

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
3. lékařská fakulta

---

Autoreferát dizertační práce

**Somatomotorická a somatosenzorická modulace bolesti  
v obraze fMR a EEG**

MUDr. Jiří Vrána

---

Postgraduální doktorské studium biomedicíny  
Studijní program: Neurovědy  
Školitel: prof. PhDr. Andrej Stančák, CSc.  
Rok obhajoby: 2006



Dizertační práce byla vypacována v Ústavu normální, patologické a klinické fyziologie 3. lékařské fakulty University Karlovy v Praze v rámci postgraduálního doktorského studia biomedicíny, studijní program Neurovědy.

Předkladatel: MUDr. Jiří Vrána

Školitel: prof. PhDr. Andrej Stančák, CSc.  
Ústav normální, patologické a klinické fyziologie  
3. LF UK  
Ke Karlovu 4  
121 16 Praha 2

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba dizertační práce se koná dne:

Předseda oborové rady oboru Neurovědy:

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

**OBSAH**

OBSAH.....	II
1 ÚVOD.....	1
2 METODICKÉ A TEORETICKÉ ZÁKLADY.....	1
3 CÍLE, PROBLÉMY A HYPOTÉZY.....	2
3.1 Experiment 1 a 2.....	2
3.2 Experiment 3.....	3
4 METODIKA.....	4
4.1 Experiment 1.....	4
4.2 Experiment 2.....	6
4.3 Experiment 3.....	7
5 VÝSLEDKY.....	10
5.1 Experiment 1 – Analýza zdrojů EEG při bolesti provázené stejnostrannou a nestejnostrannou izometrickou svalovou kontrakcí.....	10
5.2 Experiment 2 – fMR při bolesti provázené stejnostrannou a nestejnostrannou izometrickou svalovou kontrakcí.....	13
5.3 Experiment 3 – fMR při současné bolestivé a nebolestivé stimulaci.....	18
6 DISKUZE.....	23
6.1 Experiment 1.....	23
6.2 Experiment 2.....	24
6.3 Experiment 3.....	25
6.4 Závěrečná diskuze.....	26
7 ZÁVĚRY.....	28
8 GRANTOVÁ PODPORA.....	29
9 PUBLIKACE A ČINNOST AUTORA.....	29
9.1 Impaktované publikace.....	29
9.2 Abstrakta.....	29
10 SEZNAM ZKRATEK.....	33
Zkratky experimentálních podmínek.....	34
Experiment 1 a 2.....	34
Experiment 3.....	34
11 LITERATURA.....	35

# 1 ÚVOD

Bolest, subjektivní informace o ohrožení organismu, je základním předpokladem přežití všech druhů savců a je nevyhnutelně přítomná v životě každého člověka. Jako velmi starý mechanismus využívá velké množství podkorových i korových struktur a jeho výzkum podává cenné informace o mechanismech mnoha obecnějších mimovědomých i vědomých dějů.

V některých případech mohou poruchy systémů přenosu a zpracování bolesti vést k chronickým bolestivým stavům, které svůj obranný význam ztrácejí. Lidstvo proto stále hledá metody umožňující kontrolu bolesti. Metody farmakologické a chirurgické jsou v poslední době stále více doplňovány o metody elektrofyziologické (transkutánní elektrická nervová stimulace, míšní stimulace a korová a hluboká mozková stimulace). Mechanismus jejich účinku není dosud jednoznačně vysvětlen.

Cílem práce je přispět k vysvětlení mechanismů modulace bolesti aktivitou motorického systému a somatosenzorickým drážděním pomocí funkčního zobrazování, především funkční magnetickou rezonancí a zdrojovou analýzou evokovaných potenciálů.

## 2 METODICKÉ A TEORETICKÉ ZÁKLADY

Funkční magnetická rezonance (fMR) a analýza evokovaných potenciálů jsou ve studiu bolesti zavedené metody dávající konzistentní výsledky. Kombinace jejich výsledků zvýší validitu studie alepší získanou časovou a prostorovou informaci. fMR pracuje na základě měření zpožděné a sumované lokální hemodynamické reakce na zvýšený energetický nárok pracující nervové tkáně. Umožňuje kvantitativní hodnocení intenzity odpovědi v malém okrsku mozkové tkáně. EEG je sumovaná elektrická aktivita vstupů synchronizovaných neuronů snímaná z povrchu skalpu. Evokované potenciály vypovídají o intenzitě nebo rozsahu a přesné časové souslednosti aktivace jednotlivých neuronálních populací. Použitím metod lokalizace zdrojů evokovaných potenciálů určíme i hrubé umístění generátorů v kůře.

Vnímání bolesti je ovlivněno mnoha faktory (Melzack *et al.*, 2006) zahrnujícími mj. tělesnou činnost, jiné podněty vstupující do CNS nebo psychický stav. Zpracování bolesti lze schematicky rozdělit do tří os: 1) senzorio-diskriminativní, reprezentovanou primární a sekundární somatosenzorickou oblastí (SI, SII) a inzulou reagujícími diferencovaně na zvyšování intenzity bolesti; 2) afektivně-motivační, zahrnující oblast cingulárního laloku, část inzulární kůry a podkorové struktury, odrážející změnu vnitřního stavu organismu v odpovědi na bolest a zároveň vybírající odpověď na bolestivou situaci a konečně 3) kognitivně-evalua-tivní osa se podílí na vědomém zpracování a uchování paměťové stopy a tyto procesy probíhají především v prefrontální a zadní parietální kůře. Efektorové mechanismy zpětně modulující přenos bolesti z nižších etáží vedou zpět do míchy přes kmenové struktury. Analýza elektroencefalo-grafických záznamů je citlivá především na rané projevy v SI, SII a cin-gulární kůře, fMR zobrazuje časově a prostorově zhlazenou aktivitu všech aktivních oblastí.

### **3 CÍLE, PROBLÉMY A HYPOTÉZY**

#### **3.1 EXPERIMENT 1 A 2**

Předcházející práce ukazují vliv pohybu na bolestivou stimulaci a pou-žívají většinou pouze elektro- nebo magnetoencefalografii. Zobrazovací studie korových korelátů pohybového hradlovacího fenoménu nebyly podle našich znalostí zatím provedeny. Starší studie se nejvíce zabývají modulací nebolestivé percepce pohybem. Zkoumají korovou lokalizaci hradlování, jeho časový vývoj, závislost na druhu pohybu nebo místu stimulace. Hradlování bolestivých podnětů bylo zkoumáno méně (Kakigi a Shibasaki, 1992; Kakigi *et al.*, 1993; Nakata *et al.*, 2004), opět pouze elektro- a magnetoencefalograficky. Je známo, že pohyb v blízkosti místa stimulace snižuje amplitudu somatosenzorických evo-kovaných potenciálů (Giblin, 1964; Broughton *et al.*, 1965; Rushton *et al.*, 1981; Cohen a Starr, 1987; Valeriani *et al.*, 1999a), subjektivní intenzitu bolesti (Milne *et al.*, 1988; Feine *et al.*, 1990) i amplitudu evokovaných potenciálů vyvolaných bolestivou stimulací (Kakigi a Shibasaki, 1992; Kakigi *et al.*, 1993; Nakata *et al.*, 2004). Mechanismus tohoto jevu je zá-vislý na interakci A $\beta$  a C vstupů v zadním rohu míšním (Melzack a Wall, 1965), ale i na supraspinálních vlivech z motorických oblastí (Cheron a Borenstein, 1992; Kanda *et al.*, 2003; Johnson *et al.*, 2006). Supraspinální vlivy se používají při terapii bolesti např. stimulací motorické kůry

(Tsubokawa *et al.*, 1991; Garcia-Larrea *et al.*, 1999; Nguyen *et al.*, 2000). Propojení systémů bolesti a motoriky dokazují také změny excitability motorické kůry při chronické bolesti (Hamzei *et al.*, 2002; Juottonen *et al.*, 2002; Schwenkreis *et al.*, 2003; Eisenberg *et al.*, 2005). Modulace je odlišná pro dynamický pohyb a izometrickou kontrakci (Huttunen a Homberg, 1991; Gantchev *et al.*, 1994; Morita *et al.*, 1998; Klostermann *et al.*, 2001), což souvisí s odlišnou aktivací motorických struktur (Dettmers *et al.*, 1996; Thickbroom *et al.*, 1998; Thickbroom *et al.*, 1999). Supraspinální struktury mohou vykazovat ipsilaterální analgetický vliv (Kakigi *et al.*, 1993; Kosek *et al.*, 1996), kde lze předpokládat méně specifický a čistě centrifugální mechanismus. Abychom mohli tyto možnosti odlišit, je potřebné porovnat korové mechanismy doprovázející hradlování při svalové kontrakci bolestivě stimulované a nestimulované ruky. Pro snadnou standardizovatelnost během měření pomocí dvou metod jsme zvolili izometrickou svalovou kontrakci a to v blízkosti bolestivé elektrické intraepidermální stimulace pravé ruky a na kontralaterální ruce. Dále jsme se pokusili využít vzájemně se doplňujících metod fMR a EEG.

### 3.2 EXPERIMENT 3

Podobně jako pohyb ovlivňuje bolest i stimulace silných A $\beta$  vláken (Pantaleo *et al.*, 1986; Kakigi a Shibasaki, 1992; Hashimoto *et al.*, 1995; Kakigi a Watanabe, 1996; Ward *et al.*, 1996; Kosek a Lundberg, 2003). Jako metoda transkutánní elektrické stimulace nebo elektroakupunktury se používá k úlevě od akutní i chronické bolesti (Sluka a Walsh, 2003). Ovlivňuje prahy bolesti (Francini *et al.*, 1981; Marchand *et al.*, 1991) i bolestí vyvolané evokované potenciály (Chapman *et al.*, 1983; Kakigi a Watanabe, 1996; Hoshiyama a Kakigi, 2000; Ellrich a Lamp, 2005). Předpokládaný mechanismus účinku periferní elektrostimulace zahrnuje kromě zadních rohů a jader zadních provazců (Urasaki *et al.*, 1998; Garcia-Larrea *et al.*, 2000) též humorální vlivy kmene (Kalra *et al.*, 2001), které jsou modulovány korovými procesy (Petrovic *et al.*, 2004). Pro, naši proceduře mechanismem blízkou, terapeutickou stimulaci zadních provazců je přítomnost supraspinálních mechanismů dobře doložena (Bantli *et al.*, 1975; Lindblom a Meyerson, 1975; Oakley a Prager, 2002), podobně jako u stimulace *ganglion trigeminale* (Willoch *et al.*, 2003) nebo elektroakupunktury (přehled viz Lewith *et al.*, 2005). Souběh bolestivé a nebolestivé stimulace moduluje percepci nebolestivých stimulů (Apkarian *et al.*, 1994; Bolanowski *et al.*, 2001). Oblasti zpracovávající bolestivé a nebolestivé podněty se navzájemně překrývají (Coghill *et al.*,

1994; Davis et al., 1998; Gelnar et al., 1999; Ibinson et al., 2004). Lze tedy očekávat výrazné změny korové aktivace během bolesti doprovázené periferní elektrickou nervovou stimulací (PNS).

## 4 METODIKA

### 4.1 EXPERIMENT 1

Studie se zúčastnilo 12 zdravých mužů, ověřených praváků ve věkovém rozmezí 20–26 let (průměr 22 let, SD 1,8). Před pokusem byli seznámeni s jeho průběhem a podepsali informovaný souhlas podle Helsinské deklaráce a schválený Etickou komisí 3. LF UK.

Bolestivá elektrická intraepidermální stimulace (Becker *et al.*, 2000) byla prováděna tenkou tupou jehlou z nemagnetické oceli zavedenou do malé epidermální kapsy na břišku distálního článku ukazováku proti katodě na proximálním článku ukazováku (Obr. 1B–C). Pulzy generované bateriovým stimulatorem v 1,8–2,2s intervalech trvaly 0,2 ms, amplituda byla nastavena o 20 % intervalu individuální práh bolesti – práh tolerance bolesti nad práh bolesti. Pokusné osoby popisovaly charakter pulsu jako bodavou bolest nebo nepříjemné klepnutí, a byly schopny ho snášet po celou dobu pokusu. Izometrická kontrakce svalů pravé i levé ruky použitá v Experimentu 1 spočívala ve stisknutí palce proti ukazováku pravé nebo levé ruky. Byla standardizována upevněním gumového kroužku na ukazovák (Obr. 1B), vyžadujícím při stisku sílu cca 5 N.

Osoby seděly se zavřenýma očima v pohodlném křesle (Obr. 1D). Měření se stejně jako ve fMR Experimentu 2 skládalo z pěti sekcí, mezi kterými byla krátká přestávka. V každé sekci se střídalo po 48 s pět období klidu a pět období aktivace, celý blok trval 480 s (Obr. 1A). Měření začínalo klidem. Během každé sekce proběhly v pseudonáhodném pořadí všechny podmínky (v rámci celého experimentu balancovaně): 1) samotná bolestivá intraepidermální stimulace pravé ruky (*S*), 2) samotná kontrakce svalů pravé ruky (*P*), 3) samotná kontrakce svalů levé ruky (*L*), 4) kombinovaná stimulace pravé ruky a kontrakce pravé ruky (*SP*), 5) kombinovaná stimulace pravé ruky a kontrakce levé ruky (*SL*). Pokyny pro začátek a konec svalové kontrakce byly podávány slovně pomocí interkomu.

EEG bylo měřeno 120kanálovým zesilovačem BrainScope (M&I Praha, Česká republika). Skalповé EEG bylo monopolárně snímáno 111 chloridostříbrnými elektrodami z celého povrchu skalpu. Polohu elektrod jsme digitalizovali přístrojem Isotrak II (Polhemus Navigation Inc., Colches-



ter, USA). Impedance elektrod vůči referenční elektrodě na čele byla nižší než 10 k $\Omega$ . Filtrovaný signál (pásmová propust 0,015-200 Hz) byl vzorkován s frekvencí 1024 Hz.

V bipolární montáži byl snímán vertikální a horizontální elektrookulogram z pravého oka a povrchový elektromyogram ze svalů thenaru (*m. opponens pollicis* – MOR, MOL) a *m. interosseus dorsalis I* (MIR, MIL, poslední písmeno zkratky vyjadřuje pravou nebo levou stranu).

Z originálních dat byly vytvořeny 1,75s úseky (0,5 s před podnětem). Bezartefaktové úseky byly zprůměrovány v rámci hodnocených podmínek (*S*, *SP*, *SL* – podmínkové EP) a jejich dalším zprůměrováním byla vytvořena *grand average* data (globální průměrný EP). K lokalizaci zdrojů evokovaných potenciálů byl použit program Brain Electrical Source Analysis (BESA, Megis GmbH, Mnichov, Německo). Pro lokalizaci *grand average* dat filtrovaných v pásmu 1–40 Hz byl použit čtyřvrstvý elipsoidový model. Rozměry elipsoidu byly odvozeny z průměrných poloh elektrod. Zdrojový *grand average model* jsme vytvořili pomocí sekvenční metody postupně od raných k pozdním komponentám. Kriteriem výběru zdrojového modelu byla nízká reziduální variance (konečná hodnota 2,5 %), anatomická plausibilita a co nejmenší nutný počet zdrojů. Model byl stabilní i pro jednotlivé podmínkové evokované potenciály.

Získali jsme individuální zdrojové průběhy od všech osob ve zdrojích lokalizovaných podle *grand average* dat pro jednotlivé podmínky. Nejprve jsme získali rozdílové zdrojové průběhy mezi kombinovanými podmínkami a samotnou stimulací i mezi nimi navzájem (*SP* – *S*, *SL* – *S*, a *SP* – *SL*). Neparametrickou BC<sub>a</sub> metodou (Efron a Tibshirani, 1993) spočtené 95% konfidenční intervaly individuálních rozdílových průběhů pro jednotlivá porovnání podmínek posloužily k určení časových úseků, ve kterých se jednotlivé podmínky lišily (konfidenční interval neobsahoval nulu).

Elektromyogramy ze svalů podílejících se na izometrické kontrakci jsme porovnali mezi podmínkami, abychom vyloučili nestejnou sílu kontrakce při současné bolestivé stimulaci. Zprůměrované směrodatné odchylky EMG v 1,75s úsecích ze 4 svodů (2 z pravé a 2 z levé ruky) pro jednotlivé osoby byly porovnány mezi podmínkami *P* vs. *SP*, *L* vs. *SL* a mezi podmínkami s kontrakcí pravé a levé ruky pomocí analýzy variance pro opakovaná měření a pomocí *post hoc* testů.

K Experimentu 1 a 2 jsme na odlišném vzorku 12 osob (medián věku 24 let, rozmezí 21–47 let) změřili subjektivní hodnocení intenzity bolesti. V 15 blocích délky cca 30 s jsme podávali stejné bolestivé podněty jako v Experimentu 1. Ve třetině bloků prováděl proband standardizovanou

izometrickou kontrakci svalů pravé ruky a ve třetině kontrakci svalů levé ruky. Po každém bloku ohodnotil proband bolestivost elektrického podnětu na vizuální analogové škále délky 15 cm označené na koncích „nebolí“ a „maximální představitelná bolest“. Normalizovaná individuální data byla analyzována pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) pro opakovaná měření.

## 4.2 EXPERIMENT 2

Studie se celkem zúčastnilo 13 osob ve věkovém rozmezí 20–26 let (průměr 22 let, SD 1,8). Kromě jedné osoby šlo o totožné probandy, kteří se zúčastnili Experimentu 1. Před pokusem byly vyloučeny kontraindikace MR. Společně pro Experiment 1 i 2 byli všichni seznámeni s průběhem pokusu, podepsali informovaný souhlas a byla ověřena pravorukost.

Paradigma, bolestivá stimulace i izometrická svalová kontrakce byly použity stejné jako v Experimentu 1 (Obr. 1). Pokusná osoba ležela bez pohybu se zavřenýma očima v tunelu magnetu 1,5T přístroje Siemens Magnetom Vision (Siemens, Erlangen, Německo). S použitím objemové hlavové cívký jsme u každé osoby nasnímali funkční data v několika sekcích a následně anatomický scan s vysokým rozlišením. Anatomický obraz sloužil pro lokalizaci získaných fMR aktivací a pro lokalizaci dipólů v analýze evokovaných potenciálů.

Pro fMR jsme použili gradientní echoplanární sekvenci (EPI) s parametry: TR 6 s, TE 60 ms, *flip angle* 90°, zorné pole 19,2×19,2 cm<sup>2</sup>, velikost matice 64×64, rozlišení v rovině 3×3 mm<sup>2</sup>, 40 axiálních řezů po 3 mm, tloušťka řezu 3 mm, velikost voxelu 3×3×3 mm<sup>3</sup>. Parametry *fast low-angle shot* (FLASH) sekvence pro změření anatomického obrazu s vysokým rozlišením byly následující: TR 25 ms, TE 6 ms, *flip angle* 20°, zorné pole 25,6×25,6cm<sup>2</sup>, velikost matice 256×256 pixelů, 180 sagitálních řezů, tloušťka řezu 1 mm, velikost voxelu 1×1×1 mm<sup>3</sup>. V každé z pěti sekcí bylo nasnímáno 82 EPI objemů, klid se s aktivačními podmínkami střídal po 8 objemech (5 cyklů klid-aktivace v jedné sekci). První dva objemy nebyly analyzovány pro nestacionárnost MR signálu.

Analýza probíhala pomocí softwarového balíku SPM2 (University College London). Provedli jsme automatické odstranění pohybových artefaktů (realignment), a odstranění nelineárních efektů pohybu (unwarping). Data byla automaticky koregistrována k prvnímu objemu pomocí afinní transformace. Funkční i anatomické obrazy byly normalizovány pomocí afinních a nelineárních transformací k templátu

MNI, který se přibližuje Talairachovu a Tournouxovu (1988) souřadnicovému systému. K popisu maxim shluků jsou výsledné MNI souřadnice transformovány na Talairachovské pomocí konverzního programu. V dalším kroku byly obrazy hlazeny symetrickým gausovským kernelem (8 mm šířka v polovině maxima – FWHM).

Upravená funkční data vstoupila do obecného lineárního modelu v programu SPM2. Pomocí *box-car* funkce konvolované s předpokládanou funkcí hemodynamické odpovědi jsme modelovali jednotlivé stimulační podmínky v jednotlivých sekcích. Časové filtrování odstraňující pomalé fyziologické oscilace nebylo použito. Kontrasty z analýzy pevných efektů vstoupily do skupinové analýzy smíšených efektů (ANOVA) ve druhém stupni. Odhadli jsme skupinové efekty kontrastů jednotlivých podmínek a pozitivní (*resp.* negativní) interakce byla definována jako aktivace během kombinované podmínky vyšší (*resp.* nižší) než lineární kombinace samotné bolestivé stimulace a svalové kontrakce příslušné ruky. Pro prahování výsledných statistických parametrických map z analýzy druhého stupně jsme použili hodnotu  $p < 0,001$ , bez korekce na opakovaná měření s prostorovým prahem 10 souvislých voxelů. Prahované mapy byly přeloženy přes průměrný anatomický obraz mozku a anatomická lokalizace aktivačních shluků byla upřesněna podle cytoarchitektonických map a atlasu Talairacha a Tournoux (1988). Doplněk k SPM2 (*ANATOMY toolbox*, Eickhoff *et al.*, 2005) jsme použili pro kvantifikaci BOLD efektu v jednotlivých podmínkách ve vybraných oblastech zájmu, jež vykazovaly statisticky významnou interakci.

K upřesnění vztahů mezi jednotlivými oblastmi vykazujícími interakci při kontrakci svalů pravé ruky, která vykazovala komplexnější změny, jsme kvantifikovali funkční konektivitu. Vypočetli jsme korelační matici mezi intenzitou aktivace v oblastech, které vykazovaly na hladině  $p < 0,001$ , prostorové kritérium  $k > 10$  voxelů, signifikantní pozitivní nebo negativní interakci. Toto jsme provedli pro data ze tří podmínek: *S*, *P* a *SP* a výsledky vyjádřili v grafické formě jako funkční mapu konektivity. Vzhledem k použité metodě skupinové korelační analýzy nevyjadřují korelace kauzalitu propojení mezi oblastmi.

### 4.3 EXPERIMENT 3

Studie se celkem zúčastnilo 12 zdravých mužů, ověřených praváků ve věkovém rozmezí 20–46 let (medián 25 let, průměr 27 let, SD 7,14 roku). Po krátkém rozhovoru, zaměřeném na neurologické potíže a kontraindi-

kace MR vyšetření, byli všichni seznámeni s průběhem pokusu a podepsali informovaný souhlas.

V Experimentu 3 byla použita bolestivá tepelná stimulace přístrojem TSA-II (Medoc, Ramat Yishai, Israel). Přenos tepla na pravý thenar zajišťovala termoda  $3 \times 3 \text{ cm}^2$ . Celková délka tepelné sekvence byla ca 36 s. Nejprve teplota stoupla s rychlostí  $10^\circ\text{C}\cdot\text{s}^{-1}$  z adaptační klidové teploty  $32^\circ\text{C}$  na teplotu  $43^\circ\text{C}$ . Z této teploty pak kolísala sinusově těsně nad práh bolesti a zpět, počet těchto oscilací byl 13. Maximální dosažená teplota (průměr  $48,03^\circ\text{C}$ , S.D.  $1,28^\circ\text{C}$ ) byla stanovena podle předem změřeného prahu bolesti a subjektivní tolerance celé pulzové sekvence. Sekvence končila poklesem teploty na klidovou hodnotu  $32^\circ\text{C}$ . Vyvolaný počitek bolesti byl silný, ovšem bez nebezpečí poškození tkáně.

Druhým typem podnětu v Experimentu 3 byla vysokofrekvenční mediánová stimulace na pravém zápěstí. Použili jsme bateriový stimulátor, ke kterému byly dlouhým vedením připojeny zlacené stříbrné kalíškové elektrody (katoda proximálně), upevněné s použitím vodivé pasty (Nihon Kohden). Krátké (0,2 ms) pulzy s frekvencí 100 Hz měly intenzitu (vrcholový proud) nastavenou do horní poloviny intervalu práh citlivosti – motorický práh, které byly změřeny před vlastním pokusem (pro 1Hz pulzy). Tato intenzita nevyvolávala nepříjemné počitky. Vyvolané parastezie byly lokalizovány na thenaru pod termodou tepelného stimulatoru. U některých osob parastezie vyzařovaly i do 1.-3. prstu ruky.

Měření se skládalo ze tří sekcí, mezi nimiž byla krátká přestávka (cca 5 min). V každé sekci se střídalo 12 období klidu a aktivace po 36 s, celý blok tak trval 864 s. Měření začínalo obdobím klidu. Během každé sekce proběhly v pseudonáhodném pořadí (čtyřikrát opakované) tyto podmínky: 1) samotná bolestivá tepelná stimulace pravého thenaru (*T*), 2) samotná elektrická mediánová stimulace (*E*), 3) kombinovaná bolestivá a nebolestivá stimulace (*I*).

Měřicí procedura byla podobná jako u Experimentu 1: TR 4,5 s, TE 54 ms, *flip angle*  $90^\circ$ , zorné pole  $19,2 \times 19,2 \text{ cm}^2$ , velikost matice  $64 \times 64$ , rozlišení v rovině  $3 \times 3 \text{ mm}^2$ , 40 axiálních řezů po 3 mm, tloušťka řezu 3 mm, velikost voxelu  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ . Parametry *fast low-angle shot* (FLASH) sekvence pro získání anatomického obrazu s vysokým rozlišením byly stejné jako u Experimentu 2.

Každá ze tří sekcí zahrnovala 192 EPI objemů, klid se s aktivačními podmínkami střídal po 8 objemech. První dva objemy nebyly analyzovány.

Zpracování dat bylo provedeno analogicky Experimentu 2. Parametr gausovského kernelu pro hlazení (FWHM) byl 10 mm. Dolní propust ča-

sového filtru, odstraňujícího pomalé fyziologické kolísání signálu, byla nastavena na 256 s, přibližně čtyřnásobek délky periody klid-aktivace.

Analogicky Experimentu 2 jsme v analýze prvního stupně pro každou osobu vypočetli mapy kontrastů pro jednotlivé podmínky ( $E$ ,  $T$ ,  $I$ ) modelované *box-car* funkcemi konvolvanými s HRF a sečtené přes sekce. Tyto kontrasty vstoupily do analýzy variance ve druhém stupni. Výsledné statistické mapy skupinových efektů jednotlivých kontrastů ( $E$ ,  $T$ ,  $I$ ) byly prahovány hodnotou  $p < 0,0001$  bez korekce na opakovaná měření s prostorovým prahem 10 souvislých voxelů. Interakce podmínek pozitivní ( $E+T < 2 \cdot I$ ) a negativní ( $E+T > 2 \cdot I$ ) byly prahovány hodnotou  $p < 0,001$  bez korekce na opakovaná měření s prostorovým prahem 10 souvislých voxelů. Prahované mapy byly přeloženy přes zprůměrované normalizované individuální anatomické obrazy mozku. K určení anatomické lokalizace aktivačních shluků jsme opět použili cytoarchitektonické mapy a atlas Talairacha a Tournouxe (1988). Kvantifikace průměrné změny BOLD signálu v oblastech signifikantní interakce jsme vyhodnotili opět pomocí *ANATOMY toolbox*.

Abychom mohli zhodnotit analgetický účinek periferní nervové stimulace na tepelnou bolest v našem paradigmatu, provedli jsme doplňující experiment na dalších 9 dobrovolnících s použitím odpovídajících stimulačních parametrů jako ve fMR studii. Blok stimulace trval 30 s a každá z podmínek ( $E$ ,  $T$ ,  $I$ ) byla zopakována pětkrát v pseudonáhodném pořadí. Osoby hodnotily intenzitu a nepříjemnost bolesti na 10cm vizuální analogové škále po každém bloku s bolestivou stimulací. Výsledky byly zhodnoceny analýzou variance pro opakovaná měření v programu Statistica (StatSoft Inc. Tulsa, USA).

## 5 VÝSLEDKY

### 5.1 EXPERIMENT 1 – ANALÝZA ZDROJŮ EEG PŘI BOLESTI PROVÁZENÉ STEJNOSTRANNOU A NESTEJNOSTRANNOU IZOMETRICKOU SVALOVOU KONTRAKCÍ

Nalezli jsme 6 zdrojů evokovaného potenciálu vyvolaného bolestivými stimuly. Obr. 2 ukazuje polohu zdrojů a zdrojové průběhy *grand average* modelu. Dva zdroje byly umístěny v primární somatosenzorické kůře kontralaterálně ke stimulované ruce. Přední zdroj (přední SI; talairachovské koordináty v mm [-44, -33, 51], BA 2) vrcholil 75 ms po stimulu a zadní zdroj (zadní SI, [-43, -35, 38], v hloubi postcentrální rýhy) měl vrchol ve 105. ms. Dva regionální zdroje ležely v pravé a levé parasyylvijské kůře, odpovídající SII (SII<sub>L</sub>, [-44, -12, 17], vrchol při 84 ms; SII<sub>P</sub>, [51, -15, 16], vrchol ve 130 ms). Regionální zdroje modelují aktivitu z relativně široké oblasti (Scherg, 1992). Jeden ekvivalentní zdrojový dipól s vrcholy ve 175 a 255 ms se lokalizoval do cingulárního sulku v oblasti zadní části přední cingulární kůry případně ve střední cingulární kůře (dále zkracován ACC, [4, -19, 48], BA 24/6). Konečně se jeden zdroj s vrcholovou latencí 163 ms lokalizoval do prekuneu, případně zadní cingulární kůry (PCC, [9, -59, 20], BA 23/31).

Průměrné zdrojové průběhy s vyznačenými intervaly statisticky signifikantních rozdílů mezi podmínkami (deviace 95% konfidenčního intervalu od nuly) ukazuje pro pravou (A) a levou (B) ruku Obr. 3. Kontrakce svalů ipsilaterální (pravé) ruky byla provázena statisticky signifikantním poklesem amplitudy zdrojových dipólů v předním (82–103 ms) i zadním (94–128 ms) SI zdroji. Při použití plochy pod křivkou jako měřítka amplitudy zdroje, reprezentovaly tyto poklesy 71 % a 68 % amplitudy v podmínce S v předním respektive zadním SI zdroji. Ipsilaterální svalová kontrakce byla navíc asociována se signifikantním nárůstem aktivity zdrojů v SII<sub>L</sub> (144–163 ms; 133 % S) a PCC (157–172 ms; 131 % S).

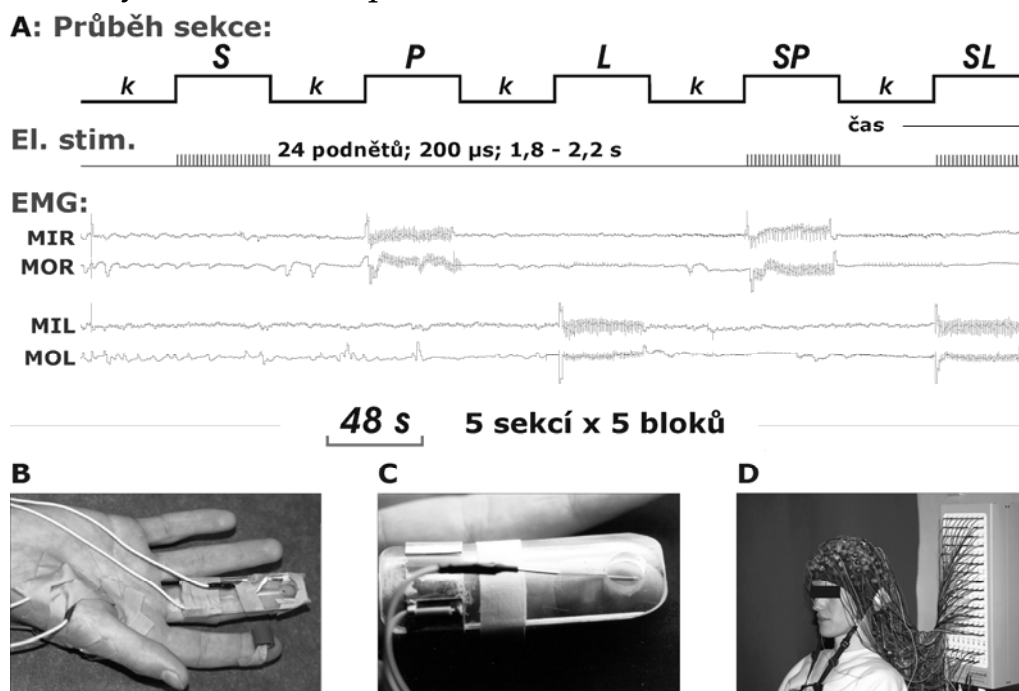
Kontrakce svalů kontralaterální (levé) ruky způsobila pokles amplitudy v obou SII zdrojích (SII<sub>L</sub>: 66–115 ms; 76 % S; SII<sub>R</sub>: 109–170 ms; 72 % S), v předním SI zdroji (92–105 ms; 73 % S) i v zadním SI zdroji (105–122 ms; 70 % S) a navíc v pozdní komponentě dipólu v ACC (240–281 ms; 78 % S).

V testu hodnotícím rozdíl mezi efektem kontrakce svalů pravé ruky oproti kontrakci ruky levé na PSEP (pain-SEP) jsme bootstrap analýzou hodnotili rozdílové zdrojové průběhy *SP* – *SL*. Přední zdroj v SI byl významně menší během ipsilaterální než během kontralaterální svalové

kontrakce (51–73 ms). Amplitudy zdrojů  $S_{IL}$  a  $S_{IR}$  byly významně menší během kontralaterální kontrakce oproti ipsilaterální (76–113 ms a 144–177 ms v  $S_{IL}$ ; 108–151 ms v  $S_{IR}$ ). Podobně byly vrcholové amplitudy předního (222–271 ms) a zadního cingulárního zdrojového dipólu (148–174 ms) menší během kontralaterálního svalového stahu.

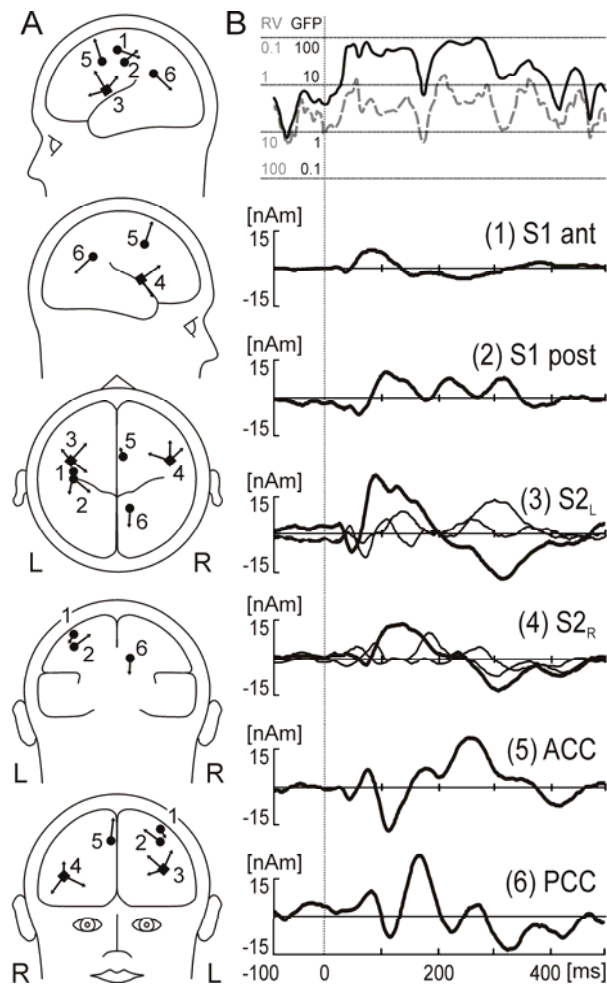
Abychom zhodnotili vliv ipsi- a kontralaterální svalové kontrakce na subjektivní hodnocení intenzity bolesti, provedli jsme další sérii experimentů. ANOVA pro opakovaná měření ukázala na individuálně normalizovaných datech rozdíly mezi třemi podmínkami ( $F(2,22) = 4,65$ ,  $p = 0,02$ , Greenhouse-Geisserovo  $\epsilon = 0,69$ ,  $p = 0,04$ ). *Post-hoc* testy jednoduchých efektů odhalily menší pociťovanou intenzitu bolesti během  $SP$  (skóre VAS  $7,4 \pm 3,45$ , průměr  $\pm$  SD) než během  $S$  (skóre  $8,24 \pm 2,94$ ;  $F(1,11) = 6,15$ ,  $p = 0,03$ ). Kontrasty mezi  $S$  a  $SL$  (skóre  $7,83 \pm 3,13$ ;  $F(1,11) = 3,88$ ,  $p = 0,07$ ) a mezi  $SL$  a  $SP$  ( $F(1,11) = 2,48$ ,  $p = 0,14$ ) nebyly statisticky signifikantní. Vzhledem k subjektivní povaze dat hodnotíme nižší hodnoty VAS během  $SL$  jako neprokázaný trend.

Průměrná směrodatná odchylka EMG v kontrahovaných svalech se nelišila mezi podmínkami bez bolestivé stimulace a s bolestivou stimulací pro pravou ruku ( $F(1, 11) = 0,83$ ,  $p = 0,38$ ) ani pro levou ruku ( $F(1, 11) = 0,80$ ,  $p = 0,39$ ). Rozdíl síly kontrakce jsme neprokázali ani mezi kontrakcí pravé a levé ruky ( $F(1, 11) = 2,69$ ,  $p = 0,13$ ). Síla svalové kontrakce se tedy nelišila mezi podmínkami.



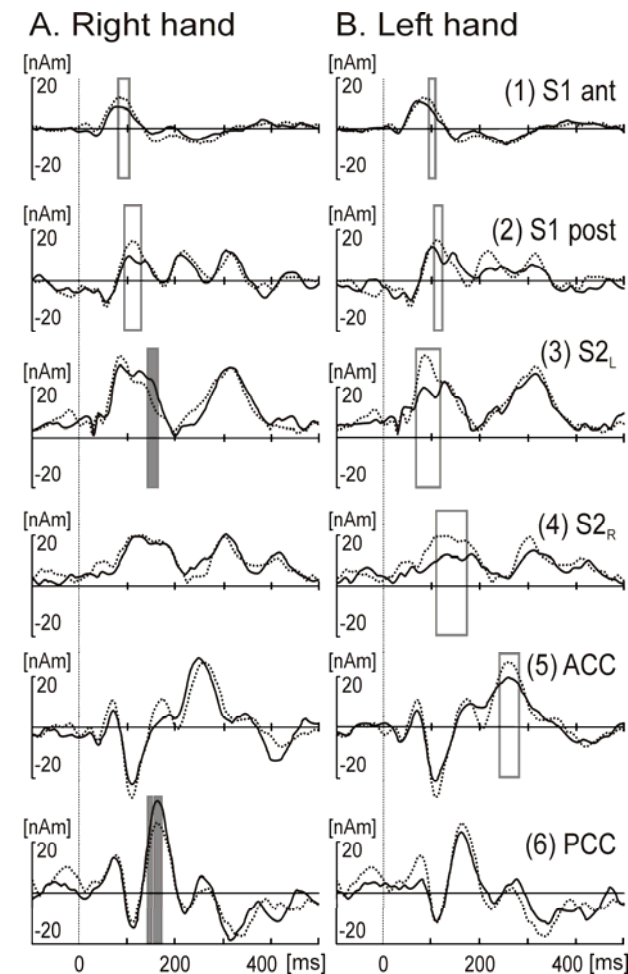
**Obr. 1: Schéma Experimentu 1.**

A. Průběh jedné sekce a znázornění bolestivé elektrické stimulace a změřeného EMG z pravé a levé ruky. B. Pohled na stimulační elektrodu, gumový kroužek a EMG snímací elektrody na pravé ruce. C. Detail umístění stimulační jehlové elektrody. D. Celkový pohled na 111 snímacích elektrod na hlavě pokusné osoby.



**Obr. 2: Experiment 1 – Poloha zdrojů, zdrojové průběhy a reziduální variance.**

A: Poloha zdrojů v modelu ve schematizované hlavě. B: horní část: *global field power* (plná čára) a reziduální variance (přerušovaná čára); dolní část: zdrojové průběhy ve zdrojích označených čísly odpovídajícími částmi A.



**Obr. 3: Experiment 1 – Průměrné zdrojové průběhy.**

Průměrné zdrojové průběhy v jednotlivých zdrojích při kontrakci svalů pravé (A) a levé (B) ruky. Čísla odpovídají Obr. 2. Obdélníky vyznačují úseky s významným rozdílem mezi průběhem při samotné bolestivé stimulaci a stimulaci provázené kontrakcí. Prázdný obdélník znamená pokles, plný nárůst aktivity.



## 5.2 EXPERIMENT 2 – FMR PŘI BOLESTI PROVÁZENÉ STEJNOSTRANNOU A NESTEJNOSTRANNOU IZOMETRICKOU SVALOVOU KONTRAKCÍ

Nalezené aktivace během bolestivé stimulace (*S*) odpovídaly obvyklým pozorováním. Jsou vyobrazeny jako červené shluky na Obr. 4 – Obr. 7. Během izometrické svalové kontrakce pravé ruky (*P*, viz Obr. 4 a Obr. 5, modré shluky) a levé ruky (*L*, viz Obr. 6 a Obr. 7, modré shluky) byly aktivní též obvyklé motorické a premotorické oblasti.

Současná bolestivá stimulace a kontrakce svalů pravé a levé ruky (*SP*, *SL*) vyvolala aktivitu v oblastech aktivovaných jednotlivými podmínkami.

Výsledky analýzy interakcí mezi jednotlivými podmínkami – oblasti reagující silnější (pozitivní interakce) nebo slabší (negativní interakce) aktivací na kombinovanou podmínku ve srovnání s lineární kombinací aktivací v podmínkách jednoduchých – jsou shrnuty v Tab. 1 a na Obr. 4 a Obr. 5 (zelené shluky) pro svalovou kontrakci pravé ruky a v Tab. 2 a na Obr. 6 a Obr. 7 (opět zelené shluky) pro kontrakci levé ruky.

Pozitivní interakci při kontrakci svalů pravé ruky (Tab. 1, Obr. 4, zelené shluky) jsme našli kontralaterálně v SI/MI a premotorické kůře (BA 6/4/3b/1/2), dále v levém i pravém parietálním operkulu/SII, oblast OP1 (Eickhoff *et al.*, 2006), levém frontálním operkulu (BA 6/44), levé SMA a střední/zadní cingulární kůře (s přesahem do lobulus paracentralis, BA 5/31), v pravé střední/zadní cingulární kůře (BA 31) a pravé hemisféře mozečku.

Oblasti negativní interakce při kontrakci svalů pravé ruky (Tab. 1, Obr. 5, zelené shluky) se objevily v pravém mediálním temporálním pólu (BA 38), v levé mediální orbitofrontální kůře (BA 11), dále v levé rostrální/subgenuální cingulární kůře (BA 32, rACC) a v zadní části levé přední cingulární kůry (pACC, BA 24), a v levém laterálním kmeni v oblasti *pedunculi cerebelli* a v předním kmeni v levém *pedunculus cerebri* na úrovni pontomesencefalického přechodu. Lokalizace posledně zmiňované aktivace je zatížena susceptibilitními artefakty.

Pro levostrannou svalovou kontrakci jsme prokázali pozitivní interakci (Tab. 2 a na Obr. 6, zelené shluky) v levém parietotemporálním operkulu/SII (OP1), v bilaterální okcipitální vizuální kůře (*fissura calcarina* a BA 17), levém putamen a v pravé střední dorzální inzule. Kromě aktivace pravostranné vizuální kůry byly všechny pozitivní interakční efekty kontrakce svalů levé ruky způsobeny deaktivacemi příslušných oblastí během *S* a *L*.

K negativní interakci při svalové kontrakci kontralaterální ruky (Tab. 2, a Obr. 7, zelené shluky) došlo pouze v levém g. *frontalis superior* (BA 8).

Výsledky analýzy funkční konektivity pro interakce při svalové kontrakci pravé ruky jsou shrnuty na Obr. 8. Souběžnou bolestivou stimulací se stejnostrannou svalovou aktivitou se obraz korelací pozměnil následovně: SI korelovala s kontralaterální BA 31 místo SMA, obě SII ztratily svou provázanost, kontralaterální BA 31 byla svázána s ipsilaterální BA 31 a ta s kontralaterální SMA, s ipsilaterální SII a kmenem. Kontralaterální BA 31 negativně korelovala s rostrální ACC a ta spolu se zadní částí ACC korelovala s temporálním pólem. Mediální motorické oblasti (SMA, bilaterální BA 31) a kontralaterální SI/MI korelovaly s aktivací mozečku (CRBL).

Tab. 1: Experiment 2 – výsledky, pozitivní (P+) a negativní (P-) interakce při izometrické svalové kontrakci pravé ruky.

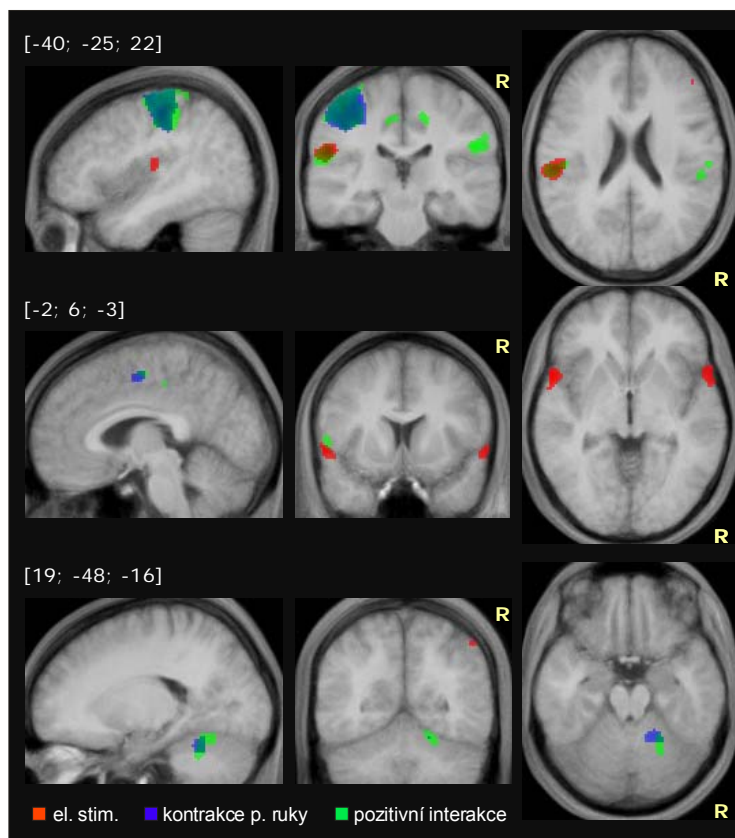
	Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k <sub>e</sub>
P <sup>+</sup>	levá sensorimotorická kůra SI (6/4/3b/1/2)	[-44, -15, 52]	5.08	1635
	pravé parietální operkulum/SII – OP1 <i>lob. pariet. inf.</i> (40)	[51, -26, 25]	4.75	324
	levé parietální operkulum/SII – OP1 (40/43)	[-57, -23, 16]	4.63	350
	pravá MCC/PCC, <i>sulcus cinguli</i> , hloubka (31)	[16, -23, 45]	3.91	43
	pravá hemisféra mozečku	[20, -57, -11]	3.88	183
	levé frontální operkulum (6/44)	[-53, 4, 5]	3.82	82
	levá MCC/PCC/ <i>lobulus paracentralis</i> (5/31)	[-10, -21, 43]	3.51	37
	levá SMA (6)	[-2, -7, 52]	3.37	18
P <sup>-</sup>	pravý mediální temporální pól (38)	[34, 4, -30]	3.91	61
	levá MOFC, <i>gyrus rectus</i> (11)	[-6, 42, -17]	3.44	38
	levá rACC/sACC (32)	[-16, 44, -4]	3.43	28
	levý ventrální kmen, pontomesencefalický přechod	[-4, -10, -15]	3.43	12
	levá pACC (24)	[-12, 33, 9]	3.35	14
	levý dozolaterální mesencefalon, <i>pedunculus cerebelli</i>	[-16, -24, -17]	3.34	16

Uveden anatomický popis, odpovídající maximu shluku, v závorce oblast podle Brodmanna, lokalizace ve stereotaktickém prostoru [x, y, z], hodnota Z-statistiky na úrovni voxelu (Z, p < 0,001) a velikost shluku k<sub>e</sub> (> 10). OP1 = operkulární oblast, SMA = suplementární motorická oblast, MCC/PCC = střední/zadní cingulární kůra, MOFC = mediální orbitofrontální kůra, rACC/sACC = rostrální/subgenuální cingulární kůra, pACC = zadní část přední cingulární kůry.

Tab. 2: Experiment 2 – výsledky, pozitivní (L+) a negativní (L-) interakce při izometrické kontrakci svalů levé ruky.

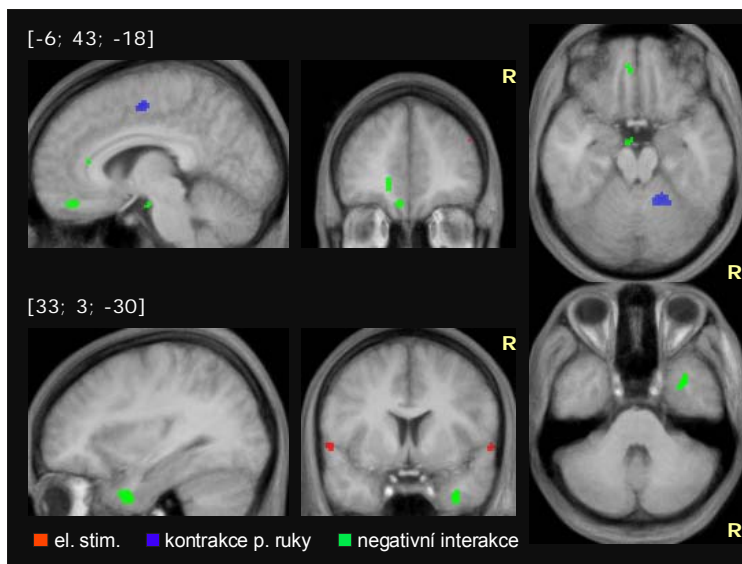
	Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k <sub>e</sub>
L <sup>+</sup>	levé parietotemporální operkulum/SII	[-59, -23, 16]	3.76	96
	Levá okcipitální kůra, <i>sulcus calcarinus</i> , hloubka	[-32, -58, 7]	3.67	152
	pravá primární zraková kůra (17)	[8, -69, 13]	3.58	39
	levé putamen	[-22, -1, 17]	3.47	38
	pravá primární zraková kůra (17)	[22, -75, 11]	3.33	16
	pravá střední dorzální inzula	[38, 8, 5]	3.25	12
L <sup>-</sup>	FEF, levý <i>gyrus frontalis superior</i> (8)	[-20, 26, 58]	3.57	11

Vysvětlení viz Tab. 1, FEF = frontální okohybné pole.



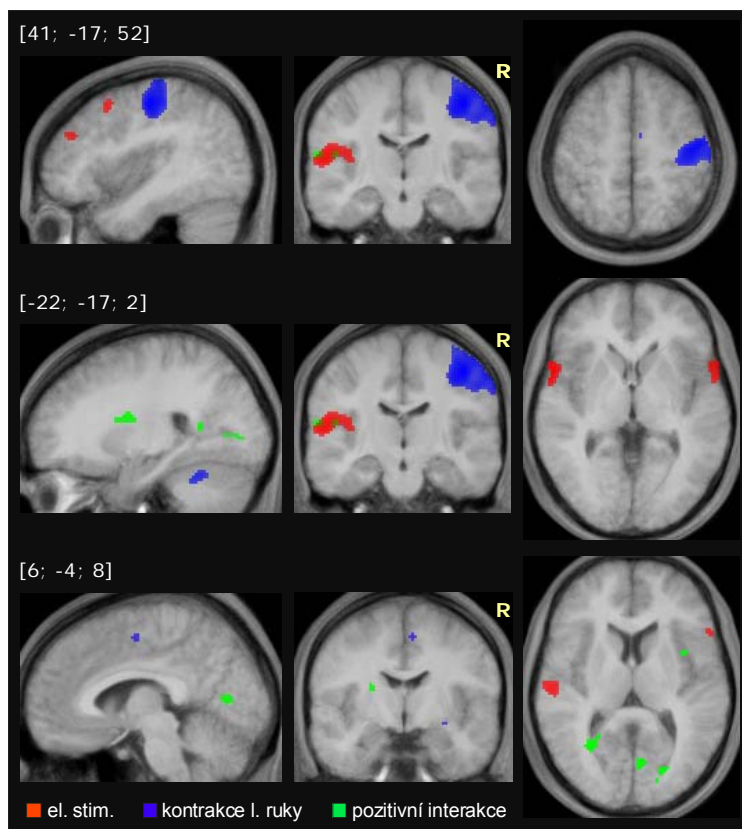
**Obr. 4: Experiment 2 – výsledky, efekt kontrakce svalů pravé ruky na bolestivou stimulaci, pozitivní interakce.**

SPM-t mapy prahované na  $p < 0,001$ , prostorový práh 10 voxelů, zobrazené na průměrných T1 anatomických obrazech při bolestivé stimulaci (červená barva) a kontrakci pravé ruky (modrá barva). Zelenou barvou jsou zobrazeny voxely se signifikantní pozitivní interakcí. R značí pravou stranu. Poloha jednotlivých trojic řezů je dána stereotaktickými souřadnicemi jejich průsečíku.



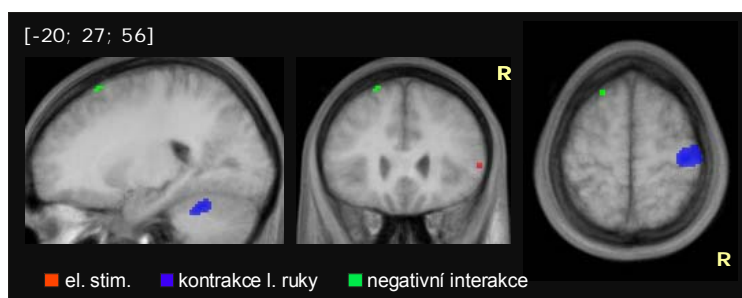
**Obr. 5: Experiment 2 – výsledky, efekt kontrakce svalů pravé ruky na bolestivou stimulaci, negativní interakce.**

Obecné vysvětlivky viz Obr. 4. Signifikantní aktivace při bolestivé stimulaci (červená barva) a kontrakci pravé ruky (modrá barva). Zelenou barvou jsou zobrazeny voxely se signifikantní negativní interakcí.



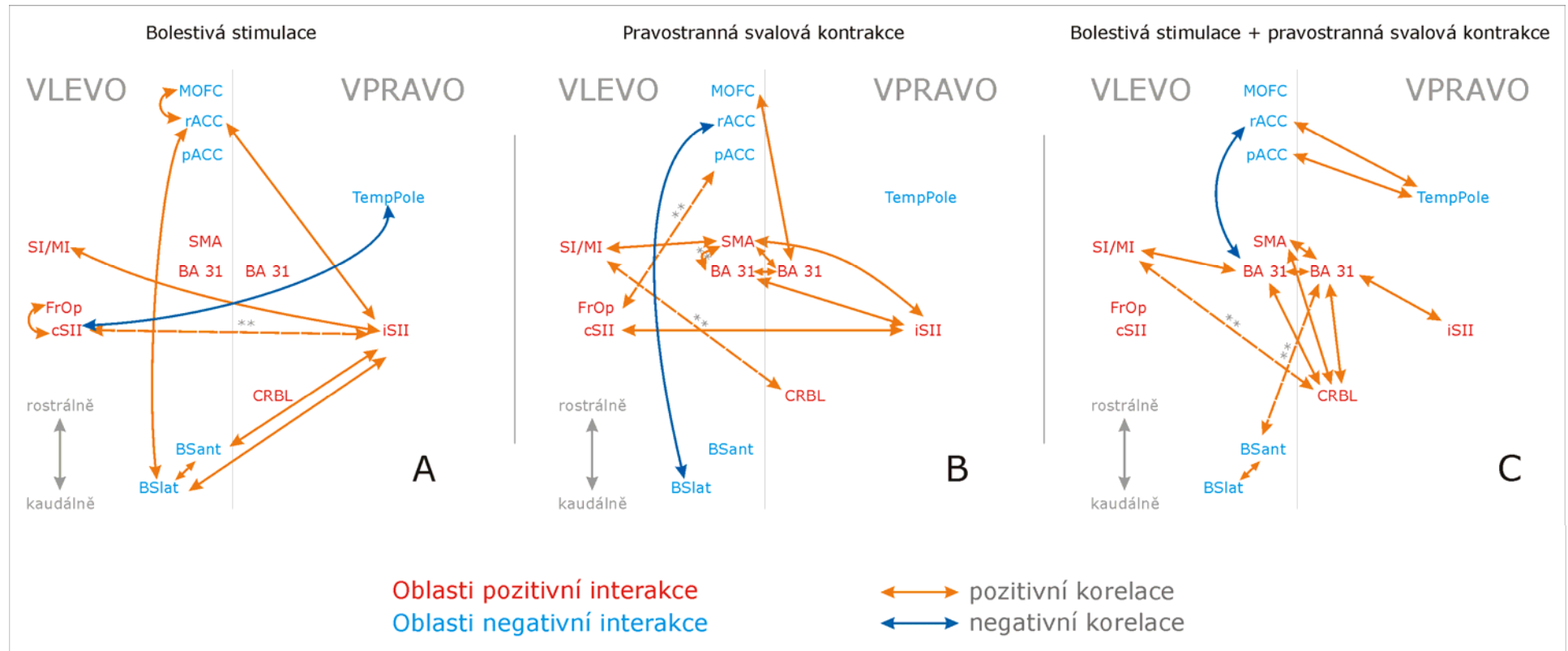
**Obr. 6: Experiment 2 – výsledky, efekt kontrakce svalů levé ruky na bolestivou stimulaci, pozitivní interakce.**

Obecné vysvětlivky viz Obr. 4. Signifikantní aktivace při bolestivé stimulaci (červená barva) a kontrakci levé ruky (modrá barva). Zelenou barvou jsou zobrazeny voxely se signifikantní pozitivní interakcí.



**Obr. 7: Experiment 2 – výsledky, efekt kontrakce svalů levé ruky na bolestivou stimulaci, negativní interakce.**

Obecné vysvětlivky viz Obr. 4. Signifikantní aktivace při bolestivé stimulaci (červená barva) a kontrakci levé ruky (modrá barva). Zelenou barvou jsou zobrazeny voxely se signifikantní negativní interakcí.



**Obr. 8: Experiment 2 – funkční konektivita mezi oblastmi vykazujícími pozitivní nebo negativní interakci při stejnostranné svalové kontrakci.**

Jednotlivé oblasti vykazující pozitivní interakci (červeným písmem) a negativní interakci (modrým písmem) jsou spojeny podle výsledku korelační analýzy ( $n = 13$ ) červenými (pozitivní korelace) nebo modrými šipkami (negativní korelace). Plné šipky značí statistickou významnost na hladině významnosti  $p < 0,05$  a přerušované šipky označené dvěma hvězdičkami významnost na hladině  $p < 0,01$ . Popisky oblastí jsou pro přehlednost schematicky umístěny podle vztahu ke střední čáře a své rostrokaudální polohy. SI/MI = primární sensorimotorická oblast, SII = sekundární somatosenzorická oblast, FrOp = frontální operkulum (BA 44), CRBL = mozeček, SMA = suplementární motorická oblast, pACC = zadní část přední cingulární kůry, rACC = rostrální část přední cingulární kůry, MOFC = mediální orbitofrontální kůra, BSlat = laterální oblast mozkového kmene, BSant = přední oblast mozkového kmene, TempPole = temporální pól.

### 5.3 EXPERIMENT 3 – FMR PŘI SOUČASNÉ BOLESTIVÉ A NEBOLESTIVÉ STIMULACI

Oblasti signifikantní aktivace a deaktivace ( $p < 0,0001$ ,  $k > 10$  voxelů) ve skupinové analýze pro zkoumané kontrasty s použitím jednocestné analýzy variance jsou zobrazeny na Obr. 9 a Obr. 10. Oblasti vykazující signifikantní ( $p < 0,001$ ,  $k > 10$  voxelů) pozitivní nebo negativní interakci při kombinované stimulaci jsou v Tab. 3 a Tab. 4 a na Obr. 11.

Elektrická stimulace (Obr. 9, modré shluky) aktivovala oblasti v kontralaterální sensorimotorické a parietální kůře a levé laterální orbitofrontální kůře (LOFC, BA 10, Obr. 9). Aktivace vyvolané bolestí jsme našli ve většině oblastí „*pain matrix*“ (Obr. 9, červené shluky) i v jiných oblastech. Při souběžné elektrické mediánové a bolestivé tepelné stimulaci (Obr. 9, žluté shluky) byly aktivace lokalizovány v podobných oblastech jako při samotné bolestivé stimulaci. Některé oblasti byly specificky aktivovány kombinovanou stimulací a naopak aktivita některých oblastí byla potlačena. Tyto rozdíly jsou statisticky hodnoceny interakčními kontrasty.

Ve všech experimentálních podmínkách jsme pozorovali deaktivaci (negativní BOLD odpověď) pravé (ipsilaterální) primární sensorimotorické kůry. Během kombinované stimulace byla navíc deaktivována pravostranná mediální orbitofrontální kůra (MOFC).

Kontrast pozitivní interakce mezi elektrickou mediánovou stimulací a tepelnou bolestí ukazuje voxely vykazující signifikantně větší BOLD signál během kombinované stimulace než během samotných podmínek *E* a *T* (Tab. 3 a Obr. 11a–g, červené shluky). Pozitivní interakce byla nalezena v následujících strukturách: *i*) velký shluk v levé parasylijské oblasti s maximem v globus pallidum (vybíhající do zadní inzuly a ventrobazálního thalamu), ve střední a přední dorzální inzule, v parietotemporálním operkulu/SII (oblast OP1), v levém mediálním thalamu a levém *g. temporalis superior* (BA 22). *ii*) Další velký shluk v pravé operkuloinzulární oblasti s lokálním maximem ve střední dorzální inzule přesahující do putamen, dále v centrální oblasti inzuly, ve ventrální inzulární kůře sousedící s amygdalou a v pravém frontálním operkulu (BA 44). *iii*) Dva shluky v pravé laterální orbitofrontální kůře (LOFC) odpovídající BA 11/47 a BA 10/11. *iv*) Shluk ve ventrálním mediálním kmeni na úrovni pontomezencefalického přechodu. *v*) Shluk v levém *lobulus parietalis inferior* a *g. supramarginalis* (zadní parietální kůra – PPC, BA 29/40), *vi*) shluky v hloubce levého a pravého *g. temporalis inferior*, *vii*) shluk v hloubce levého *sulcus centralis* (SI,

BA 3a), *viii*) shluk ve vermis cerebella, *ix*) shluk v levé střední cingulární kůře (BA 24/33; Vogt, 2005) a pravé střední cingulární kůře (BA 24) a konečně *x*) shluk v pravém *g. postcentralis* v blízkosti sulcus Sylvii odpovídající SII (BA 43). Kvantitativní vyhodnocení procentuálních změn BOLD signálu ve vybraných shlucích vykazujících statisticky významnou interakci ukázala převažující monotónní nárůst BOLD odpovědi mezi mediánovou, bolestivou a kombinovanou stimulací.

Oblasti negativní interakce mezi elektrickou mediánovou stimulací a tepelnou bolestí, reprezentující voxely se signifikantně nižším BOLD signálem během kombinované stimulace než během samotných podmínek *E* a *T*, jsou na Obr. 11a–g (modré shluky) a vypsány v Tab. 4. Aktivační shluky jsme našli v následujících oblastech: *i*) v pravé mediální orbitofrontální kůře v *g. rectus* v sousedství subgenuální cingulární kůry (BA 11/32) a v polární oblasti pravého *g. frontalis medialis* (BA 10). *ii*) V levém *g. rectus* s přesahem dorzálně na hranici subgenuální cingulární kůry a laterálně do *g. orbitalis posterior* (BA 11/32). *iii*) Malý shluk v *g. occipitalis medius* (BA 19). Oblasti negativní interakce vykazovaly převážně deaktivaci během souběžné stimulace a variabilní aktivaci a deaktivaci během *E* a *T*.

Podle doplňující studie byla průměrná subjektivní intenzita bolesti  $5,57 \pm 0,92$  během tepelné bolesti a  $5,75 \pm 0,80$  během kombinované stimulace ( $F(1,8) = 0,26$ ,  $p = 0,63$ ). Nepříjemnost tepelné bolestivé stimulace byla v těchto podmínkách  $4,96 \pm 0,90$  respektive  $5,00 \pm 0,91$  ( $F(1,8) = 0,02$ ,  $p = 0,90$ ). Intenzita ani subjektivní nepříjemnost nebyly ovlivněny stimulací *nervus medianus*.

Tab. 3: Experiment 3 – výsledky, pozitivní interakce během kombinované stimulace.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k <sub>e</sub>
levé putamen/zadní inzula	[-24, -13, 10]	4,91	2209
levá střední/přední dorzální inzula	[-38, 10, 9]	4,56	
levé parietotemporální operkulum/SII – OP1/3 (40/42)	[-50, -15, 17]	4,41	
levá přední inzula	[-32, 20, 10]	3,87	
levý thalamus, dorzomediální a centromediální jádro	[-4, -17, 5]	3,54	
levý <i>gyrus temporalis superior</i> (22)	[-55, 2, 4]	3,48	
levá střední dorzální inzula	[-46, -1, 9]	3,43	
pravá střední dorzální inzula	[40, 6, 9]	4,73	665
pravá inzula, střed	[36, -8, 0]	3,75	
pravé putamen	[28, 10, 9]	3,67	
pravé frontální operkulum (44)	[53, 8, 5]	3,41	
pravá ventrální inzula/amygdala	[32, -1, -10]	3,38	
pravá LOFC, <i>gyrus frontalis inferior, pars orbitalis</i> (11/47)	[46, 36, -14]	3,88	67
ventrální mediální pontomezencefalický přechod	[0, -22, -16]	3,73	34
levá PPC, <i>lobulus parietalis inferior/gyrus supramarginalis</i> (39/40)	[-48, -52, 39]	3,69	115
levý <i>sulcus temporalis inferior</i> – hloubka	[-36, -60, 9]	3,63	16
levý <i>sulcus centralis</i> – hloubka, SI (3a)	[-24, -31, 48]	3,50	31
pravá LOFC, <i>gyrus orbitalis lateralis</i> (10/11)	[34, 56, -15]	3,50	17
pravý <i>gyrus temporalis inferior</i> , hloubka	[44, -43, -5]	3,45	12
Mozeček, vermis	[0, -45, -3]	3,41	28
levá střední cingulární kůra (24/33)	[-4, 7, 33]	3,40	24
pravá střední cingulární kůra (24)	[8, 2, 33]	3,32	13
levá LOFC, <i>gyrus frontalis inferior, pars orbitalis</i> (11/47)	[-48, 46, -11]	3,24	11
pravý <i>gyrus postcentralis</i> /SII – OP4 (43)	[63, -13, 21]	3,19	11

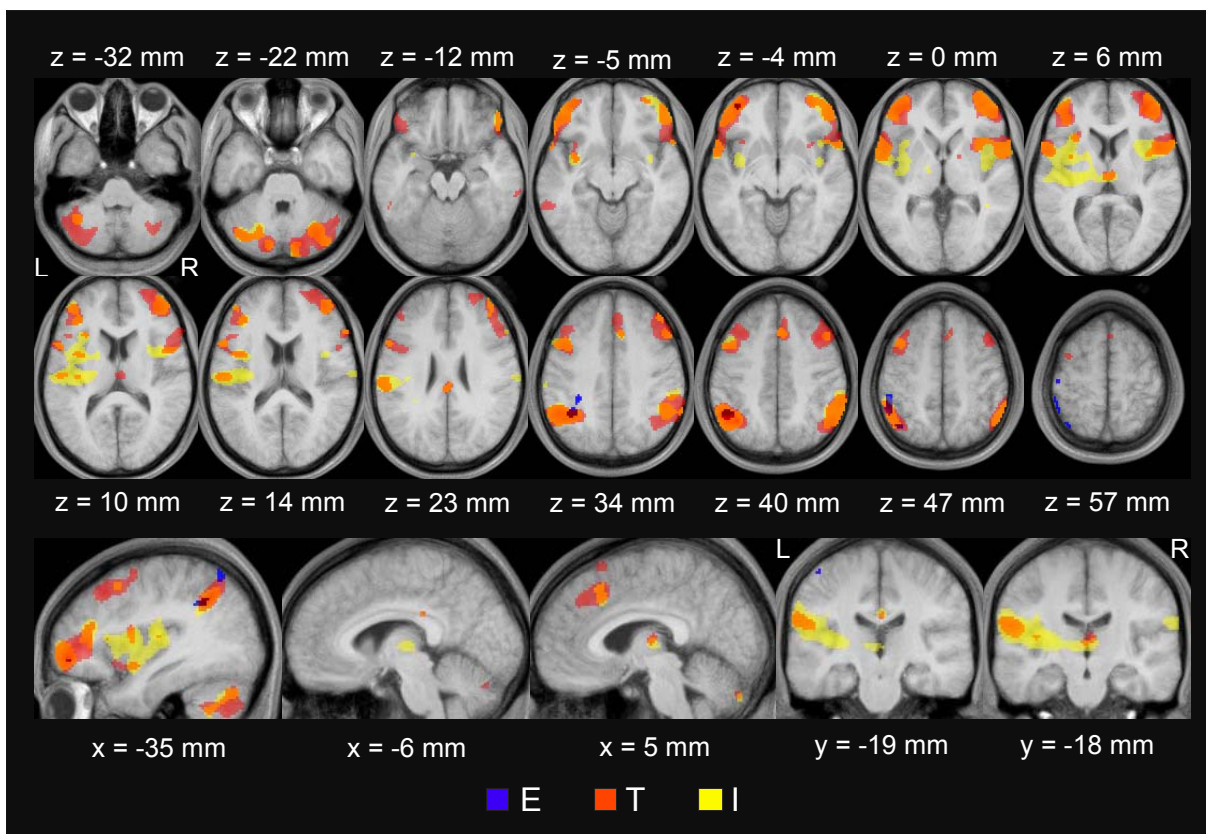
Hodnoty x, y a z odpovídají Talairachovským souřadnicím maxima shluku v mm. Čísla v kulatých závorkách u anatomických popisů určují odhadnuté Brodmannovy oblasti. Z je hodnota Z-skóre a k<sub>e</sub> počet voxelů v shluku (není-li uveden, jedná se o podshluk). Prahováno bez korekce na hladině  $p < 0,001$  a  $k_e > 10$ . OP = operkulární oblast, LOFC = laterální orbitofrontální kůra, PPC = zadní parietální kůra, SI = primární sensorická kůra.

Tab. 4: Experiment 3 – výsledky, negativní interakce během kombinované stimulace.

Poloha (BA)	[x, y, z]	Z	k <sub>e</sub>
pravá MOFC, <i>gyrus rectus</i> , subgenuální cingulární kůra (11/32)	[12, 32, -15]	3,81	224
levá MOFC, <i>g. rectus/orbit. post.</i> , subgen. cingulární kůra (11/32)	[-12, 23, -13]	3,44	48
pravá VLPFC, <i>gyrus frontalis superior</i> (10)	[12, 56, -1]	3,38	18
pravý <i>gyrus occipitalis medius</i> (19)	[36, -84, 32]	3,33	12
levá MOFC, <i>gyrus frontalis medialis/gyrus rectus</i> (10)	[-6, 50, -11]	3,17	13

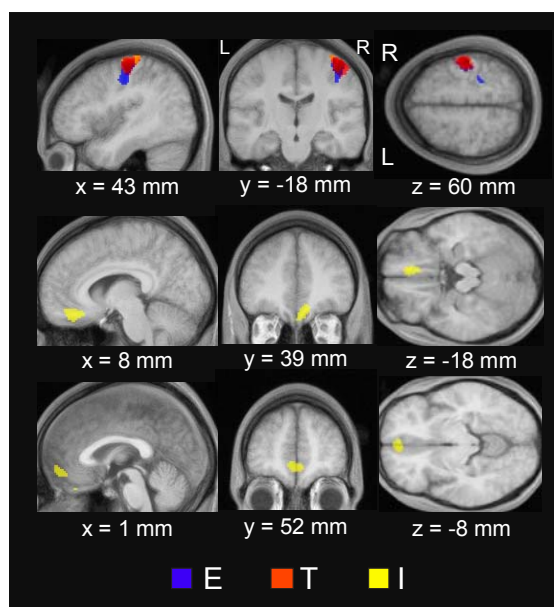
Vysvětlení viz Tab. 3.





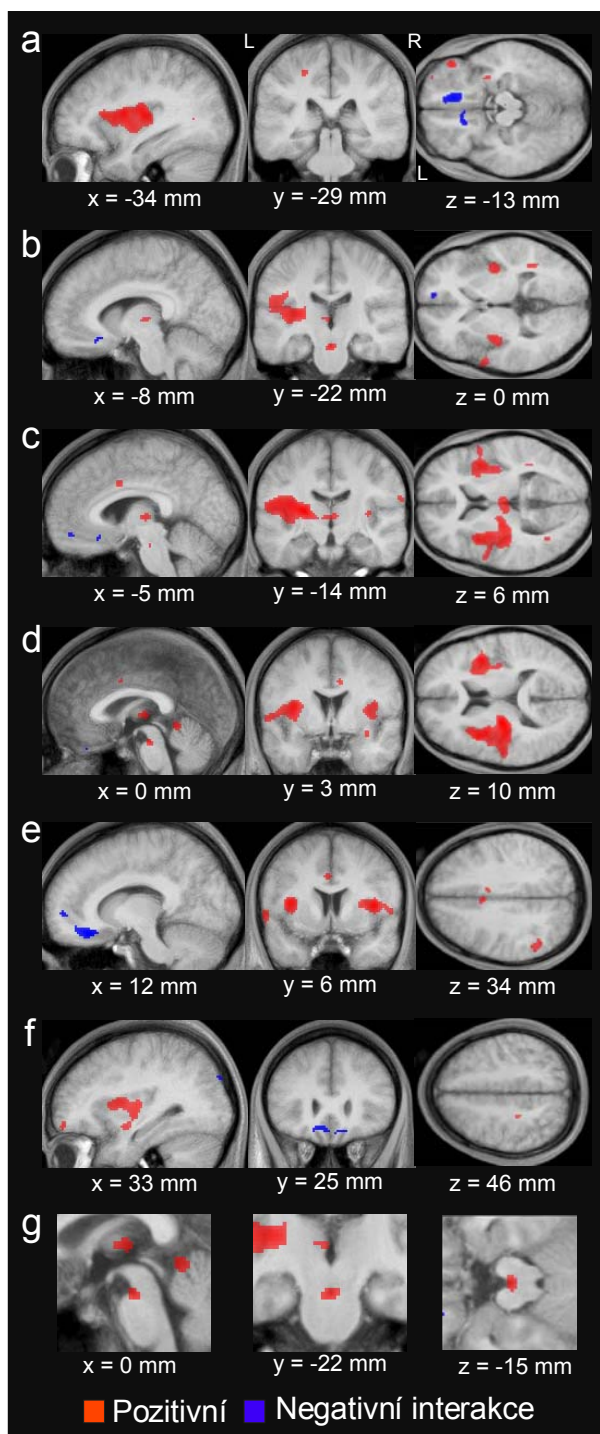
**Obr. 9: Experiment 3 – výsledky, jednoduché kontrasty, pozitivní BOLD.**

SPM-t mapy prahované na  $p < 0,0001$ , prostorový práh 10 voxelů, zobrazené na průměrných T1 anatomických obrazech při nebolestivé pravostranné mediánové stimulaci (*E*, modrá barva), při bolestivé tepelné stimulaci (*T*, červená) a kombinované stimulaci (*I*, žlutá). R značí pravou stranu, L levou. Poloha jednotlivých řezů ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) je dána talairachovskými stereotaktickými souřadnicemi.



**Obr. 10: Experiment 3 – výsledky, jednoduché kontrasty, negativní BOLD.**

Popis viz Obr. 9



**Obr. 11: Experiment 3 – výsledky, interakční kontrasty.**

SPM-t mapy prahované na  $p < 0,001$ , prostorový práh 10 voxelů. Shluky vykazující pozitivní (červená barva) a negativní (modrá) interakci mezi mediánovou a bolestivou tepelnou stimulací. Panely a–f zobrazují sagitální, frontální a axiální řezy ve vzestupném uspořádání podle talairachovských souřadnic (x, y, z). Panel g ukazuje výřez centrováný na maximum shluku ve kmeni. R = vpravo, L = vlevo.

## 6 DISKUZE

### 6.1 EXPERIMENT 1

Elektroencefalografické změny při stejnostranné svalové kontrakci ve zdrojích raných komponent evokovaných potenciálů (SI) souhlasí s předchozími studiemi s nebolestivou stimulací (Huttunen a Homberg, 1991; Forss a Jousmäki, 1998), pouze se na pozdějším nástupu změn projevilo pomalejší vedení pro bolest specifickými A $\delta$  vlákny. C-vláknová aktivita nebyla v naší studii pozorována. Stejnostranná kontrakce vedla v kontralaterální (levé) SII ke zvýšení evokované aktivity, což může souviset s přesunem pozornosti na níž je aktivita SII citlivá. Podle výsledků fMR studie (Experiment 2) ovšem převládá na pozornosti nezávislý vliv. Stejnostranná kontrakce posílila aktivitu dále v zadním cingulárním (prekuneálním) zdroji, v latenci podobné jako v SII. Kratší latence v zadním oproti přednímu cingulárnímu zdroji byla již pozorována (Bromm, 2004) a zapojení zadní cingulární kůry do modulace bolesti pohybem podporují i výsledky fMR části studie, kde byla výrazně modulována oblast BA 31, součást sítě „*default mode*“.

Při kontralaterální svalové kontrakci byl nejčasnější pokles zdrojové aktivity pozorován v obou SII, následovaný poklesem v levé SI a přední cingulární kůře, což naznačuje odlišnou lokalizaci korového hradlování v SII při nestejnostranné kontrakci oproti hradlování v SI při kontrakci stejnostranné. Oboustranné receptivní pole SII neuronů se projevilo jako i v jiných studiích bilaterální modulací. Navíc lze předpokládat, že se v naší studii projevuje vliv nedominance levé ruky, jejíž kontrakce má odlišný vliv na ipsilaterální motorickou kůru oproti ruce dominantní (Kobayashi *et al.*, 2003). Pozorované efekty izometrické svalové kontrakce se liší od účinků dynamického pohybu (Nakata *et al.*, 2004), především v SII. Ovšem pro metodické rozdíly není možné přímé srovnání těchto studií.

Výsledky této studie doplňují pozorování časové posloupnosti aktivity SII a SI při bolesti o modulaci pohybem a ukazují, že aktivace motorické kůry může modulovat nociceptivní podněty na různých úrovních korového zpracování v závislosti na lateralitě motorického vstupu. Dále nově popisuje modulaci zdroje v zadní cingulární kůře pohybem.

## 6.2 EXPERIMENT 2

Aktivita vyvolaná jednoduchou bolestivou a motorickou stimulací odpovídá známému rozložení oblastí „*pain matrix*“ a motorického systému. K nejvýraznějším změnám ve zpracování bolestivé informace při ipsilaterální (pravostranné) kontrakci, kterou doprovází efekt úlevy od bolesti, dochází přímým centrifugálním mechanismem v laterálním sensoricko-diskriminačním systému, a dále v systému limbickém a antinocicepčním. Souběžná nestejnostranná kontrakce má převážně nespecifický distrakční vliv.

Vlivem ipsilaterální bolestivé stimulace se změnil vzorec aktivace a konektivita v motorickém systému. Zesílila se aktivace SI/MI, premotorická kontrola kontrakce (do níž se zapojilo i frontální operkulum, BA 44) se svým těžištěm pravděpodobně přesunula z SMAr (příp. pre-SMA) do BA 31. SMA byla ovšem při stejnostranné kontrakci také více aktivní, snad jako projev změněné motorické představy pohybu. Obě posledně jmenované mediální struktury vytvořily silnou vazbu s mozečkem. Izometrická motorická aktivita byla tedy narušena souběžnou bolestivou stimulací a bylo nutno zapojit více kontrolních struktur do jejího řízení.

Diskriminační sensorické koreláty percepce (vnímání intenzity stimulu) se příliš nezměnily. Modulační vliv pohybu na SI/MI byl dán spíše přímou motorickou interferencí (levostranná interakce SI/MI nemodulovala). Interakce v bilaterálním parietálním operkulu se nalézá mimo somatotopickou reprezentaci ruky v SII. V kontralaterální SII byla interakce nalezena při kontrakci stejnostranné i nestejnostranné ruky a pro obě strany stimulace byl vzor aktivace kontralaterální SII stejný. Je tedy možné předpokládat, že jde o pozornostně nezávislý projev sensorimotorické integrace. Interakce (nalezená pouze při stejnostranné kontrakci) v ipsilaterální SII se zdá být závislá na vymizení deaktivace BA 31, ke kterému došlo pouze při stejnostranné kontrakci. V této souvislosti lze také předpokládat vliv dominance ruky na lateralitu zpracování bolesti při pohybu. Ani údaje z EEG a MEG studií, týkající se vlivu izometrické kontrakce na bolestivou a nebolestivou stimulaci v SII, nejsou jednoznačné, a proto bez dalšího studia je zatím otázka modulace SII pohybem nedořešena.

Jako zásadní se pro modulaci bolesti pohybem jeví oblast BA 31 s prokázanými motorickými, sensorickými i kognitivními (pozornostními a paměťovými) funkcemi a navzájem propojující somatosenzorické oblasti, cingulární afektivní oblasti, SMA a kmen. Patří do souboru ob-

lastí vykazujících „*default mode*“ aktivitu a obnovení této aktivity se objevilo právě v souvislosti s poklesem percipované bolestivosti stimulu a snížením aktivace v rostrální a zadní části přední cingulární kůry, spojené s emocemi a afektivitou.

Emoční uvolnění a změna emočního náboje situace se projevily poklesem aktivity ve skupině navzájem anatomicky propojených oblastí skládající se ze subgenuální cingulární, orbitofrontální a temporopolární kůry (navíc propojených s kmenem), ukazujících na pokles úzkosti (Simpson *et al.*, 2001), dobře korespondující s poklesem subjektivního prožívání. Tento vzorec rostrálních mediálních deaktivací při levostranné kontrakci chyběl, což dobře vysvětluje nedostatečný vliv na subjektivní prožívání a spolu s modulací nespecifické inzulární oblasti a okcipitální kůry ukazuje na převažující pozornostní modulaci (distrakci).

Spojitosť korového hradlování s úzkostí a jeho centrální původ naznačují i nižší hradlování u pacientů s obsesivně-kompulzivní poruchou (Rossi *et al.*, 2005). Poruchy senzomotorické integrace jsou časté u mnoha chronických onemocnění (Abbruzzese a Berardelli, 2003), to do budoucnosti naznačuje možné klinické využití kombinované fMR a EEG analýzy a ukazuje další možné směry výzkumu.

### 6.3 EXPERIMENT 3

Při bolesti a mediánové stimulaci jsme našli obvyklé lokality aktivity. Již v rané fázi akutního působení PNS při tonické tepelné bolesti jsme pozorovali modulaci oblastí různých bolest zpracujících oblastí, ovšem s neprůkazným vlivem na subjektivní vnímání bolesti. Navíc jsme potvrdili předchozí pozorování inhibice ipsilaterální motorické kůry bolestí (Valeriani *et al.*, 1999b), dokonce i mediánovou stimulací. Změny ve zpracování bolestivého podnětu vyvolané periferní nervovou stimulací se v diskriminačním systému (SI, SII, zadní inzula, PPC) zdají být směsí více než aditivní aktivity díky současnému zpracování souměrných multimodálních stimulů bez výrazných pozornostních vlivů. Navíc je snížena aktivace VLPFC, specifická pro allodynii a hyperalgezií vyvolanou tepelnou bolestivou stimulací. Působení PNS je srovnatelné s krátkodobou terapeutickou stimulací *ganglion trigeminale* (Willoch *et al.*, 2003), pouze mediánová PNS moduluje laterální systém více bilaterálně. V mediálním systému (mediální thalamus, cingulární, orbitofrontální a přední inzulární oblasti propojené s kmenem) nalézáme kombinaci nárůstu v přední inzule, středním motorickém cingulu a pokles

v emočně-vegetativní subgenuální přední cingulární kůře spolu s emočně-kognitivní mediální orbitofrontální kůrou (Rolls, 2004), což ukazuje na diferencovanou modulaci emočního doprovodu bolesti zahrnující vegetativní odpověď, snížení úzkosti, integraci s tělesným obrazem a odhad odměnné hodnoty. Kognitivně-evaluační subsystém (LOFC) vykazuje znaky aktivity podobné jako při analgézi způsobené očekáváním nebo placebem (Petrovic a Ingvar, 2002; Lorenz *et al.*, 2003; Wager *et al.*, 2004), jehož příspěvek k rané modulaci bolestivé percepce PNS nelze vyloučit. Tyto změny jsou převáděny na kmenový antinocicepční systém, který zpětně ovlivňuje přenos bolesti.

Modulační působení PNS vykazuje silnou podobu s působením terapeutické stimulace míchy a motorické kůry (Garcia-Larrea *et al.*, 1999; Garcia-Larrea *et al.*, 2000), s nimiž sdílí podobné mechanismy modifikující prefrontální hodnocení bolesti a aktivaci kmenových struktur.

## 6.4 ZÁVĚREČNÁ DISKUZE

V předkládané studii jsme se pokusili osvětlit korové procesy doprovázející modulaci bolesti současnou mediánovou stimulací nebo svalovou kontrakcí. Původní zájem o korové koreláty míšního hradlování bolesti pohybem v obraze EEG a fMR rozšířený dále o neurofyziologii modulační elektrostimulace přinesly nové poznatky o zapojení především afektivně-motivačních, kognitivních a antinocicepčních oblastí. Pozorovali jsme dobrou shodu obou použitých metod pro lokalizaci a identifikaci základních složek systému zpracování bolesti (SI, SII, cingulární kůra). Výsledky je nutné interpretovat se zohledněním odlišné časové základny metod fMR a EEG.

Oproti variabilní modulaci primární somatosenzorické oblasti jsme při obou typech modulace bolesti našli navzájem podobné změny v oblasti sekundární somatosenzorické kůry. Pro modulaci pohybem jsou tyto změny závislé na straně působení modulující kontrakce. Tepelná bolestivá stimulace navíc aktivovala bilaterální inzulární kůru a tato oblast byla modulována PNS. Vzhledem k multimodálním vstupům a složitým interakcím (např. s pozorností) je SII žádoucím cílem dalšího studia. Podobnou slibnou roli pro algeziologický výzkum ukazuje mozeček, modulovaný v obou paradigmatech.

Multimodální vstupy interagují také v oblasti středního až zadního cingula (v případě modulace pohybem) a v přední až střední cingulární kůře v případě PNS. Pohybem ovlivněná oblast BA 31 souvisí se systémem oblastí „*default mode*“ a komunikuje s rostrální cingulární kůrou.

Deaktivace rostrální cingulární kůry spolu s deaktivací mediální prefrontální kůry (v obou paradigmatech) vypovídá o snížení prožívané úzkosti a vysvětluje změnu subjektivního prožívání bolesti při stejnostranné kontrakci.

Jako výstupní systém ovlivnění bolestivého přenosu při PNS jsme identifikovali kmenové oblasti předního pontomezencefalického přechodu a aktivitu kmene jsme pozorovali pravděpodobně i v případě souběžné svalové kontrakce. Vnitřní antinocicepční systém je aktivován již samotnou bolestí, ovšem z našich dat vyplývá, že souběžná svalová kontrakce i PNS jeho aktivitu posilují.

Ačkoli práce byla zaměřena prvotně na teoretické aspekty modulace bolesti, nabízejí se i možnosti klinického využití našich výsledků jako reference například při hodnocení důsledků pohybových deficitů u bolestivých stavů a obecněji při posuzování poruch senzomotorické integrace. Dále doplňujeme prozatím nedostatečné informace o centrálních mechanismech terapeutického účinku periferní elektrické stimulace. Je možné předpokládat, že v současnosti používané invazivní a finančně náročné metody modulace bolesti implantovanými elektrickými stimulatory mohou být doplněny periferní nervovou stimulací, kterou bude možno optimalizovat za pomoci zobrazovacích metod.

## 7 ZÁVĚRY

- Izometrická svalová kontrakce moduluje při bolesti struktury laterálního systému (SI, SII) i mediálního systému (cingulární kůra) — Experiment 1.
- Stejnostranná svalová kontrakce má vliv na aktivitu kontralaterální SI, bilaterální SII a cingulární kůry a nestejnostranná kontrakce na aktivitu SI, SII a střední cingulární kůry — Experiment 1.
- Nalezli jsme rozdíl ve funkčním zapojení SI a SII během souběžné stejnostranné [modulace SI (90–120 ms) předchází SII (143–163 ms)] a nestejnostranné kontrakce [SII (66–115 ms) předchází SI (92–105 ms)] — Experiment 1.
- Subjektivní pocit bolestivosti byl snížen stejnostrannou svalovou kontrakcí, nestejnostrannou nikoli — Experiment 1.
- Stejnostranná svalová kontrakce prováděná při bolesti vede k modulaci sensorických (SI, SII), afektivních (cingulární a orbitofrontální kůra) i kognitivních oblastí (prefrontální kůra), ale také premotorických a motorických oblastí; výrazná je negativní modulace afektivních mediálních prefrontálních struktur — Experiment 2.
- Nestejnostranná svalová kontrakce moduluje kontralaterální SII a putamen, ipsilaterální přední inzulu a okcipitální vizuální kůru — Experiment 2.
- Nalezli jsme modulaci bolestivé percepce v rané fázi akutní PNS v sensorickém (SII), afektivním (ACC, MOFC), kognitivním (VLPFC) i antinocicepčním systému — Experiment 3.
- Modulace bolesti pohybem i periferní nervovou stimulací vykazuje podobné rysy, především deaktivaci mediální prefrontální kůry — Experiment 2 a 3.



## 8 GRANTOVÁ PODPORA

Práce byla podpořena granty: GAČR 309/01/0665, GAČR 309/04/0160, GAČR 102/03/H085, FRVŠ 1802, IGA NF 6377-3/2000, IGA NR/8232-3, CNS 1M0517, VZ 0021620816, Hlavními směry výzkumu JS 0011112006 a J13/98 200005, GAUK 66/2005 a CN-LC 554.

## 9 PUBLIKACE A ČINNOST AUTORA

### 9.1 IMPAKTOVANÉ PUBLIKACE

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.; Hoechstetter, K.; Tintěra, J.; Vrána, J.; Rachmanová, R.; Králík, J.; Scherg, M. Source activity in the human secondary somatosensory cortex depends on the size of corpus callosum. *Brain Research* **2002**. 936(1-2): 47-57.

Stančák, A.; Svoboda, J.; Rachmanová, R.; Vrána, J.; Králík, J.; Tintěra, J. Desynchronization of cortical rhythms following cutaneous stimulation: effects of stimulus repetition and intensity, and of the size of corpus callosum. *Clinical Neurophysiology* **2003**. 114(10): 1936-47.

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.

### 9.2 ABSTRAKTA

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.

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.

Vrána, J., Rachmanová, R., Svoboda, J., Králík, J., Stančák, A.: Vliv svalové kontrakce na desynchronizaci a synchronizaci korových rytmů při bolestivé stimulaci. *Kongres klinické neurologie*. Poster. **2002**. Praha.

Vrána J., Rachmanová R., Svoboda, J., Stančák A.: Presence of event-related cortical desynchronization during painful stimulation with or without muscle contraction

- contrasts with lack of evoked potentials in primary sensorimotor cortex. *Pain in Europe IV, Fourth Congress of EFIC*. Poster. **2003**. Praha.
- Vrána, J., Rachmanová, R., Svoboda, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Influence of muscle contraction on cortical rhythm desynchronisation and synchronisation during repetitive painful stimulation. *6<sup>th</sup> IBRO World Congress of Neuroscience*. Poster 3239. **2003**. Praha.
- Vrána, J.: Functional magnetic resonance. Cortical activations following painful stimulation in *Analýza a zpracování signálů IV*. Eds. Čmejla, R., Pollák, P. Vydavatelství ČVUT, Praha. **2003**. pp. 157–165.
- Vrána, J., Poláček, H., Svoboda, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Korové potenciály a fMRI aktivace 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 dny*. **2004**. Praha.
- Vrána, J., Svoboda, J., Poláček, H., Tintěra, J., Stančák, A.: Pain evoked potentials are differently gated during left- or right-hand isometric muscle contraction. *10<sup>th</sup> Annual Meeting of Organisation for Human Brain Mapping*. **2004**. Budapest.
- Vrána, J.: An fMRI study of interaction between painful heat and non-painful median nerve stimulation in *Analýza a zpracování signálů V*. Eds. Pollák, P., Čmejla, R. Vydavatelství ČVUT, Praha. **2004**.
- 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.: Interakce nebolestivé mediánové a bolestivé tepelné stimulace z pohledu fMRI. *1. Královéhradecké lékařské postgraduální dny*. **2004**. Hradec Králové.
- 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.
- Vrána, J.; Poláček, H.; Tintěra, J.; Stančák, A.: Peripheral nerve stimulation during heat pain activates a distributed cortical network: fMRI study. *35<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Abstract Viewer/Itinerary Planner*. **2005**. Online. Program No. 53.4. 2005. Washington, DC.
- Vrána, J.: Pain: fMRI, cortical potentials and ERD during painful stimulation and their modulation in *Analýza a zpracování signálů VI*. Eds. Pollák, P., Čmejla, R. Vydavatelství ČVUT, Praha. **2005**.
- Vrána, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Brain activation during ipsilateral and contralateral occurrence of pain and isometric muscle contraction – fmri study. *82. Fyziologické dny*. **2006**. Praha.
- Vrána, J., Tintěra, J., Stančák, A.: Contra- and ipsilateral hand muscle contractions modulate differently the cortical pain activations. *12<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. **2006**. Firenze.
- Vrána, J., Tintěra, J., A.Stančák: Contra- and ipsilateral hand muscle contractions modulate differently the cortical pain activations. *New methods in MRI and MRS*. **2006**. Kubova Huť.

- Rachmanová, R., Vrána, J.: Korová desynchronizace EEG rytmů při somatosenzorické stimulaci. *Studentská vědecká konference 3. LF UK*. 2000. Praha.
- 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 Syviovej ryhy odlišené kombinovanou analýzou EEG a fMRI. *14. Kongres patologické a klinické fyziologie*. 2002. Hradec Králové.
- 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. *10<sup>th</sup> 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. *10<sup>th</sup> World Congress of Pain, IASP*. 2002. San Diego.
- 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.
- 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., 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. *32<sup>nd</sup> 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. *6<sup>th</sup> IBRO World Congress of Neuroscience*. Poster 3243. 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.
- Poláček, H., Vrána, J., Stančák, A.: Influence of heat pain on somatosensory evoked potentials related to median nerve stimulation. *10<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, 2004. Budapest.
- Stančák, A., Poláček, H., Tintěra, J., Vrána, J., Hoechstetter, 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.
- Poláček, H., Vrána, J., Stančák, A.: Effect of heat pain stimulation of ipsi- and contralateral leg on tibial nerve cortical evoked potentials. *35<sup>th</sup> Annual Meeting of*

- the Society for Neuroscience. Abstract Viewer/Itinerary Planner*. 2005. Online. Program No. 983.8. 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. *12<sup>th</sup> 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. *12<sup>th</sup> 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, 5<sup>th</sup> 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.

## 10 SEZNAM ZKRATEK

- ACC – anterior cingulate cortex, přední cingulární kůra  
 ANOVA – analysis of variance  
 A $\beta$  – myelinizovaná nervová vlákna průměru 5–12  $\mu\text{m}$   
 A $\delta$  – myelinizovaná nervová vlákna průměru 2–5  $\mu\text{m}$   
 BA – *Brodmann area*, Brodmannova oblast  
 BC<sub>a</sub> – *bias-corrected accelerated bootstrap confidence interval calculation method*, neparametrická metoda výpočtu konfidenčních intervalů  
 BESA – *Brain Electrical Source Analysis*, metoda i software pro zdrojovou analýzu skalpového EEG  
 BOLD – *blood oxygenation-level dependent(signal)*, (signál) závislý na oxygenaci krve  
 CNS – centrální nervový systém  
 CRBL – *cerebellum*, mozeček  
 EEG – elektroencefalograf, elektroencefalogram, elektroencefalografie  
 EMG – elektromyogram  
 EPI – *echo planar imaging*, echoplanární zobrazení, fMRI sekvence  
 FEF – *frontal eye field*, frontální okoohybné pole  
 FLASH – *fast low-angle shot*, MR sekvence  
 fMR – *functional magnetic resonance*, funkční magnetická rezonance, někdy též fMR  
 FWHM – *full width at half maximum*, šířka v polovině výšky, parametr gaussovského kernelu  
 k $\Omega$  – kiloohm  
 LOFC – laterální orbitofrontální kůra  
 MCC – *midcingulate cortex*, střední cingulární kůra  
 MEG – magnetoencefalografie  
 MI – primární motorická oblast  
 MIL – levý *m. interosseus primus*  
 MIR – pravý *m. interosseus primus*  
 MNI – Montreal Neurological Institute  
 MOFC – mediální orbitofrontální kůra  
 MOL – levý *m.opponens pollicis*  
 MOR – pravý *m.opponens pollicis*  
 MR – magnetická rezonance  
 OP1–4 – *opercular area (1–4)*, operkulární oblast (1–4)  
 pACC – *anterior cingulate cortex, posterior part*, zadní část přední cingulární kůry

PCC – *posterior cingulate cortex*, zadní cingulární kůra  
PNS – periferní nervová stimulace  
PPC – *posterior parietal cortex*, zadní parietální kůra  
PSEP – *pain somatosensory-evoked potentials*, somatosenzorické evokované potenciály vyvolané bolestivou stimulací  
R – *right*, pravá strana  
rACC – *anterior cingulate cortex, rostral part*, rostrální část přední cingulární kůry  
sACC – *anterior cingulate cortex, subgenual part*, subgenuální část přední cingulární kůry  
SD – *standard deviation*, směrodatná odchylka  
SI – primární somatosenzorická oblast  
SI/MI – primární sensorimotorická oblast  
SII – sekundární somatosenzorická oblast  
SMA – suplementární motorická oblast  
SMAr – rostrální část suplementární motorické oblasti  
SPM – *statistical parametric mapping*, statistické parametrické mapování  
TE – *echo time*, parametr magnetické rezonance  
TR – *repetition time*, parametr magnetické rezonance  
VAS – *visual analogue scale*, vizuální analogová škála

## **ZKRATKY EXPERIMENTÁLNÍCH PODMÍNEK**

### **Experiment 1 a 2**

S – elektrická bolestivá stimulace  
P – kontrakce pravé ruky  
L – kontrakce levé ruky  
SP – elektrická bolestivá stimulace a kontrakce pravé ruky  
SL – elektrická bolestivá stimulace a kontrakce levé ruky

### **Experiment 3**

E – elektrická mediánová stimulace  
T – bolestivá tepelná stimulace  
I – kombinovaná stimulace (interakční podmínka)

## 11 LITERATURA

- Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 2003;18:231-240.
- Apkarian AV, Stea RA, Bolanowski SJ. Heat-induced pain diminishes vibrotactile perception: a touch gate. *Somatosens Mot Res* 1994;11:259-267.
- Bantli H, Bloedel JR, Thienprasit P. Supraspinal interactions resulting from experimental dorsal column stimulation. *J Neurosurg* 1975;42:296-300.
- Becker DE, Haley DW, Urena VM, Yingling CD. Pain measurement with evoked potentials: combination of subjective ratings, randomized intensities, and long interstimulus intervals produces a P300-like confound. *Pain* 2000;84:37-47.
- Bolanowski SJ, Gescheider GA, Fontana AM, Niemiec JL, Tromblay JL. The effects of heat-induced pain on the detectability, discriminability, and sensation magnitude of vibrotactile stimuli. *Somatosens Mot Res* 2001;18:5-9.
- Bromm B. The involvement of the posterior cingulate gyrus in phasic pain processing of humans. *Neurosci Lett* 2004;361:245-249.
- Broughton R, Regis H, Gastaut H. Modifications of somaesthetic evoked potentials during bursts of mu rhythm and during fist clenching. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;18:720-726.
- Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, Duncan GH. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 1994;14:4095-4108.
- Cohen LG, Starr A. Localization, timing and specificity of gating of somatosensory evoked potentials during active movement in man. *Brain* 1987;110:451-467.
- Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol* 1998;80:1533-1546.
- Dettmers C, Lemon RN, Stephan KM, Fink GR, Frackowiak RS. Cerebral activation during the exertion of sustained static force in man. *Neuroreport* 1996;7:2103-2110.
- Efron B, Tibshirani RJ. An Introduction to the bootstrap, ed. Boca Raton, Fla.: Chapman & Hall/CRC, 1993.
- Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex* 2006;16:254-267.
- Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 2005;25:1325-1335.
- Eisenberg E, Chistyakov AV, Yudashkin M, Kaplan B, Hafner H, Feinsod M. Evidence for cortical hyperexcitability of the affected limb representation area in CRPS: a psychophysical and transcranial magnetic stimulation study. *Pain* 2005;113:99-105.
- Ellrich J, Lamp S. Peripheral nerve stimulation inhibits nociceptive processing: An electrophysiological study in healthy volunteers. *Neuromodulation* 2005;8:225-232.

- Feine JS, Chapman CE, Lund JP, Duncan GH, Bushnell MC. The perception of painful and nonpainful stimuli during voluntary motor activity in man. *Somatosens Mot Res* 1990;7:113-124.
- Forss N, Jousmäki V. Sensorimotor integration in human primary and secondary somatosensory cortices. *Brain Res* 1998;781:259-267.
- Francini F, Maresca M, Procacci P, Zoppi M. The effects of non-painful transcutaneous electrical nerve stimulation on cutaneous pain threshold and muscular reflexes in normal men and in subjects with chronic pain. *Pain* 1981;11:49-63.
- Gantchev G, Gavrilenko T, Concek V. Somatosensory evoked potentials modification related to isometric voluntary contraction. *Int J Psychophysiol* 1994;17:191-196.
- Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguiere F, Sindou M, Laurent B. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999;83:259-273.
- Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Laurent B, Mauguiere F, Sindou M. Functional imaging and neurophysiological assessment of spinal and brain therapeutic modulation in humans. *Arch Med Res* 2000;31:248-257.
- Gelnar PA, Krauss BR, Sheehe PR, Szeverenyi NM, Apkarian AV. A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks. *Neuroimage* 1999;10:460-482.
- Giblin DR. Somatosensory Evoked Potentials in Healthy Subjects and in Patients with Lesions of the Nervous System. *Ann N Y Acad Sci* 1964;112:93-142.
- Hamzei F, Dettmers C, Rzanny R, Liepert J, Buchel C, Weiller C. Reduction of excitability ("inhibition") in the ipsilateral primary motor cortex is mirrored by fMRI signal decreases. *Neuroimage* 2002;17:490-496.
- Hashimoto I, Yoshikawa K, Gatayama T, Sasaki M, Nomura M, Yokoyama S, Sano K. Perceptual changes accompanying controlled blocking of cutaneous afferents are related to somatosensory evoked potentials. *Neurol Res* 1995;17:24-32.
- Hoshiyama M, Kakigi R. After-effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on pain-related evoked potentials and magnetic fields in normal subjects. *Clinical Neurophysiology* 2000;111:717-724.
- Huttunen J, Homberg V. Modification of cortical somatosensory evoked potentials during tactile exploration and simple active and passive movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:216-223.
- Chapman CR, Schimek F, Gehrig JD, Gerlach R, Colpitts YH. Effects of nitrous oxide, transcutaneous electrical stimulation, and their combination on brain potentials elicited by painful stimulation. *Anesthesiology* 1983;58:250-256.
- Cheron G, Borenstein S. Mental movement simulation affects the N30 frontal component of the somatosensory evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;84:288-292.
- Ibinson JW, Small RH, Algaze A, Roberts CJ, Clark DL, Schmalbrock P. Functional magnetic resonance imaging studies of pain: an investigation of signal decay during and across sessions.[see comment]. *Anesthesiology* 2004;101:960-969.



- Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain* 2006;123:187-192.
- Juottonen K, Gockel M, Silen T, Hurri H, Hari R, Forss N. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2002;98:315-323.
- Kakigi R, Matsuda Y, Kuroda Y. Effects of movement-related cortical activities on pain-related somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation in normal subjects. *Acta Neurol Scand* 1993;88:376-380.
- Kakigi R, Shibasaki H. Mechanisms of pain relief by vibration and movement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:282-286.
- Kakigi R, Watanabe S. Pain relief by various kinds of interference stimulation applied to the peripheral skin in humans: pain-related brain potentials following CO2 laser stimulation. *J Peripher Nerv Syst* 1996;1:189-198.
- Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:257-263.
- Kanda M, Mima T, Oga T, Matsushashi M, Toma K, Hara H, Satow T, Nagamine T, Rothwell JC, Shibasaki H. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception. *Clin Neurophysiol* 2003;114:860-866.
- Klostermann F, Gobbele R, Buchner H, Siedenberg R, Curio G. Differential gating of slow postsynaptic and high-frequency spike-like components in human somatosensory evoked potentials under isometric motor interference. *Brain Res* 2001;922:95-103.
- Kobayashi M, Hutchinson S, Schlaug G, Pascual-Leone A. Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions. *Neuroimage* 2003;20:2259-2270.
- Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *Pain* 1996;64:415-423.
- Kosek E, Lundberg L. Segmental and plurisegmental modulation of pressure pain thresholds during static muscle contractions in healthy individuals. *Eur J Pain* 2003;7:251-258.
- Lewith GT, White PJ, Pariente J. Investigating acupuncture using brain imaging techniques: The current state of play. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:315-319.
- Lindblom U, Meyerson BA. Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. *Pain* 1975;1:257-270.
- Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003;126:1079-1091.
- Marchand S, Bushnell MC, Duncan GH. Modulation of heat pain perception by high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Clin J Pain* 1991;7:122-129.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-979.

- Melzack R, Wall PD, McMahon SB, Koltzenburg M. Wall and Melzack's textbook of pain, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2006.
- Milne RJ, Aniss AM, Kay NE, Gandevia SC. Reduction in perceived intensity of cutaneous stimuli during movement: a quantitative study. *Exp Brain Res* 1988;70:569-576.
- Morita H, Petersen N, Nielsen J. Gating of somatosensory evoked potentials during voluntary movement of the lower limb in man. *Exp Brain Res* 1998;120:143-152.
- Nakata H, Inui K, Wasaka T, Tamura Y, Tran TD, Qiu Y, Wang X, Nguyen TB, Kakigi R. Movements modulate cortical activities evoked by noxious stimulation. *Pain* 2004;107:91-98.
- Nguyen JP, Lefaucher JP, Le Guerinel C, Eizenbaum JF, Nakano N, Carpentier A, Brugieres P, Pollin B, Rostaing S, Keravel Y. Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Arch Med Res* 2000;31:263-265.
- Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. *Spine* 2002;27:2574-2583.
- Pantaleo T, Duranti R, Bellini F. Effects of vibratory stimulation on muscular pain threshold and blink response in human subjects. *Pain* 1986;24:239-250.
- Petrovic P, Ingvar M. Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain* 2002;95:1-5.
- Petrovic P, Petersson KM, Hansson P, Ingvar M. Brainstem involvement in the initial response to pain. *Neuroimage* 2004;22:995-1005.
- Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 2004;55:11-29.
- Rossi S, Bartalini S, Ulivelli M, Mantovani A, Di Muro A, Goracci A, Castrogiovanni P, Battistini N, Passero S. Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:16-20.
- Rushton DN, Rothwell JC, Craggs MD. Gating of somatosensory evoked potentials during different kinds of movement in man. *Brain* 1981;104:465-491.
- Scherg M. Functional imaging and localization of electromagnetic brain activity. *Brain Topogr* 1992;5:103-111.
- Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Volker B, Hosbach I, Dertwinkel R, Maier C, Tegenthoff M. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand.[see comment]. *Neurology* 2003;61:515-519.
- Simpson JR, Jr., Drevets WC, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:688-693.
- Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain* 2003;4:109-121.
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging, ed. Stuttgart: Thieme, 1988.
- Thickbroom GW, Phillips BA, Morris I, Byrnes ML, Mastaglia FL. Isometric force-related activity in sensorimotor cortex measured with functional MRI. *Exp Brain Res* 1998;121:59-64.

- Thickbroom GW, Phillips BA, Morris I, Byrnes ML, Sacco P, Mastaglia FL. Differences in functional magnetic resonance imaging of sensorimotor cortex during static and dynamic finger flexion. *Exp Brain Res* 1999;126:431-438.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991;52:137-139.
- Urasaki E, Wada S, Yasukouchi H, Yokota A. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on central nervous system amplification of somatosensory input. *J Neurol* 1998;245:143-148.
- Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Le Pera D, Tonali P. Effect of movement on dipolar source activities of somatosensory evoked potentials. *Muscle Nerve* 1999a;22:1510-1519.
- Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Le Pera D, Saturno E, Tonali P. Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clin Neurophysiol* 1999b;110:1475-1480.
- Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience* 2005;6:533-544.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain.[see comment]. *Science* 2004;303:1162-1167.
- Ward L, Wright E, McMahan SB. A comparison of the effects of noxious and innocuous counterstimuli on experimentally induced itch and pain. *Pain* 1996;64:129-138.
- Willoch F, Gamringer U, Medele R, Steude U, Tolle TR. Analgesia by electrostimulation of the trigeminal ganglion in patients with trigeminopathic pain: a PET activation study. *Pain* 2003;103:119-130.