

## MR Spectroscopyを用いた局所脳神経機能測定法の開発

著者	福井 聖, 椎野 顯彦, 野坂 修一, 犬伏 俊郎
発行年	2007-06
その他の言語のタイトル	Development of non-invasive tool for evaluating neural activity of brain thalamus, anterior cingulated cortex, and prefrontal cortex in pain patients using <sup>1</sup> H-MRS.
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/6421">http://hdl.handle.net/10422/6421</a>

---

MR Spectroscopy を用いた  
局所脳神経機能測定法の開発

---

(研究課題番号 17591625)

平成17年度～平成18年度科学研究費補助金

(基盤研究 (C))

研究結果報告書

研究代表者 福井 聖

(滋賀医科大学医学部 講師)

平成19年度6月

# MR Spectroscopy を用いた 局所脳神経機能測定法の開発

(研究課題番号 17591625)

平成17年度～平成18年度科学研究費補助金

(基盤研究 (C))

研究結果報告書

研究代表者 福井 聖

(滋賀医科大学医学部 講師)

平成19年度6月

滋賀医科大学附属図書館



2006014365

## 目次

はしがき	1
研究組織	2
研究経費	2
研究発表	3
研究成果	4
1. 研究の背景	4
Ⅱ. 研究内容	7
1. 目的	7
2. 対象と方法	7
3. 結果	8
4. 考察	10
5. 結語	12
6. 研究成果の概要	12
参考文献	14
[付録]研究発表論文	

## はしがき

慢性疼痛患者では、脳内の視床、前帯状回、前頭前野、島、第一、第二体性感覚野などが痛みに伴う多彩な脳活動に関わっていることが報告されている。

しかし MRI 装置を使い脳内の代謝物質を測定する方法である核磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy ; 以下 : MRS) を用いて非侵襲的に慢性疼痛患者の局所脳神経機能を測定した研究は少ない。

プロトン MRS (以下 :  $^1\text{H}$ -MRS) で得られる NAA (Nアスパラギン酸) は、神経細胞内にしかいないため、NAA の値が脳神経機能の指標として、脳梗塞、アルツハイマー病、脳血管性痴呆、ヘルペス脳炎、脳腫瘍などで臨床応用されている。さらに最近  $^1\text{H}$ -MRS のデータ解析の技術が向上し、LC model を解析に導入することで神経機能の指標である NAA 濃度の絶対値を正確に測定することが可能になった。

本研究では、慢性疼痛患者に  $^1\text{H}$ -MRS を施行し、LC model による解析を用いて視床 (thalamus)、前帯状回 (anterior cingulated cortex) (Brodmann Area 23)、前頭前野 (Prefrontal cortex)、の各領域の NAA 濃度を測定することにより、慢性疼痛の局所脳神経機能に及ぼす影響を検討した。

## 研究組織

研究代表者：福井 聖

(滋賀医科大学・医学部・講師)

研究分担者：椎野顕彦

(滋賀医科大学・医学部・講師)

研究分担者：野坂修一

(滋賀医科大学・医学部・教授)

研究分担者：犬伏俊郎

(滋賀医科大学・MR 医学総合研究センター・教授)

交付決定額 (配分学)

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成17年度	2,200,000	0	2,200,000
平成18年度	1,300,000	0	1,300,000
総計	3,500,000	0	3,500,000

## 研究発表

### 学会誌

1. 福井 聖 (弥己郎)、MR スペクトロスコピーを用いた慢性疼痛評価の試み、慢性疼痛学会誌、25 巻・1 号、2006 年 3 月、
2. 福井 聖 (弥己郎)、視床細胞は炎症性と痛みをいかにコード化するか、Clinical Neuroscience、24 巻・10 号、2006 年 10 月、
3. N-acetylaspartate concentrations in the thalami of neuropathic pain patients and healthy comparison subjects measured with <sup>1</sup>H MRS. Sei Fukui, Miyuki Matsuno, Toshiro Inubushi, Shuichi Nosaka、Magnetic Resonance Imaging.、24: 75-79、2006 年、
4. Sei (Mikio) Fukui Proton MR spectroscopy study in chronic pain patients、Pain Reserch、22 巻・1 号、2007 年 2 月、
5. 福井 聖 (弥己郎)、痛みに関する機能的脳画像診断 I MR スペクトロスコピー、ペインクリニック、28 巻・3 号、2007 年 3 月、

### 口頭発表

1. 福井 聖 (弥己郎)、MR スペクトロスコピーを用いた慢性疼痛評価の試み、第 35 回日本慢性疼痛学会 シンポジウム講演、2006 年 2 月 24 日
2. 福井 聖 (弥己郎)、MR スペクトロスコピーを用いた慢性疼痛患者の評価の試み、平成 18 年度 生理学研究所 痛みの分子機構と治療戦略 教育講演、2006 年 11 月 16 日
3. 福井 聖 (弥己郎)、MR スペクトロスコピーを用いた CRPD type-1 患者の局所脳神経機能評価、日本麻酔科学会第 53 回学術集会：2006 年 6 月 2 日、

# 研究成果

## I. 研究の背景

慢性疼痛患者では fMRI や MRI による研究で前頭前野 (prefrontal cortex) や前帯状回 (anterior cingulate cortex) が萎縮していること、視覚刺激による痛みの擬似体験で前頭前野や前帯状回が賦活されること、視床の神経機能が低下していることなどが報告されている。前頭前野は痛みの認知面に関与すると考えられており、前頭前野の機能低下は慢性疼痛特有の症状である、やる気がでない。元気がない、何もする気がしない、意欲低下、記憶力の低下の原因とも考えられている。慢性腰痛患者では両側前頭前野の局所脳神経機能が低下していることが報告されている。慢性疼痛患者に視床の電気刺激を行うと、前頭前野の血流が上昇して痛みが緩和されること、プラセボを投与すると前頭前野が活性化されることが報告されている。また慢性腰痛患者、CRPS (complex regional pain syndrome ; 複合性局所疼痛症候群) 患者では認知障害が起ることも報告されている。前帯状回は痛みの認知、情動面、痛みの予知に関与すると考えられており、慢性疼痛患者に視床電気刺激を行うと、前帯状回の血流が著明に増加し、痛みが緩和されること、大脳皮質の電気刺激時にも視床外側部、前帯状回、の血流が増加し、痛みが緩和されることが報告されている。プラセ



ボの投与で視床、前帯状回が賦活されること、などが報告されている。中枢性疼痛患者では、前帯状回の機能低下がその特有の不快さの原因で、その活動性が痛みや不快感の程度と相関すると考えられている。

このように慢性疼痛患者では視床、前帯状回、前頭前野の機能的変化が深く関与していると考えられる。

しかし MRI 装置を使い脳内の代謝物質を測定する方法である核磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy ; 以下 : MRS) を用いて非侵襲的に慢性疼痛患者の局所脳神経機能を測定した研究は少ない。

プロトン MRS (以下 :  $^1\text{H}$ -MRS) で得られる NAA (Nアスパラギン酸) は、神経細胞内にしかないため、NAA の値が脳神経機能の指標として、脳梗塞、アルツハイマー病、脳血管性痴呆、ヘルペス脳炎、脳腫瘍などで臨床応用されている。さらに最近  $^1\text{H}$ -MRS のデータ解析の技術が向上し、LC model を解析に導入することで神経機能の指標である NAA 濃度の絶対値を正確に測定することが可能になった。

非侵襲的な局所脳神経機能の検査法である  $^1\text{H}$ -MRS を慢性疼痛患者の局所脳神経測定に応用する点、 $^1\text{H}$ -MRS の LC model による解析で、NAA (N-アスパラギン酸) の絶対値から局所脳神経機能を検討する点、は他の研究では見られない独創的な視点からのアプローチである。本研究では、慢性疼痛患者に  $^1\text{H}$ -MRS を施行し、

LC model による解析を用いて視床 (thalamus)、前帯状回 (anterior cingulate cortex) (Brodmann Area 23)、前頭前野 (Prefrontal cortex) の各領域の NAA 濃度を測定することにより、慢性疼痛の局所脳神経機能に及ぼす影響を検討した。

慢性疼痛では情動的な要素が多いため、視床の他に、痛みの認知、閾値に関与する前帯状回、前頭前野など多領域で同時に研究を進めていく必要があり、<sup>1</sup>H-MRS を用いてこれらの領域の局所脳神経機能を測定し、治療に伴う変化がわかれば、慢性疼痛の脳内病態の解明における意義は大きいと考えられる。

## II. 研究内容

### 1. 目的

本研究の目的は、慢性疼痛患者にプロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy ; 以下 :  $^1\text{H-MRS}$  ) を施行し、視床 (thalamus)、前帯状回 (anterior cingulate cortex) の Brodmann Area 23 領域、前頭前野 (Prefrontal cortex)、の各領域の脳神経機能の指標である NAA (N アスパラギン酸) 濃度を測定することで、慢性疼痛の局所脳神経機能に及ぼす影響を非侵襲的に検討することである。

### 2. 対象と方法

慢性疼痛患者 48 人 (CRPS type-1; 12 人、帯状疱疹後神経痛; 6 人、脊椎手術後疼痛; 7 人、外傷性頸部症候群; 5 人、など) (17~72 歳; 男性 24 人、女性 24 人; 病悩期間 3 ヶ月~20 年)、と健常人 23 名 (25~65 歳; 男性 9 人、女性 14 人、計 23 人) を比較検討した。なお精神疾患の既往、頭部外傷のある患者は除外した。なお対象は研究計画に記した説明書及び同意書を用いて患者の同意を得た患者のみとした。

$^1\text{H-MRS}$  の測定方法は MR spectroscopy 解析装置を組み込んだ 1.5T MR 装置を用いて、T1 強調画像で各々の領域を決定し、各領域で得られた磁気共鳴スペク

トルを LC model を用いて解析し、各領域の NAA 濃度を測定した。

<sup>1</sup>H-MRS は、滋賀医科大学放射線部の MR spectroscopy 解析装置を組み込んだ MRI 装置 (SIGNA HORIZON NL1.5) (General Electric 社製, Milwaukee, WI, USA)、1.5TMR 装置を用い施行する。頭部の MRT2 強調画像で矢状断、冠状断面像から、視床、前帯状回 (Brodmann Area 23)、前頭前野内に収まる直方体領域を設定し、その領域で、得られた磁気共鳴スペクトルを LC model で解析し、NAA 濃度を測定する。測定条件は、TE (エコー時間) =30msec、TR (繰り返し時間) =6000msec、NS (加算回数) =64 として、LC model (Version5) で解析を行った。

慢性疼痛患者と正常人のデータを比較検討した。次に治療前後の各領域の NAA 濃度の変化を調査し、神経活動の指標である NAA 濃度が臨床症状と相関して変化するかどうか検討した。

### 3. 結果

健常人 23 人 (年齢 : 25-65 才) の視床、前帯状回、前頭前野の NAA 濃度の正常値、正常範囲を mean ± 2SD として、各領域の正常範囲は以下ようになった。

視床 : 左 ; 7.72~10.73 (mM), 右 ; 7.73~10.65、前頭前野 : 左 ; 6.57~8.49, 右 ; 6.38~9.20、前帯状回 : 左 ; 6.26~8.06, 右 ; 6.08~8.08。

慢性疼痛患者 48 人と、健常人 23 人を比較し、NAA 濃度の低下が認められた患

者は前頭前野で6人、前帯状回で10人、視床でのみ低下が認められた患者が7人、すべてが正常であった患者が26人であった。

NAA 濃度が各領域において正常であった患者あるいは視床でのみ低下を認められた患者では神経ブロック療法を中心としたペインクリニック的アプローチで対処可能であった。一方、頭前野あるいは前帯状回において NAA 濃度の低下を認めた患者ではペインクリニック的アプローチのみならず、心療内科的アプローチを必要とした。

<sup>1</sup>H-MRS を臨床で応用した症例、治療前後で測定できた症例を提示する。

症例1：71歳、女性、罹患期間1年10ヶ月の左上肢 CRPS Type-1 患者。

左上肢 colles 骨折後に左前腕部の持続する痛み、allodynia 等が出現し、他院整形外科で CRPS Type-1 と診断され、他院ペインクリニックで抗うつ薬の内服、星状神経節ブロック、脊髄電気刺激療法等を受けたが効果が少なかったため、疼痛コントロール目的で紹介された。痛みのレベルは軽度であったが、痛みのとらわれが強く認められた。

<sup>1</sup>H-MRS では、前帯状回の NAA 濃度の著明な低下が認められ、脳レベルでの治療が必要であることを説明したところ、心療内科受診について承諾した。他院心療内科で認知行動療法アプローチを入院の上で施行した。以後外来で自律訓練などの集団療法を続けている。紹介3ヶ月後に来院した時には、痛みのレベ

ルは変化ないが、気持ちが楽になり、前向きに痛みとつきあえるようになり、日常生活のQOLが向上したと訴えた。心療内科での治療前は痛みへのとらわれが強く、コミュニケーションがとりにくかったが、治療後はコミュニケーションがとりやすくなり、ペインクリニックでの医師患者関係も良好となった。

#### 症例 2 :

43 才、男性、罹患期間 3 年の糖尿病性神経障害による両下肢痛。

痛みのため、うつ状態であったため、抗うつ薬などの治療と精神科でのカウンセリングを施行した。5 ヶ月後には痛みも消失し、うつ状態も改善した。症状の改善と共に、左右の前帯状回の NAA 値の低下が正常化した。

#### 4. 考察

慢性疼痛患者では原因に関わらず、心理・社会的バックグラウンドが痛みを修飾していることがしばしば認められる。

慢性疼痛患者の場合において、治療のターゲットを疼痛行動や苦悩の部分において、認知行動療法などの心療内科的治療にもっていく場合、最近まではその移行がスムーズにいかないことが多かった。MR スペクトロスコピーを用いた具体的な定量評価を患者に説明することにより、患者も客観的データがあると納得しやすく、今まで敬遠しがちであった心療内科にも積極的にいくようになった。

り、サイコロジストとのチーム医療への移行がたいへんすすめやすくなった。

実際の慢性疼痛患者の診療においては、痛みのとらえ方や痛みにもなう不快感など痛みの認知・情動的な側面が患者間で大きく異なり、慢性疼痛に伴う苦悩や痛みの捉え方、認知面は評価しにくい。<sup>1</sup>H-MRS で得られた客観的データを慢性疼痛患者に示すことは、患者への心療内科的アプローチの必要性を説明する場合に役立つと考えられた。

NAA 濃度の低下が前頭前野、前帯状回で認められた患者は麻酔科ペインクリニック的アプローチのみならず、心療内科的アプローチを必要とした。これらの結果から <sup>1</sup>H-MRS は治療方法の選択や、治療効果の判定にも役立っており、非侵襲的で身体に負担をかけない慢性疼痛の新しい評価法になりえると考えられる。

心療内科の治療後は痛みの強さ自体は変わらなくても、痛みに伴う不快感が軽減し、表情やコミュニケーションのしやすさ、日常生活の QOL が向上する場合が多く、治療後、痛みのレベルは同じでも「痛みの囚われ」が少なくなり、心理的に楽になったということは多くの患者で経験している。痛みはあってもあまり気にならなくなるという状態になれば、慢性疼痛の治療は成功といえる。

このように <sup>1</sup>H-MRS による視床、前帯状回、前頭前野の NAA 濃度の測定は外来のインタビュー、心理テストなどでは把握しきれない患者の局所脳神経機能がモニターでき、認知行動療法などの心療内科的アプローチへの治療方針の転換、

治療状況の把握にも役立つと考えられた。

慢性疼痛の評価では、対処能力や認知面の能力の評価が重要であるが、そのためのスクリーニングがまだ日本では確立されていない。今後他の対処能力や認知面の能力テストとの相関性を検討することなど、統計的検討を進めていくことが今後の課題である。

## 5. 結語

$^1\text{H-MRS}$  は、治療方法の選択にも役立ち、慢性疼痛患者の視床、前頭前野、前帯状回の神経機能の非侵襲的な評価法として有用で、これらの領域の情報は、慢性疼痛の病態把握の向上に寄与できる可能性があると考えられた。

$^1\text{H-MRS}$  は慢性疼痛患者の視床、前頭前野、前帯状回の局所脳神経機能の非侵襲的な評価法として有用な検査である。これらの領域の情報は、慢性疼痛の病態把握の向上に寄与することができ、個々の慢性疼痛患者に適した治療が行われことに役立つと考えられる。

## 6. 研究成果の概要

慢性疼痛患者に核磁気共鳴スペクトロスコピーMR spectroscopy(以下:MRS)を施行し、プロトン MRS ( $^1\text{H-MRS}$ ) で得られた脳神経機能の指標である NAA (N



アスパラギン酸)濃度を測定した。

慢性疼痛患者 48 人 [CRPS (Complex regional pain syndrome) type-1 ; 12 人、帯状疱疹後神経痛 ; 6 人、脊椎手術後疼痛 ; 7 人、外傷性頸部症候群 ; 5 人、など] (17~72 歳 ; 男性 24 人、女性 24 人 ; 病悩期間 3 ヶ月~20 年)において、前頭前野、前帯状回、及び視床の NAA 濃度を測定し、慢性疼痛の局所脳神経機能に及ぼす変化を調べた。<sup>1</sup>H-MRS では左右の前頭前野、前帯状回、視床の領域を決定し、LC model による解析を用いて各領域の NAA 濃度を測定し、健常人 23 人 (25~65 歳 ; 男性 9 人、女性 14 人、計 23 人) で得られた正常値と比較した。

NAA 濃度の低下が認められた患者は前頭前野で 6 人、前帯状回で 10 人、視床でのみ低下が認められた患者が 7 人、すべてが正常であった患者が 26 人であった。

NAA 濃度が各領域において正常であった患者あるいは視床でのみ低下を認めた患者では神経ブロック療法を中心としたペインクリニック的アプローチで対処可能であった。一方、頭前野あるいは前帯状回において NAA 濃度の低下を認めた患者ではペインクリニック的アプローチのみならず、心療内科的アプローチを必要とした。

今回の研究結果から、非侵襲的で身体に負担をかけない<sup>1</sup>H-MRS は、慢性疼痛患者の評価法として、新しい検査法になりえる可能性があると考えられた。

## 参考文献

- 1) Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, et al. : Cerebral metabolism in man after acute stroke: new observations using localized proton NMR spectroscopy. *Mag Reson Med* 9:126-131, 1989.
- 2) Jessen F, Block W, Träber F, et al. : Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD. *Neurology* 55: 684-8, 2000.
- 3) Kapeller P, McLean MA, Griffin CM, et al. : .Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter and normal appearing white matter in short duration relapsing-remitting multiple sclerosis: a quantitative MR spectroscopic imaging study. *J Neurol* 248:131-8, 2001.
- 4) Shiino A, Nakasu S, Matsuda M, et al. : Noninvasive evaluation of the malignant potential of intracranial meningiomas performed using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 91: 928-934, 1999.
- 5) Menon DK, Sargentoni J, Peden CJ, et al. : Proton MR spectroscopy in herpes simplex encephalitis: assessment of neural loss. *Journal of computer assisted tomography* 14: 449-452, 1990.
- 6) Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, et al. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 47: 475-481, 2000.
- 7) Yamasue H, Fukui T, Fukada R, et al. : <sup>1</sup>H-MR spectroscopy and gray matter volume of the anterior cingulate cortex in Schizophrenia. *Neuroreport* 13:2133-2137, 2002.

- 8) Fukui S, Matsuno M, Iubushi T, et al. : N-Acetylaspartate concentrations in the thalami of neuropathic pain patients and healthy comparison subjects measured with (1)H-MRS. Magn Reson Imaging 24: 75-79, 2006.
- 9) Miller BL : A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetyl--aspartate, creatine, and choline. NMR Biomed 4: 47-52, 1991.
- 10) Baslow MH : N-acetylaspartate in the vertebrate brain: metabolism and function. Neurochem Res 28: 941-953, 2003.
- 11) Yamasue H, Fukui T, Fukuda R, et al. : <sup>1</sup>H-MR spectroscopy and gray matter volume of the anterior cingulate cortex in schizophrenia. Neuroreport 13: 2133-2137, 2002.
- 12) Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. J Neurosci. 17: 10410-10415, 2004.
- 13) Ushida T, Ikemoto T, Taniguchi S. et al. : Virtual pain stimulation of allodynia patients activates cortical representation of pain and emotions: a functional MRI study. Brain Topogr 18: 27-35, 2005.
- 14) Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, et al. : Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Eur J Pain 9: 463-484, 2005.
- 15) Grachev ID, Fredrickson BE., Apkarian AV : Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Pain 89: 7-18, 2000.
- 16) Apkarian AV, Sosa Y, Krauss BR, et al. : Chronic pain patients are

- impaired on an emotional decision-making task. Pain 108: 129-136, 2004.
- 17) Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, et al. : The subjective experience of pain: where expectations become reality. Proc Natl Acad Sci U S A. 102:12950-12955, 2005.
- 18) Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al. : Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. Science 303: 1152-1167, 2004.
- 19) Pattany PM, Yeziarski RP, Widerstrom-Noga EG, et al. : Proton magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in patients with chronic neuropathic pain after spinal cord injury. Am J Neuroradiol 23: 901-905, 2002.
- 20) 福井弥己郎 (聖)、岩下成人 : CRPS type II (カウザルギー) の診断・治療のストラテジー. Lisa 13: 868-873, 2006.
- 21) Strigo IA, Duncan, , Boivin M, et al. Differentiation of Visceral and Cutaneous Pain in the Human Brain. J Neurophysiol 89: 3294-3303, 2003.
- 22) Strigo IA, Albanese MC, Bushnell MC, et al. Visceral and cutaneous pain representation in parasyllvian cortex.. Neurosci Lett. 384:54-59, 2005.
- 23) ayer EA, Berman S, Suyenobu B, et al. Difference in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. Pain 115: 398-409, 2005.
- 24) Longe SE, Wise R, Bantick S, et al. Counter-stimulatory effects on pain perception and processing are significantly altered by attention: an fMRI study. Neuroreport. 12:2021-2025. 2001.
- 25) Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, et al. Imaging how attention

- modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*. 125:310-319. 2002
- 26) Frankenstein UN, Richter W, McIntyre MC, et al. : Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test. *Neuroimage*. 14:827-836, 2001.
- 27) Valet M, Sprenger T, Boecker H, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain*. 109:399-408, 2004.
- 28) Kong J, Gollub RL, Rosman IS, et al. Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 26:381-388, 2006.
- 29) Price DD Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288: 1769-1722,2000.
- 30) Robert C. Coghill RC, McHaffie JG, Y Ye-Fen. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100: 8538-8542, 2003.
- 31) Seminowicz DA, Mikulis DJ, Davis KD. Cognitive modulation of pain-related brain responses depends on behavioral strategy. *Pain* . 112:48-58, .2004.
- 32) Lorenz J, Cross DJ, Minoshima S, et al. : A Unique Representation of Heat Allodynia in the Human Brain. *Neuron* 35: 383-393, 2002.
- 33) Witting N, Kupers RC, Svensson P, et al. : A PET activation study of brush-evoked allodynia in patients with nerve injury pain. *Pain* 120: 145-154, 2006.
- 34) Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, et al. Sensorimotor returning in

- complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol.* 57: 425-29, 2005.
- 35) Pleger B, Ragert P, Schwenkreis P, et al. Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome. *Neuroimage.* 32: 503-510, 2006.
- 36) Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, et al. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology.* 24:693-701, 2004.
- 37) Sprenger T, Valet M, Boecker H, et al. : Opioidergic activation in the medial pain system after heat pain. *Pain* 122:63-67, 2006.