G.F., Burdette, J.H., Oshiro, Y., Quevedo, A.S., Coghill, R.C., 2009. Roles of the insular cortex in the modulation of pain: insights from brain lesions. *J Neurosci* 29, 2684-94.
- Staud, R., Craggs, J.G., Robinson, M.E., Perlstein, W.M., Price, D.D., 2007. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 129, 130-42.
- Steen, K.H., Steen, A.E., Reeh, P.W., 1995. A dominant role of acid pH in inflammatory excitation and sensitization of nociceptors in rat skin, in vitro.
- Steenland, H.W., Li, X.Y., Zhuo, M., 2012. Predicting aversive events and terminating fear in the mouse anterior cingulate cortex during trace fear conditioning. *J Neurosci* 32, 1082-95.
- Stephani, C., Fernandez-Baca Vaca, G., Maciunas, R., Koubeissi, M., Luders, H.O., 2011. Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Struct Funct* 216, 137-49.
- Stevens, J.C., Green, B.G., Krimsley, A.S., 1977. Punctate pressure sensitivity: effects of skin temperature. *Sens Processes* 1, 238-43.
- Stilla, R., Deshpande, G., LaConte, S., Hu, X., Sathian, K., 2007. Posteromedial parietal cortical activity and inputs predict tactile spatial acuity. *J Neurosci* 27, 11091-102.
- Stiller, C.O., Cui, J.G., O'Connor, W.T., Brodin, E., Meyerson, B.A., Linderth, B., 1996. Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* 39, 367-74; discussion 374-5.
- Stohler, C.S., Kowalski, C.J., Lund, J.P., 2001. Muscle pain inhibits cutaneous touch perception. *Pain* 92, 327-33.

- Stoodley, C.J., Schmahmann, J.D., 2009. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 44, 489-501.
- Stroman, P.W., Coe, B.C., Munoz, D.P., 2011. Influence of attention focus on neural activity in the human spinal cord during thermal sensory stimulation. *Magn Reson Imaging* 29, 9-18.
- Stuart, D.G., Ott, L.H., Cheshire, F.C., 1962. Thermal electrodes based on "Peltier effect". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 14, 132-5.
- Svensson, P., Graven-Nielsen, T., Arendt-Nielsen, L., 1998. Mechanical hyperesthesia of human facial skin induced by tonic painful stimulation of jaw muscles. *Pain* 74, 93-100.
- Swadlow, H.A., 2002. Thalamocortical control of feed-forward inhibition in awake somatosensory 'barrel' cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357, 1717-27.
- Szallasi, A., Blumberg, P.M., 1996. Vanilloid receptors: new insights enhance potential as a therapeutic target. *Pain* 68, 195-208.
- Szolcsanyi, J., Jancso-Gabor, A., 1975. Sensory effects of capsaicin congeners I. Relationship between chemical structure and pain-producing potency of pungent agents. *Arzneimittelforschung* 25, 1877-81.
- Szolcsányi, J., 1984. Capsaicin-sensitive chemoceptive neural system with dual sensory-efferent function. In *Antidromic Vasodilatation and Neurogenic Inflammation* (eds Chahl L. A., Szolcsányi J. and Lembeck F.), pp. 27-52. Akadémiai Kiadó, Budapest.
- Talbot, J.D., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., 1989. Effects of diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) on the sensory-discriminative dimension of pain perception. *Pain* 36, 231-8.
- Tandrup, T., 1995. Are the neurons in the dorsal root ganglion pseudounipolar? A comparison of the number of neurons and number of myelinated and unmyelinated fibres in the dorsal root. *J Comp Neurol* 357, 341-7.
- Tanji, J., Shima, K., 1994. Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature* 371, 413-6.
- Tasker, R.R., 1982. Identification of pain processing systems by electrical stimulation of the brain. *Hum Neurobiol* 1, 261-72.
- Taskin, B., Jungehulsing, G.J., Ruben, J., Brunecker, P., Krause, T., Blankenburg, F., Villringer, A., 2006. Preserved responsiveness of secondary somatosensory cortex in patients with thalamic stroke. *Cereb Cortex* 16, 1431-9.
- Taylor, H.G., Heilman, K.M., 1980. Left-hemisphere motor dominance in righthanders. *Cortex* 16, 587-603.
- Taylor, J.G., Fragopanagos, N.F., 2005. The interaction of attention and emotion. *Neural Netw* 18, 353-69.
- Terada, M., Kuzumaki, N., Hareyama, N., Imai, S., Niikura, K., Narita, M., Yamazaki, M., Suzuki, T., Narita, M., 2008. Suppression of enriched environment-induced neurogenesis in a rodent model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 440, 314-8.
- Teutsch, S., Herken, W., Bingel, U., Schoell, E., May, A., 2008. Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. *Neuroimage* 42, 845-9.
- Theuvenet, P.J., Dunajski, Z., Peters, M.J., van Ree, J.M., 1999. Responses to median and tibial nerve stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Brain Topogr* 11, 305-13.
- Theuvenet, P.J., van Dijk, B.W., Peters, M.J., van Ree, J.M., Lopes da Silva, F.L., Chen, A.C., 2005. Whole-head MEG analysis of cortical spatial organization from unilateral stimulation of median nerve in both hands: no complete hemispheric homology. *Neuroimage* 28, 314-25.

- Thimineur, M., Sood, P., Kravitz, E., Gudin, J., Kitaj, M., 1998. Central nervous system abnormalities in complex regional pain syndrome (CRPS): clinical and quantitative evidence of medullary dysfunction. *Clin J Pain* 14, 256-67.
- Tiede, J.M., Ghazi, S.M., Lamer, T.J., Obay, J.B., 2006. The use of spinal cord stimulation in refractory abdominal visceral pain: case reports and literature review. *Pain Pract* 6, 197-202.
- Tinazzi, M., Zanette, G., Fiaschi, A., Mauguiere, F., 1996. Effect of stimulus rate on the cortical posterior tibial nerve SEPs: a topographic study. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 100, 210-9.
- Tinazzi, M., Zanette, G., La Porta, F., Polo, A., Volpato, D., Fiaschi, A., Mauguiere, F., 1997. Selective gating of lower limb cortical somatosensory evoked potentials (SEPs) during passive and active foot movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 104, 312-21.
- Tommerdahl, M., Delemos, K.A., Favorov, O.V., Metz, C.B., Vierck, C.J., Jr., Whitsel, B.L., 1998. Response of anterior parietal cortex to different modes of same-site skin stimulation. *Journal of Neurophysiology* 80, 3272-83.
- Tommerdahl, M., Delemos, K.A., Vierck, C.J., Jr., Favorov, O.V., Whitsel, B.L., 1996a. Anterior parietal cortical response to tactile and skin-heating stimuli applied to the same skin site. *Journal of Neurophysiology* 75, 2662-70.
- Tommerdahl, M., Whitsel, B.L., Vierck, C.J., Jr., Favorov, O., Juliano, S., Cooper, B., Metz, C., Nakhle, B., 1996b. Effects of spinal dorsal column transection on the response of monkey anterior parietal cortex to repetitive skin stimulation. *Cerebral Cortex* 6, 131-55.
- Torebjork, H.E., Hallin, R.G., 1974. Responses in human A and C fibres to repeated electrical intradermal stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37, 653-64.
- Torebjork, H.E., Ochoa, J.L., 1980. Specific sensations evoked by activity in single identified sensory units in man. *Acta Physiol Scand* 110, 445-7.
- Torquati, K., Pizzella, V., Della Penna, S., Franciotti, R., Babiloni, C., Romani, G.L., Rossini, P.M., 2003. "Gating" effects of simultaneous peripheral electrical stimulations on human secondary somatosensory cortex: a whole-head MEG study. *Neuroimage* 20, 1704-13.
- Toyama, P.M., Nishizawa, M., 1972. The physiological basis of acupuncture therapy. *J Natl Med Assoc* 64, 397-402.
- Tracey, I., 2010. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med* 16, 1277-83.
- Tracey, I., Bushnell, M.C., 2009. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain* 10, 1113-20.
- Tracey, I., Mantyh, P.W., 2007. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55, 377-91.
- Tracey, I., Ploghaus, A., Gati, J.S., Clare, S., Smith, S., Menon, R.S., Matthews, P.M., 2002. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 22, 2748-52.
- Tran, T.D., Hoshiyama, M., Inui, K., Kakigi, R., 2003. Electrical-induced pain diminishes somatosensory evoked magnetic cortical fields. *Clinical Neurophysiology* 114, 1704-14.
- Tran, T.D., Matre, D., Casey, K.L., 2008. An inhibitory interaction of human cortical responses to stimuli preferentially exciting A-delta or C fibers. *Neuroscience* 152, 798-808.
- Treede, R.D., 1995. Peripheral acute pain mechanisms. *Ann Med* 27, 213-6.

- Treede, R.D., Apkarian, A.V., Bromm, B., Greenspan, J.D., Lenz, F.A., 2000. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 87, 113-9.
- Treede, R.D., Kenshalo, D.R., Gracely, R.H., Jones, A.K., 1999. The cortical representation of pain. *Pain* 79, 105-11.
- Treede, R.D., Kief, S., Holzer, T., Bromm, B., 1988. Late somatosensory evoked cerebral potentials in response to cutaneous heat stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70, 429-41.
- Treede, R.D., Meyer, R.A., Campbell, J.N., 1998. Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: heat-response properties. *J Neurophysiol* 80, 1082-93.
- Treede, R.D., Meyer, R.A., Raja, S.N., Campbell, J.N., 1992. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 38, 397-421.
- Treede, R.D., Meyer, R.A., Raja, S.N., Campbell, J.N., 1995. Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol* 483 (3), 747-58.
- Trescot, A.M., 2003. Cryoanalgesia in interventional pain management. *Pain Physician* 6, 345-60.
- Truini, A., Galeotti, F., Cruccu, G., Garcia-Larrea, L., 2007. Inhibition of cortical responses to A-delta inputs by a preceding C-related response: testing the "first come, first served" hypothesis of cortical laser evoked potentials. *Pain* 131, 341-7.
- Truini, A., Vergari, M., Biasiotta, A., La Cesa, S., Gabriele, M., Di Stefano, G., Cambieri, C., Cruccu, G., Inghilleri, M., Priori, A., 2011. Transcutaneous spinal direct current stimulation inhibits nociceptive spinal pathway conduction and increases pain tolerance in humans. *Eur J Pain*.
- Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Koyama, S., 1991. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 52, 137-9.
- Tu, C.H., Niddam, D.M., Chao, H.T., Chen, L.F., Chen, Y.S., Wu, Y.T., Yeh, T.C., Lirng, J.F., Hsieh, J.C., 2010. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain* 150, 462-8.
- Tuchman, M., Barrett, J.A., Donevan, S., Hedberg, T.G., Taylor, C.P., 2010. Central sensitization and Ca(V) α 1G ligands in chronic pain syndromes: pathologic processes and pharmacologic effect. *J Pain* 11, 1241-9.
- Turnbull, I.M., Shulman, R., Woodhurst, W.B., 1980. Thalamic stimulation for neuropathic pain. *J Neurosurg* 52, 486-93.
- Ulrich, R., 1967. Unconditioned and conditioned aggression and its relation to pain. *Act Nerv Super (Praha)* 9, 80-92.
- Valeriani, M., Fraioli, L., Rangi, F., Giaquinto, S., 2001. Dipolar source modeling of the P300 event-related potential after somatosensory stimulation. *Muscle Nerve* 24, 1677-86.
- Valeriani, M., Le Pera, D., Niddam, D., Arendt-Nielsen, L., Chen, A.C., 2000a. Dipolar source modeling of somatosensory evoked potentials to painful and nonpainful median nerve stimulation. *Muscle Nerve* 23, 1194-203.
- Valeriani, M., Restuccia, D., Di Lazzaro, V., Barba, C., Le Pera, D., Tonali, P., 1997. Dipolar generators of the early scalp somatosensory evoked potentials to tibial nerve stimulation in human subjects. *Neuroscience Letters* 238, 49-52.
- Valeriani, M., Restuccia, D., Di Lazzaro, V., Le Pera, D., Barba, C., Tonali, P., Mauguiere, F., 1998. Dipolar sources of the early scalp somatosensory evoked potentials to upper limb stimulation. Effect of increasing stimulus rates. *Exp Brain Res* 120, 306-15.

- Valeriani, M., Restuccia, D., Le Pera, D., Barba, C., Tonali, P., 2000b. Scalp distribution of the earliest cortical somatosensory evoked potential to tibial nerve stimulation: proposal of a new recording montage. *Clin Neurophysiol* 111, 1469-77.
- Van Damme, S., Crombez, G., Eccleston, C., 2004. The anticipation of pain modulates spatial attention: evidence for pain-specificity in high-pain catastrophizers. *Pain* 111, 392-9.
- Van der Lubbe, R.H., Buitenweg, J.R., Boschker, M., Gerdes, B., Jongsma, M.L., 2012. The influence of transient spatial attention on the processing of intracutaneous electrical stimuli examined with ERPs. *Clin Neurophysiol* 123, 947-59.
- Vanrumste, B., Van Hoey, G., Van de Walle, R., D'Have, M.R., Lemahieu, I.A., Boon, P.A., 2002. Comparison of performance of spherical and realistic head models in dipole localization from noisy EEG. *Med Eng Phys* 24, 403-18.
- Vartiainen, N., Kirveskari, E., Kallio-Laine, K., Kalso, E., Forss, N., 2009. Cortical reorganization in primary somatosensory cortex in patients with unilateral chronic pain. *J Pain* 10, 854-9.
- Vartiainen, N.V., Kirveskari, E., Forss, N., 2008. Central processing of tactile and nociceptive stimuli in complex regional pain syndrome. *Clin Neurophysiol* 119, 2380-8.
- Velasco, M., Lindsley, D.B., 1965. Role of orbital cortex in regulation of thalamocortical electrical activity. *Science* 149, 1375-7.
- Veldhuijzen, D.S., Greenspan, J.D., Kim, J.H., Lenz, F.A., 2010. Altered pain and thermal sensation in subjects with isolated parietal and insular cortical lesions. *Eur J Pain* 14, 535 e1-11.
- Verdon, V., Schwartz, S., Lovblad, K.O., Hauert, C.A., Vuilleumier, P., 2010. Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping. *Brain* 133, 880-94.
- Verrillo, R.T., Bolanowski, S.J., 2003. Effects of temperature on the subjective magnitude of vibration. *Somatosensory & Motor Research* 20, 133-7.
- Verrillo, R.T., Bolanowski, S.J., Jr., 1986. The effects of skin temperature on the psychophysical responses to vibration on glabrous and hairy skin. *J Acoust Soc Am* 80, 528-32.
- Vidyasagar, R., Stancak, A., Parkes, L.M., 2010. A multimodal brain imaging study of repetition suppression in the human visual cortex. *Neuroimage* 49, 1612-21.
- Villanueva, L., Le Bars, D., 1985. The encoding of thermal stimuli applied to the tail of the rat by lowering the excitability of trigeminal convergent neurones. *Brain Res* 330, 245-51.
- Vogt, B.A., 2005. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6, 533-44.
- Vogt, B.A., Berger, G.R., Derbyshire, S.W., 2003. Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *European Journal of Neuroscience* 18, 3134-44.
- Vogt, B.A., Gabriel, M., 1993. *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: a comprehensive handbook*. Birkhäuser.
- Vogt, B.A., Vogt, L., 2003. Cytology of human dorsal midcingulate and supplementary motor cortices. *J Chem Neuroanat* 26, 301-9.
- Vrána, J., 2006. Somatomotorická a somatosenzorická modulace bolesti v obraze fMR a EEG. Dizertační práce 3. LF UK Praha.
- Waberski, T.D., Buchner, H., Perkuhn, M., Gobbele, R., Wagner, M., Kucker, W., Silny, J., 1999. N30 and the effect of explorative finger movements: a model of the contribution of the motor cortex to early somatosensory potentials. *Clin Neurophysiol* 110, 1589-600.
- Waberski, T.D., Gobbele, R., Darvas, F., Schmitz, S., Buchner, H., 2002. Spatiotemporal imaging of electrical activity related to attention to somatosensory stimulation. *Neuroimage* 17, 1347-57.

- Wager, T.D., Atlas, L.Y., Leotti, L.A., Rilling, J.K., 2011. Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neurosci* 31, 439-52.
- Waldmann, R., Champigny, G., Bassilana, F., Heurteaux, C., Lazdunski, M., 1997. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature* 386, 173-7.
- Wall, P.D., Sweet, W.H., 1967. Temporary abolition of pain in man. *Science* 155, 108-9.
- Wang, A.L., Mouraux, A., Liang, M., Iannetti, G.D., 2010. Stimulus novelty, and not neural refractoriness, explains the repetition suppression of laser-evoked potentials. *J Neurophysiol* 104, 2116-24.
- Wang, J.Y., Zhang, H.T., Han, J.S., Chang, J.Y., Woodward, D.J., Luo, F., 2004a. Differential modulation of nociceptive neural responses in medial and lateral pain pathways by peripheral electrical stimulation: a multichannel recording study. *Brain Res* 1014, 197-208.
- Wang, L., Arendt-Nielsen, L., Chen, A.C., 2004b. Scalp field potentials of human pain: spatial effects and temporal relation in finger stimulation. *Brain Topogr* 17, 85-98.
- Wang, X., Merzenich, M.M., Sameshima, K., Jenkins, W.M., 1995. Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 378, 71-5.
- Wasner, G., Schattschneider, J., Binder, A., Baron, R., 2004. Topical menthol--a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain* 127, 1159-71.
- Watanabe, I., Svensson, P., Arendt-Nielsen, L., 1999. Influence of segmental and extra-segmental conditioning, stimuli on cortical potentials evoked by painful electrical stimulation. *Somatosens Mot Res* 16, 243-50.
- Watkins, L.R., Milligan, E.D., Maier, S.F., 2003. Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol* 521, 1-21.
- Watson, A., El-Dereby, W., Iannetti, G.D., Lloyd, D., Tracey, I., Vogt, B.A., Nadeau, V., Jones, A.K., 2009. Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *Pain* 145, 24-30.
- Way, E.L., Loh, H.H., Shen, F., 1968. Morphine tolerance, physical dependence, and synthesis of brain 5-hydroxytryptamine. *Science* 162, 1290-2.
- Weitz, J., 1941. Vibratory sensitivity as a function of skin temperature. *J. Exp. Psychol.* 28, 21-36.
- Whitsel, B.L., Favorov, O.V., Li, Y., Lee, J., Quibrera, P.M., Tommerdahl, M., 2010. Nociceptive afferent activity alters the SI RA neuron response to mechanical skin stimulation. *Cereb Cortex* 20, 2900-15.
- Whitsel, B.L., Favorov, O.V., Li, Y., Quibrera, M., Tommerdahl, M., 2009. Area 3a neuron response to skin nociceptor afferent drive. *Cereb Cortex* 19, 349-66.
- Whitsel, B.L., Petrucelli, L.M., Werner, G., 1969. Symmetry and connectivity in the map of the body surface in somatosensory area II of primates. *J Neurophysiol* 32, 170-83.
- Whittier, J.R., Graham, S.E., Kopeloff, N., 1949. Paresthesia in a rhesus monkey associated with a thalamic lesion, and its alleviation by post-central cortical excision. *J Neuropathol Exp Neurol* 8, 93-9.
- Wiech, K., Lin, C.S., Brodersen, K.H., Bingel, U., Ploner, M., Tracey, I., 2010. Anterior insula integrates information about salience into perceptual decisions about pain. *J Neurosci* 30, 16324-31.
- Wikstrom, H., Huttunen, J., Korvenoja, A., Virtanen, J., Salonen, O., Aronen, H., Ilmoniemi, R.J., 1996. Effects of interstimulus interval on somatosensory evoked magnetic fields (SEFs): a hypothesis concerning SEF generation at the primary sensorimotor cortex. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 100, 479-87.

- Wilder-Smith, O.H., Schreyer, T., Scheffer, G.J., Arendt-Nielsen, L., 2010. Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 24, 119-28.
- Willer, J.C., 1985. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res* 331, 105-14.
- Willer, J.C., De Broucker, T., Le Bars, D., 1989. Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol* 62, 1028-38.
- Willis, W.D., Westlund, K.N., 1997. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 14, 2-31.
- Wilson, L.B., Andrew, D., Craig, A.D., 2002. Activation of spinobulbar lamina I neurons by static muscle contraction. *J Neurophysiol* 87, 1641-5.
- Wilson, V.J., Talbot, W.H., 1963. Integration at an Inhibitory Interneurone: Inhibition of Renshaw Cells. *Nature* 200, 1325-7.
- Witelson, S.F., 1989. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain* 112 (3), 799-835.
- Wong, G.T., Gannon, K.S., Margolskee, R.F., 1996. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature* 381, 796-800.
- Woodbury, C.J., Koerber, H.R., 2003. Widespread projections from myelinated nociceptors throughout the substantia gelatinosa provide novel insights into neonatal hypersensitivity. *J Neurosci* 23, 601-10.
- Woolf, C.J., 2010. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152, S2-15.
- Woolf, C.J., Doubell, T.P., 1994. The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol* 4, 525-34.
- Woolsey, C.N., Erickson, T.C., Gilson, W.E., 1979. Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation. *J Neurosurg* 51, 476-506.
- Xu, X., Shibasaki, H., Shindo, K., 1993. Effects of acupuncture on somatosensory evoked potentials: a review. *J Clin Neurophysiol* 10, 370-7.
- Yakhnitsa, V., Linderoth, B., Meyerson, B.A., 1999. Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 79, 223-33.
- Yaksh, T.L., 1989. Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain* 37, 111-23.
- Yamada, T., Matsubara, M., Shiraishi, G., Yeh, M., Kawasaki, M., 1996. Topographic analyses of somatosensory evoked potentials following stimulation of tibial, sural and lateral femoral cutaneous nerves. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 100, 33-43.
- Yamaguchi, S., 2004. Neural network for novelty processing. *Suppl Clin Neurophysiol* 57, 635-41.
- Yamaguchi, S., Knight, R.T., 1990. Gating of somatosensory input by human prefrontal cortex. *Brain Res* 521, 281-8.
- Yamaguchi, S., Knight, R.T., 1991. P300 generation by novel somatosensory stimuli. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 78, 50-5.
- Yarnitsky, D., 2010. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 23, 611-5.

- Yarnitsky, D., Ochoa, J.L., 1990. Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input. *Brain* 113 (4), 893-902.
- Yarnitsky, D., Simone, D.A., Dotson, R.M., Cline, M.A., Ochoa, J.L., 1992. Single C nociceptor responses and psychophysical parameters of evoked pain: effect of rate of rise of heat stimuli in humans. *J Physiol* 450, 581-92.
- Yeziarski, R.P., Gerhart, K.D., Schrock, B.J., Willis, W.D., 1983. A further examination of effects of cortical stimulation on primate spinothalamic tract cells. *J Neurophysiol* 49, 424-41.
- Yoshida, A., Chen, K., Moritani, M., Yabuta, N.H., Nagase, Y., Takemura, M., Shigenaga, Y., 1997. Organization of the descending projections from the parabrachial nucleus to the trigeminal sensory nuclear complex and spinal dorsal horn in the rat. *J Comp Neurol* 383, 94-111.
- Young, J.P., Herath, P., Eickhoff, S., Choi, J., Grefkes, C., Zilles, K., Roland, P.E., 2004. Somatotopy and attentional modulation of the human parietal and opercular regions. *J Neurosci* 24, 5391-9.
- Young, R.F., Tronnier, V., Rinaldi, P.C., 1992. Chronic stimulation of the Kolliker-Fuse nucleus region for relief of intractable pain in humans. *J Neurosurg* 76, 979-85.
- Zanow, F., Peters, M.J., 1995. Individually shaped volume conductor models of the head in EEG source localisation. *Med Biol Eng Comput* 33, 582-8.
- Zhang, E.T., Ossipov, M.H., Zhang, D.Q., Lai, J., Porreca, F., 2007. Nerve injury-induced tactile allodynia is present in the absence of FOS labeling in retrogradely labeled post-synaptic dorsal column neurons. *Pain* 129, 143-54.
- Zhang, H.Q., Murray, G.M., Turman, A.B., Mackie, P.D., Coleman, G.T., Rowe, M.J., 1996. Parallel processing in cerebral cortex of the marmoset monkey: effect of reversible SI inactivation on tactile responses in SII. *J Neurophysiol* 76, 3633-55.
- Zhang, W., Luo, F., Qi, Y., Wang, Y., Chang, J., Woodward, D.J., Chen, A.C., Han, J., 2003a. Modulation of pain signal processing by electric acupoint stimulation: an electroencephalogram study. *Beijing Da Xue Xue Bao* 35, 236-40.
- Zhang, W.T., Jin, Z., Cui, G.H., Zhang, K.L., Zhang, L., Zeng, Y.W., Luo, F., Chen, A.C., Han, J.S., 2003b. Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low vs. high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res* 982, 168-78.
- Zhang, Z., Francisco, E.M., Holden, J.K., Dennis, R.G., Tommerdahl, M., 2009. The impact of non-noxious heat on tactile information processing. *Brain Res* 1302, 97-105.
- Zhu, Y.F., Henry, J.L., 2012. Excitability of Abeta sensory neurons is altered in an animal model of peripheral neuropathy. *BMC Neurosci* 13, 15.
- Zimmermann, M., 1968. Dorsal root potentials after C-fiber stimulation. *Science* 160, 896-8.
- Zylka, M.J., Rice, F.L., Anderson, D.J., 2005. Topographically distinct epidermal nociceptive circuits revealed by axonal tracers targeted to Mrgprd. *Neuron* 45, 17-25.