痛觉诱发电位的研究进展 *

亓颖伟 罗 非△(北京大学神经科学研究所,北京大学神经生物学系,北京 100083)

摘要 痛觉诱发电位的研究在过去的几十年内取得了重要进展,出现了许多用于被试的诱发明确疼痛感的刺激技术,并与诱发电位方法学联合应用,已经成为脑映像学研究中重要的组成部分。本文从刺激技术、痛觉诱发电位成分分析和偶极子源分析等方面出发,讨论了痛觉诱发电位的研究进展。

关键词 疼痛;痛觉诱发电位;刺激技术;激光诱发电位;偶极子源分析

中图分类号 R741.044

Progress in the Study of Pain-related Somatosensory Evoked Potentials

QI Ying-Wei, LUO Fei (*Neuroscience Research Institute and Department of Neurobiology, Peking University*, Beijing 100083)

Abstract Important progresses has been made in the study of pain-related somatosensory evoked potentials (pain SEP) in the past decades. Pain generating stimulation techniques in humans are used in combination with the methodology of evoked electrical brain potentials. The current review will discuss stimulation techniques, components of evoked potentials, dipole source analysis of evoked potentials with the recent study of pain SEP.

Key words Pain; Pain-related somatosensory evoked potentials; Stimulation technique; Laser evoked potentials; Dipole source analysis

疼痛体验包括强度体验和情绪体验(不愉快)(Gracely. 1999),也涉及认知和动机成分,并与自主活动、伤害防卫反射等有关。自从 Berger(1929)发表记录脑电图(electroencephalography, EEG)的工作以来,用于评价痛觉的神经生理技术逐渐发展起来,并在过去的几十年里取得了重要进展。EEG 可监控几毫秒内的伴随内源或外源性事件的神经元同步化活动,与功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)相比具有时间分辨率优势。传统的频率带宽方法很难利用自发的脑电或脑磁活动来提取疼痛相关信息。这表明,大脑在同一时间产生许多与实际事件(如疼痛)不相关的活动。相对而言,更成功的方法是研究时相性疼痛刺激引发的脑诱发电位(evoked potentials, EP)。1947 年 Dawson 首次用特异的体感刺激从颅外记录到大脑的诱发电位。近 20 年来,随着刺激技术和计算机的长足发展,痛觉诱发电位(pain-related somatosensory evoked potentials, pain SEP)研究才取得了突飞猛进的进展。

一、疼痛诱发电位的刺激技术

用于诱发确定疼痛的刺激条件并无定论。其中 Bromm(1998)提出的实验方法被多数学者采用[1]:(1)所用刺激应当在不损伤组织的条件下诱发明确的疼痛感;(2)所用刺激必须尖锐、短促,以诱发用于刺激锁定平均技术的明确的激活时间;(3)重复的刺激应当在被试不同皮肤区域之间平衡;(4)刺激间隔应当在单次实验部分中随机波动,最长不超过 15 分钟;(5)为稳定警戒和注意水平,至少在同一实验部分中随机采用两种不同的强度(例如,1.5 倍和 2 倍痛阈)。其中,前两项很明确。刺激应该在身体任意部位都是可行的,技术难易和花费不应超过普通神经生理实验的标准。最简单及最佳的稳定警戒水平的方法是刺激随机化,即刺激的强度和间隔随机变化,并告诉被试和病人实验设计中的这种强度变化,他们因此会预期每一次刺激的强度都是最疼的。同时令被试对所感觉到的疼痛进行主观评分。疼痛评分以视觉模拟评分标准(visual analog scale, VAS)应用较多,如0分为无感觉,感觉强度由

* 国家自然科学基金(30170307、30370461),211 工程二期项目及"面向 21 世纪教育振兴行动计划"青年启动基金资助课题

△通讯作者

© 1995-2004 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

1 分开始递增,通常 1～2 或 3 分为无痛,其后为依次递增的疼痛。

但是有学者(Becker 和 Haley 等. 2000, Zaslansky 等. 1996)指出,上述实验方法涉及了疼痛非特异性的认知/神经生理过程:每一次刺激的非预知性、每一次刺激对应的认知分辨反应、对每一次刺激所作出的明显反应(任务的复杂性)(Johnson. 1986)以及用于评分的长刺激间隔(Milter 等. 1991, Polish 等. 1991, 1994)。这样很有可能产生 P300 复合波,此波可由视觉、听觉以及体感刺激诱发,不具有痛觉特异性,因而使数据分析复杂化。由此 Becker 提出"oddball standards protocol",即刺激强度在同一系列刺激串中应当相等,间隔不宜太长,且刺激序列中有低频出现的双刺激,对双刺激的按键反应起到控制被试注意水平的作用[2]。在 Becker 的实验中,采用上述 Bromm 的评分方法设计实验所得的痛觉 SEP 在刺激后 350～650 ms 出现了一个幅度增加的晚期正相成分,而采用"oddball standards Protocol"设计实验,却无此成分。但是此方法由于不涉及疼痛评价过程,限制了其应用,如不能研究被试的主观感受或 VAS 与痛觉的关系。此外,也有学者采用同等刺激强度、同等间隔的实验设计(Dowman. 1994a、1994b, Danziger 和 Fournier 等. 1998, Nagamine 等. 2000)。总之,刺激模式并无定论,但以 Bromm 的评分方法应用较广。

理想的疼痛刺激,除上述 Bromm 所提出的两点外,还应当具备疼痛特异性、可控制性和可重复性。电刺激由于同时可以激活有髓感觉纤维 Aβ 神经末梢[3],伤害感受特异性较差。由于技术上容易实现,因此应用比较普遍。另一个电刺激方法是将电极的阴极插入指尖的皮内小腔洞(皮内疼痛模型)[4～6],反复刺激时疼痛强度具有很好的可信性。也有人使用化学性伤害性刺激,如辣椒素、CO_2(作用于鼻粘膜)(Huttunen 等. 1986, Hari 等. 1997),但刺激反应起始和消失均缓慢。接触性热痛诱发电位(contact heat evoked potentials, CHEP)的研究刚刚起步[7]。最佳刺激方式是短暂激光热脉冲,能够选择性兴奋 Aδ 和 C 纤维(Towell 和 Purves 等. 1996),纤维和脊髓丘脑束(spinothalamic tract, STT)介导激光刺激后的上行信号转导(Bromm 和 Treede. 1991)。由于不接触皮肤,激光诱发电位(laser-evoked potentials, LEP)无体感成分。LEP 也可用于监测中枢痛觉通路的完整性,测定痛觉通路的传导速度(conductive volecity, CV)。Kakigi 和 Shibasak 于 1991 年报道了在手和脚部采用 CO_2 激光刺激,根据同一成分的潜伏期差异评价痛觉通路传导速度的间接方法,并估计 Aδ 传导速度为 10～15 m/s[8]。

二、痛觉诱发电位的成分分析

(一)体表电刺激所诱发的痛觉 SEP　体表电刺激仍是较常用的刺激方式之一。所采用的电刺激要能够诱发明确的疼痛感,根据被试的主观评分其强度从 20～40 mA 不等(平均为 30 mA),持续时间为 1 ms(Naka 和 Kakigi. 1998)。此外也可以使用串刺激,此时强度可以略低一些。成分提取时叠加次数最好在 50～100 次。体表电刺激所诱发的痛觉 SEP 主要表现为 N2 和 P2 两成分,其峰潜伏期分别为 150 和 250 ms,均为晚成分,其最大波幅出现在 Cz 位置。也有有关 N1 和 P1 成分的报道(图 1)。我们的实验观察到,二者潜伏期约为 80 ms,没有显著性差异,N1 位于刺激对侧的颞-顶区,而 P1 主要位于刺激对侧的前额区(亓颖伟等. 待发表)。

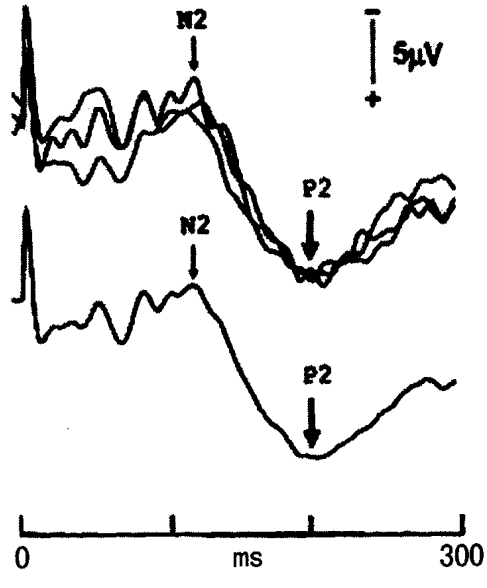

图 1　伤害性电刺激作用于胫骨近端所得的痛觉 SEP 上方的波形图显示了来自三个电极位置的诱发电位波形,下方的波形图显示的是痛觉 SEP 的总体平均波形。箭头所示为 N2 和 P2 的波峰所在。(引自 Naka 和 Kakigi 等, Journal of Clinical Neurophysiology, 1998, 15:150～153,有修改)

所谓的晚成分(150～400 ms)主要源于 Aδ 纤维,而极晚成分(700～900 ms)和超晚成分(1100～1500 ms)与无髓 C 纤维有关[9]。这种依据潜伏期的分类也适用于下述激光诱发电位(LEP),并且极晚

© 1995-2004 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

成分与超晚成分主要见于 LEP 中。

痛觉特异性成分一直以来就是研究热点。有的学者(Chen 和 Chapman. 1980, Hoshiyama 和 Kakigi. 2000)认为非痛体感电刺激并不能诱发出 N2 和 P2 两个晚成分,所以 N2 和 P2 是疼痛特异性的。但是 Becker 等的研究结果提示单纯采用平均叠加技术所得痛觉 SEP 和非痛 SEP 的波形是基本一致的,只是高水平刺激强度对应的幅度与低水平刺激强度相比要高一些[4,6]。此外,Katayama 和 Tsubokawa 等(1985)、Svensson 和 Beydoun 等(1997)也持有相同的观点。晚成分可由各种刺激诱发,如电刺激、视觉刺激、听觉刺激或嗅觉刺激等,且此成分只有在疼痛被感知后才出现,就这一点而言,疼痛研究中的晚成分可能不是痛觉特异性的[1]。通过精密的统计学方法或者特殊电刺激方式,有研究者得到了痛觉相关的成分。Bromm 和 Scharein(1982)曾经采用主成分分析的方法命名了两个痛觉相关成分[10],二者与被试所报疼痛程度相关,而且只与此疼痛有关,能够被镇痛药物所减弱,此二成分是晚成分 N2-P2 的一部分。Becker 等(1993)则强调刺激必须诱发明确的疼痛,所以采用皮内疼痛模型,且刺激强度为痛阈的 3.7 倍(高于常用的 1.5～2.5 倍)。采用体表电刺激和皮内疼痛模型进行对照实验,Becker 等得到了一个潜伏期约为 330 ms 的疼痛相关成分[4]。Dowman 将诱发电位地形图分为数个平稳的时间段(stable period, SP),进行痛觉 SEP 与非痛 SEP 的差异研究。得到两个疼痛相关的成分 SP3(135～157 ms)和 SP6(282～339 ms)[11],也属于晚成分。由此,体表电刺激所诱发的痛觉诱发电位的成分并不是痛觉特异性的。真正痛觉特异性成分的获得依赖于特殊的数据提取方法和特殊的刺激模式,或者只兴奋 Aδ 纤维和 C 纤维的激光脉冲(详见激光诱发电位一节)。

(二)激光诱发电位(laser evoked potentials, LEP)

激光由于不兴奋机械性感受器,能够特异性激活伤害性感受器。痛觉 SEP 最常用的激光是 CO_2(波长为 10.6μm),其优点为吸收完全、感受器激活的高度同步化、肉眼不可见等。常用光束直径为 2～10 mm,刺激持续时间为 10～50 ms,刺激间隔为 3～10 ms[3]。由于激光刺激的痛觉特异性,所需要的叠加平均次数为 25～50 次。理论上,激光可以激活 Aδ 纤维和 C 纤维,但是通常条件所获得的痛觉诱发电位只有 Aδ 纤维激活所导致的晚成分,没有 C 纤维激活的表现。这可能是因为 Aδ 纤维的传入对 C 纤维传入过程的抑制,或与晚成分的电位恢复期较长有关(Treede. 1996)。几乎所有被试的 LEP 均表现出一致的负相和正相成分,即 N2 和 P2(图 2A)[12],各成分的平均峰潜伏期也用于 LEP 的命名,如 N240 和 P340 分别对应于 N2 和 P2。N2-P2 之前也可有小波幅的成分 N1 和 P1,在有的被试此二成分缺如。因此,实验室研究及临床应用以 N2-P2 为主。LEP 的主要波形成分的出现晚于电刺激所诱发的痛觉 SEP 约 100 ms,这可能是由于 LEP 缺乏电刺激情况下触觉的提示作用所致。虽然潜伏期有所不同,但波形基本一致,说明二者的产生机制类似或相同(Treede 等. 1988)。由于上述原因,C 纤维兴奋所导致的极晚成分和超晚成分的记录比较困难,需要选择性阻断有髓 Aδ 纤维(Bromm 和 Neitzel 等. 1983, Bromm 和 Treede. 1987)。Bragard 等采用无痛性(刚能感觉到)微小皮肤区域激光刺激方法,记录到了超晚成分[13]。由于 C 纤维末梢密度高于 Aδ 纤维,激活阈值低于 Aδ 纤维,所以此时只有 C 纤维被激活。

(三)痛觉 SEP 成分与痛觉的关系　痛觉 SEP 研究的焦点莫过于 SEP 成分与痛觉的关系,即各成分反映的痛觉方面。根据 Melzack 和 Casey 的观点(1968),痛觉可分为三个主要成分,即感觉-分辨成分、情感-动机成分和认知-评价成分。痛觉 SEP 中较晚的成分(>150 ms)通常认为主要与疼痛的感觉-分辨成分有关,而痛觉的另外两个成分由于涉及复杂、高级的大脑整合功能,与其相关的诱发电位成分目前尚知之甚少。这方面的进一步研究还有待于实验设计及技术的改进。

理论上,痛觉 SEP 的早成分(<80 ms)应当反映刺激部位(例如,手)被激活的传入纤维向初级体感皮层(SI)投射的过程,但是在众多诱发电位实验中此成分出现的比例并不高,其原因可能是:头皮表面电位经过脑脊液、脑膜和颅骨的传导,有一定程度的失真;诱发电位的产生基础是神经元活动的高度同步化,由于 SI 的伤害感受神经元与低阈值的机械感受神经元混合存在,从而对伤害性刺激反应的神经元同步化在整体中所占比例较小;由于外周伤害性纤维的激活时间和传导速度的个体差异,较难找到确定的刺激-电位锁时关系[1]。晚成分反映了大脑对疼痛刺激的感觉-分辨过程,如刺激定位和程度估计(Handwerker 和 Kobal. 1993),这一观点被广泛接受。例如,P2 波幅与被试所报的疼痛评分呈正相关关系[14]。当所施加的刺激强度相等时,如果被试专心注意刺激,则被试的疼痛强度主观感受与痛觉 SEP 成分的幅度呈明显正相关(Garcia-Larrea 和 Pey-

© 1995-2004 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

ron 等. 1997) 。根据 VAS 判断的疼痛缓解程度与被试痛觉 SEP 的变化有明显正相关关系,主要是痛觉 SEP 波幅的下降以及 VAS 评分的降低 (Kakigi. 1994) 。Becker 等(2000) 采用电刺激作为诱发刺激,观察到了痛觉 SEP 与 VAS 执行过程的相关性。Kanda 等(1996) 采用 oddball 刺激序列,分别给被试同一只手的背侧和掌侧给予激光痛刺激,并要求被试对靶刺激进行计数或按键,得到了 N2 和 P2 以及 P3 三个成分。N2 和 P2 与前述相同,在 oddball 的两种情况以及计数与按键不同任务之间没有显著性差别,表明 N2 和 P2 反映的是痛觉的感觉-分辨成分。P3 的潜伏期约为 550～600 ms(靶刺激计数为 593 ms,按键反应为 560 ms) ,被认为与痛觉的认知有关。在 Kanda 等的另外一项实验中,观察到了与疼痛强度的评价有关的 600 ms 成分,命名为强度评价相关电位 (intensity assessment-related potential , IAP) [15] 。IAP 波幅和地形图的分布并不受疼痛强度影响,其潜伏期和波幅与 VAS 也没有相关性,提示 IAP 是依赖于疼痛刺激存在的内源性成分,与痛觉的情感-动机成分有关。同时,在此实验中,N2-P2 成分与刺激强度的感觉-分辨有关,而与疼痛强度评价无关,这与前述的结果一致。

(四) 晚成分的影响因素　晚成分可受多种因素影响,并且 N2 和 P2 的变化方向通常是一致的。物理刺激如电针或经皮神经电刺激 TENS (Hoshiyama 和 Kakigi. 2000) 、伤害性刺激 (Reinert , Treede 和 Bromm. 2000) 以及局部振动或触觉刺激 (Kakigi 和 Shibasaki. 1992) 可使晚成分幅度下降,后者与疼痛的闸门控制理论 (Malzack 和 Wall. 1965) 一致;主动与被动的肢体运动 (Kakigi 和 Matsuda 等. 1993) ,心理因素如提示 (De Pascalis. 1999) 、催眠状态 (Danziger 和 Willer. 1998 , De Pascalis 等. 1999 , Zachariae 等. 1994) ,药物如阿司匹林 (Chen 和 Chapman. 1980) 、镇静药 (Arendt-Nielsen 和 Oberg 等. 1990) 、吗啡 (Lorenz 等. 1997) 对晚成分波幅也有下调作用;晚成分也依赖于受试者觉醒、警觉状态[16] 、注意[6,16] 及分心程度 (Yamasaki 和 Kakigi. 2000) ;此外,晚成分与身高、性别无相关性 (Kakigi 等. 1991) 。由此可见,晚成分可能与痛觉的感觉-分辨过程有关。

三、偶极子源分析(dipole source analysis)

(一) 偶极子源分析的原理　解释 EEG 信号的困难在于皮层水平不同神经来源活动的重叠,以及脑膜、骨和皮肤引起的电流失真。因此,研究者们假定大脑区域的复杂结构可以简化为等电流偶极子,即具有相反极性的线性源,以探索 EEG 波的源。1949 年,Brazier 首次提出球体表面上的电位来源于其内部的偶极子,利用电场理论分析球体表面的电位波形,可以推断其内部偶极子的位置和方向。简而言之,神经元群放电的高度同步化能够产生局部电流,根据所产生的电位差和磁场加以区别,并用位置、强度和方向当量定义(其中 3 个为位置变量,2 个为方向变量,1 个为偶极子力矩变量) ,即等电流偶极子 (equivalent current dipole , ECD) 或发生器 (generator) 模型。随之发展起来的是脑电源分析 (brain electrical source analysis , BESA) 。

解释电势场及其演变所需的偶极子数目越多,不代表真实源的可能性就越大。偶极子源模型的部分结果必须由最初的估计来推测,此即偶极子源模型的局限之一。虽然已经提出一些改进方法,如主成分分析 (principal component analysis , PCA) 和多信号分类 (multiple signal classification , MUSIC) ,用以确定至少在一定时间间隔内活动的源数目,但是没有一种技术能够确保没有偶极子数目的错误设定[17] 。

(二) 偶极子源分析的应用　电刺激所诱发的痛觉 SEP,由于缺乏痛觉特异性,源分析研究比较少。大多数源分析都是针对 LEP 进行的,其中对 LEP 晚成分的源分析最为透彻。由于实验设计和条件的种种不同,各个实验室所得到的痛觉 SEP 或 LEP 的模拟发生器不甚相同,但基本一致,即 LEP 早成分 N1 和 P1 由对侧 SII 区的发生器模拟,N2 和 P2 由双侧 SII-岛叶、中线深部扣带皮层以及杏仁核或海马等前中颞叶的发生器模拟。

Valeriani 等采用 BESA 得到了手部刺激 LEP 的偶极子模型[12] 。图 2 所表示的是一个被试(左侧) 的 LEP 以及 BESA 所得的 5 个 ECD 解析。N1 大约在刺激后 160 秒出现于对侧颞叶皮层,并在前额叶区域有时相的反转。与 Bromm 和 Chen (1995) 结果不同的是,N2 成分被分裂为 N2a 和 N2b。N2a 在 Cz 波幅最大,刺激同侧比对侧的幅度大;N2b 多分布于额叶。P2 也在 Cz 出现最大波幅。采用 5 个偶极子时空分析的 BESA 结果证实了对侧和同侧 SII 区的电活动,分别解释了 N1 和部分 N2a。前扣带回的电活动有两个高峰,一个是在 N2a 处,另一个极性相反的位于 P2。最后,近中颞叶的两个偶极子提示与 N2b 变异有关的海马和杏仁核的电活动。此外,Valeriani 等在另一项工作中记录了健康被试手和足刺激后的 LEP,发现上述用于解释手部刺激的偶极子模型同样也能成功地解释足部刺激的 LEP 分布[18] 。

© 1995-2004 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd.　All rights reserved.

当刺激上肢或下肢时,最早激活的大脑外侧裂偶极子并不改变其位置,与根据手与足在 SII 的邻近投射所预期的相一致。在 SI 未发现模拟手和足 LEP 头颅地形图的发生源。

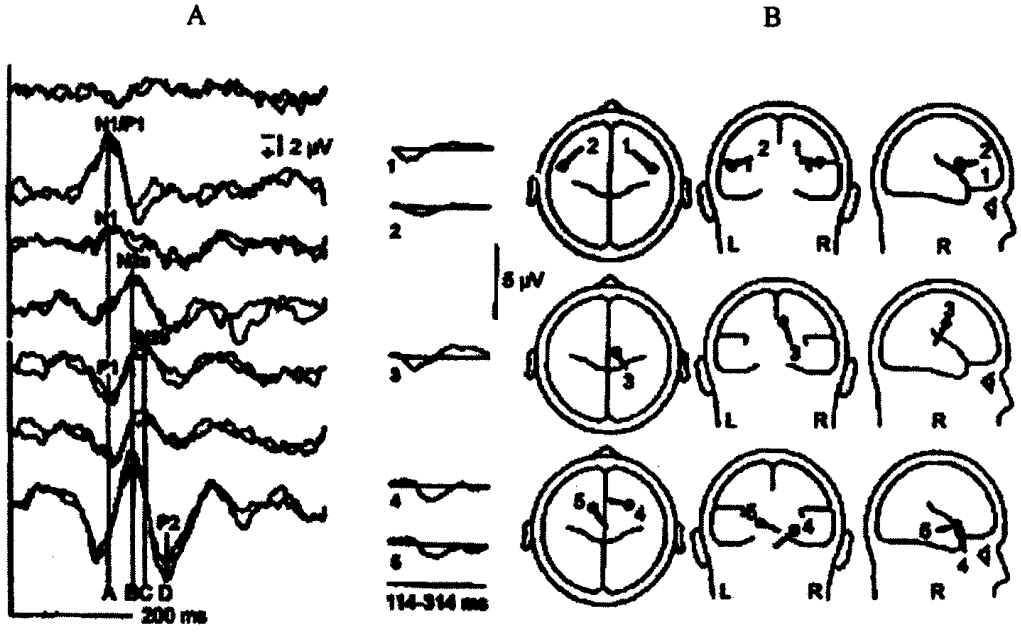

图 2 手部激光刺激所得 LEP 以及相应偶极子

左:100 次致痛激光刺激后的 LEP(单个被试),以潜伏期(A-D)区分 4 个成分(N1、N2a、N2b、P2)。右:根据总体平均数据用 BESA 计算得到的 5 个偶极子的时空解析(残差:4.3 %)。源电位和 3 个头颅图示阐明了所列偶极子的位置和方向(从负相到正相)。(引自 Valeriani 等,Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1996,100:343～353)

Dowman 及其同事观察到多至 7 个应答无痛和疼痛范围内的不同强度腓神经电刺激的 SEP 发生器[19]。其中一个源定位于 SI(60～90 ms),有趣的是它只限于非伤害性刺激。有 3 个出现在双侧 SII 和岛盖额部(90～120 ms,与疼痛无明显关系),另外 3 个源定位于双侧海马和扣带回(135～160 ms,后者在非伤害性刺激作用下更明显),而晚期 180～340 ms 较平坦的正相波并不能用此模型有效解释。

Bentley 等(2003)采用个体化的真实头颅模型(磁共振影像)对 P2 成分进行了源分析,得到与上述类似的结果,即 P2 成分可以用前扣带回的偶极子模型模拟[20]。所不同的是,5 个被试中有 4 个被试的偶极子位于前扣带回后部与后扣带回交界处,有 1 个被试的偶极子位于后扣带回。由此,后扣带回也参与痛觉的感觉-分辨成分。此结论与 Chen 等(2002)采用接触性热刺激所得结果一致。

此外,Opsommer 等(2001)采用低强度、小面积激光刺激得到了痛觉诱发电位的超晚成分,并采用个体化的真实头颅模型找到 C 纤维激活相关诱发电位成分的偶极子源模型,分别位于双侧 SII 和前扣带回。

如上所述,痛觉诱发电位由于自身限制不能反映痛觉信息处理的 SI 参与,所以 Ploner 等(1999)和 Kanda 等(1999)采用脑磁图技术,即体感诱发磁场(somatosensory evoked potentials, SEF)进行研究,源分析发现对侧 SI 参与痛觉信息处理,并且 SI 与 SII 同时被激活。由此可以看出,痛觉信息与触觉不同,在 SI 和 SII 是平行处理的,然后到达岛叶、扣带回、杏仁核以及海马等处。

我们还可以看到,痛觉的情感-动机成分和认知-评价成分相关偶极子源分析的研究目前尚属空白,有待于痛觉诱发电位各项研究技术的完善和进展。

四、结语

EEG 以及诱发电位神经生理技术的发展为痛觉研究开辟了新途径。痛觉诱发电位研究中的重要前提是具有选择性、不接触皮肤的疼痛刺激,目前激光刺激在众多刺激中是最佳的选择,由此,研究者对激光诱发电位 LEP 进行了大量研究。痛觉诱发电位

© 1995-2004 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

的晚成分(> 150ms) 主要与痛知觉有关 ,主要源于细径有髓 Aδ 纤维的活化。偶极子模型的出现和源分析大大促进了参与痛觉信息处理的脑区的研究。BESA 分析结果提示参与痛觉信息处理的脑区有对侧 SI、双侧 SII、双侧岛叶、中线深部扣带皮层以及杏仁核或海马等。目前在脑内没有分离出特异的痛觉中枢 ,并且现已确定的痛觉系统很明显具有痛觉功能以外的其它功能。迄今为止 ,人们在上述痛觉相关脑区的信息处理机制了解甚少。如果能确定伤害性系统信息处理的唯一中枢 ,也许能够解决许多慢性临床疼痛综合征的中枢起源。

参 考 文 献

1 Bromm B , Lorenz J . Neurophysiological evaluation of pain. Electroencephalogr Clin Neurophysiol , 1998 , 107:227～253.

2 Becker DE , Haley DW , Urena VM , et al. 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.

3 Kakigi R , Watanabe S , Yamasaki H. Pain-Related somatosensory evoked potentials. J Clin Neurophysiol , 2000 , 17:295～308.

4 Becker DE , Yingling CD , Fein G. Identification of pain , intensity and P300 components in the pain evoked potential. Electroencephalogr Clin Neurophysiol , 1993 , 88:290～301.

5 Bromm B , Meier W. The intracutaneous stimulus : a new pain model for algesimetric studies. Methods Find Exp Clin Pharmacol , 1984 , 6:405～410.

6 Miltner W , Johnson R Jr , Braun C , et al. Somatosensory event-related potentials to painful and non-painful stimuli : effects of attention. Pain , 1989 , 38:303～312.

7 Chen AC , Niddam DM , Arendt-Nielsen L. Contact heat evoked potentials as a valid means to study nociceptive pathways in human subjects. Neurosci Lett , 2001 , 316:79～82.

8 Kakigi R , Endo C , Neshige R , et al. Estimation of conduction velocity of A delta fibers in humans. Muscle Nerve , 1991 , 14:1193～1196.

9 Chen AC. New perspectives in EEG/MEG brain mapping and PET/fMRI neuroimaging of human pain. Int J Psychophysiol , 2001 , 42:147～159.

10 Bromm B , Scharein E. Principal component analysis of pain-related cerebral potentials to mechanical and electrical stimulation in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol , 1982 , 53:94～103.

11 Dowman R. SEP topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. II. Effects of stimulus intensity on topographic pattern and amplitude. Electroencephalogr Clin Neurophysiol , 1994a , 92:303～315.

12 Valeriani M , Rambaud L , Mauguiere F. Scalp topography and dipole source modeling of potentials evoked by CO2 laser stimulation of the hand. Clin Neurophysiol , 1996 , 100:343～353.

13 Bragard D , Chen AC , Plaghki L. Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO_2 laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. Neurosci Lett , 1996 , 209:81～84.

14 Carmon A , Dotan Y , Sarne Y. Correlation of subjective pain experience with cerebral evoked responses to noxious thermal stimulations. Exp Brain Res , 1978 , 33:445～453.

15 Kanda M , Matsuhashi M , Sawamoto N , et al. Cortical potentials related to assessment of pain intensity with visual analogue scale (VAS) . Clin Neurophysiol , 2002 , 113:1013～1024.

16 Beydoun A , Morrow TJ , Shen JF , et al. Variability of laser-evoked potentials : attention , arousal and lateralized differences. Electroencephalogr Clin Neurophysiol , 1993 , 88:173～181.

17 Valeriani M , Le Pera D , Tonali P. Characterizing somatosensory evoked potential sources with dipole models : advantages and limitations. Muscle Nerve , 2001 , 24:325～339.

18 Valeriani M , Restuccia D , Barba C , et al. Sources of cortical responses to painful CO_2 laser skin stimulation of the hand and foot in the human brain. Clin Neurophysiol , 2000 , 111:1103～1112.

19 Dowman R , Darcey TM. SEP topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. III. Dipole source localization analysis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol , 1994b , 92:373～391.

20 Bentley DE , Derbyshire SW , Youell PD , et al. Caudal cingulate cortex involvement in pain processing : an inter- individual laser evoked potential source localization study using realistic head models. Pain , 2003 , 102:265～271.

© 1995-2004 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.