

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta

Postgraduální doktorské studium biomedicíny

Oborová rada: Fyziologie a patofyziologie člověka

## NEUROSTIMULAČNÍ LÉČBA BOLESTI, JEJÍ PATOFYZIOLOGIE A OBJEKTIVIZACE

**Doktorand:** MUDr. Jiří Kozák

**Školitel:** prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.

**Pracoviště:** UK 2. LF Fakultní nemocnice v Motole  
Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů  
při Klinice rehabilitace  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5

# Obsah

1. Úvod	
1.1. Důvody vzniku práce a poděkování	3
1.2. Seznam zkratk	4
1.3. Deklarace ĚFIC	6
1.4. Bolest akutní a chronická	7
1.5. Neurostimulační metody	10
1.5.1. Historie neurostimulačních metod	14
1.5.2. Teorie působení a patofyziologie neurostimulace	16
2. Metodika a metodologie	21
2.1. Předpoklady výběru nemocného pro neurostimulaci (neuromodulaci)	21
2.2. Indikace – kontraindikace u neuromodulačních technik	26
2.3. Všeobecný přístup a postup při míšňí neurostimulaci – spinal cord stimulation (SCS)	29
2.4. Hypotézy a cíle práce	36
3. Neurofyziologické mechanizmy míšňí stimulace ve vztahu k cílům práce	37
4. Vymezení cíle studie	38
5. Klinické studie	39
5.1. Změny prahů bolesti a nebolestivého termálního čítí při míšňí stimulaci	39
5.1.1. Pacienti a protokol měření prahů	40
5.1.2. Výsledky	41
5.1.3. Diskuse	44
5.2. Cerebrální aktivace při míšňí stimulaci v obraze funkční magnetické rezonance	45
5.3. Vliv míšňí stimulace na somatosenzorické evokované potenciály	48
5.4. Vliv míšňí stimulace na korové oscilace	52
5.5. Vliv míšňí stimulace na amplitudové změny korových rytmů	57
5.6. Vliv míšňí stimulace na obranný RIII reflex	58
6. Celková diskuse a výhled dalšího výzkumu	61
7. Závěry	65
8. Seznam literatury	66
8.1. Seznam vlastní literatury	75
8.1.1. In extenso s IF	75
8.1.2. Knižňí publikace	76
8.1.3. In extenso bez IF – recenzované publikace	76
8.1.4. Populární a popularizující články	81

# 1. Úvod

## 1.1. Důvody vzniku práce a poděkování

Práce vznikla jako vyústění dlouhodobé spolupráce s Ústavem pro normální, patologickou a klinickou fyziologii 3. LF UK.

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Richardu Rokytovi, DrSc. za odborné vedení vědecké práce, za jeho cenné rady a připomínky a zasvěcení do pravidel experimentální činnosti.

Děkuji celému týmu spolupracovníků v čele s prof. PhDr. Andrejem Stančákem, CSc. a dalším jeho spolupracovníkům MUDr. Poláčkovi, MUDr. Vránovi a Ing. Tintěrovi.

Dále bych rád poděkoval i svému spolupracovníkovi z klinické oblasti MUDr. Vrbovi za spolupráci při zpracování tématu.

## 1.2. Seznam zkratk

### 1.2. Seznam zkratk

ATB – antibiotika

BOLD – Blood oxygenation level dependent

CGRP – Calcitonin gene-related peptide

CNS – centrální nervový systém

CP – Cold pain

CS – Cold stimulation

CT – computed tomography

DRFZ – Dorsal root entry zone

EEG – elektroencefalografie

EFIC – European Federation of IASP Chapters

EMG – elektromyografie

FBSS – Failed back surgery syndrome

fMR – funkční magnetická rezonance

GABA – gamma-aminomáselná kyselina

GFP – Global field power

HP – Heat pain

IASP – International Association for the Study of Pain

KRBS – Komplexní regionální bolestivý syndrom

LORETA – Low-resolution electromagnetic tomography

MC – střední cingulární kortex

MRI – magnetická rezonance

MS – míšní stimulace

NSA – nesteroidní antirevmatika

PEG – periakveduktální šed'

PET – pozitronová emisní tomografie

PNS – periferní nervová stimulace

PVG – periventrikulární šed'

R.V. – reziduální variace

SCS – Spinal cord stimulation

SCS OFF – vypnutí stimulační

SCS ON – zapnutí stimulační

SEP – somatosenzorické evokované potenciály

SI. – primární somatosenzorická oblast mozku kůry

SII.L – levá sekundární somatosenzorická oblast mozku kůry

SII.P – pravá sekundární somatosenzorická oblast mozku kůry

SSLB – Společnost pro studium a léčbu bolesti

TENS – transkutánní elektroneurostimulační

TK – tlak krevní

VAS – vizuální analogová škála (visual analog scale)

VL – ventrolaterální

WDR – Wide dynamic-range neuron

WHO – World health organization

WS – Warm stimulation

### 1.3. Deklarace EFIC

**Deklarace EFIC (European Federation of IASP Chapters) o chronické bolesti jako důležitém problému zdravotnictví a samostatném onemocnění ve vlastním slova smyslu (nosologická jednotka).**

„Bolest je důležitý zdravotnický problém v Evropě. Ačkoliv akutní bolest může být považována za symptom onemocnění či úrazu, chronická a opakující se bolest je specifickým zdravotnickým problémem, samostatným onemocněním.“

Prevalence chronické bolesti: ačkoliv nejsou k dispozici vyčerpávající údaje pro Evropskou Unii, chronická bolest je rozšířeným problémem. Několik nedávných, na veřejnost zaměřených výzkumů, prokázalo a zdůraznilo skutečnost, že až 50% dospělých jedinců trpělo ve svém životě jedním či více typy bolestí nebo obtížemi.

V podstatných částech výzkumů o bolesti byly posuzovány oba druhy bolestí, akutní i chronická, a počty postižených stoupaly v souladu s rostoucím věkem zkoumaných skupin. Mezi nejvíce rozšířenými chronickými bolestivými stavy byly bolesti dolních zad, artritidy a opakující se bolesti hlavy (včetně migrén). Tyto stavy jsou tak běžné, že jsou mnohdy považovány za normální a nedílnou součást života.

#### **Definice bolesti dle IASP ( International Association for the Study of Pain)**

Snahy o správnou definici bolesti byly poznamenány tendencemi ke stanovení bolestivého stavu jako následku poškození organismu bez ohledu na ostatní psychofyzilogické reakce jedince. Tak například Sheringtonova definice označující bolest za obranný faktor imperativního obranného reflexu je nevyhovující pro nedostatečné zohlednění mechanismů chronické bolesti. V roce 1967 Merskey definoval bolest jako signál skutečného nebo potencionálního poškození tkáně. Z jeho názoru vychází výše uvedené znění definice IASP z roku 1979:

**Bolest je nepříjemný smyslový a pocitový zážitek multidimenzionálního rázu ve spojení se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně a nebo pojmy takové poškození popisující. Bolest je vždy subjektivní, je prožívána jako fenomén tělesný, není tedy důsledkem pouhého procesu senzorického vnímání.**

## 1.4. Bolest akutní a chronická.

**Akutní bolest** má užší definici ve smyslu **reakce organismu signalizující poškození tkáně**. Má význam **fyzilogický** a napomáhá reparaci organismu, hojení, úniku ze stresové situace. Reakce odpovídá obecné reakci na stres „fight or flight“ (bojuj nebo uteč). Soubor reakcí směřuje k pozitivnímu přeladění organismu k obraně. Akutní bolest, následující trauma nebo chirurgický výkon, vytváří informaci pro mozek o přítomnosti bolestivé stimulace nebo tkáňového poškození. Tento signál o akutní bolesti je užitečný a slouží též k adaptaci, varování jedince o nebezpečí, nutnosti úniku či hledání pomoci. Akutní bolest je tedy přímým následkem bolestivé události a je správně definována jako symptom vzniklý na podkladě tkáňového poškození či nemoci. Nicméně u mnoha pacientů bolest pokračuje dlouho potom, co působila užitečně jako varovný signál a dlouho po vyléčení tkáňového poškození. Chronická bolest u těchto pacientů nebývá v přímé souvislosti s úvodním poškozením či nemocí, spíše je následkem sekundárních změn i takových, které vznikají při systémové bolestivé reakci.

**Chronická bolest** je déletrvající stav, který v celé své šíři **ztrácí účelný fyziologický charakter**, působí **negativně** na veškerý bio-psycho-sociální stav osobnosti. Převážně sympatické reakce akutní bolesti zde nezastihneme v typické formě únikové reakce (rozšíření zornic, zvýšení TK...). Vznikají psychické poruchy, popisované jako „bolestivé chování“, sociální problémy, dominuje změna osobnosti i charakteru. Klasicky je popisováno trvání chronické bolesti v období 3-6ti měsíců, tento časový údaj je však velmi individuální a v některých případech je zřejmě bolestivé chování v daleko kratším časovém období a naopak někteří „odolní“ jedinci nevykazují známky bolestivého chování ani po mnoha měsících. Chronická bolest má na rozdíl od bolesti akutní odlišné fyziologické mechanismy, vytváří pohotovostní stav komplexu somatických a psychosociálních změn, které jsou nedílnou součástí chronického bolestivého stavu, a které přispívají k zátěži bolesti trpícího pacienta. To zahrnuje:

1. Poruchy hybnosti a následné postižení svalů a kloubů .
2. Postižení imunitního systému a stoupající vnímavost k nemoci
3. Narušení spánku
4. Ztráta chuti k jídlu a poruchy výživy

5. Závislost na lécích
6. Nadměrná fixace na rodinné příslušníky a ošetřující personál
7. Nadužívání a zneužívání zdravotnického systému
8. Snížení pracovní výkonnosti nebo pracovní neschopnost, invalidita
9. Izolace od společnosti a rodiny, duševní poruchy
10. Úzkost, strach
11. Nevůle, frustrace, deprese, sebevražednost

Loeser a Cousins v roce 1982 publikovali konceptuální model bolesti, který umožňuje sestavit terapeutický program intervence. Model rozlišuje čtyři komponenty: **nocicepci, bolest, utrpení a bolestivé chování.**(Loeser, 1982)

Nocicepce je definována jako sensorický vjem. Bolest, jak je zřejmé z její definice, může být přítomna i bez nocicepce. Takovými typy bolestí jsou např. bolesti talamické centrální nebo deafferentační. Utrpení je psychickou reakcí na bolest, souvisí úzce s dlouhodobou alterací osobnosti, negativními emocemi. Bolestivé chování je často jediný objektivně hodnotitelný projev bolestivého stavu.

Neuromodulační metody zajišťují nedestruktivní a reverzibilní přístup k léčbě velmi silných, jinak neovlivnitelných **chronických bolestí**. Mezi neuromodulační metody počítáme stimulace nervových tkání a intraspinální a nitrokomorové aplikace léků. K neurostimulacím patří periferní nervová stimulace (PNS), stimulace míchy či zadních kořenů či provazců míchy (SCS), hluboká mozková a korová stimulace. K intraspinální aplikaci patří epidurální, subarachnoidální a intracerebroventrikulární aplikace léků.

V poslední době byl učiněn velký pokrok v technologii, vlastních implantačních technikách a zejména ve výběru vhodných pacientů, a to vše učinilo z neuromodulačních metod možnost řešení pro mnohé pacienty trpící silnými chronickými bolestmi. Je důležité, že efektivnost metody může být dosti přesně stanovena ještě před vlastní implantací.

V současné době jsou neuromodulační metody velmi rozšířené, celosvětově se provádějí tisíce neuromodulačních výkonů, které pomáhají nemocným snížit či přímo odstranit bolest, která se jinými, méně invazivními metodami nezvládá. Při použití neuromodulačních metod úleva od bolesti je v průměru u 60–70 % indikovaných nemocných se snížením bolesti o 50–70 %. (Burchiel, 1995, 1996, 1993)



Většina dat a výsledků u neuromodulačních výkonů je odvozena od osobní zkušenosti, klinické praxe, záznamů případů a nerandomizovaných klinických zkoušek. Prospektivní randomizované klinické studie jsou u neuromodulačních technik velmi obtížně proveditelné vzhledem k charakteru léčebné metody.

Neuromodulace nabízejí alternativu v léčbě těch případů, kde méně invazivní terapie nejsou účinné nebo jsou zatíženy nevládnutelnými vedlejšími účinky, kauzální terapie není možná a nechceme přistoupit k neurodestruktivním výkonům. Pro úspěšnou léčbu neuromodulačními technikami je podstatné, aby vždy byla stanovena přesná diagnóza, zjištěna etiologie chronické bolesti a určen její typ. Neuropatický typ bolesti totiž lépe odpovídá na léčbu neurostimulačními technikami, zatímco nociceptivní bolesti lépe odpovídají na léčbu intraspinální aplikací léků. Existují však i smíšené bolesti, jako např. failed back surgery syndrome nebo bolesti vzniklé po mozkové příhodě, kde až předimplantační zkoušky rozhodnou o vhodné neuromodulační metodě.

Neuromodulační metody mohou být prováděny pouze v centrech léčby bolesti, která se specializují na léčbu invazivními technikami a která splňují podmínku multidisciplinárního přístupu k chronické bolesti. Velmi významné v přípravě k neuromodulačním technikám jsou psychologické metody léčby bolesti, zvláště při výběru nemocných k neurostimulacím. Vždy je nezbytné kompletní neurologické, neurofyziologické, zobrazovací a zejména právě psychologické a psychiatrické vyšetření. (Kumar et al., 1998)

Ukazuje se, že nejdůležitějším faktorem ovlivňujícím úspěšnost jak krátkodobou, tak zejména dlouhodobou, je pečlivá indikace nemocného.

Pacientova příprava obsahuje mimo jiné otevřenou diskuzi jak s ním, tak s jeho rodinou o vlastní metodě, o očekávaných cílech a rizicích. Úspěšný výsledek metody neměří pouze kvalitu úlevy od bolesti, součástí dobrého výsledku je i snížení analgetické medikace a zlepšení funkčnosti a kvality života.

Multidisciplinární přístup je podstatný pro úspěšné provádění neuromodulačních metod.

Skládá se z 5 fází:

1. výběr vhodného pacienta a jeho všeobecná příprava,
2. předimplantační otestování a schválení k neuromodulační metodě,
3. perioperační otestování a zkušební období,
4. kompletní implantace neuromodulačního systému,
5. následná postimplantační péče o nemocného po zavedení neuromodulačního systému.

Multidisciplinární tým, který má provádět neuromodulace, musí mít předpoklady a profesionální trénink pro provádění těchto metod. To znamená zkušenosti s implantacemi katétrů a pump, znalosti o anatomii, fyziologii a neurofarmakologii v oblastech mozku a míchy, znalosti o farmakologii – farmakokinetice a farmakodynamice a vedlejších účincích používaných léků. Ideální je vytvoření specializovaného neuromodulačního centra. (North et al., 1993)

Neuromodulace jsou pouze jednou ze součástí multidisciplinárního přístupu k řešení nezižitelné bolesti a nevyřeší chronickou bolest bez pomoci dalších podpůrných metod (rehabilitace, psychoterapie, adjuvantní léková terapie apod.). Je také možný vznik souběžných či nově vzniklých bolestí (např. svalové bolesti), které se musí kauzálně či alespoň symptomaticky řešit po zavedení neuromodulační techniky.

K nejčastěji používaným přístrojům patří stimulátory firmy Medtronic. K nejmodernějším vnitřním – bateriovým systémům patří systém Itrel 3 a nejnovější Synergy, duální systém se zvýšenou životností, možností dodatečného připojení elektrod v případě progresu onemocnění, Synergy umožňuje multipolární zapojení se speciálním programovatelným režimem, který má značné úspory energie generátoru, a tím i prodlužuje jeho životnost. Pro nemocné s vysokou energetickou náročností stimulace se občas používají radiofrekvenční systémy se zevním zdrojem energie, např. Matrix systém s možností připojení až 4 elektrod na jeden kanál s různými pulzními režimy pro různé kanály.

## **1.5. Neurostimulační metody**

Léčba chronické bolesti představuje v současné době závažný socio-ekonomický i zdravotnický problém. Po selhání tradičních lékařských postupů pro léčbu chronické bolesti přichází na řadu metody neurostimulační, které zaznamenaly podstatný vzrůst v posledních letech. Neuromodulační metody spočívají v aplikaci přesně dávkované elektrické stimulace (neurostimulace) nebo léčiv do oblasti páteře. Ačkoliv je počáteční investice do neurostimulátoru vysoká (cca 400 tis. Kč), analýza efektivity neurostimulační léčby ukázala úsporu léčebných výdajů již za 1-3 roky neurostimulační léčby (Taylor et al., 2004).

Metoda míšní stimulace pro léčbu chronické neuropatické bolesti byla poprvé aplikována Shealym v roce 1967 (Shealy et al., 1967). Neurofyziologická představa o působení míšní stimulace vycházela přitom z vrátkové teorie Melzacka a Walla (1965), která předpovídala útlum bolesti při dráždění nízkoprahových somatosenzorických aferentních vláken. V

současné době se používá míšňní stimulace zejména pro léčbu neuropatické bolesti, ale také pro tlumení anginózní a fantomové bolesti. Při míšňní stimulaci se aplikuje vysokofrekvenční (40–100 Hz) elektrická stimulace epidurálně umístěnými elektrodami. Samotný stimulátor je podobný pacemakeru a je umístěn v kožňní řase na břicho a spojen se stimulačními elektrodami. Pacient má možnost dávkovat elektrostimulaci dle potřeby, avšak nemůže nastavovat některé parametry jako je frekvence stimulace nebo délka stimulačního impulsu. Tyto parametry nastavuje lékař ve zkušebňním období o délce cca jednoho týdne a to tak, aby bylo dosaženo maximální úlevy od neuropatické bolesti.

Indikační hlediska byla shrnuta v "Bruselském konsensu pro léčbu neuromodulačními technikami". Hlavními indikacemi k neuromodulační a neurostimulační léčbě jsou arachnoitida a radikulopatie, angina pectoris, ischemická choroba dolňních končetin, komplexňní regionální bolestivý syndrom, fantomové bolesti, neuralgie různého původu a talamická bolest. Posouzení úspěchu neurostimulační léčby se opírá především o subjektivňí sdělení pacienta a tudíž vytvoření objektivňích měřítetek účinnosti neurostimulační léčby má velký význam jak pro zlepšení výběru vhodňých kandidátů neurostimulační léčby, tak pro optimalizaci stimulačních parametrů, které se rovněž opírá především o subjektivňí vyjádření pacienta.

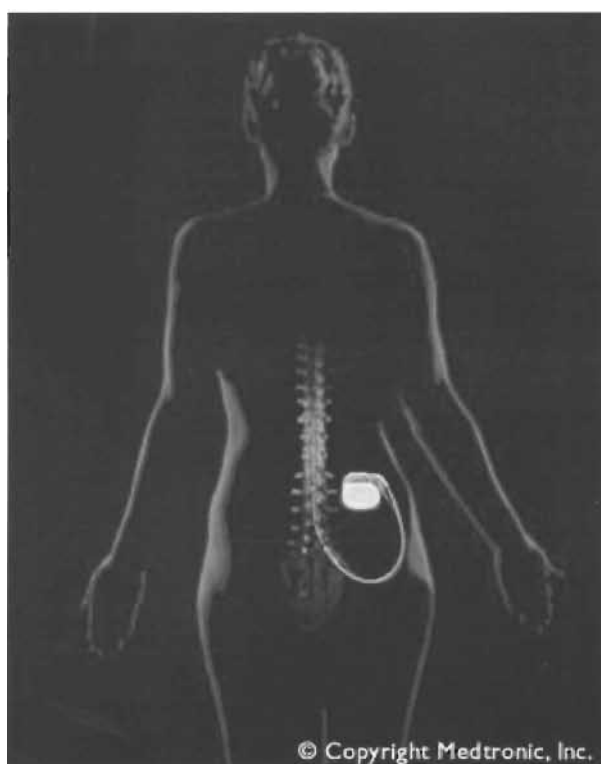
"*Failed back surgery syndrome*" (FBSS, postdiskotomický syndrom) označuje heterogenní skupinu onemocněňí doprovázených chronickou nestišitelnou bolestí zad a dolňních končetin po jedné nebo více operacích bederní páteře, která proběhla z hlediska anatomického a technického zcela úspěšně. Dlouhotrvající chronická bolest pacienty invalidizuje a snižuje kvalitu jejich života. Metoda míšňní stimulace je z hlediska klinické úspěšnosti považována za jednu z nejúčinnějších terapií u pacientů s FBSS (Kumar *et al.*, 1996; Kumar *et al.* 1998). Dle kontrolovaných prospektivňích studií pocítuje dlouhodobou úlevu od chronické bolesti alespoň o 50% nadpoloviční část pacientů (50–70%) s FBSS (Kumar *et al.*, 1996).

Neurostimulace je ovlivňení přenosu bolesti stimulací nervových tkání či struktur definovaným elektrickým proudem. Je využívána nízkonapěťová elektrická stimulace nervů, mozku a zvláště pak kolaterálních nervových vláken velkého průměru dorzálního provazce míchy, kdy se blokuje přenos nervových signálů bolesti do mozku. (Oakley, 2003a)

Jedná se o proceduru jednoduchou a snadnou i pro relativně rychlou indikaci vhodnosti metody pro jednotlivého pacienta. Je to metoda, která přináší vynikající výsledky pacientům, pro které je správně indikována.

Elektrická stimulace se může provádět na různých nervových úrovních: periferní nerv, ganglion n. trigeminus, zadní provazce či kořeny míchy, talamus a motorická mozková kůra. Odhaduje se, že v současné době jsou neurostimulační zařízení aplikována asi 15 000 pacientům každoročně, z toho je asi 5 000 v Evropě, nejvíce se používají stimulační zadních provazců míšních (SCS). Metoda představuje vysoké náklady, a proto rozhodnutí o implantaci je prováděno za přísných výběrových kritérií. Výjimečně se tyto metody provádějí u nemocných s bolestmi z maligních příčin.

Ukazuje se, že zlepšení techniky a zvláště neurostimulační technologie přispívá ke zlepšení výsledků při léčbě SCS. (Vrba a Kozák,2002b) (obr.1)



Obr. 1. – Schéma umístění plně implantovaného neurostimulačního systému s vnitřním zdrojem energie

U neurostimulačních přístrojů máme na výběr buď implantovaný systém se zevním zdrojem energie pro použití u nemocných s velkou energetickou potřebou (kontinuální stimulace, či vysoké hodnoty stimulace) či plně implantovaný systém s vnitřním zdrojem energie. Tento systém je výhodnější a příjemnější pro nemocného a také je častěji používán. Délka činnosti plně implantovaného systému je limitována životností baterií. Každý neurostimulační systém se skládá ze zdroje energie, ze spojovacích kabelů a z elektrod. Naprogramování je kombinací

– interakcí mezi amplitudou, šířkou pulzu a frekvencí elektrického proudu a zvolením optimální kombinace + (anoda pól) a – (katoda pól) elektrody.

Neuromodulační metody mají přednosti zejména ve srovnání s neuroablativními metodami v tom, že jsou kompletně reverzibilní a mají minimalizované vedlejší účinky. Bohužel počet pacientů, kteří mají přínos z této metody, je pouhým zlomkem těch, kterým by neurostimulace mohla přinést užitek. (Simpson, 2003) Není to jen vysoká cena, nýbrž i nedostatek znalostí a povědomí o této metodě, a to i mezi lékaři, kteří se specializují na léčbu bolesti. Dostupná data ukazují, že navzdory relativně vysoké počáteční ceně, se stávají cenově efektivní při delší době použití. Je prokázáno, že intraspinální terapie je ekonomicky výhodnější než subkutánní či intravenózní přístup již po 3 měsících použití. Udává se, že již od 22 měsíců je intraspinální terapie levnější než terapie orálními a transdermálními opioidy, některé zdroje uvádějí lepší cenový poměr již od 11 měsíců. U neurostimulačních metod se projeví cenová výhodnost nad klasickou terapií po 3,2 letech. Při zkvalitnění výběru a materiálů neurostimulační metody začínají být levnější než alternativní metody již od 2,1 roku. (Spincemaille, 2003)

Neuromodulace jsou kurativní a ne pouze paliativní metody. Zajišťují nejenom úlevu od bolesti, ale též snižují spotřebu léků, zvyšují a zlepšují funkčnost a mobilitu nemocného, zvyšují možnost návratu do práce a k zálibám pacienta. (Vrba a Kozák, 2002a)

Multidisciplinární přístup zvyšuje odbornost lékařů a dalšího personálu, který pracuje s touto metodou, zlepšuje výsledky i výběr vhodného pacienta, tím se následně i zvyšuje cenová efektivnost a celková úspěšnost neurostimulačních metod.

Budoucnost neuromodulačních technik je spatřována zejména v neurostimulacích pro jejich menší dlouhodobé vedlejší účinky a i pro nižší cenu při dlouhodobém používání ve srovnání s intraspinální aplikací. (Vulink et al., 1999)

O tom, že neuromodulační metody mají v léčbě chronické bolesti svoji silnou pozici a že jí budou mít do budoucna vypovídá fakt, že v roce 1998 byla tato léčebná metoda podpořena Evropským kongresem. Tento „konsenzus“ se stal vlastně druhým oficiálně schváleným postupem v léčbě bolesti po známém WHO analgetickém žebříčku.

V naší republice je léčba neuromodulačními systémy prováděna již déle než 4 roky. V šesti vybraných a schválených neuromodulačních centrech bylo již implantováno přes 100 neuromodulačních systémů. Tato centra mají svá multidisciplinární neuromodulační pracoviště pod vedením algeziologů (anesteziologů) nebo neurochirurgů.

### 1.5.1. Historie neurostimulačních metod

Použití elektrického proudu v lékařství se datuje již od starověkých dob, kdy bylo využíváno výbojů z „elektrických“ ryb. První dochované zmínky o využití elektrických ryb v léčbě bolesti pocházejí z Egypta. Předpokládá se však, že již 9000 let před naším letopočtem lidé nosily různé náramky, náhrdelníky a jiné předměty k úlevě od bolesti. Často pocházely z magnetovce (magnetického kamene) a používaly se i na mnohé bolestivé diagnózy, např. bolesti hlavy a artritidy (Rossi, 2003). Používaly se zejména ryby druhu *Torpedo mamorata*, *Malopterus eletricus* a *Gymnotus electricus*. Výjimečným předělem z pohledu historie použití neurostimulační elektrické léčby se stal rok 1774. Tehdy právě Wesley navrhl elektrickou stimulaci jako možnost léčby srdečních bolestí.

Na konci 18. století byly používány různé druhy elektrických proudů, rozlišovala se franklinizace, kde se získával proud třením od galvanizace, kde se proud získával na podkladě chemických reakcí.

Největší zlom v pohledu na lékařské využití elektrického proudu se tedy udál po roce 1850, a to díky výzkumům Duchennese de Boulogne, který byl nazýván „otcem elektroterapie“, a dále díky Remakovi, Du Bois-Reymondovi a Helmholtzovi. Duchenne využíval faradický elektrický proud získanou indukci. Provedl mnoho sledování a výzkumů v nemocnici, kde pracoval a vytvořil teorii „Jokalizované elektrizace“.

V šedesátých letech 20. století Wall a Sweet (Stanton-Hicks a Salamon, 1997) zkoušeli terapeutické efekty přímé stimulace periferního nervu (na primární aferentní nervy – infraorbitální a ulnární nerv) k otestování platnosti Melzackovy a Wallovy vrátkové teorie. Ačkoliv analgetický efekt byl výborný, tolerance, která vznikla u tří nemocných, vedla autory k pochybám o jejím terapeutickém využití. Ale již před rokem 1967 existovaly snahy o léčbu „nervové“ bolesti ovlivněním postižených nervů přímou elektrickou stimulací. Stimulovalo se např. trigeminální ganglion a příslušné nervové kořeny v případech bolestivé trigeminální neuropatie. Předělem se však stal březen roku 1967, kdy Norman Shealy, neurochirurg z Wisconsinu, se svými spolupracovníky (Mortimer, Reswick) zkusil stimulaci míchy. Zavedl elektrody chirurgickým přístupem do oblasti subdurálního prostoru pomocí laminektomie v oblasti L2-3 u 70letého muže s bronchogenním karcinomem pro snížení bolesti.

V roce 1968 byl vytvořen první periferní nervový stimulator, jehož plochá, vytvarovaná platinová elektroda byla implantována kolem nervus medianus Sweetem a Wepsickem (Rossi, 2003). Úspěšný účinek těchto stimulací podnítil k dalším stimulacím v oblasti míchy, zejména

v subdurálním prostoru. Tento prostor umožňoval velmi dobrý stimulační a analgetický efekt, protože byl blízko cílovým stimulačním míšním strukturám. Ale velmi často se vyskytovaly komplikace, zejména únik mozkomíšního moku, komprese míchy velkými elektrodami a stimulace byla omezována vznikající fibrózou. Pro vyloučení těchto komplikací se začaly elektrody zavádět do epidurálního prostoru s využitím anesteziologických perkutánních přístupů.

70. léta minulého století se stala zlatou érou rozvoje neurostimulační léčby bolesti. Na počátku 80. let bylo popsáno mnoho komplikací a na základě těchto zkušeností byla tato metoda postupně opouštěna. Stalo se to zejména díky nekvalitnímu materiálnímu vybavení (velké elektrody, nevykonné stimulatory), nekvalitnímu provádění implantace (mnoho nezaškolených lékařů) a špatnému výběru nemocných (špatné indikace). Naštěstí zůstalo několik lékařů, kteří tuto metodu praktikovali i v těchto nepříznivých letech. S pomocí firem i výzkumníků se podařilo v 90. letech neurostimulaci opětně vzkřísit a zařadit ji mezi přínosné techniky v léčbě nezišitelných chronických bolestí. Bylo to zejména díky zlepšení kvality používaného materiálu i technik vlastní implantace. V roce 1973 byla zavedena metoda neurochirurgického zavádění ploché elektrody do epidurálního prostoru. (Beneš et al., 1973) Pokroky v neurostimulační léčbě se odvíjely v soulase s objevy nových poznatků mechanismů bolesti. Technická zlepšení se týkala hlavně výběru materiálu elektrod, vodičích a spojovacích systémů a zejména kvalitnějších systémů (vyšší energie, větší životnost). Pokroky byly ve zlepšení tvaru elektrod a v možnostech programování stimulačních parametrů. Zpočátku se používaly radiofrekvenční systémy, které byly postupně nahrazeny plně implantovanými podkožními generátory, které bylo možné neinvazivně transkutánně programovat. Firma Cordis zavedla první plně programovatelné neurostimulatory v roce 1976, v roce 1987 byl zaveden první duální víceelektrodivý systém, v roce 1998 byly vyvinuty Struijkem příčné tripolární elektrody pro SCS. Pro periferní stimulaci byly adaptovány nové tvary elektrod pro omezení poškození nervu po zavedení elektrody (čtyři ploché elektrody).

Velký rozvoj zejména perkutánních metod dovolil rozšířit neurostimulační metody mezi nechirurgické obory, ale i mezi anesteziology, kteří se zabývají léčbou bolesti. Ke konci 20. století se rozvoj neurostimulace projevil zejména v komputerovaném modelování SCS. Stimulace míchy a periferních nervů se postupně rozšířila i na stimulace i jiných nervových struktur, zejména mozku (sensorická kůra talamu – periakveduktální a periventrikulární šedé hmoty a později i motorické mozkové kůry). Dále bylo zkoušeno stimulace pro ovlivnění atypické trigeminální neuralgie, refrakterní anginy pectoris, reflexní sympatické dystrofie,

intersticiální cystitidy, okcipitální neuralgie a ilioinquinální neuralgie. Velký význam mělo založení Mezinárodní neuromodulační společnosti (International Neuromodulation Society) a následně založení jednotlivých regionálních neuromodulačních společností (v roce 2003 i v naší republice).

Těž v našich zemích se metoda neurostimulace dočkala velkého zájmu. Již ze 70. let jsou známy práce kolektivu autorů pod vedením profesora V. Beneše z Ústřední vojenské nemocnice ve Střešovicích. (Beneš et al., 1973)

## 1.5.2. Teorie působení a patofyziologie neurostimulace

### Patofyziologie neuromodulací.

Aktuálně se stále více prosazuje éra rekonstrukční neurochirurgie, při níž se místo koagulace a vyřazování drah a jader začaly stimulovat nervové struktury. Tyto stimule jsou daleko efektivnější při tlumení bolesti. Bohužel talamická stimule nepřinesla očekávané výsledky. Tyto studie ovšem nebyly nadarmo, protože se ukázalo, že mnohem efektivnější je hloubková talamická stimule (deep brain stimulation) při léčení Parkinsonovy choroby. Víceméně náhodou se přišlo na to, že pro tlumení bolesti je možné používat stimule míšní (stimule anterolaterálního traktu) a stimule mozkovou, při níž se stimuluje mozková kůra, zejména motorická. (Rokyta et al., 2003)

Při míšní stimule předpokládáme, že se uvolňují některé látky, které působí tlumivě. Při anterolaterální stimule se stimuluje tractus spinothalamicus ventrolateralis, předpokládá se při ní uvolnění enkefalinů, endorfinů a dynorfinu, které blokují bolestivou transmissi na míšní úrovni. Pro vysvětlení je možné použít i vratkovou teorii: silným podnětem uvolníme nejen endorfiny a enkefaliny, ale také facilitujeme rychle vedoucí vlákna A $\alpha$ ,  $\beta$  a eventuálně vlákna B.

Poslední experimenty dokazují, že efekt SCS je uskutečňován segmentálními nůšními mechanismy, když se poruší nervové kořeny a nastane lokální změna v periferních nervech, projeví se důsledek i ve spinálních neuronech. Nejdůležitějším aspektem je vznik hypersenzitizace, mlčící (silent) neurony začnou „pálit“ (firing) vysokou frekvencí a předtím nebolestivé stimule vyvolávají aktivitu v nocicepčních drahách. SCS inhibuje tyto patologické aktivity. Existuje i neurochemický mechanismus, kdy se uvolňuje GABA v zadních rožích míšních a snižuje na patologicky zvýšený transmitter glutamát. Důležitou roli hrají GABA $_B$  receptory. Tohoto procesu se zúčastní i adenosinový systém, který je



transmitterem descendenti inhibice stejně jako serotonin a noradrenalin. Tyto vlivy patří k supraspinálním komponentám inhibičního efektu SCS. Neovlivňují příliš spinální hypersenzitivitu a mají přibližně 10% účinek. Je samozřejmé, že znalost a využití dosud poznaných mechanismů může zvýšit efekt SCS. Je pravděpodobná i antineuropatická inhibice lokálních nervových okruhů. (Rokyta a Masopust, 2007)

Při stimulaci mozkové kůry je překvapující, že největší efekt přináší stimulace motorické mozkové kůry. Ta ortodromě ovlivňuje talamická motorická jádra a poté i celý talamus. V talamu je 90 % GABA<sub>A</sub> receptorů a neuronů a uvolňuje se v něm značné množství GABA. Předpokládá se, že stimulací se uvolní GABA, která se šíří do dalších oblastí mozku, zejména do limbických struktur. To odpovídá předpokladu, že při korové stimulaci je tlumena nejenom senzoricko-diskriminační složka bolesti, ale také složka afektivně-emoční, eventuálně i motorická. GABA tímto difuzním šířením pomáhá tlumit bolestivé vnímání. Korová stimulace má především ortodromní efekt na kortikotalamická spojení a talamická jádra. Z nich se ovlivňují některé mozkové struktury, kterou jsou zavzaty do percepce a interpretace bolesti. Existuje také hypotéza, že motorická talamická jádra ovlivňují somatosenzorická talamická jádra, z nich je stimulována somatosenzorická mozková kůra (gyrus postcentralis). Je to jakási inhibiční klička, která ale není úplně jasně prokázána. (Garcia-Larrea L. et al., 2003)

Stimulace motorické mozkové kůry je velmi účinná u deafferentační bolesti obličeje a u centrální bolesti. Vyšetření metodou PET prokázala, že stimulace mozkové kůry nejvíce aktivuje dráhy, které vstupují do talamu z mozkového kmene a míchy. Korová stimulace také aktivuje gyrus cinguli a inzulu, které jsou zavzaty do afektivní percepce bolesti. Vyšetření metodou PET dále prokázalo, že se aktivovaly vzdálené motorické okruhy ve ventrolaterálním jádře (VL) talamu, které je přímo spojeno s ipsilaterální motorickou oblastí. Mírnější zvýšení aktivity bylo pozorováno v mediálním talamu, v gyrus cinguli anterior (area 32), na hranici orbitofrontální kůry a v periakveduktální oblasti. Zbývá určit, jaká vrstva mozku, jaká buněčná těla a jaké tangenciální axony nebo perpendikulární dráhy v mozkové kůře jsou aktivovány. Mozek na rozdíl od CNS se stimuluje nízkou frekvencí (25–50 Hz) epidurálními elektrodami. Používá se již u zmíněné neuropatické bolesti, zvláště u centrální postiktální bolesti, u trigeminální neuropatické bolesti (Meyerson, 2003), u medulární a radikulární bolesti. Stimulace se provádí intenzitou nižší, než je motorický práh proto, aby stimulace nebyla pocíťována pacientem. Bylo zjištěno, že korová stimulace může postihovat amplitudu spinálního reflexu R 3, což svědčí pro aktivaci descendentiho bolestivého inhibičního systému. Na základě získaných poznatků lze analgetický efekt korové stimulace

vysvětlit jako kaskádu podobně jako SCS se stimulace motorické mozkové kůry používá u farmakorezistentních bolestí.

Předpokládáme rovněž masivní ortodromní stimulace gabaergních neuronů, které posléze mohou distribuovat GABU do ostatních částí mozku. (Rokyta et al., 2003). Další autoři zmiňují několik dalších možných způsobů tlumení bolesti po stimulaci mozkové motorické kůry, tento efekt vysvětlují především vytvořením klíčky mezi motorickým a senzoryckým talamem, která pokračuje do senzomotorické kůry, kde tlumí vnímání bolesti. (Garcia-Larrea et al., 1999). Stejně tak je ale možná hypotéza, kterou prezentujeme, tzn. že se šíří tlumivý proces především působením GABA neuronů na limbický systém. Víme, že limbický systém hraje významnou roli zejména v percepci chronické a viscerální bolesti. Dnes se nejvíce používá stimulace mozkové kůry u těch procesů, kdy se rozpojí talamokrotikální okruh, např. při mozkových nebo při talamických lézích. Velmi účinná je tato stimulace i u dalších procesů, mimo jiné byly úspěšné i u postherpetické neuralgie, i když těchto operací bylo provedeno poměrně málo. Pravděpodobně se na mechanismech protibolestivého působení účastí oba systémy – periferní i centrální. Zúčastní se i několik neuromediátorů (serotonin, alanin, epinefrin, substance P,  $\gamma$ -aminomáselná kyselina – GABA, calcitonin gene-related peptidu – CGRP a dalších), které při stimulaci prokazatelně vznikají.

### **Možná vysvětlení působení míšní neurostimulace**

Spinální stimulace míchy byla poprvé zavedena pro klinickou praxi k ovlivnění bolesti Shealym, Mortimorem a Reswickem, kteří publikovali závěry své několikaleté výzkumné práce podporované firmou Medtronic v roce 1967. Jejich práce byla výsledkem reakce na významný objev Melzacka a Walla a jejich „vrátkové teorie“. Autoři využili základní teoretický předpoklad, že silná vlákna  $A_{\beta}$  vláken, která vedou informace typu dotyku či vibrací mohou při svém dráždění zastavit bolestivé podněty vedené slabými nemyelizovanými C-vláknky. Shealy předpokládal, že elektrická stimulace silných  $A_{\beta}$  vláken v oblasti zadních provazců míšních by mohla antidromně zamezit vedení bolestivé informace v oblasti stimulovaného segmentu. Zadní provazce míšní Shealy vybral záměrně pro jejich bohatost silnými aferentními  $A_{\beta}$  vláknky a po úspěšných zkouškách na kočkách implantoval první stimulátor u pacienta v březnu 1967.

Velkým předělem ve výzkumu bolesti se stal objev endogenní kontroly bolesti v oblasti periakveduktální šedi (PEG). Na podkladě tohoto objevu se v roce 1977 objevila první úspěšná snaha o aktivaci této oblasti pomocí zavedených elektrod u zvířat, bohužel u lidí

s významnými vedlejšími účinky (nauzea, vertigo apod.). Následně zkoušená stimulace periventrikulární šedi (PVG) měla vedlejších nežádoucích účinků méně.

Teoretické předpoklady pro nejlepší účinek metody SCS má stimulace v oblasti míchy. Samotní autoři vrátkové teorie Melzack a Wall v roce 1978 vydali knihu „Výzva bolesti“ (Challenge of Pain), ve které popisují klíčové teorie v oblasti bolesti a diskutují o současných koncepcích řízení a kontroly bolesti. Tito průkopníci výzkumu bolesti uvádějí následující klíčové přínosy míšní stimulace: „Nejzřetelnějším efektem míšní stimulace je inhibice signálů bolesti přicházejících z malých vláken. Mimo to stimulace redukuje hyperexcitabilitu poškozených nervů. Jde o velice pokrokovou, avšak stále jednoduchou techniku. Metoda je relativně snadná, umožňuje rychle identifikovat vhodného pacienta, a pokud se ukáže u konkrétního pacienta efektivní, tak přináší vynikající výsledky“. Bohužel se ukazuje, že vysvětlení analgetického působení stimulace je daleko složitější.

Neurostimulace se stala jednou z léčebných metod, kde výsledky léčebně-analgetického efektu předběhly vysvětlení této techniky. Vysvětlení pouze na základě placebo efektu bylo brzy odmítnuto zejména pro opakované průkazy dlouhodobého, i více než desetiletého protibolestivého efektu neurostimulačních systémů na podkladě pokrytí bolestivých míst parestéziemi, což se ukazuje jako naprosto nutný předpoklad pro úspěšnost metody. Též se ale ukázalo, že pouhé vysvětlení účinku na základě vrátkové teorie je nedostatečné. Tento názor podpořila opakovaná zjištění, že elektrická stimulace paradoxně lépe účinkuje u bolesti neuropatické. Logicky by měla dle vrátkové teorie lépe fungovat u bolesti nociceptivní. Tento nesoulad platí jak pro akutní, tak chronickou bolest, např. pooperační bolesti či artritické bolesti nejsou SCS úspěšně ovlivněny a též byla opakovaně prokázána pouze malá účinnost u experimentálně vyvolané bolesti. Výjimku tvoří nociceptivní ischemické bolesti, kde je účinnost stimulací velmi dobrá i dlouhodobá. O ovlivnění kožního bolestivého prahu pomocí SCS se vedou stále diskuse s velmi rozdílnými názory. (Kozák et al., 2006)

Objevilo se také mnoho teorií, které podporují předpoklad segmentální antidromní inhibice spinotalamické projekce elektrickou stimulací dorzálních míšních provazců. Autoři objevili, že SCS tlumí aktivitu spinotalamického traktu stimulací kolem 150 milisekund a neúčinnější body pro stimulaci byly nalezeny na ipsilaterální části zadních provazců míšních. Další teorie se snažila vysvětlit působení neurostimulace aktivací inhibiční descendentní dráhy (dorsolaterální funikulus) zvláště proto, že vlákna v tomto funikulu jsou slabá a mají vysoký práh pro bolest. Navíc se prokázalo, že ochrana spinálních lemniskálních funkcí je předpokladem pro snížení bolesti. Další teorie, které se snažily vysvětlit analgetické působení

míšní neurostimulace, podporovaly představu, že stimulace působí segmentálně tím, že blokuje aktuální přenos elektrochemické informace ve spinoalamickém traktu vyvoláním lokálních změn v míše.

Některé experimentální nálezy vysvětlují ovlivňování supraspinálních inhibičních mechanismů negativní zpětovazební smyčkou. Je předpokládáno, že nucleus pretectalis anterior je hlavním místem působení této smyčky, protože stimulace v této oblasti vytváří silnou inhibici nocicepce neuronů zadních rohů míšních. Jak již bylo zmíněno, vnímání parestézií, vytvořených stimulací struktur míchy, a to dokonce u fantomových končetin, ukazuje vliv supraspinálního působení. Toto tvrzení bylo podepřeno experimentálními důkazy u opic i lidí. Dokazují začlenění talamické i korové sensorické mozkové tkáně do tohoto mechanismu, což bylo nedávno potvrzeno funkčním vyšetřením MRI. I přes tyto nálezy bylo opakovaně prokázáno, že právě stimulační aktivace zadních provazců míšních je s jistotou tím nezbytným stavem pro ovlivnění neuropatické bolesti. Stimulační elektrody proto musí být zavedeny v zadním epidurálním prostoru a ipsilaterálně s místem potlačované bolesti. Proto je nutné pro dostatečně účinnou stimulaci zachování alespoň části těchto vláken pro přenos vibrací. Překvapivě však ani předcházející anterolaterální chordotomie ani spinoalamická traktotomie většinou neruší, při splnění těchto podmínek, efekt SCS.

Další teorie vysvětlení účinku stimulace na neuropatickou bolest vychází z možnosti obnovy poškození nervového přenosového systému v oblasti zadních rohů míšních a normalizaci nízkoprahových  $A_{\beta}$  vláken v této oblasti (Meyerson et al., 2003). Všechny tyto klinické experimenty však mají limitovanou platnost, a to zejména v tom, že se stimulace ukazuje výlučně efektivní pro ovlivnění neuropatické bolesti a sledované analgetické efekty mají většinou jen přechodný charakter. Dále hraje roli, že při experimentech je stimulace používána v kratších časových úsecích a s vyššími intenzitami, než je obvyklé v klinické praxi, a jsou prováděny většinou na „necitlivých“ – anestetizovaných zvířatech. Přesto bylo mnohými experimenty na krysách dokázáno, že stimulace potlačuje taktilní alodynii u volně se pohybujících krys s poškozeným nervem a bylo potvrzeno, že tento nález má klinickou platnost. Též se našlo efektivní potlačení hyperexcitability u WDR (wide dynamic-range neuronů) při stimulaci. Potvrzuje to opět, že stimulační analgetické efekty jsou zprostředkovány hlavně zadními míšními provazci. Předpokládá se, že SCS ovlivňuje zvláště funkce zprostředkované  $A_{\beta}$  vlákny. Ale celkově korelace mezi experimenty a klinikou je stále nejednotná.

Nejsou jasné důkazy, že úleva od bolesti při SCS by byla zprostředkována opioid–dependentními mechanismy. Naloxon, který blokuje antinocceptivní účinek hluboké mozkové periakveduktální a periventrikulární stimulace, u SCS tuto blokádu nevytváří. Též nálezy, které podporují úlohu biogenních aminů, jsou rozporuplné a vyžadují další výzkum a experimenty.

Na podkladě nálezů, které ukazují, že vazodilatace cév je dlouhodobě přítomná po stimulaci, jak u zvířecích experimentů, tak u lidí, existují teorie snažící se vysvětlit působení SCS aktivací centrálních inhibičních mechanismů, které ovlivňují sympatické eferentní neurony. Vazodilatační efekt může být druhotně vyvolán bolest modulujícím efektem SCS, či antidromním efektem malých aferentních vláken, nebo působí na podkladě centrálního neurofyzilogického mechanismu kontrolující sympatické eferentní nervy, které vystupují z míchy. (Amann et al., 2003)

Ukazují, že se jedná nejspíše o kombinovaný antinocceptivní a vazodilatační mechanismus účinku. Byl opakovaně prokázán antiischemický efekt stimulace. (Augustinsson, 1999) Nedávno byla tato teorie podepřena výsledky pozitronové emisní tomografie (PET), které prokázaly redistribuci krve v ischemické svalovině srdeční během stimulace. Jsou i důkazy pro přímý analgetický efekt stimulace. Existují zvířecí studie, které prokázaly, že SCS blokuje specifické nociceptivní spinothalamické neurony odpovídající za kardiální prokrvení. Do analgetického účinku je začleněno uvolnění myokardiálního  $\beta$ -endorfinu. Je pravděpodobný také antisympatický efekt SCS, i když nejsou přímé důkazy o ovlivnění kardiální sympatické eferentace.

## **2. Metodika a metodologie**

### **2.1. Předpoklady výběru nemocného pro neurostimulaci (neuromodulaci):**

Správný výběr nemocných k neuromodulačním technikám zlepšuje dlouhodobé výsledky metody, ale i dříve vrací prostředky vynaložené na finančně náročný neuromodulační systém. Návratnost ve srovnání se standardními metodami se při zlepšení výběru nemocných zkracuje až skoro o jeden rok (Van Buyten, 1999). To je významný faktor, který je důležitý při prosazování těchto metod i pro třetí stranu, tedy plátce zdravotní péče.

### **Vyčerpání standardních léčebných metod**

Standardní metody léčby byly vyčerpány nebo jsou zatíženy nevladatelnými vedlejšími účinky. U indikovaného nemocného by se měly vyčerpat méně invazivní metody. Komplikace a hrozící vedlejší účinky mohou být u standardních metod výraznější, např. u použití opioidů (zácpa, útlum dýchání atd.) než u neuromodulačních technik. V literatuře se objevují články, které upřednostňují neuromodulační metody i před ne zcela jasně indikovaným operačním řešením, např. u FBSS. (Reig, 1999).

### **Nemožnost kauzálního řešení chirurgickými metodami**

Otázka je jak odborná, tak ekonomická. Rozhodnutí mezi chirurgickým řešením a zavedením neuromodulačního systému je často velmi komplikované. Řešení by však mělo být vždy přísně individuální a multidisciplinární ve spolupráci s dalšími odborníky, zejména klinickým psychologem a jednotlivými specialisty dle typu a lokalizace chronické bolesti. U FBSS je jasně indikovanou situací pro reoperaci nervová komprese (nový výhřez či recidiva výhřezu meziobratlové ploténky), která je ve shodě s klinickým a zobrazovacím vyšetřením. Zatímco výsledek reoperací u axiálních bolestí a při užití stabilizačních výkonů je nejasný a většinou nedostatečný (Wetzel, 2000).

### **Psychologické předpoklady**

U pacienta nejsou psychologické kontraindikace ani psychiatrická onemocnění. Klinický psycholog má při neurostimulační (neuromodulační) léčbě dvě základní úlohy:

1. psychologické zjišťování relevantních proměnných budoucích kandidátů neurostimulační léčby.
2. Psychologické ovlivňování (zejména při očekávání léčby, či při nácviku psychologických technik). Psychologická příprava spočívá jednak ve zprostředkování informací o léčbě a uzdravování, zvládnání vhodných kognitivních technik a v nácviku relaxace. Takto pojatá psychologická příprava přináší méně distresu pro pacienty, zvýšenou spokojenost pacienta s léčbou i zvýšení snahy pacienta převzít větší odpovědnost za efekt terapie.

Úspěšné výsledky můžeme spíše očekávat u nemocných, kteří věří či ve svém chování vyjadřují – zastávají tato stanoviska (Doleys a Olson, 1997):

1. Bolest je mnohotvárnou komponentou a její léčba je nutná multifaktoriálním přístupem

2. Pozitiva z léčby bolesti převažují nad možnými riziky
3. Nemocní mohou ovlivnit výsledky své léčby a stát se aktivními *spolupracovníky* léčebného týmu.
4. Naučí se a přijmou za své znalosti – dovednosti vyrovnávat se s bolestí a se všemi podněty (víra, chování), které potlačují bolesti (coping, relaxace, kognitivní strategie).
5. Mají ve svém okolí lidi, jež jsou příkladem pozitivních změn v chování, jednání a nálad ve vztahu k bolesti.
6. Neočekávají 100% úspěšný výsledek ve své léčbě (jsou realističtí) a vědí, že léčba je dlouhodobý proces.
7. Existuje dobrá pacientova premorbidní funkčnost a pozitivní odpověď na předcházející léčbu.

Základní rozdělení nemocných po psychologickém a psychiatrickém vyšetření (Kupers et al., 1994):

1. není žádná kontraindikace k provedení neuromodulace,
2. není absolutní či přetrvávající kontraindikace, ale k neuromodulaci je nutno přistoupit rezervovaně a opatrně, nebo lépe až po určité době léčby a stabilizace,
3. pacient je kontraindikován k provedení neuromodulace.

Je nutné si uvědomit, že příspěvek psychologa a psychiatra nekončí v momentě rozhodnutí k neuromodulaci a podílejí se nadále na přípravě nemocného až do vlastního výkonu a samozřejmě i po něm. Jak ve své studii ukázali North et al. (1996), pečlivý výběr pacientů na podkladě psychologického ohodnocení vylučuje pacienty s nep psychologickými problémy (Wadellovy příznaky), kam patří např. pacienti se sekundárními zisky a potenciálními lékově závislí, u nichž nemůžeme očekávat dobrý výsledek neuromodulační léčbou.

### **Poučení pacienta**

Pacient je dostatečně a vhodně poučen a seznámen s příslušnou neuromodulační metodou. To souvisí s předchozí problematikou psychologického screeningu a celkové a kompletní přípravy nemocného k neuromodulačnímu výkonu. Je vhodné již v přípravě k implantaci pacienta vhodně a dostatečně poučit, seznámit a připravit k neuromodulačnímu výkonu. Je výhodné použít názorné pomůcky – obrázky, video, příslušné publikace, informační brožury (pacientova informační příručka) – psaný text, ukázka neuromodulačních přístrojů apod.

Pacient musí být skutečně motivován pro tuto terapii. Výsledkem poučení a pochopení je podepsání Závazného prohlášení (informovaný souhlas).

### **Podmínky pro kvalitní zavedení SCS**

Všechna určená neuromodulační centra by měla tuto podmínku splňovat. Jedná se zejména o podmínku kvalitního a úplného multidisciplinárního týmu, zabezpečujícího kompletně a kdykoliv celkovou péči o pacienta, jak předoperačně, peroperačně, tak pooperačně a i v následném dlouhém období. Proto je podmínkou, kterou garantuje SSLB, že veškeré, neuromodulační komisi schválené neuromodulační systémy, budou zaváděny v těchto neuromodulačních centrech (viz nařízení vlády z 18. prosince 2000), které tyto požadavky splňují (Vrba a Kozák, 2001).

### **Souhlas mezi klinickým a strukturálním nálezem**

Přítomnost objektivního nálezu je velmi důležitý a nutně přítomný faktor pro zaručení úspěchu neuromodulačních metod (Kupers, 1999). Měla by vždy existovat shoda mezi klinickým (neurologickým vyšetřením), zobrazovacími metodami (rtg., CT, MRI) a měřicími-elektrofyzilogickými technikami (EMG, SEP, kondukční studie, termografie apod.).

K průkazům patologie se dále používají klinické sensorické testy a kvantitativní sensorické testy, které jsou s úspěchem doplňovány lokálními anesteziologickými nervovými bloky s kontrolou placebem a ischemickými nervovými bloky na podkladě komprese (cuff blok) (Marchettini, 1999). Používají se i selektivní nervové bloky (Thomson, 1999). Objektivní nález je imperativ a jeho shoda s klinikou je nutnost.

### **Zkouškové období**

Zkouškové období, které začíná u neurostimulace již peroperačně pomocí zevního stimulatoru, by mělo odpovědět na tyto následující otázky (Thomson, 1999):

- zda evokované parestézie pokrývají oblast pacientových bolestí,
- zda pacient tyto parestézie dobře toleruje,
- zda je pozitivní efekt poststimulační analgezie,
- jaká je energetická náročnost stimulační analgezie pro správné zvolení systému,
- zda je u nemocného úleva od bolesti (měla by být více než 50 %),
- zda se zlepšila funkčnost, snížila analgetická medikace a zlepšila kvalita života.



Po zhodnocení všech předpokladů se rozhodne o účinnosti a vhodnosti testované neuromodulační metody, tedy o zavedení trvalého neuromodulačního systému či vyzkoušení druhého neuromodulačního systému či rozhodnutí o nevhodnosti neuromodulačního systému. Může se rozhodnout i o možnostech lepší přípravy a preventivně-léčebných kroků k zopakování zkoušky (selhání zkoušky ještě nemusí znamenat selhání neuromodulační léčby) nebo najít jinou alternativní formu léčby chronické bolesti nemocného.

### **Poimplantační provoz, jeho zabezpečení**

Vychází z povinností jednotlivých implantačních neuromodulačních center v péči o pacienta jak v krátkodobém, tak zejména v dlouhodobém pooperačním – postimplantačním období. Rozhodující je dostatečné poučení nemocného (pacientská informační příručka) o časném pooperačním a dlouhém období (restrikce určitých aktivit a pohybů, péče o operační ránu, naučení se pracovat s patientským ovladačem nebo magnetem, uvědomění si možných komplikací a omezení pacientem). Důležité je i vybavení pacienta neuromodulačním průkazem k bezproblémovému pohybu v rizikových zónách (bezpečnostní průchody, magnetické zdroje apod.) a k informaci implantačních lékařů ve stavech ohrožení či problémů nemocného. Dále je nutné zabezpečení pravidelných kontrol v určeném neuromodulačním centru, zajištění neodkladného spojení (telefonní spojení) či osobního kontaktu při problémech a možnost neodkladného řešení všech s neuromodulačním systémem souvisejících problémů, a to buď ambulantně či při hospitalizaci v příslušném či náhradním neuromodulačním centru. Důležité je i dobré rodinné-sociálně-ekonomické zázemí, které musí splňovat podmínky pro kvalitní a bezproblémové funkce neuromodulačního systému.

### **Abuzy a závislosti**

Jedná se o problém zejména u intraspinálních lékových aplikací, kde jsou používány opioidy. Závislost na lécích je spíše relativní kontraindikací. Tento problém nesmí být podceněn, ale vždy cíleně řešen a léčen. Při zjištěných problémech je nutno přistupovat individuálně, závislost léčit minimálně 3 měsíce ve spolupráci s příslušnými odborníky (psycholog, psychiatr, detoxikační centrum) a před neuromodulačním řešením situaci opětovně zvážit (benefit/risk).

### **Dostatečná doba přežití**

U intraspinální aplikace se uvažuje asi o 6 měsících, u neurostimulací se bere jako dostatečná

doba jeden rok. Je zde nutné hodnocení závažných chorob, v blízké budoucnosti neslučitelných se životem, stáří nehraje roli, důležitým hlediskem je biologický věk. Týká se to spíše problematiky nádorových onemocnění, kde indikace k pumpovým systémům, zejména levnějším, je častá. Neurostimulační terapie je u nádorových bolestí indikací zcela výjimečná.

Kvalitní a odpovědné provedení výběru nemocných k neuromodulačním metodám, se zaměřením na psychologické vyšetření a hodnocení, je nejdůležitější a nejodpovědnější fází celé této léčebné procedury. Prokazatelně zvyšuje dlouhodobou úspěšnost těchto metod. Neúspěšné provedení neuromodulační implantace představuje velkou finanční ztrátu, zejména, když musíme odstranit zavedený systém. Dále zhoršuje pacientovy bolesti, jak možným zesílením bolestí v postižené oblasti (další srůsty, jizvy apod.), tak samozřejmě zhoršením jeho psychického stavu po selhání dalšího terapeutického přístupu. A konečně neúspěšné implantace mohou poškodit důvěryhodnost a dobrou pověst neuromodulačních metod jak mezi lékaři, tak mezi plátcí zdravotní péče. (Randolph, 1999).

## **2.2. Indikace-kontraindikace u neuromodulačních technik**

Specifikace neuromodulačních metod byly shrnuty v „**Bruselském konsenzu pro léčbu bolesti neuromodulačními technikami**“, který byl vydán **EFIC** (European Federation of IASP Chapters) v roce 1998 jako první standard. Standard byl poskytnut a schválen i při jednání v Evropském parlamentu v roce 1998. Tento dokument má platnost srovnatelnou s WHO směnicemi pro léčbu bolesti (analgetický žebříček).

K této léčbě jsou indikováni nemocní s chronickými, neztišitelnými a jinak těžko ovlivnitelnými bolestmi, zejména bolestmi nenádorové etiologie (u bolestí nádorové etiologie se neurostimulační techniky se používají zcela výjimečně).

**Základním předpokladem úspěchu je velmi pečlivý a uvážlivý výběr vhodného pacienta indikovaného k neuromodulačním metodám!**

Obecné postupy v léčbě chronické bolesti a postavení neuromodulačních technik:

1. Pohyb-cvičení-manipulace, meditace

2. Běžná analgetika, NSA, svalová relaxantia
3. Fyzikální terapie (manipulace, TENS)-rehabilitace, akupunktura
4. Silnější analgetika, pomocné léky – adjuvantia, alternativní přístupy
5. Nervové blokády – somatické a sympatické nervy
6. Psychologické přístupy – ovlivnění osobností, kognitivní metody
7. Operační přístupy – korektivní chirurgie
8. Speciální přístupy (cílené obstríky, epidurálně kortikoidy, hyasa apod.)
9. Opioidy i dlouhodobě
- 10. Neuromodulace – stimulace míchy (nervů, mozku)**
11. Neuromodulace – intraspinální (komorová) aplikace léků (opioidů)
12. Neurodestruktivní (neuroablativní), stereotaktické

*Indikace pro zavedení – použití neuromodulačních systémů:*

Indikace k intraspinální aplikaci léků (zejména nociceptivní bolest):

- Failed back surgery syndrome (FBSS) – syndrom přetrvávajících bolestí v oblasti zad a nohou po jedné či více operacích v této oblasti. Zde s převahou bolestí v zádech.
- Bolesti z nádorových příčin (např. difúzní onkologické bolesti)
- Bolesti z nenádorových příčin (např. osteoporóza – zlomeniny nebo viscerální bolest )
- Spasticita s bolestí (různé příčiny –roztroušená skleróza, úraz – paraplegici aj.)

Indikace k neurostimulačním metodám (převažující neuropatická bolest):

- FBSS –zde s převahou neuropatických bolestí v dolních končetinách
- Arachnoitida a radikulopatie
- Angina pectoris jinak léčebně či operačně neovlivnitelná, syndrom X.
- Ischemická choroba dolních končetin, Bürgerova či Raynaudova choroba
- Komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS)
- Pahýlová bolest (fantomová bolest méně vhodná)
- Neuralgie různé etiologie
- Talamická bolest – centrální bolest, výjimečně stav po míšním postižení
- Výjimečně bolest z nádorových příčin, zejména s výraznou neuropatickou složkou a přiměřeně dostatečnou dobou přežívání.

Indikace k neurostimulačním metodám - smíšený typ bolesti (složka neuropatická i nociceptivní):

- FBSS, centrální bolest např. po mozkových ischemických příhodách, poraněních CNS či míchy, postherpetická neuralgie, neuralgie trigemínu, fantomová bolest.
- Vyjmenované indikace mají překrývající se indikace k oběma typům neuromodulační terapie (existuje interindividuální rozdílnost indikací) a je nutné provést dostatečně validní zkoušky k ověření vhodnosti jednotlivých neuromodulačních systémů u daného onemocnění.

*Kontraindikace k zavedení neuromodulačních systémů:*

- Vyplývají z indikací pro zavedení neuromodulačních systémů (závažná psychologická porucha, psychiatrické onemocnění, nejsou vytvořeny podmínky k správnému zavedení, provozu a péči o systém, nedostatečné výsledky zkušebního období, neléčená léková závislost, nepochopení metody atd.).
- Psychologicko-psychiatrické kontraindikace k zavedení neurostimulačních technik jsou: Závažná psychiatrická onemocnění (aktivní psychóza, těžká deprese či hypochondrie, sebevražedné úmysly), těžká somatizace, nepřiměřený VAS, nepřiměřené očekávání z metody atd.) –viz předešlou kapitolu.
- Závislost na lécích a alkoholu je relativní kontraindikací k neuromodulacím. Existující problém závislosti na lécích by měl být ale vždy řešen a léčen.
- *Všeobecné:* odmítnutí metody či nebezpečí jejího zneužití pacientem, technické problémy s páteří, nevhodné tělesné dispozice, infekční problémy – místní (např. záněť) i celkové (např. sepse), poruchy hemokoagulace, závažné imunologické postižení, alergie na používané léky či materiál systému a nemocní, u nichž se počítá do budoucnosti s nutností opakovaných vyšetření pomocí MRI. Věk pod 18 let. Předešlé neúspěšné zavedení neurostimulačního (neuromodulačního) systému nebo již předešlé selhání ve zkušebním období.
- U neurostimulace pak jiné stimulační zařízení (např. pacemaker), u SCS nedostatečně zachované vedení zadních míšních provazců.

### **2.3. Všeobecný přístup a postup při míšní neurostimulaci – spinal cord stimulation ( SCS)**

Základem pro úspěšnost neuromodulace je odpovědný výběr pacienta k provedení neuromodulační implantace. I při FBSS se vychází z obecných pravidel pro výběr nemocného k neuromodulační léčbě, jak je popsáno v předchozí kapitole.

Při přípravě nemocného k neurostimulaci je důležité seznámení nemocného se systémem. Je vhodné, aby bylo provedeno „neuromodulujícím“ lékařem formou různých tištěných a kreslených materiálů s předvedením příslušného neuromodulačního systému. (Maseri, 1998) Velmi vhodná je i účast rodiny pacienta nebo partnerů. Může být prospěšná i pomoc pacientů s dobře fungujícím systémem, kteří mají již mnoho zkušeností a mohou pozitivně nemocného motivovat v přípravě a pomoci v počátečních fázích po zavedení neurostimulace (osobní zkušenosti autorů).

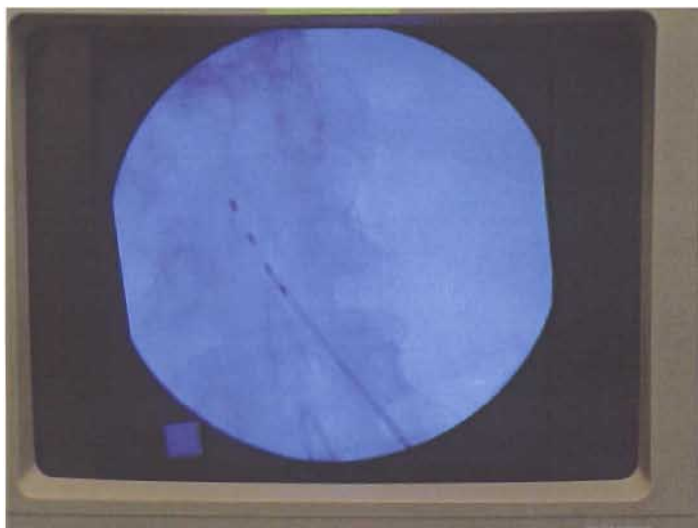
#### **Příprava pacienta na operační sál**

Zavedení elektrod do epidurálního prostoru se provádí v lokální anestézii, příp. v analgosedaci, která však nesmí ovlivňovat či přímo zamezovat dobrému peroperačnímu kontaktu a spolupráci pacienta při testování uložení elektrody či elektrod. Poloha nemocného je na břiše k umožnění punkce (nebo operace) v oblasti páteře. Takto je možnost přístupu do epidurálního prostoru i ostatní výkony k zavedení a fixaci elektrody optimální (nejlépe poloha jako k operaci bederní ploténky). Po důkladné přípravě – předoperačním zhodnocení, premedikaci a přípravě systémů a operačního sálku k provedení implantace je potřebné mít na sále zobrazovací rtg C rameno a dokumentaci nemocného. Po správném napolohování nemocného je s výhodou rtg vyšetření k ozřejmění anatomických poměrů v oblasti páteře, kde se bude implantovat. Poté je nutné připravit operační pole s ohledem na rozsah výkonu. Zajištění bezpečnosti personálu před účinky rtg záření, které je během 1. doby neurostimulace podmínkou výkonu.

#### **Výkon**

Vlastní výkon začíná preparací v oblasti bederní páteře, s vytvořením dostatečného prostoru pro fixaci zavedené elektrody k fascii a pro následné vyvedení propojovacího kabelu od elektrody k zevnímu neurostimulátoru pomocí podkožní tunelizace. Je nutné mít k dispozici vhodné skiagrafické vyšetřovací zařízení (C rameno) s možností ověření polohy elektrod ve

dvou na sobě kolmých rovinách. Vhodné je preventivní zabezpečení nemocného antibiotiky (ATB) (nejvhodnější je podání 30–60 minut před začátkem výkonu), případně v dalších dávkách v pooperačním období. Aplikace ATB se řídí dle zvyklostí pracovišť, epidemiologické situace a předoperačního imunologického zhodnocení nemocného. Pro zavedení elektrod do epidurálního prostoru se nejčastěji využívá perkutánního paramediálního přístupu a vpich 2–3 segmenty pod předpokládanou polohou elektrody v epidurálním prostoru. Punkce se provádí kontralaterálně ke straně předpokládaného uložení stimulační elektrody.(obr. 2)



Obr 2. – Punkce a zavádění stimulační elektrody pravostranným přístupem.  
Elektroda je definitivně umístěna paramediálně vlevo.

Používá se lokální anestézie (bupivacaine, příp. s adrenalinem 1:200000). Možností je i lehká analgosedace, která však nesmí zamezit kvalitnímu kontaktu s pacientem během pooperačního zkouškového období. Při preferenci neurochirurgického přístupu se používá laminektomie (hemilaminektomie) k zavedení speciální ploché elektrody (Thomson, 1999). Při zavedení elektrody chirurgickým přístupem se musí většinou použít i v 1. době celková anestézie. (Brodison a Chauhan, 1999) Chirurgicky zaváděné ploché elektrody byly zaváděny dříve do subarachnoidálního nebo subdurálního prostoru do blízkosti stimulovaných nervových tkání (zadní provazce míšň), ale pro četné komplikace (špatná fixace, brzká jizevnatá reakce kolem elektrod s omezením funkce) byl tento postup opuštěn. Začal se tedy pro umístění elektrod preferovat epidurální prostor i přes nevýhodu větší vzdálenosti od cílových stimulovaných struktur. V 70. letech 20. století se začaly využívat i perkutánní

aplikace elektrod, nejdříve jako testovací zavedení před chirurgickou aplikací elektrod (Tronnier, 1999), později jako hlavní metoda zavádění elektrod.

### **Umístění elektrody v epidurálním prostoru**

Po zavedení trvalých elektrod se doporučuje rtg snímek pro perspektivní srovnání umístění elektrod s eventuální možnou změnou jejich polohy v budoucnosti. Nezbytnost rtg snímků během zavádění se týká perkutánních, punkčně zaváděných, elektrod. (obr. 3)



Obr. 3 – Různé typy stimulačních elektrod k punkčnímu (perkutánnímu) zavádění

Na ideálním umístění elektrody v epidurálním prostoru se podílí mnoho faktorů. Studie ukázaly, že nejjednodušší dosažení stimulace je v oblasti dorsal root entry zone (DREZ), tedy v oblastí připojení zadních míšních kořenů k míše. Pod úrovní Th 9 se většinou zmenšuje objem subarachnoidálního prostoru a snižuje množství mozkomíšního moku a tím se zlepšují podmínky pro dosažení stimulace zadních provazců míchy (Barolat et al., 2003).

V epidurálním prostoru mohou nastávat změny ve stimulační odpovědi i po několika měsících po zavedení elektrod. Fibrotizace kolem elektrody se stává výhodnou pro zlepšení fixace elektrody, fibrotizace probíhá do 6–8 týdnů po implantaci.

Jestliže je elektroda umístěna v předním epidurálním prostoru, což se při perkutánním zavedení stává často, jsou stimulační ovlivněny motorické dráhy a většinou dosaženo žádoucího pokrytí bolestivé oblasti. Prevencí je nejenom předozadní, ale i boční projekce při rtg. kontrole polohy elektrody během každé implantace.

Přesné umístění elektrody či elektrod v oblasti epidurálního prostoru je klíčový faktor k úspěšné dlouhodobé stimulaci. Často je obtížné a někdy zcela nemožné určit jaké struktury stimulujeme. Tento problém nastává, jestliže vzniká stimulace ve větší vzdálenosti než 4 mm od střední sagitální fyziologické roviny. Může se objevit souběžná stimulace více míšních struktur. V oblasti vzdálené více než 3–4 mm od střední fyziologické roviny míchy se mění mediální stimulace zadních provazců míšních a laterální stimulace zadních kořenů míšních (Barolat et al., 1993). Nejúčinnější stimulace zad vzniká tedy v oblasti do 3–4 mm od fyziologické střední roviny elektrodami zavedenými souběžně s touto rovinou (Alo a Holsheimer, 2002). Co se týče distribuce rostrálně-kaudální, odpovídá kaudální směr stimulace kaudálněji umístěné či stimulované elektrodě. Existuje teorie o „sweet spot“ – tedy o existenci optimálního bodu ke stimulaci bolestivé plochy. Tento bod může být nalezen velmi pomalým pohybem elektrody distálním směrem při užití minimálních hodnot proudu, aby nenastalo „přestřelení“ stimulace při změnách polohy.

K dalším problémům při hledání optimálního místa v epidurálním prostoru patří anatomické změny v epidurálním prostoru (vazivové jizvení, adheze) a problémy s detekcí epidurálního prostoru a dostatečným a kvalitním zavedením elektrody v této oblasti.

### **Testovací období**

Velmi důležitou fází je peroperační testování elektrod pro stanovení jejich optimálního uložení. Dle našich zkušeností preferujeme prvotní nastavení pólů elektrod, tak aby byly účinné dva „prostřední“ (1-, 2+), či obráceně (1+, 2-), tak aby kooperativně byla možná co nejširšího výběru kombinací čtyř „kontaktních míst“ – pólů (0,1,2,3) na elektrodě. Můžeme různě kombinovat elektrodové póly – existuje až 51 kombinací u čtyřech pólů a 6058 kombinací u osmikontaktních elektrod (Alo a Holsheimer, 2002). Možná je i unilaterální kombinace, kdy vlastní generátor je pól + (anoda) a minimálně jeden kontakt elektrody musí být pól – (katoda). Vždy je nutné, aby byl funkční alespoň jeden kontakt elektrody jako anoda a jeden jako katoda k umožnění účinné neurostimulace.

Zásadní pro úspěch metody je provedení zkušebního období (testovací období od zavedení elektrody a dočasné zevní stimulace jak peroperační, tak i kooperativní), které určí vhodnost zvoleného neuromodulačního systému a může předpovědět míru dlouhodobé úspěšnosti neuromodulace. Celosvětově není jednotná ani ve způsobu provedení zkušebního období. Jeho délka se pohybuje od několika dnů do několika týdnů dle zkušeností jednotlivých neuromodulačních center (Thomson, 1999; Wetzel et al., 2000; Dario, 2001). Rozsáhlá studie (Turner et al., 1995) pojednává o délce zkušebního období mezi jedním až 14



dny. Zkušební období nám poskytne důležité poznatky ke zhodnocení předpokladu úspěšnosti metody, zejména jejího dlouhodobého léčebného efektu a energetické spotřeby (Thomson, 1999). Ne zcela úspěšné zkušební období neznamená však jistý neúspěch SCS terapie v budoucnosti.

Důležité je naučit nemocného správně vyhodnocovat změny své bolesti a tím zhodnotit efektivnosti neurostimulačního systému ve zkušebním období. Mohou je ovlivnit nově vzniklé bolesti v časném pooperačním období, které musí být tlumeny dle pravidel léčby pooperační bolesti.

Hodnocení úlevy od bolesti, jako základního cíle neurostimulační terapie se děje dle subjektivního posouzení pacienta – na stupnici vizuální analogové škály – VAS (0-10, 0-100), dále dle Mc Gillova slovního dotazníku, příp. dle jeho zkrácených forem (např. dle Opavského, 1998). Po skončení zkušebního období můžeme hodnotit funkční zlepšení i snížení nutné analgetické medikace, což je ale v krátkém zkušebním období pouze orientační informace. Podobně nelze validně hodnotit ani krátkodobé ovlivnění kvality života.

Po vyhodnocení a zjištění úspěšného proběhnutí zkušebního období (úleva od bolesti by měla být minimálně 50%, je předpoklad snížení analgetické medikace, zvýšení funkčnosti a kvality života, vnímání parestézií je příjemné a je přiměřená energetická náročnost systému), je možno provést 2. část neurostimulační implantace.

### **Implantace generátoru**

Druhá fáze neurostimulace se skládá z implantace podkožního generátoru a propojení s elektrodou spojovacím kabelem. (Obr. 4)



Obr. 4 – Generátor proudu s prodlužovacím kabelem a elektrodami.  
Pacientský ovladač s tlačítka na zvyšování (snižování) intenzity stimulace  
- amplitudy, tlačítka pro zapnutí a vypnutí generátoru.

Tato fáze se již může provádět i v celkové anestézii v poloze na boku. Generátor umístíme v podkožní kapse v oblasti břicha, tak aby nemocného co nejméně zatěžoval (umístění v oblasti nad nebo pod pasem k omezení tlaku páskem či oblečením) a mohl jej pohodlně ovládat pacientským ovladačem. Po implantaci generátoru musí být pacient s ovladačem dokonale seznámen. Jeho ovládání je však natolik jednoduché, že jeho obsluha nečiní obtíže ani simplexnějším či starým pacientům. Nemocní musí umět zapnout a vypnout ovladač, zesilovat a zeslabovat intenzitu stimulace, která je reprezentována amplitudou na ovladači. Uložení generátoru v oblasti břicha má svá pravidla a omezení, která souvisejí s anatomickými strukturami pacienta (síla podkožního tuku, předešlé operace či probíhající onemocnění s předpokladem revizí a dalších zákroků v budoucnosti). Stimulátor by neměl být zaveden hlouběji než 4 cm (pro dostatečný kontakt se zevním řídicím systémem při programování – telemetrii), líc generátoru má být umístěn rovnoběžně s povrchem kůže a označená strana generátoru orientovaná směrem k povrchu těla. I druhá doba neurostimulace by měla být provedena pod antibiotickým krytím dle zásad lokálního mikrobiologického střediska.

## Poimplantační období

Po výkonu by měl pacient strávit několik dní v nemocnici, které se využijí ke kontrole hojení rány, naučení ovládat patientský programátor a vytestování počátečních stimulačních hodnot. Další kontroly jsou plánovány v delších intervalech, příp. neodkladně při jakýchkoliv problémech se systémem. (Ghajar a Miles, 1998) Pro tento akutní kontakt je nutné, aby nemocný měl vždy při sobě identifikační kartu „nositel neuromodulačního systému“, kde je zaznamenán typ systému, jméno nemocného, jeho bydliště a funkční spojení na neuromodulačního lékaře a příslušné zdravotní zařízení nutnosti. Průkaz nositele implantačního systému nemocný předkládá ve všech situacích, kdy je třeba, aby se identifikoval systém a tím byla možná prevence poškození nemocného či systému. Nemocný se musí dobře naučit zacházet jak se zevním přechodným stimulatorem (zkušební období), tak po kompletní implantaci s patientským programátorem, díky jemuž může systém vypínat a zapínat a měnit určité parametry. Proto předimplantační zhodnocení schopnosti porozumět a naučit se takovému ovládní patří mezi výběrová kritéria před zavedením neuromodulačního systému

Zvyklé nastavené hodnoty stimulace se liší u jednotlivých bolestivých syndromů a budou probrány při jejich přehledu. V základě amplituda kolem 0,5–5 V, frekvence kolem 30–100 Hz, šíře vlny je typicky kolem 180–390  $\mu$ sekund.

Důležitá je snaha snížení energetické náročnosti systému při dlouhodobém působení. Odhad průměrné životnosti je kolem 4–6 let. Životnost se dá prodloužit nejenom snížením jednotlivých parametrů, zejména pak amplitudy, dále pak vypínáním systému (v období klidu, odpočinku, spánku apod.) nebo nastavení stimulace z kontinuální na přerušovanou v určitém intervalu dle odpovědi a snášenlivosti pacienta (např. 2 minuty činnost, 2 minuty vypnutí). Co nejvíce využíváme efekt poststimulační analgezie, který ve zkušebním období též testujeme. (Leak, Ansel, 1996)

## 2.4. Hypotézy a cíle práce

Ve sledování na našem pracovišti jsme hodnotili 43 pacientů, u kterých jsme provedli míšní stimulaci (SCS). SCS provádíme od roku 2001 dosud. Jeden pacient má zavedenou SCS pro stenokardie, 30 pacientů bylo stimulováno pro FBSS (Failed Back Surgery Syndrome), 8 pacientů s KRBS (Komplexní regionální bolestivý syndrom), 3 pacienti s fantomovou bolestí a 1 pacient s avulzí brachiálního plexu. Pacienty jsme vybírali podle výše uvedených kritérií a sledovali jsme stupeň jejich bolesti před a po výkonu a další parametry z oblasti psychologického testování. Z uvedeného souboru pacientů jsme vybrali subjekty s diagnózou FBSS, která je nejčastější v našem souboru. U těchto pacientů jsme prováděli neurofyzilogické testování ve spolupráci s Ústavem normální patologické a klinické fyziologie 3. LF UK. Byly zkoumány neurofyzilogické mechanismy míšní stimulace u pacientů s FBSS. Provedli jsme ucelené řady testů s měřením funkční magnetické rezonance, elektroencefalogramu, prahů bolesti a tepelného čítí a míšního obranného reflexu RIII. Celem bylo provedeno 58 vyšetření u 18 pacientů s FBSS.

Hypotézami naší práce byly:

- Míšní stimulace zvyšuje funkční aktivaci v primární sensorimotorické korové oblasti, v sekundární somatosenzorické oblasti a v inzule.
- Míšní stimulace indukuje korový rytmus s frekvencí míšní stimulace a s harmonickou frekvencí.
- Míšní stimulace snižuje amplitudy korových vyvolaných potenciálů vyvolaných drážděním periferních nervů v primární a sekundární somatosenzorické oblasti.
- Zpracování a subjektivní vnímání akutní bolesti není míšní stimulací významně ovlivněno.

Celkovým záměrem našeho projektu bylo prozkoumat centrální nervové koreláty míšní stimulace u FBSS pacientů léčených neurostimulací a tím identifikovat hmatatelné proměnné, které mohou být posléze využity pro klinický výzkum a praxi. Objektívni koreláty působení míšní stimulace lze využít při skríníngu pacientů a jejich výběru a posouzení účinnosti míšní stimulace ve zkušební období před instalací definitivního stimulatoru. Dále lze klinicky využít poznatků o mozkových projevech míšní stimulace i pro stanovení parametrů míšní stimulace a jejich úpravě v pooperačním období.

### 3. Neurofyziologické mechanismy míšní stimulace ve vztahu k cílům práce.

Několik autorů se přiklání k názoru, že analgetické účinky míšní stimulace lze vysvětlit přímým působením elektrických impulzů na dorzální část míchy (Lindblom a Meyerson, 1975a; Linderoth a Foreman, 1999; Linderoth a Meyerson, 2001; Meyerson a Linderoth, 2003). Avšak možnost vysvětlit účinky míšní stimulace pouze vrátkovou teorií nebyly úspěšné, protože míšní stimulace působí zejména u bolesti neuropatické a málo u bolesti nocicepční. Rovněž akutní poperační bolesti nejsou míšní stimulací dostatečně tlumeny. Elektrická stimulace epidurálními elektrodami stimuluje 250–300  $\mu\text{m}$  míšní tkáň (Feirabend et al., 2002), ale další elektrotonické proudy se mohou šířit i do předních částí míchy. Za vysvětlující mechanismy analgezie při míšní stimulaci se považují:

1. Převodní blokáda ve spinotalamickém traktu jako výsledek kolize mezi impulzy spojené s neuropatickou bolestí a impulzy doprovázející míšní stimulaci (Campbell, 1981). Toto vysvětlení se však jeví jako neuspokojivé, protože míšní stimulace neaktivuje vysokoprahové míšní neurony spojené s přenosem bolesti.

2. Míšní stimulace může aktivovat descendentní míšní dráhy modulující bolest. Avšak tyto dráhy probíhají v dorzolaterálním funiklu a jsou tedy vzdálené míšním kořenům, které mají nižší aktivační prahy (Meyerson a Linderoth, 2000).

3. Míšní stimulace patrně zvyšuje koncentrace některých mediátorů v synapsích míšních neuronů, zejména látky P a serotoninu (Broggi et al. 1985; Linderoth et al. 1992) u intaktních zvířat. Rovněž lze usuzovat na úlohu GABA, protože inhibiční účinek míšní stimulace na spinotalamické neurony je blokován antagonistou GABA<sub>A</sub> receptorů bikukulinem (Cui et al., 1997a). Vzrůst koncentrace GABA v míše při míšní stimulaci byl doprovázen poklesem koncentrace glutamátu a aspartátu (Cui et al., 1997a). Nedávné studie také ukázaly úlohu adenosinu, protože u potkanů intratekální podání adenosinu facilitovalo projevy míšní stimulace (Cui et al., 1997b). Zvýšená koncentrace mediátorů může vysvětlit i následný analgetický efekt míšní stimulace, který trvá desítky minut až hodiny.

Úloha supraspinálních mechanismů při analgetickém působení míšní stimulace nebyla doposud systematicky rozpracována. Pro úlohu supraspinálních struktur v analgetickém účinku míšní stimulace svědčí několik argumentů:

1. Elektrické impulzy, ačkoliv jsou aplikovány epidurálně, se lehce šíří v mozkomíšním moku i podél svazků bílé hmoty v zadních provazcích míšních. Transversální šíření elektrických impulzů v myelinizovaných nervových vláknech je velice omezené. Nicméně, tyto svazky

obsahují převážně nízkoprahová vlákna a jsou tedy míšní stimulací aktivována, což vysvětluje vznik parestézií při míšní stimulaci (Oakley a Prager, 2002a).

2. U koček byly nalezeny během míšní stimulace inhibiční odpovědi v pretektálních jádrech mezencefala (Rees a Roberts, 1989).

3. Alodynie, která doprovází neuropatickou bolest, je při míšní stimulaci efektivně tlumena. Mechanismus snížení alodynie vlivem míšní stimulace byl popsán u potkanů a byl lokalizován do supraspinálních struktur mozkového kmene (Saade et al., 1985; Saade et al., 1999; El-Khoury et al., 2002).

4. Mozková kůra vykazuje snížené vyvolané somatické potenciály při míšní stimulaci oproti stavu bez míšní stimulace (Larson et al., 1974; Bantli et al., 1975).

5. Na malých vzorcích pacientů byla provedena měření funkční magnetické rezonance (fMR) při míšní stimulaci (Kiriakopoulos et al., 1997; Rasche et al., 2005). Tyto studie ukázaly především velkou inter-individuální variabilitu v cerebrálních odpovědích, což souviselo s absencí rigorózního statistického hodnocení fMR aktivací. Nicméně, i tyto studie poukázaly na možnou úlohu mozkových struktur při analgetickém účinku míšní stimulace.

#### **4. Vymezení cíle studie.**

Základním cílem studie bylo identifikovat korové aktivační projevy míšní stimulace ve funkční magnetické rezonanci a v elektroencefalogramu u pacientů s míšní stimulací.

Sekundárním cílem studie bylo prozkoumat vliv míšní stimulace na korové aktivace doprovázející bolestivé a nebolestivé dráždění kůže.

Konkrétní experimenty:

1. Vliv míšní stimulace na prahy tepelné a chladové bolesti a nebolestivý chlad a teplo.
2. Funkční lokalizace mozkové aktivace při míšní stimulaci v obraze fMR.
3. Vliv míšní stimulace na korové oscilace.
4. Vliv míšní stimulace na korové oscilační změny doprovázející volní pohyb.
5. Vliv míšní stimulace na míšní obranný reflex RIII.

Naplnění stanovených cílů probíhalo v ucelených studiích, jejichž výsledky uvádím v částech 5.1. až 5.6.

## 5. Klinické studie

### 5.1. Změny prahů bolesti a nebolestivého termálního cití při míšní stimulaci.

Periferní neuropatická bolest (hyperalgie, alodynie, kauzalgie) je provázena senzorickými poruchami (dysestézie, parestézie, hypestézie až anestézie) v oblasti inervované zasaženým míšním kořenem. Různorodě a nestejně se poškozuje mechanické, tepelné a bolestivé cití (Price et al., 1992; Koltzenburg et al., 1994; Verdugo et al., 2004). Během našeho experimentu jsme měli možnost vyšetřit cití pacientů léčených elektrickou míšní stimulací (spinal cord stimulation, SCS) pro chronickou bolest. Pokusili jsme se tak posoudit vliv SCS na percepci akutní bolesti. Potlačení akutní bolesti není při dlouhodobé terapii pomocí SCS žádoucí, kvůli nebezpečí úrazů a vzniku chronických defektů na akrálních částech končetin. Ačkoli starší animální studie potvrzují účinek SCS na akutní bolest, studie měřící efekt SCS na akutní bolest u člověka při terapii neuropatické bolesti uvádějí rozporné výsledky.

Převažuje názor, že v klinickém použití SCS akutní bolest neovlivňuje (Oakley a Prager, 2002b; Simpson et al., 2006). Ve starších pracech Doerr et al. (1978a) popsali nárůst prahů citlivosti a bolesti pro elektrické podněty teprve po dlouhodobé stimulaci zadních provazců míšních beze změny evokovaných potenciálů (kromě evokovaných potenciálů vyvolaných vibrací) a naopak Lindblom a Meyerson (1975b) našli pouze přechodný (ve srovnání s trvalým účinkem na spontánní bolest) oslabující vliv SCS na hmatové a vibrační podněty (nikoli bolestivé) v oblasti pod stimulovaným segmentem. Marchand et al. (1991a) popsali zvýšení prahů tepelné bolesti a diskriminace bolestivého tepla během SCS oproti placebo stimulaci.

Vzhledem k jednoduchosti metody a časovému omezení v rámci dvoudenní skupiny EEG experimentů u pacientů se syndromem selhavší operace páteře (syndrom postdiskotomický, „failed-back surgery syndrome“) jsme zvolili pouze měření tepelného a chladového nebolestivého a bolestivého cití k doplnění EEG studie o subjektivní hodnocení efektu stimulace zadních provazců na prahy bolesti a navíc tepelné cití jsme kvantitativně testovali metodou limitů kontaktní termidou (Verdugo a Ochoa, 1992; Yarnitsky et al., 1995; Rolke et al., 2006).

### 5.1.1. Pacienti a protokol měření prahů.

Měření subjektivních prahů bolesti a tepelného čítí bylo provedeno u všech 10 osob (průměrný věk 48.7, SD = 7.85 roku; průměrná doba od implantace elektrod 25 měsíců, SD = 13 měsíců) jako úplně poslední na konci měření druhého dne dopoledne. Vyšetření bylo prováděno v klidné vyšetřovací místnosti vleže na zádech na lehátku stimulatorem TSA-II (Medoc, Israel). Termoda udržující adaptační teplotu 32°C byla pevně přiložena k vyšetřovanému místu. Použili jsme metodu limitů s pomalu stoupající (1°C.s-1) teplotou termody (3×3 cm<sup>2</sup>), postupně umísťované na laterální stranu levého a pravého bérce a na pravý a levý thenarový val. Místo pod termodou na postižené dolní končetině bylo vždy v oblasti parestézií vyvolaných SCS a v dermatomu zasaženém neuropatickou bolestí v případě, že na laterální straně bérce postižené končetiny byla nalezena během předchozích měření výrazně snížená citlivost až anestezie, bylo vyšetřeno navíc nejdálší citlivé místo na noze, pokryté jak neuropatickou bolestí tak parestézií z SCS. Použili jsme hodnoty z místa s nejvíce zachovanou citlivostí. Pacient P04 měl jako jediný stimulovánu pravou dolní končetinu, jeho data byla proto stranově otočena a levý bérec odpovídá postižené končetině. Pořadí testovacích podnětů bylo následující: 4 chladové podněty pro měření prahu citlivosti (CS) pro chlad, 4 tepelné podněty pro měření prahu citlivosti pro teplo (WS), 3 chladové podněty pro měření prahu bolesti pro chlad (CP) a 3 tepelné podněty pro měření prahu tepelné bolesti (HP). Předem podrobně informovaný a zaučený pacient indikoval právě pocílený podnět (práh citlivosti) nebo právě bolestivý podnět (práh bolesti) stisknutím tlačítka obvyklé počítačové myši pravou rukou, pro měření prahů na pravém thenaru levou rukou. Měření prahů všech čtyř modalit ve čtyřech lokalitách bylo opakováno dvakrát. SCS byla zapnuta vždy podle rozpisu buď během první nebo druhé sady měření. Mezi měřeními byla 15minutová přestávka pro odeznění účinků stimulace. Ve dvou případech (P01, P10) byl stimulator nastaven na automatickou intermitentní stimulaci. V tomto případě během měření SCS ON pacient oznamoval slovně automatické zapnutí a vypnutí stimulatoru a měření bylo po dobu vypnutí stimulatoru vždy přerušeno. Pro další výpočty byla ze čtyř měření prahů tepelné citlivosti vybrána vždy nejnižší hodnota, ze čtyř měření prahů chladové citlivosti vždy nejvyšší hodnota a pro prahy bolesti byl vypočítán průměr. Prahy citlivosti změřené bez stimulace byly porovnány s normálními hodnotami {Rolke, 2006 #1788, Tab. 4.1.1.} nepárovým t-testem. Jako kritickou p-hodnotu jsme použili 0,05. Hodnoty prahů byly porovnány analýzou variance s nezávislými proměnnými „modalita“ (práh citlivosti pro chlad, teplo, práh bolesti pro chlad, teplo), „stimulace“ (on, off) a „lokalita“ (levý, postižený, bérec, pravý, zdravý, bérec, levý thenar,



pravý thenar). Hodnoty prahů s SCS a bez SCS jsme v rámci post hoc analýzy porovnali párovým t-testem. Pro vizualizaci efektu SCS na prahy citlivosti a bolesti jsme analyzovali data vytvořená jako rozdíl mezi prahy při zapnutém stimulatoru a při stimulatoru vypnutém (SCS ON – SCS OFF).

Tab. 4.1.1. Normální hodnoty prahů bolesti a diskriminačních prahů citlivosti. Podle Rolke *et al.* (2006) (CP = chladová bolest, HP = repelná bolest, WS = teplo, CS = chlad).

°C. prům. ± SD	CP	CS – 32°C	WS – 32°C	HP
<b>Ruka</b>	7.73 ± 7.82	-0.91 ± 0.44	1.87 ± 0.82	45.39 ± 3.60
<b>Noha</b>	5.96 ± 7.74	-1.71 ± 1.47	4.57 ± 2.3	45.80 ± 2.61

### 5.1.2. Výsledky.

Nejlepší dosažené hodnoty prahů citlivosti a průměrné hodnoty prahů bolesti pro chlad a teplo v jednotlivých lokalitách jsou v Tab. 4.1.2 a Tab. 4.1.3. Prahy citlivosti (CS, WS) změřené bez stimulace byly vyšší ( $p < 0,05$ ) než u normálních dobrovolníků (Rolke *et al.*, 2006) na všech místech, kromě tepelných diskriminačních prahů (WS) na levé ruce a pravém bérce (N.S.). Prahy bolesti (CP, HP) se nelišily od normálních hodnot ( $p > 0,05$ ). Hodnoty prahů jsou přehledně shrnuty na obr. 4.1.1. Analýza variance neprokázala efekt místní stimulace na prahy citlivosti a bolesti ( $F(1, 9) = 3.639$ ,  $p = 0.09$ ). Graf znázorňující rozdíly prahů při zapnuté a vypnuté SCS v jednotlivých lokalitách je na obr. 4.1.2 a dobře ilustruje minimální pozorované rozdíly. ANOVA prokázala pouze jednoduché efekty typu měření.

CS ON LL	CS OFF LL	CS ON RL	CS OFF RL	CS ON LH	CS OFF LH	CS ON RH	CS OFF RH
29.18	28.97	30.43	30.31	31.05	31.3	30.82	31.2
28.89	28.95	20.52	27.57	29.12	29.69	29.36	29.57
28.56	23.57	28.72	27.98	25.77	27.62	27.01	28.95
29.33	16.58	16.06	25.24	27.08	25.68	23.11	19.32
29.75	27.98	26.24	27.8	29.57	28.92	29.03	29.39
25.4	27.01	23.85	28.18	27.92	28.08	20.66	29.3
27.46	28.92	29.87	29.39	28.18	30.37	29	28.46
28.1	27.11	29.81	28.13	30.22	28.84	29.18	28.13
25.55	24.05	29.69	28.97	28.77	29.63	27.18	27.59
26.85	26.93	23.17	21.4	30.34	29.72	27.59	30.22
<b>27.907</b>	<b>26.007</b>	<b>25.836</b>	<b>27.497</b>	<b>28.802</b>	<b>28.985</b>	<b>27.294</b>	<b>28.213</b>
1.5502 5	3.8228 9	4.8463 8	2.51951	1.61399	1.57626	3.1248	3.29044

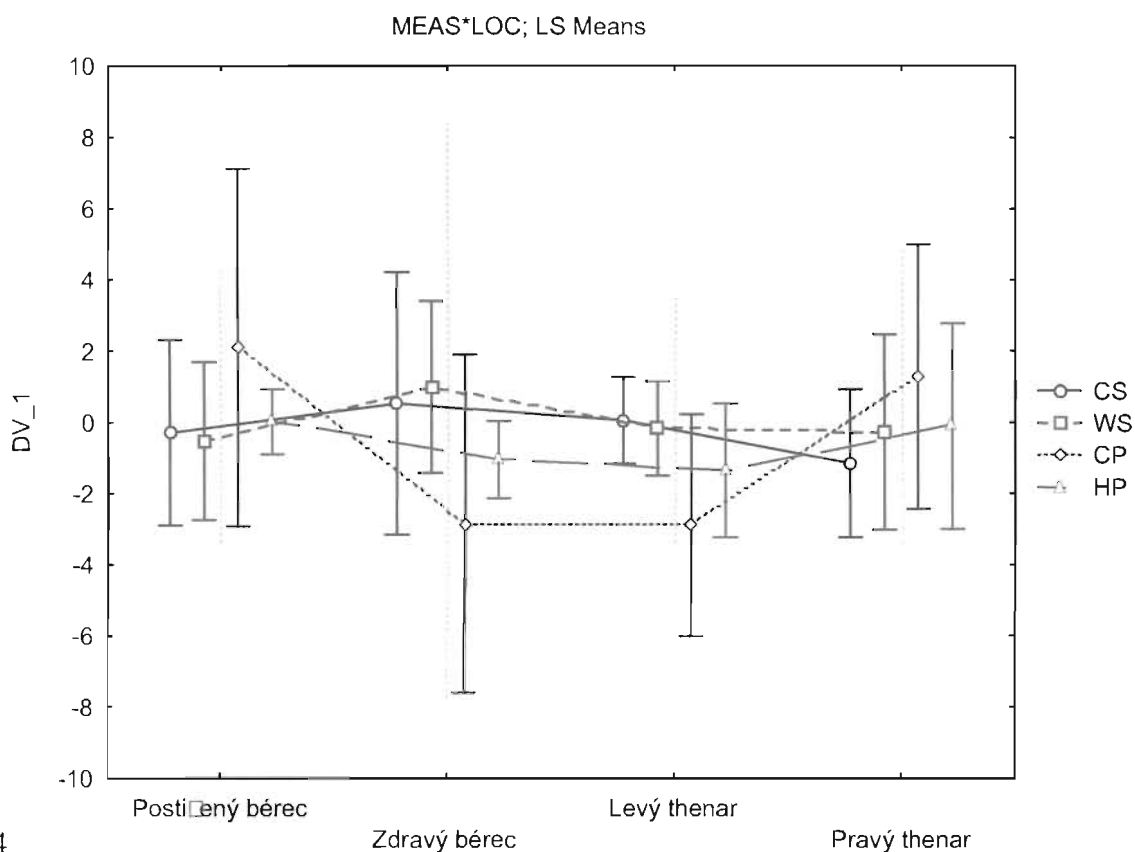
WS ON LL	WS OFF LL	WS ON RL	WS OFF RL	WS ON LH	WS OFF LH	WS ON RH	WS OFF RH
39.78	37.06	35.57	34.2	33.21	33.17	33.45	33.31
36.31	36.51	37.73	33.62	35.64	34.3	39.74	35.88
37.93	39.15	36.59	35.84	35.64	33.96	36.94	35.96
37.41	41.08	41.55	41.45	36.94	41.13	38.15	42.12
43.11	40.42	39.56	42.59	34.64	35.61	36.16	35.72
37.73	36.23	36.98	37.61	35.92	34.06	39.42	33.65
39.87	41.81	38.24	32.43	33.65	33.07	34.06	34.37
34.99	36.71	36	35.49	33.79	33.72	33.99	35.45
44.14	43.37	41.71	42.9	34.4	36.9	37.73	45.74
39.37	47.35	44.5	38.6	33.82	33.69	34.3	34.23
<b>39.064</b>	<b>39.969</b>	<b>38.843</b>	<b>37.473</b>	<b>34.765</b>	<b>34.961</b>	<b>36.394</b>	<b>36.643</b>
2.85531	3.5989 5	2.9251 3	3.80541	1.21334	2.45916	2.35354	4.04328

Tab. 4.1.2. Hodnoty prahů citlivosti. Pro jednotlivé osoby jsou vypsány nejlepší dosažené hodnoty prahů citlivosti (°C) pro chlad a teplo v jednotlivých lokalitách. CS = práh pro chlad, WS = práh pro tepelnou stimulaci; ON = SCS zapnuta, OFF = SCS vypnuta; LL = postižený bērec, RL = zdravý bērec, LH = levý thenar, RH = pravý thenar.

	CP ON LL	CP OFF LL	CP ON RL	CP OFF RL	CP ON LH	CP OFF LH	CP ON RH	CP OFF RH
01	25.86	25.42	0	0	0	0	0	0
02	24.33	23.91	5.78	24.4	14.04	11.36	17.13	13.24
03	17.59	20.25	26.15	24.34	15.95	17.08	21.39	20.15
04	0.58	1.69	0.04	0.45	9.88	0.55	0	0
05	23.91	18.27	20.36	24.03	20.92	24.81	21.11	22.16
06	18.97	0	10.98	9.35	2.23	10.55	3.75	11.08
07	0	7.31	0	0	0	0	0	0
08	23.9	18.02	23.83	21.97	0	9.36	0	0
09	0	0	0	10.33	0	8.6	0	2.89
10	0	0	0	0	10.94	11.23	13.31	3.68
0	<b>13.514</b>	<b>11.487</b>	<b>8.714</b>	<b>11.487</b>	<b>7.396</b>	<b>9.354</b>	<b>7.669</b>	<b>7.32</b>
SD	11.7705	10.6626	10.8569	11.1691	7.91927	7.89252	9.42623	8.7000

	HP ON LL	HP OFF LL	HP ON RL	HP OFF RL	HP ON LH	HP OFF LH	HP ON RH	HP OFF RH
01	46.36	44.01	44.03	45.96	38.67	38.75	38.45	37.89
02	47.74	48	49.34	49.76	48.52	50	50	50
03	41.38	43.14	39.04	42.17	41.66	39.46	38.99	43.55
04	46.77	50	49.27	48.56	41.86	49.35	42.83	47.15
05	47.17	45.55	46.68	45.96	42.36	42.53	41.86	41.94
06	43.39	44.87	40.38	42.49	40.29	47.33	49	42.15
07	50	50	50	50	50	50	50	50
08	45.11	45.37	44.82	45.76	47.51	48.89	47.94	48.56
09	50	50	47.63	48.28	50	49.5	50	45.25
10	49.24	50	50	48.84	46.63	48.4	48.85	49.3
0	<b>46.716</b>	<b>47.094</b>	<b>46.119</b>	<b>46.778</b>	<b>44.75</b>	<b>46.421</b>	<b>45.792</b>	<b>45.57</b>
SD	2.81738	2.78982	3.97388	2.80777	4.229	4.43416	4.73503	4.1182

Tab. 4.1.3: Hodnoty prahů bolesti. Pro jednotlivé osoby jsou vypsány průměrné hodnoty prahů bolesti (°C) pro chlad a teplo v jednotlivých lokalitách. CP = práh bolesti pro chlad, HP = práh bolesti pro teplo; ON = SCS zapnuta, OFF = SCS vypnuta; LL = postižený bérec, RL = zdravý bérec, LH = levý thenar, RH = pravý thenar.



14

Obr. 4.1. Graf rozdílů prahů při zapnuté a vypnuté SCS na různých místech. CS = práh pro chlad, WS = práh pro tepelnou stimulaci, CP = práh bolesti pro chlad, HP = práh bolesti pro teplo. Vertikální úsečky znázorňují průměr a 95% konfidenční intervaly. Povšimněte si, že konfidenční intervaly vždy obsahují nulu.

### 5.1.3. Diskuse

Oproti nečetným pracem, které našly po dlouhodobé míšní stimulaci ovlivnění prahů bolesti (Doerr et al., 1978b; Marchand et al., 1991b) jsme nenalezli pomocí standardního protokolu vyšetření tepelného čítí vliv míšní stimulace na vnímání akutních bolestivých i nebolestivých podnětů na zdravé ani postižené (stimulované) dolní končetině, ani extrasegmentálně. To podporuje domněnku, že SCS v klinickém použití ovlivňuje nociceptivní bolest málo nebo vůbec (Oakley a Prager.,2002b; Simpson et al., 2006). Měření prahů tepelného čítí hodnotí jak vedení A $\delta$  (chlad) tak C vlákny (teplu i chlad). Nenalezli jsme rozdílný efekt SCS pro chlad a teplo, což podporuje hypotézu, že klinický efekt SCS nespočívá v přímém ovlivnění vedení bolesti, ale v narušení plastických dějů v míše (a mozkové kůře) navozených neuropatickou bolestí.

Negativní výsledek našeho měření mohl ovlivnit malý rozsah souboru v kombinaci se slabým účinkem SCS na akutní bolest. Postižení dolní končetiny neuropatickou bolestí a také rozsah míšní stimulace byly variabilní. Navíc někteří pacienti mají v anamnéze souběžný diabetes mellitus s jasnou periferní neuropatií a zhoršeným čitím (viz zvýšení diskriminačních prahů chladového a tepelného čití) a dlouhá doba, po kterou trpěli chronickou bolestí ovlivnila i jejich psychickou reakci na bolest.

Měření změn prahů tepelného čití během SCS ukazuje, že SCS pravděpodobně nezvyšuje riziko úrazů a poškození stimulované končetiny.

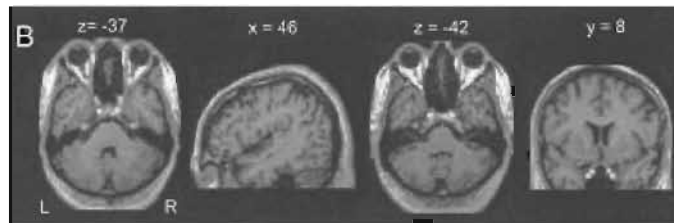
## **5.2. Cerebrální aktivace při míšní stimulaci v obraze funkční magnetické rezonance.**

U osmi pacientů se syndromem FBSS byl proveden fMR experiment s blokovým uspořádáním tří podmínek, každá s trváním 36 s: 1. míšní stimulace, 2. tepelná bolest vyvolaná termidou umístěnou na lýtko postižené dolní končetiny, 3. současná prezentace tepelné bolesti a míšní stimulace. fMR bylo snímáno 1.5-Teslovým skenerem Siemens Vision. U každého pacienta byl rovněž pořízen anatomický obraz mozku s rozlišením 1 mm<sup>3</sup>. fMR data byla zpracována standardním způsobem v programu SPM2. Byly vyhodnoceny hlavní efekty (míšní stimulace, tepelná bolest, současně působící tepelná bolest a míšní stimulace), negativní efekt (pokles signálu BOLD při míšní stimulaci) a interakce mezi tepelnou bolestí a míšní stimulací.

Obr. 4.2.1A ukazuje aktivační shluky příslušící jednotlivým hlavním efektům. Míšní stimulace aktivovala mediální oblast hemisfér v oblasti paracentrálního lobulu, který představuje pokračování precentrálního gyru na mediální ploše hemisfér. Tato oblast odpovídá somatické a motorické oblasti pro nohu a vzhledem k tomu, že se prakticky dotýkala cingulárního žlábků, tak také projekční oblasti perineální.

Během míšní stimulace také poklesla fMR aktivace a to v obou primárních motorických a somatosenzorických oblastech pro ruku.

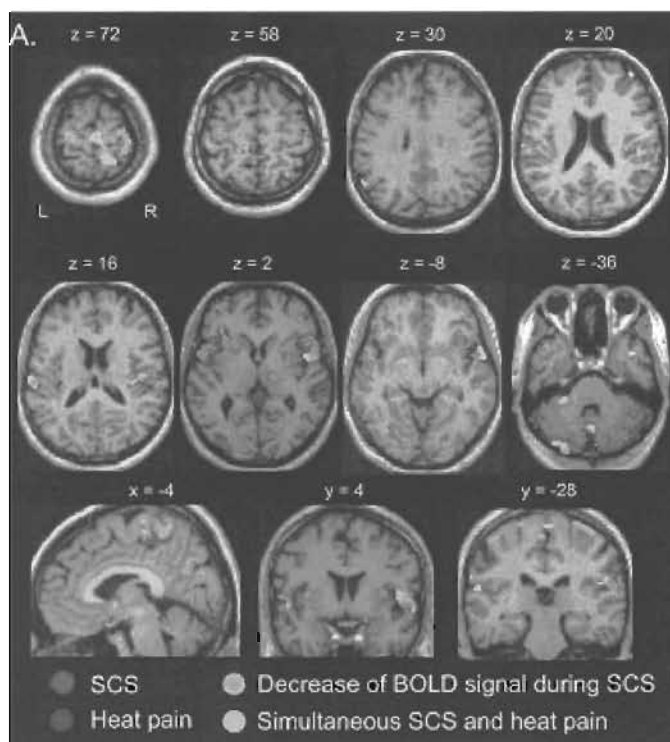
Tepelná bolest aktivovala struktury "pain matrix" včetně inzuly, sekundární somatosenzorické mozkové kůry, talamu a frontálního operkula. Při současně působící tepelné bolesti a míšní stimulaci se zvyšovala aktivace i v těch oblastech mozku, které nebyly aktivovány samostatnou míšní stimulací nebo tepelnou bolestí. Příkladem jsou oblasti mozečku a inferiorního temporálního kortexu.



Obr. 4.2.1B ukazuje interakční efekt, vypočtený jako aktivace, která byla větší při současně působící tepelné bolesti a míšní stimulaci ve srovnání s váženým součtem aktivací při samostatně působících podmínkách míšní stimulace a tepelné bolesti. Míšní stimulace ve spojení s tepelnou bolestí zesílila aktivaci v ipsilaterálním mozečku a v levém a pravém inferiorním temporálním kortexu.

Tyto výsledky prokázaly, že míšní stimulace u pacientů s FBSS aktivuje vstupní oblasti „pain matrix“, tj. primární sensorimotorickou oblast pro nohu, inzulu a sekundární somatosenzorickou oblast. Je pravděpodobné, že aktivace těchto oblastí vyvolaná míšní stimulací způsobuje „zahlcení“ těchto korových oblastí, které pak neodpovídají na aferentní vlivy související s neuropatickou bolestí.

Míšní stimulace málo ovlivňuje korové zpracování tepelné bolesti a oblasti mozku vykazující interakční efekt byly v mozečku a inferiorním temporálním kortexu, tj. mimo hlavní struktury „pain matrix“. Tento náleží souhlasí s několika dřívějšími studiemi i našimi daty, které neprokázaly vliv míšní stimulace na percepci akutní experimentální bolesti. Absence vlivu míšní stimulace na zpracování akutní bolesti zároveň poukazuje na klinicky relevantní skutečnost, že míšní stimulace nemění citlivost pacienta na bolestivé podněty, což znamená nízké riziko poškození z důvodu necitlivosti.



Obr. 4.2.1. (A) Hlavní efekty míšní stimulace (SCS, červené shluky), poklesu BOLDu během míšní stimulace (modré shluky), tepelné bolesti (zelené shluky) a současném působení bolesti a míšní stimulace (žlutě). Hodnoty x, y a z odpovídají Talairachovým koordinátám v mm.

### 5.3. Vliv míšní stimulace na somatosenzorické evokované potenciály.

Pacienti s neuropatickou bolestí vykazují projevy alodynies, které jsou míšní stimulací efektivně sníženy. Soudí se, že redukce alodynies při míšní stimulaci souvisí s aktivací nízkoprahových  $A_{\beta}$  vláken. Abychom zjistili a lokalizovali korové oblasti, které se podílí na korovém zpracování somatosenzorických podnětů při míšní stimulaci, analyzovali jsme u devíti pacientů léčených míšní stimulací korové somatosenzorické vyvolané potenciály, které jsme vyvolávali stimulací n. tibialis a n. suralis. Dráždění n. tibialis probíhalo s krátkými mezipodnětovými intervaly (1 s) a při nebolestivé intenzitě podnětů. Toto uspořádání stimulace bylo vhodné pro vyhodnocení krátkolatenčních složek somatických vyvolaných podnětů. Dráždění n. suralis bylo provedeno intenzitou stimulace blízkou prahu bolesti a s dlouhými mezipodnětovými intervaly (5–7 s), což bylo příznivé pro vyhodnocení dlouholatenčních potenciálových změn vznikajících v cingulárním kortexu.

EEG bylo snímáno ze 111 elektrod s krátkými mezelektrodoými vzdálenostmi (2 cm). EEG signály byly zprůměrovány a analyzovány zdrojovou analýzou, která redukovala 111 EEG signálů do 3–4 zdrojových dipólů. Průběhy elektrických zdrojových dipólů v podmínce s míšní stimulací a bez míšní stimulace byly analyzovány statisticky.

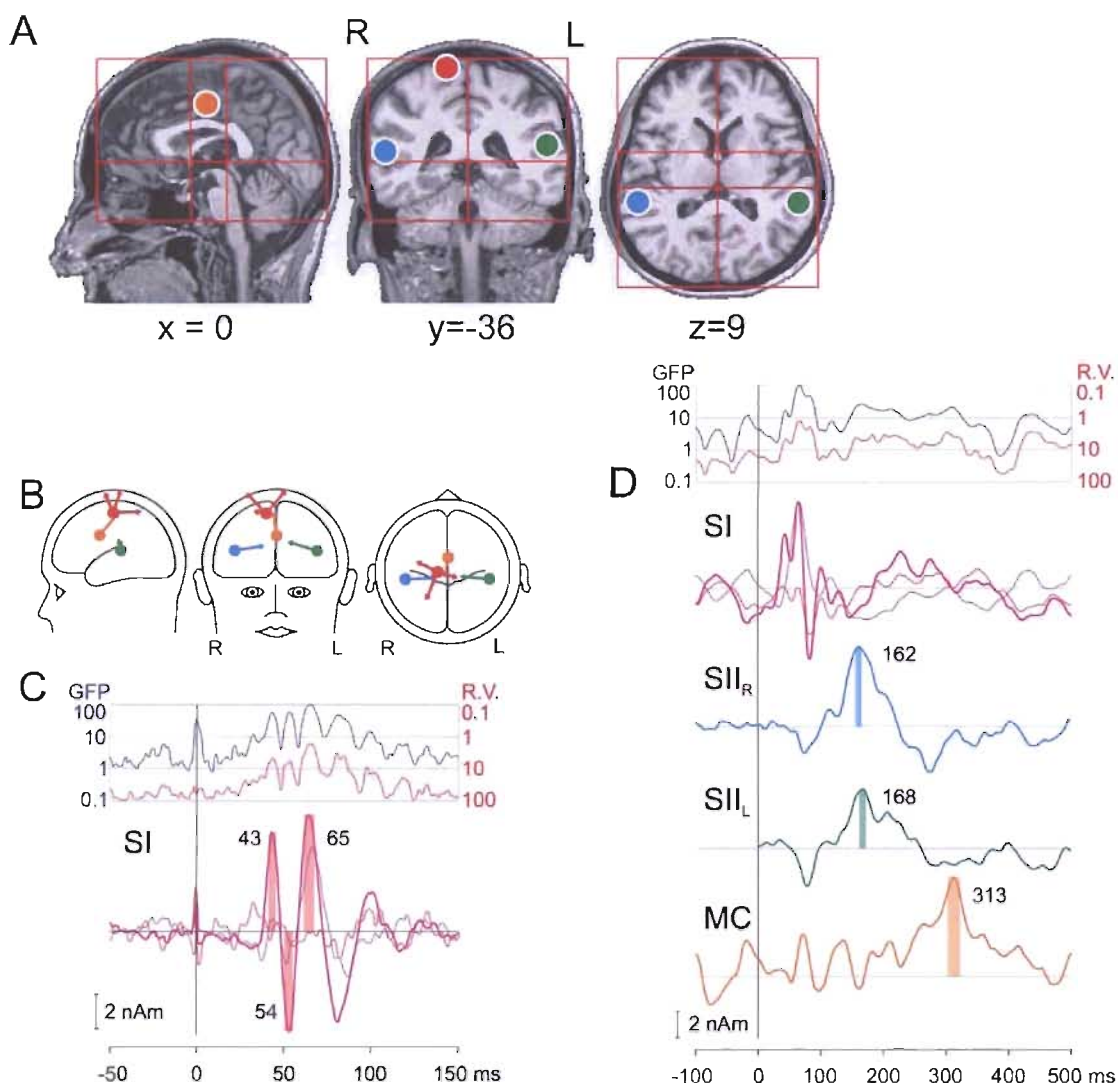
Elektrické zdroje evokovaných potenciálů při dráždění n. tibialis i n. suralis byly nalezeny v primární somatosenzorické oblasti pro nohu, v levé a pravé sekundární somatosenzorické oblasti a v cingulárním gyru (Obr. 4.3.1A a 4.3.2A). Analýza průběhů zdrojových křivek při míšní stimulaci a bez míšní stimulace ukázala: 1.) amplitudy zdrojů v primární somatosenzorické oblasti a v obou sekundárních somatosenzorických oblastech byly sníženy během míšní stimulace jako pro dráždění n. tibialis, tak pro dráždění n. suralis. 2.)

Dlouholatenční odpovědi >250 ms v cingulárním kortexu byly zvýšené při míšní stimulaci ve srovnání s obdobím bez míšní stimulace pouze při stimulaci n. suralis. (Obr. 4.3.1B a 4.3.2B).

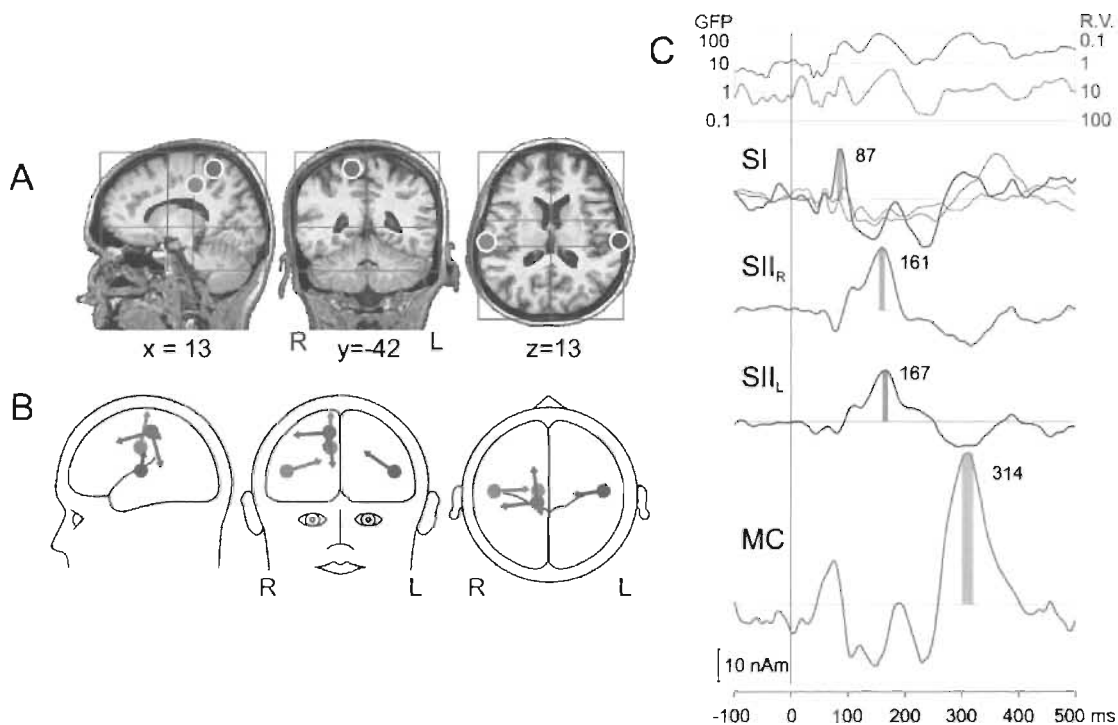
Výsledky prokázaly modulační vliv míšní stimulace na krátkolatenční i dlouholatenční zpracování somatosenzorických podnětů u pacientů s FBSS. Primární i sekundární somatosenzorická korová oblast vykazovaly sníženou odpověď na kožní dráždění, které vysvětlujeme zahlcením těchto oblastí vysokofrekvenčním drážděním lemniskálního systému míšní stimulací. Amplitudový vzrůst dlouholatenční komponenty surálních evokovaných potenciálů v cingulárním kortexu ukazuje, že účinky míšní stimulace nelze jednoduše



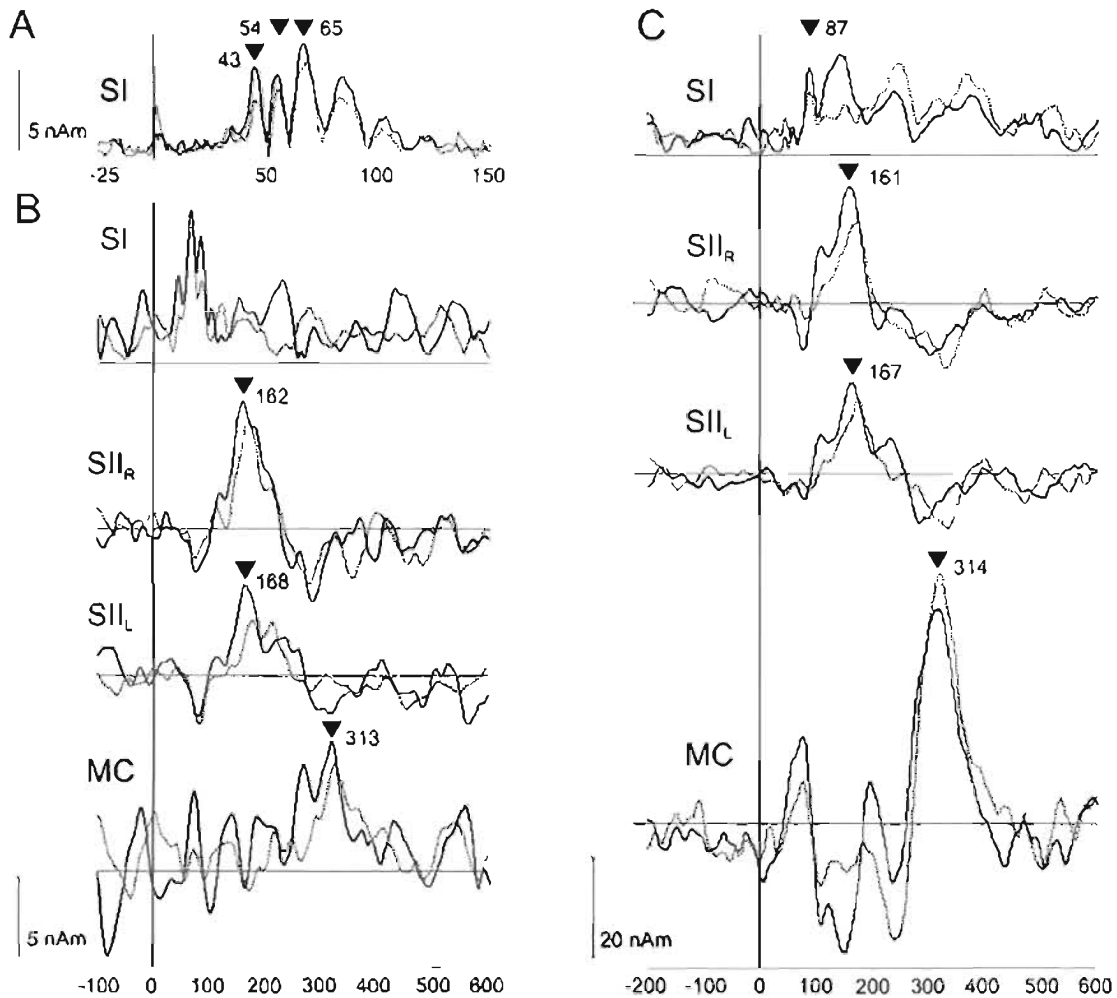
vysvětlit teorií vrátkování, která by implikovala pokles amplitud evokovaných potenciálů ve všech zdrojích.



Obr. 4.3.1. Zdrojová analýza somatických vyvolaných potenciálů po stimulaci n. tibialis. (A) Lokalizace čtyř zdrojů v primární sensorimotorické oblasti (červený zdroj), v pravé a levé sekundární somatosenzorické oblasti (modrý a zelený zdroj) a v cingulárním kortexu (oranžový zdroj). (B) Průhledná hlava s elektrickými zdroji znázorněnými úsečkami. Sklon úsečky odpovídá orientaci zdroje. (C) Analýza krátkolatentních složek tibiálních vyvolaných potenciálů s vlnami N43, P54 a N65. GFP = global field power, R.V. = residuální variance. (D) Analýza střednělatentních složek tibiálních vyvolaných potenciálů. SI = primární somatosenzorická oblast; SII<sub>L</sub> = levá sekundární somatosenzorická oblast; SII<sub>R</sub> = pravá sekundární somatosenzorická oblast; MC = střední cingulární kortex.



Obr. 4.3.2. (A) Lokalizace elektrických dipolů evokovaných potenciálů při dráždění n. suralis. Zdroje jsou umístěné v primární somatosenzorické oblasti SI (červeně), levé sekundární somatosenzorické oblasti SII<sub>L</sub>, pravé sekundární somatosenzorické oblasti (SII<sub>R</sub>) a v cingulární kůře. (B) Průhledný mozek s vyznačenými orientacemi elektrických zdrojů. (C) Časové průběhy zdrojových dipolů s vyznačenými vrcholovými latencemi.



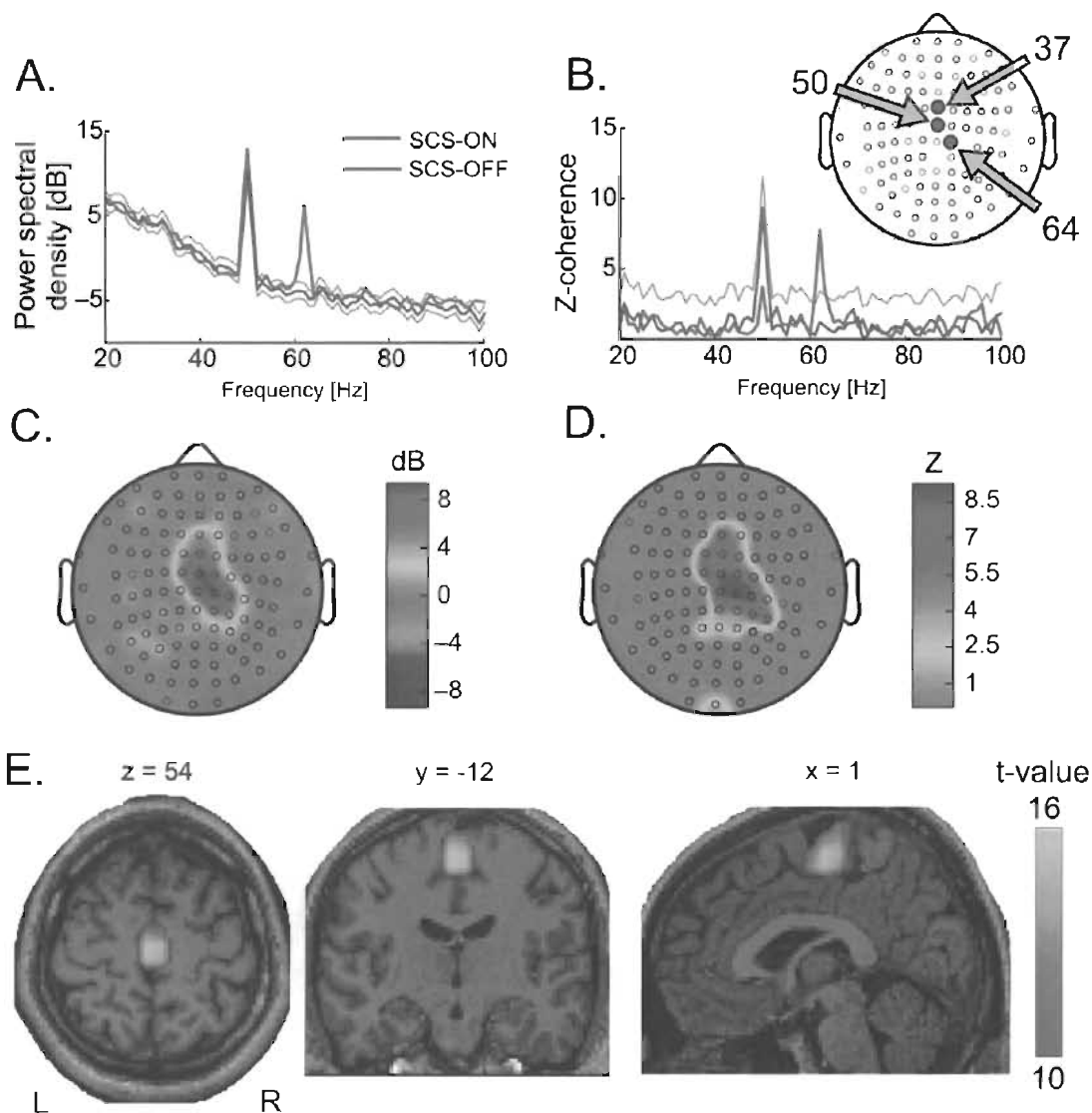
Obr. 4.3.3. Časové průběhy elektrických zdrojů při míšní stimulaci (přerušovaná čára) a v klidu bez míšní stimulace (silná čára). (A) Krátkolatenční komponenty při dráždění *n. tibialis* byly míšní stimulací sniženy. (B) Střednělatentní komponenty v pravé a levé SII a také v středním cingulárním kortexu (MC) byly sniženy během míšní stimulace. (C) Podobně byly sniženy i střednělatentní složky v SIJ při dráždění *n. suralis*. Zdrojová aktivita v středním cingulárním kortexu byla zvýšena při míšní stimulaci.

## 5.4. Vliv míšní stimulace na korové oscilace.

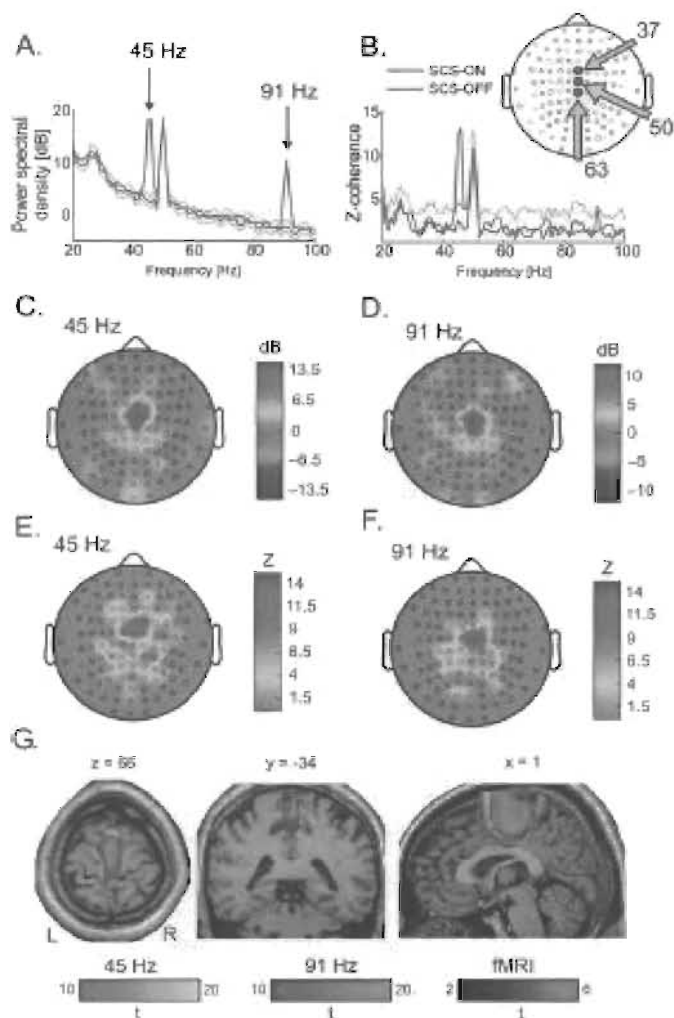
Míšní stimulace (MS) aktivuje nízkoprahová nervová vlákna v dorzálních provazcích (Oakley a Prager, 2002; Feierabend et al., 2002). Předpokládali jsme, že rytmická míšní stimulace prostřednictvím talamokortikálních projekcí bude strhávat korové oscilace. Aplikovali jsme tedy frekvenční analýzu spontánního záznamu EEG během míšní stimulace a bez míšní stimulace a analyzovali korové zdroje oscilací indukovaných míšní stimulací.

Experimenty byly provedeny u 10 pacientů s FBSS. Pacienti seděli v pohodlném křesle a měli zavřené oči. EEG jsme snímali 111 elektrodami v 2.45 min záznamech se zapnutým a vypnutým míšním stimulatorem. Vypočetli jsme spektrální výkonové hustoty EEG na všech svodech v období s míšní stimulací a bez stimulace a porovnali logaritmovaná spektra v obou podmínkách.

Obr. 4.4.1A ukazuje logaritmicky transformovanou spektrální hustotu EEG na elektrodě 50 při míšní stimulaci (SCS-on) a bez míšní stimulace (SCS-off) u pacienta P01. Spektrální výkon (62 Hz) byl zvýšen na mediální centrální elektrodě při míšní stimulaci v porovnání s úseky bez míšní stimulace. Topografie spektrálního rozdílu mezi úseky s míšní stimulací (SCS-on) a bez míšní stimulace (SCS-off) je na obr. 4.4.1C. Indukované oscilace byly poněkud více na elektrodách v oblasti vertexu, které náležají na primární motorickou oblast pro nohu a na suplementární motorickou oblast. Obr. 4.4.1B ukazuje Z-koherenci mezi elektrodami 64 a 37, která je 4 cm vpředu vůči elektrodě 64. Dle konfidenční analýzy byla Z-koherence významně vyšší při MS v porovnání s úseky bez MS ( $P < 0.05$ ). Topografie Z-koherence na  $f = 62$  Hz mezi elektrodou 64 a zbytkem elektrod ukazuje také jediné ohnisko synchronizace (obr. 4.4.1D), obr. 4.4.1E korové mapy indukovaných oscilací. Mapy byly vypočteny jako rozdíl proudových hustot LORETA („low-resolution electromagnetic tomography“ – metoda umožňující lokalizovat mozkové funkce na základě nízkorozlišovací mozkové elektromagnetické tomografie, díky které je snímána mozková elektrická aktivita ve 3D rozlišení) na  $f = 62$  Hz mezi periodami SCS-on a SCS-off. Přítomnost zdrojové aktivity byla testována Studentovým t-testem s prahem  $P = 0.05$  (korigovaně). Korové mapy zobrazily zdroje indukovaných oscilací v předním paracentrálním lobulu a v mediální části gyrus frontalis superior, což odpovídá Brodmannově oblasti 6 (Talairachovy koordináty maxima shluku:  $x = -4$ ,  $y = -18$ ,  $z = 63$  mm).



Obr. 4.4.1. Indukované korové rytmy u pacienta P01 na frekvenci 62 Hz. (A) Spektrální výkonová hustota EEG na elektrodě 50 při míšní stimulaci (SCS-ON) a bez míšní stimulace (SCS-OFF). (B) Koherenční funkce signálů 37 a 64. (C) Topografie výkonového nárůstu při míšní stimulaci ve srovnání stavu bez míšní stimulace. (D) Topografie koherenčního nárůstu při míšní stimulaci, vypočteného mezi elektrodou 50 a zbytkem elektrod. (E) Lokalizace korových zdrojů vnuceného rytmu 62 Hz podle LORETA (viz výše).

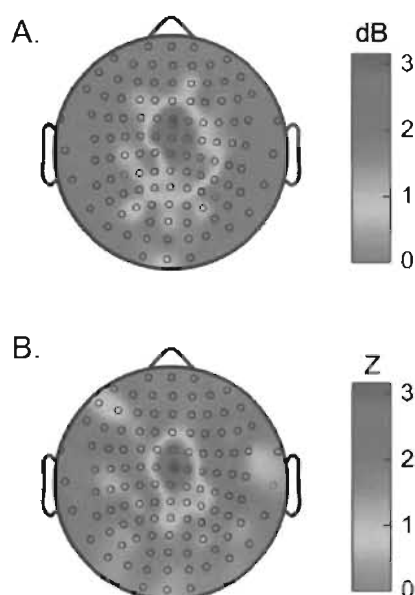


Obr. 4.4.2. Indukované korové rytmy na frekvenci 45 a 91 Hz při míšní stimulaci u pacienta P02. (A) Spektrální výkonová hustota EEG na elektrodě 50 při míšní stimulaci (červená čára) a bez míšní stimulace (modrá čára). (B) Koherenční funkce vypočtena mezi elektrodou 37 a 63. (C) Topografie výkonového nárůstu při míšní stimulaci ve srovnání se stavem bez míšní stimulace na  $f = 45$  Hz. (D) Topografie výkonového nárůstu při míšní stimulaci v porovnání ke stavu bez míšní stimulace na  $f = 91$  Hz. (E) Topografie koherenčního nárůstu při míšní stimulaci, vypočteného pro  $f = 45$  Hz mezi elektrodou 50 a zbytkem elektrod. (F) Topografie koherenčního nárůstu při míšní stimulaci, vypočteného pro  $f = 91$  Hz mezi elektrodou 50 a zbytkem elektrod. (G) Lokalizace korových zdrojů vnuceného rytmu 62 Hz podle „low-resolution electromagnetic tomography“ srovnaná s fMR aktivací vyvolanou míšní stimulací.

Obr. 4.4.2 (A-G) ukazuje indukované oscilace u pacienta P02, u kterého byly získána také fMR data. Spektrální hustota na stimulační frekvenci  $f = 45$  Hz a na harmonické frekvenci  $f = 91$  Hz byla významně vyšší při MS na středových centrálních elektrodách (Obr. 4.4.2A). Vrstvy Z-koherence vypočtené mezi elektrodami 37 a 63 byly rovněž statisticky významné (Obr. 4.4.2B). Obr. 4.4.2C a 4.4.2D ukazují topografické mapy výkonových rozdílů SCS-on a SCS-off pro  $f = 45$  Hz a  $f = 91$  Hz. Obr. 4.4.2E a 4.4.2F znázorňují koherenční mapy na  $f = 45$  Hz a  $f = 91$  Hz. Ačkoliv se topografické maximum 45Hz oscilací nacházelo 2 cm vpředu ve srovnání s topografickým maximem 91Hz oscilací (Obr. 4.4.2E), obě komponenty se nacházely v centrální středové oblasti naléhající na mediální frontální kortex.

Obr. 4.4.2 G ilustruje topografické korové mapy (LORETA) na  $f = 45$  Hz a  $f = 91$  Hz a fMR aktivaci u pacienta P02 (zelený shluk). Zdroje oscilací na  $f = 45$  Hz a  $f = 91$  Hz byly nalezeny v mediální části horního frontálního gyru a v paracentrálním lobulu. Zdroje 45Hz oscilací se navíc šířily do středního cingulárního kortexu. Maximum 45Hz shluku mělo Talairachovy koordináty:  $x = -1$  mm,  $y = -7$  mm,  $z = 60$  mm a bylo tedy lokalizováno v mediální části horního frontálního gyru (Brodmannova area 6). Talairachovy koordináty 91Hz shluku byly:  $x = 2$  mm,  $y = -16$  mm,  $z = 54$  mm (přední paracentrální lobulus, Brodmannova area 6). Zdroje 91Hz oscilací byly také nalezeny v zadním paracentrálním lobulu, který reprezentuje pokračování precentrálního gyru na mediální ploše hemisféry a korespondoval s primární somatosenzorickou oblastí pro nohu (Talairachovy koordináty:  $x = 0$  mm,  $y = -36$  mm,  $z = 59$  mm).

Obr. 4.4.3A ukazuje průměrnou topografickou mapu rozdílu spektrálního výkonu v úsecích SCS-ON a SCS-OFF. Spektrální výkon měl maximum na středových centrálních elektrodách, ale výkonový nárůst se šířil i do sousedních oblastí sensorimotorické mozkové kůry. Statisticky významné vrůstky spektrálního výkonu na frekvenci SCS byly u osmi z deseti pacientů. u jednoho pacienta byl nalezen významný nárůst spektrálního výkonu také na subharmonické frekvenci.



Obr. 4.4.3. (A) Skupinová průměrná mapa výkonového vzrůstu při míšní stimulaci na individuálně určené frekvenci, která vykazovala indukovaný rytmus. (B) Koherenční nárůst při míšní stimulaci, který byl vypočten na frekvenci vykazující statisticky významný výkonový nárůst při míšní stimulaci.

Podle Studentova t-testu, provedeného na úsecích s míšní stimulací a bez míšní stimulace, byl nárůst spektrálního výkonu významný v celé skupině pacientů významný ( $t(9) = 2.76$ ,  $P = 0.022$ ).

Obr. 4.4.3B ukazuje koherenční mapu ve skupině deseti pacientů, která byla získána zprůměrováním individuálních Z-koherenčních map (koherence byla vypočtena mezi elektrodou vykazující největší nárůst spektrálního výkonu při MS a zbytkem elektrod).

Významné nárůsty Z-koherence při MS byly v mediální frontální a parietální oblasti. Párový Studentův t-test prokázal významný nárůst Z-koherence ( $t(9) = 3.87$ ,  $P = 0.004$ ) při MS ( $Z = 4.90 \pm 3.4$ , prům.  $\pm$  SD) v porovnání s úseky bez MS ( $Z = 0.85 \pm 0.37$ ).

Výsledky prokazují přítomnost indukovaného rytmu EEG na frekvenci míšní stimulace a na harmonické frekvenci. Korová lokalizace indukovaného rytmu se poměrně dobře shodovala s lokalizací fMR aktivity při míšní stimulaci u pacienta P02 i ve skupinové analýze fMR aktivit (část 4.2). Domníváme se, že indukovaný rytmus EEG svědčí o možném zapojení motorických a premotorických oblastí do analgetického účinku míšní stimulace. Ten může souviset se skutečností, že přímé elektrické dráždění mozkové motorické kůry působí analgeticky a že motorická kůra prostřednictvím pyramidové dráhy tlumí excitabilitu míšních neuronů včetně spinotalamických neuronů (Rokyta a Masopust, 2007).



## 5.5. Vliv míšní stimulace na amplitudové změny korových rytmů.

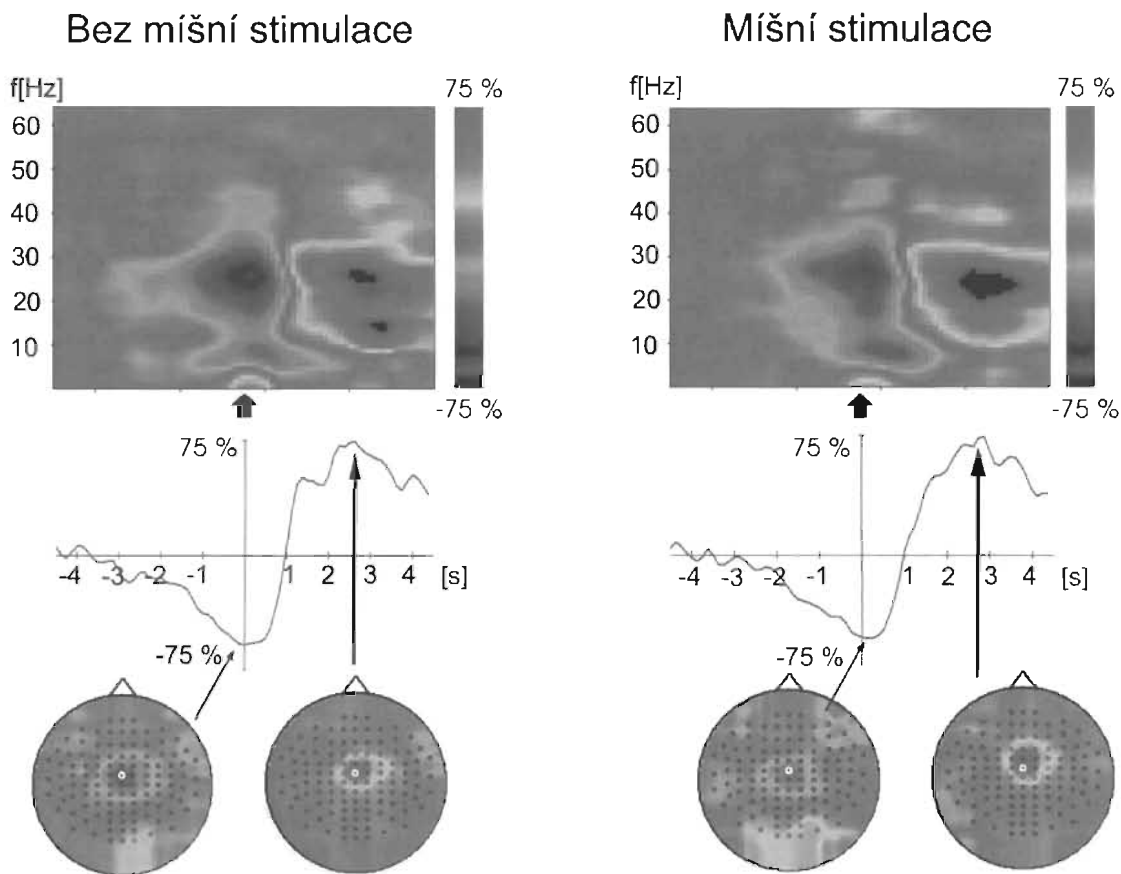
U deseti pacientů s FBSS bylo registrováno EEG ze 111 svodů během 20minutových úseků s míšní stimulací a bez míšní stimulace. Pacienti prováděli dorzální flexi postižené nohy v intervalech 10–12 s. Kromě signálů EEG byly registrovány také vertikální a horizontální oční pohyby a elektromyogram z m. tibialis anterior.

Nástup EMG aktivity byl použit k vytvoření 10s úseků EEG dat (5 s před pohybem, 5 s po pohybu) a data byla očištěna od svalových, očních a elektrodových artefaktů. Osmisekundové úseky bezartefaktových EEG dat byly analyzovány ve frekvenční oblasti metodou „event-related desynchronization“. Na každé elektrodě byly vypočteny spektrální výkonové hustoty od 1 Hz do 64 Hz s frekvenčním rozlišením 1 Hz v okně o délce 1 s. Toto spektrální okno bylo posouváno po osmisekundovém úseku s krokem 0.125 s. U každého pacienta byly analyzovány topografické mapy a individuální frekvenční pásma, které vykazovaly největší amplitudové změny při pohybu nohy.

Obr. 4.5.1 ukazuje časové skupinové průměrné frekvenční diagramy amplitudových změn 24–32 Hz rytmu při volném pohybu nohy během míšní stimulace a bez míšní stimulace.

Obr. 4.5.1 také ukazuje topografické mapy EEG aktivity v pásmu 24–32 Hz v obou podmínkách. Dorzální flexe nohy byla předcházena a doprovázena amplitudovým poklesem zejména v pásmu 24–32 Hz a následována amplitudovým nárůstem v centrálních mediálních svodech. Průměrný časový průběh pásmového výkonu 24–32 Hz i topografické mapy maximálního poklesu a nárůstu spektrálního výkonu v podmínce s míšní stimulací i bez míšní stimulace byl podobný. Statistická analýza výkonových změn byla provedena párovým Studentovým t testem. Ani amplitudový pokles výkonu v pásmu 24–32 Hz ( $t(9) = 2.18$ ,  $P = 0.057$ ), ani následná synchronizace rytmu 24–32 Hz ( $t(9) = 0.71$ ,  $P = 0.49$ ) nerozlišovala pohyby s míšní stimulací a bez míšní stimulace.

Výsledky tedy ukazují, že míšní stimulace neovlivňuje připravenost primární sensorimotorické korové oblasti předcházející pohyb, ani následnou synchronizaci korových rytmů, která odpovídá útlumu sensorimotorického kortexu.



Obr. 4.5.1. Vliv míšní stimulace na amplitudové změny korových rytmů při dorzální flexi nohy postižené neuropatickou bolestí. Pacient prováděl dorzální flexe nohy v intervalech 8–12 s při zapnutém nebo vypnutém míšním stimulátoru. Horní část obrázku ukazuje skupinové průměrné časově-frekvenční diagramy EEG aktivity při míšní stimulaci (vpravo) a bez míšní stimulace (vlevo). Prostřední část obrázku znázorňuje časový průběh průměrného výkonu v pásmu 24–32 Hz. Dolní část obrázku ukazuje topografické mapy odpovídající maximálnímu poklesu výkonu 24–32 Hz při nástupu volního pohybu (čas  $t = 0$  s) a maximálnímu nárůstu spektrálního výkonu. Jak topografické mapy, tak časové průběhy ukazují podobné změny korových rytmů navozené pohybem.

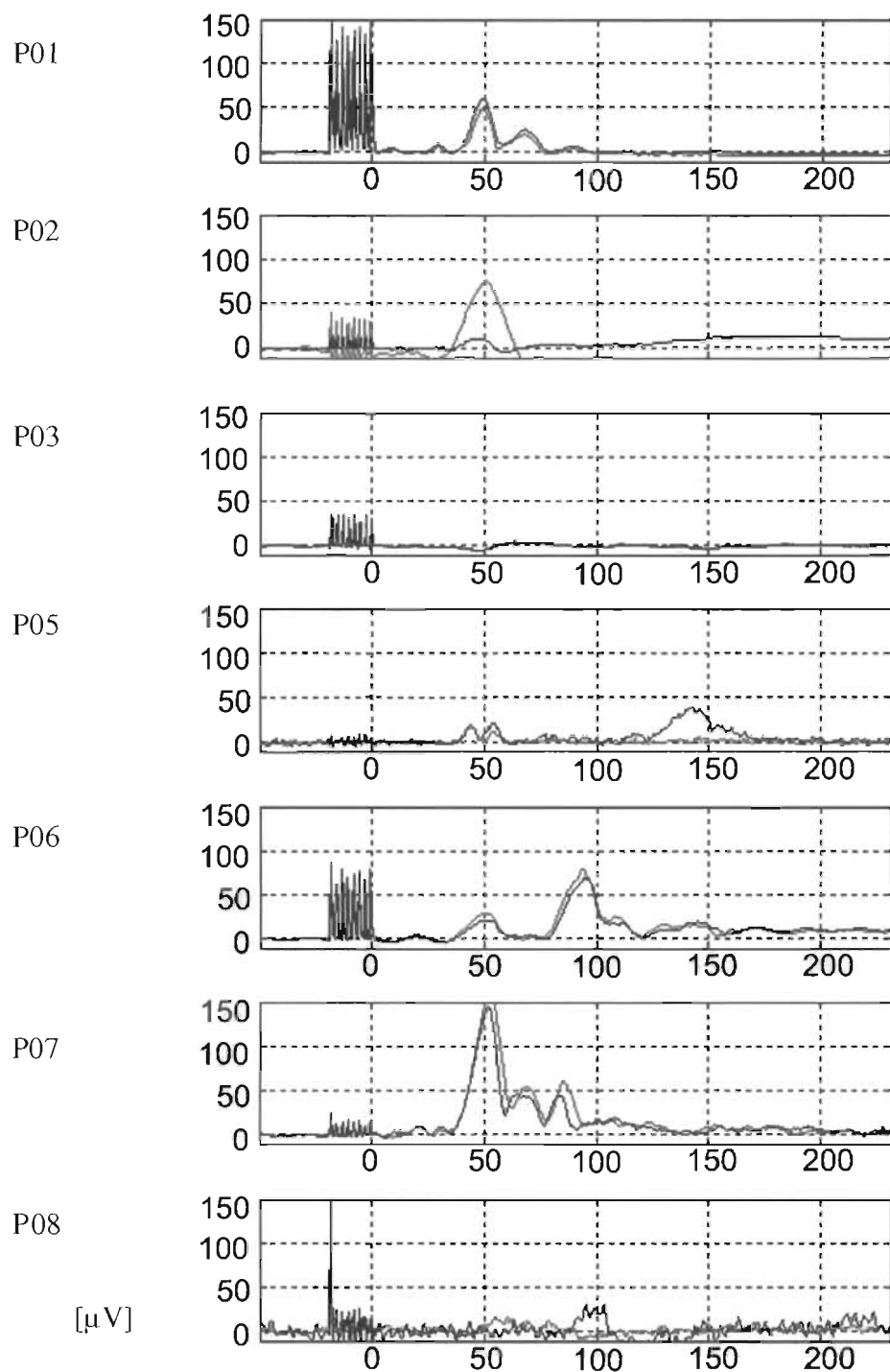
## 5.6. Vliv míšní stimulace na obranný RIII reflex.

Míšní reflex RIII je obranným flexorovým reflexem, který u člověka lze vyvolat bolestivým drážděním n. suralis. Obranná odpověď při RIII reflexu je založena na aferentních A-delta vláknech zprostředkujících rychlou bolest. Amplitudu míšního RIII reflexu odráží funkční stav zpracování nocicepčních podnětů na míšní úrovni. Vzhledem k dostatečným nálezům o

vlivu míšní stimulace na segmentové zpracování bolesti, jsme analyzovali vliv míšní stimulace na amplitudu RIII reflexu i v našem vzorku pacientů.

U 7 pacientů (P01, P02, P03, P05, P06, P07 a P08 ze studie 4.4.3) byl testován obranný RIII reflex při míšní stimulaci a bez míšní stimulace. RIII reflex byl vyvoláván salvou osmi elektrických podnětů (délka pulzu 0.2 ms, frekvence 50 Hz) aplikovaných na n. suralis a jeho amplituda byla měřena elektromyografickým výbojem m. biceps femoris, který byl registrován bipolárně povrchovými elektrodami. Podněty byly aplikovány na noze, která byla postižena neuropatickou bolestí. Elektrické dráždění bylo podáváno v intervalech 4–6 s po dobu 2 min, během kterého míšní stimulace buď probíhala nebo neprobíhala. Intenzita elektrické stimulace byla nad prahem bolesti. Pacienti označovali bolestivost surální stimulace na vizuální analogové škále.

Obr. 4.6.1 ukazuje rektifikovaný průměrný elektromyografický záznam svalové aktivity m. biceps femoris během míšní stimulace a při nepřítomnosti míšní stimulace u každého ze sedmi pacientů. Pouze u pacienta P08 a P05 jsme našli snížení amplitudy RIII reflexu při míšní stimulaci oproti záznamu bez míšní stimulace. u pacienta P02 byla naopak amplituda RIII reflexu při působení míšní stimulace zvýšená a u dalších čtyř pacientů jsme nepozorovali změnu RIII reflexu. Vzhledem k variabilitě odpovědí a malému počtu pacientů jsme statistickou analýzu amplitudových změn RIII reflexu neprováděli. Uzavíráme, že míšní stimulace neovlivnila průkazným způsobem průběh RIII reflexu. Rovněž subjektivní ocenění bolestivosti surálního podnětu nebylo míšní stimulací ovlivněno ( $P > 0.05$ ).



Obr. 4.6.1. Průměrná integrovaná EMG aktivita z m. biceps femoris po příchodu stimulační salvy impulzů do n. suralis při míšní stimulaci (červená čára) a bez míšní stimulace (černá čára) u sedmi pacientů. Amplitudové hodnoty (osa y) jsou v  $\mu\text{V}$  a časová osa v milisekundách. Čas  $t = 0$  ms označuje konec stimulační salvy.

Výsledek experimentu s míšním obranným reflexem RIII potvrzuje a doplňuje dřívější i naše (část 4.1. a 4.2) zjištění absence vlivu míšní stimulace na zpracování akutní bolesti. Chybění průkazného vlivu míšní stimulace na zpracování akutní experimentální bolesti na korové i míšní úrovni tedy vylučuje, že klinicky prokazatelná analgetická účinnost míšní stimulace je vysvětlitelná vrátkovou teorií, která predikuje pokles bolesti při současném dráždění C a A<sub>β</sub> vláken.

## 6. Celková diskuse.

Naše studie byla zacílena na poznání neurofyziologických mechanismů míšní stimulace a to zejména na korové úrovni.

Zjistili jsme, že míšní stimulace aktivuje vstupní oblasti „pain matrix“, tj. primární sensorimotorickou oblast pro stimulovanou část těla, inzulu a sekundární somatosenzorickou oblast. V primární sensorimotorické a premotorické oblasti se rovněž indukuje rytmus na frekvenci míšní stimulace. Míšní stimulace tlumí korové zpracování somatosenzorických podnětů v primární i sekundární somatosenzorické oblasti a naopak zesiluje korovou aktivaci v cingulární kůře pokud je podnět blízky prahu bolesti.

Míšní stimulace neovlivňuje subjektivní intenzitu tepelné či chladové bolesti, ani nebolestivé chladové a tepelné čítí. Při působení bolestivého tepelného podnětu během míšní stimulace se sice významně silněji aktivují oblasti mozečku a dolního frontálního kortexu, ty však nepatří mezi hlavní mozkové oblasti zpracovávající bolest. Míšní stimulace také neovlivnila amplitudové změny korových rytmů při provádění dorzální flexe, což opět ukazuje, že vliv míšní stimulace se spíše projeví v tonickém zvýšení aktivace než v modulaci fázických, krátkodobých podnětů.

Zvýšení korové aktivace při míšní stimulaci, přítomnost indukovaného rytmu a oslabení korového zpracování somatosenzorických podnětů se pravděpodobně uplatní při analgetickém účinku míšní stimulace takto:

1. Stimulace M1 subdurálními elektrodami snižuje chronickou bolest např. u pacientů s talamickou a fantomovou bolestí (Tsubokawa et al., 1991; 1993; Nguyen et al., 1999).

Elektrická stimulace M1 v interhemisferické fisuře snižuje deafferentační bolest (Saitoh et al., 2000). Aktivace M1 při míšní stimulaci může přispět ke snížení akutní bolesti podobně jako dráždění motorické oblasti kůry (Peyron et al., 1995; Garcia-Larrea et al., 1999. Rokyta et

al., 2003) např. inhibicí jader dorzálních sloupců míchy (Weisberg a Rustioni 1976; 1977), nebo inhibicí přenosu ve spinotalamické dráze (Brown et al., 1977; Yeziarski et al., 1983). Marino et al. (2000) ukázali u koček modulaci neuronových oscilací v nc. cuneatus při rytmické stimulaci primární sensorimotorické kůry, což je zprostředkováno neurony pyramidové dráhy.

Významné zvýšení aktivity při samotné míšní stimulaci bylo také nalezeno v kontralaterální inzule a ipsilaterální sekundární somatosenzorické oblasti. Umístění těchto shluků bylo v oblastech, které se také aktivovaly při tepelné bolesti. Při současném působení míšní stimulace a tepelné bolesti byly tyto aktivity větší než při jednotlivých samostatných obdobích míšní stimulace a tepelné bolesti. Zadní inzulární kůra se podílí na zpracování vibrotaktilní stimulace, (Coghill et al., 1994), jemného doteku (Olausson et al., 2002), chladu (Craig et al., 2000; Maihofner et al. 2002; Hua le et al., 2005) a tepelné bolesti (Casey et al., 1996; Frot a Mauguier 2003). Inzula má bohaté aferentní a eferentní neuronová spojení s jinými oblastmi mozku jako primární a sekundární somatosenzorickou oblastí, frontálním a parietálním operkulem, premotorickou a orbitofrontální kůrou, oblastí temporálního pólu, amygdalou, cingulárním, entorinálním a peririnálním kortexem (Mesulam a Mufson 1982a; b; Augustine 1996). Podobně i sekundární somatosenzorická kůra je aktivována nebolestivou taktilní stimulací (Ploner et al., 1999; Hoechstetter et al., 2001), drážděním periferního nervu (Hari et al. 1983; Frot et al., 1999), bolestivým laserovým podnětem (Svensson et al., 1997; Frot et al., 1999; Ploner et al., 1999) a elektrickou stimulací (Stancak et al., 2005). Sekundární somatosenzorická oblast je spojena s primární somatosenzorickou a motorickou oblastí, mediálním limbickým kortexem a s jinými korovými oblastmi (Krubitzer a Kaas, 1990). Tyto charakteristiky inzuly a sekundární somatosenzorické oblasti nás přivádějí k hypotéze, že míšní stimulace interferuje se zpracováním neuropatické bolesti nasycením neuronových obvodů drážděním dorzálních provazců míšních, což pravděpodobně snižuje vstupy do sítě mozkových oblastí zpracovávajících bolest.

2. Primární sensorimotorická korová oblast a suplementární motorická oblast obsahují pyramidové neurony, které přispívají k laterálnímu kortikospinálnímu traktu (Biber et al., 1978; Martino a Strick, 1987). Některé oblasti cingulární kůry projikují do spinální míchy (Hutchins et al., 1988). Pyramidová dráha moduluje excitabilitu neuronů v zadních provazcích (Weisberg a Rustioni, 1976; 1977) a v jádrech zadních provazců (Martinez et al., 1995). Neurony v nc. cuneatus u anestetizované kočky vykazují spontánní oscilace, které mohou být strhávány oscilacemi v sensorimotorickém kortexu, a tento jev je mediovaný

pyramidovými neurony (Marino et al., 2000). Účinek neuronů pyramidové dráhy na neurony spinotalamické dráhy může být jak excitační, tak inhibiční (Yeziarski et al., 1983). Hyperpolarizace spinotalamických neuronů v zadních rožích míšních při stimulaci senzomotorického kortexu u opic je posílená vysokofrekvenční míšní elektrickou stimulací (Zhang et al., 1991). Descendentní pyramidové neurony také vysílají axony do nc. raphe magnus (Martinez et al., 1995), což může přispět k inhibičnímu účinku pyramidových neuronů na zpracování bolesti ve spinální míši. Pacienti s deafferentační bolestí pocítovali redukci deafferentační bolesti v dolní končetině po transkraniální magnetické stimulaci mediálního motorického kortexu (Saitoh et al., 2000). Transkraniální magnetická stimulace motorické kůry snižuje percepci elektrických podnětů aplikovaných na ulnární nerv (Mackay et al., 2003). Anatomická, funkční i klinická data tedy poukazují, že korové oscilace mohou přispívat k redukci bolesti útlumem přenosu bolestivé informace v míši a jádrech zadních provazců.

3. Naše nálezy o indukovaných oscilacích v mediální primární a suplementární motorické oblasti při míšní stimulaci souhlasí s nálezem zvýšené korové excitability během repetitivní vysokofrekvenční stimulace periferního nervu (Khaslavskaja et al., 2002; Knash et al., 2003). Zvýšení excitability motorické kůry, které přesahovalo dvouhodinové období elektrické stimulace ulnárního nervu, bylo eliminováno podáním lorazepamu ( $GABA_A$  agonista), což naznačuje  $GABA$ ergní mechanismus peristimulačního vzrůstu excitability primární motorické kůry (Kaelin-Lang et al., 2002).

4. Mozková kůra a talamické neurony produkují spontánní oscilace v pásmu 20–80 Hz (Steriade a Amzica, 1996; Steriade et al., 1998). Tyto oscilace mohou synchronizovat vysokofrekvenční oscilace v pásmu 20–80 Hz v nc. reticularis talami, což způsobuje postsynaptické potenciály v talamickém převodním jádře, které posléze ovlivňují mozkovou kůru (Llinas a Pare, 1991). Zvýšená excitabilita korových neuronů navozená acetylcholinem nebo noradrenalinem může zesilovat vazbu korových a talamických oscilací smyčkou kortex–talamus–kortex (Destexhe et al., 1999). Přítomnost talamických a korových oscilací může snížit citlivost těchto struktur na aferentní bolestivé a nebolestivé podněty. Předpokládáme, že indukované oscilace se šíří do talamu, kde pak interferují s transmisí neuropatické bolesti.

## Výhled dalšího výzkumu.

Získané výsledky nabízejí další klinicky orientované studie s cílem:

1. Provéřit, zda klinicky efektivní frekvence míšní stimulace navodí vyšší funkční aktivaci v primární a sekundární somatosenzorické oblasti a inzule než stimulace klinicky neefektivní.
2. Zjistit, zda přítomnost a intenzita funkční aktivace mozku při míšní stimulaci koreluje s dlouhodobým analgetickým účinkem míšní stimulace, který by se pravidelně zjišťoval v několikaměsíčních intervalech (prospektivní studie).
3. Osvětlit význam poklesu korového zpracování somatosenzorických podnětů pro pokles alodynie
4. Analyzovat, zda pokles somatosenzorického zpracování na korové úrovni souvisí s nárůstem funkční aktivity v somatosenzorických korových oblastech v experimentech s koregistrací EEG a fMR.
5. Analyzovat MR spektroskopii časový vývoj změn koncentrace neuromediátorů, zejména GABA, v primární senzomotorické oblasti pro dolní končetinu.



## 7. Závěry

1/ Byly zkoumány neurofyzilogické mechanizmy míšní stimulace u pacientů s postdiskotomickým syndromem. Provedli jsme ucelené řady pozorování s měřením funkční magnetické rezonance, elektroencefalogramu, prahů bolesti a tepelného cití a míšního obranného reflexu RIII. Celkem bylo provedeno 58 vyšetření u 18 pacientů s postdiskotomickým syndromem.

2/ Míšní stimulace zvyšuje funkční aktivaci v primární sensorimotorické korové oblasti, v sekundární somatosenzorické korové oblasti a v inzule. Míšní stimulace indukuje korový rytmus s frekvencí míšní stimulace a s harmonickou frekvencí. Míšní stimulace snižuje amplitudy korových evokovaných potenciálů vyvolaných drážděním periferních nervů v primární a sekundární somatosenzorické korové oblasti.

3/ Zpracování a subjektivní vnímání akutní bolesti není míšní stimulací významně ovlivněno.

4/ Výsledky ukazují, že míšní stimulace moduluje funkční aktivaci mozkové kůry a to zejména v těch korových oblastech, které představují vstupní body do „pain matrix“ a které se tak pravděpodobně méně podílí na zpracování neuropatické bolesti. Indukce korových rytmů při míšní stimulaci pravděpodobně synchronizuje neuronové výboje v jádrech dorzálních provazců nebo interferuje s přenosem neuropatické bolestivé informace v „pain matrix“.

5/ Míšní stimulace prakticky neovlivňuje zpracování akutní bolesti, což ukazuje, že tato léčebná metoda nezvyšuje riziko poškození pacienta z důvodu snížené citlivosti na nocicepční dráždění.

## 8. Seznam literatury

1. Alo KM, Holsheimer J. New trends in neuromodulation for management of neuropathic pain. *Neurosurgery* 2002; 50: 690–704.
2. Amann W, Berg P, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European peripheral vascular disease outcome study (SCS-EPOS). *Eur. J. Vasc Endovasc Surg* 2003;406.
3. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Behav Brain Res* 1996;22:229-244.
4. Augustinsson L. Spinal cord stimulation in peripheral vascular disease. *European Journal of Pain*,1999, 3:397–399.
5. Bantli H, Bloedel JR, Thienprasit P. Supraspinal interactions resulting from experimental dorsal column stimulation. *J Neurosurg* 1975;42:296-300.
6. Barolat G et al. Mapping of sensory responses to epidural stimulation of the intraspinal neural structures in man. *J Neurosurg* 1993; 78: 233–239.
7. Barolat G, Sharan A., Ong j. Spinal cord stimulation for back pain. *Electrical Stimulation and the Relief of pain. Pain research and clinical management*, Edited by Simpson B.A. Elsevier 2003: vol 15: 79–86.
8. Beneš V., Šlčgr Z., Strnad M., Elektrostimulace zadních míšních provazců při léčbě bolesti. *Časopis lékařů českých*, 1973, 113: 1565-1568
9. Biber MP, Kneisley LW, Lavail JH. Cortical neurons projecting to the cervical and lumbar enlargements of the spinal cord in young adult rhesus monkeys. *Exp Neurol* 1978;59:492-508.
10. Brodison A. Chauhan, Spinal cord stimulation in management of angina. *The Lancet*, November 20, 1999; vol 354,
11. Broggi G. Franzini A, Parati E, Parenty M, Flauto C, Srvello D. Neurochemical and structural modifications related to pain control induced by spinal cord stimulation. In: Y Lazorthes. A Upton, editors. *Neurostimulation: An overview*. New York: Futura Publishing, 1985; 87-95.
12. Brown AG. Coulter JD. Rose PK. Short AD, Snow PJ. Inhibition of spinocervical tract discharges from localized areas of the sensorimotor cortex in cat. *J Physiol* 1977;264:1-16.

13. Burchiel K, Hosobuchi Y, Hassenbusch S, Oakley J. A discussion of implantable technologies for the treatment of chronic, intractable pain, Symposium Medtronic, inc. 1993;
14. Burchiel KJ, Anderson CA, Brown F. Prospective, multicenter study of spinal cord stimulation parameters for relief of chronic back and extremity pain. *Spine* 1996, 21: 2786–2794.
15. Burchiel KJ, Anderson VC, Wilson BJ, Denison DB, Olson KA, Shatin D. Prognostic factors of spinal cord stimulation for chronic back and leg pain, *Neurosurgery* 1995;36,6: 1101–1111.
16. Campbell JN. Examination of possible mechanism by which stimulation of the spinal cord in man relieves pain. *Appl Neurophysiol* 1981;44:181-186.
17. Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol* 1996;76:571-581.
18. 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.
19. Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 2000;3:184-190.
20. Cui JG, O'Connor WT, Ungertedt U, Linderoth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory aminoacids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 1997a;66:287-295.
21. Cui JG, Sollevi A, Linderoth B, Meyerson BA. Adenosine receptor activation suppresses tactile hypersensitivity and potentiates effect of spinal cord in in mononeuropathic rats. *Neurosci Lett* 1997b;223:173-176.
22. Dario A et al. Treatment of failed Back surgery syndrome. *Neuromodulation*, 2001; 4, 3: 105–110.
23. Destexhe A, Contreras D, Steriade M. Cortically-induced coherence of a thalamic-generated oscillation. *Neurosci* 1999;92: 427-443.
24. Doerr M, Krainick JU, Thoden U. Pain perception in man after long term spinal cord stimulation. *J Neurol* 1978a;217(4):261-270.
25. Doerr M, Krainick JU, Thoden U. Pain perception in man after long term spinal cord stimulation. *J Neurol* 1978b;217:261-270.
26. Doleys MD, Olson K. Psychological Assessment and Intervention in Implantable Pain Therapies – Medtronic, Inc. 1997.
27. El-Khoury C, Hawwa N, Baliki M, Atweh SF, Jabbur SJ, Saade NE. Attenuation of

- neuropathic pain by segmental supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats. *Neuroscience* 2002;112:541-553.
28. Feirabend HK, Choufoer H, Ploeger S, Holsheimer J, van Gool JD. Morphometry of human superficial dorsal and dorsolateral column fibres: significance to spinal cord stimulation. *Brain* 2002;125:1137-1149.
  29. Frot M, Mauguiere F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 2003;126:438-450.
  30. Frot M, Rambaud L, Guenot M, Mauguiere F. Intracortical recordings of early pain-related CO<sub>2</sub>-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin Neurophysiol* 1999;110:133-145.
  31. 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.
  32. Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol. Clin.*, 2003; 33: 279-292
  33. Ghajar AW, Miles JB. The differential effect of the level of spinal cord stimulation on patients with advanced peripheral vascular disease in the lower limbs. *British Journal of Neurosurgery* 1998;12(5):402-408.
  34. Hari R, Hamalainen M, Kaukoranta E, Reinikainen K, Teszner D. Neuromagnetic responses from the second somatosensory cortex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;68:207-212.
  35. Hoechstetter K, Rupp A, Stancak A, Meinck HM, Stippich C, Berg P, Scherg M. Interaction of tactile input in the human primary and secondary somatosensory cortex - a magnetoencephalographic study. *Neuroimage* 2001;14:759-767.
  36. Hua le H, Strigo IA, Baxter LC, Johnson SC, Craig AD. Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289:R319-R325.
  37. Hutchins KD, Martino AM, Strick PL. Corticospinal projections from the medial wall of the hemisphere. *Exp Brain Res* 1988;71:667-672.
  38. Kaelin-Lang A, Luft AR, Sawaki L, Burstein AH, Sohn YH, Cohen LG. Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input. *J Physiol (London)* 2002;540:623-633.
  39. Khaslavskaja S, Ladouceur M, Sinkjaer T. Increase in tibialis anterior motor cortex excitability following repetitive electrical stimulation of the common peroneal nerve. *Exp Brain Res* 2002;145:309-315.
  40. Kiriakopoulos ET, Tasker RT, Nicosia S, Wood ML, Mikulis DJ. Functional magnetic resonance imaging: a potential tool for the evaluation of spinal cord stimulation:

technical case report. *Neurosurg* 1997;41:501-504.

41. Knash ME, Kido A, Gorassini M, Chan KM, Stein RB. Electrical stimulation of the human peroneal nerve elicits lasting facilitation of cortical motor-evoked potentials. *Exp Brain Res* 2003;153:366-377.
42. Koltzenburg M, Torebjork HE, Wahren LK. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain* 1994;117(Pt 3):579-591.
43. Kozák J, Vrba I, Masopust V, Rokyta R. Neuromodulace v léčbě chronické bolesti. In: *Bolest*. Rokyta R, Kršiak M, Kozák J. eds. Praha: Tigris. 2006; 551-578
44. Krubitzer LA, Kaas JH. The organization and connections of somatosensory cortex in marmosets. *J Neurosci* 1990;10.
45. Kumar K, Toth C, Nath RK. Spinal cord stimulation for chronic pain in peripheral neuropathy. *Surg Neurol* 1996;46:363-369.
46. Kumar K, Toth C, Nath R.K., Laing P. Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain- some predictors of success. A 15-year experience. *Surg Neurol* 1998;50: 110-121.
47. Kupers R. The role of psychological evaluation in neuromodulation procedures for chronic pain: Much ado about nothing? *European Journal of Pain*,3 -Tutorial II: Neuromodulation of pain, Abstracts, 1999: 387-389.
48. Kupers RC et al. Spinal cord stimulation in Belgium: a nation-wide survey on the incidence, indications and therapeutic efficacy by the health insurer. *Pain* 1994; 56: 211-216.
49. Larson SJ, Sances Jr. A, Riegel DH, Meyer GA, Dallman DE, Swiontek T. Neurophysiological effects of dorsal column stimulation in man and monkey. *J Neurosurg* 1974;41:217-223.
50. Leak W, Ansel A. Neural stimulation: Spinal cord and peripheral nerve stimulation. In *Pain Medicine: A comprehensive review*. Edited by Raj P. St. Louis, Mo: Mosby, 1996:327-333.
51. Lindblom U, Meyerson BA. Influence of touch, vibration, and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. *Pain* 1975a;1:257-270.
52. Lindblom U, Meyerson BA. Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. *Pain* 1975b;1(3):257-270.
53. Linderoth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update. *Neuromodulation* 1999;2:150-164.

54. Linderoth B, Grazelius B, Franck J, Brodin E. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurg* 1992;31:289-297.
55. Linderoth B, Meyerson BA. Central nervous system stimulation for neuropathic pain. In: P Hansson, HL Fields, RG Hill, P Marchettini, editors. *Neuropathic pain: Pathophysiology and Treatment*, Seattle: IASP Press, 2001; vol. 21: 223-249.
56. Llinas R, Pare D. Commentary: Of dreaming and wakefulness. *Neurosci* 1991;44:512-535.
57. Loeser JD. Concepts of pain . In: Stanton- Hicks M, Boas R. eds. *Chronic Low Back Pain*, Raven Press, New York 1982: 146.
58. Mackay DR, Ridding MC, Miles TS. Magnetic stimulation of motor and somatosensory cortices suppresses perception of ulnar nerve stimuli. *Int J Psychophysiol* 2003;48:25-33.
59. Maihofner C, Kaltenhauser M, Neundorfer B, Lang E. Temporo-spatial analysis of cortical activation by phasic innocuous and noxious cold stimuli--a magnetoencephalographic study. *Pain* 2002;100: 281-290.
60. Marchand S, Bushnell MC, Molina-Negro P, Martinez SN, Duncan GH. The effects of dorsal column stimulation on measures of clinical and experimental pain in man.[see comment]. *Pain* 1991a;45(3):249-257.
61. Marchand S, Bushnell MC, Molina-Negro P, Matinez SN, Duncan GH. The effects of dorsal column stimulation of clinical and experimental pain in man. *Pain* 1991b;49:156-158.
62. Marchettini P. Diagnosis of pain from periphera nerve origin. *European Journal of Pain*,1999,3: 392–393.
63. Marino J, Canedo A, Aguilar J. Sensorimotor cortical influence on cuneate nucleus rhythmic activity in the anesthetized cat. *Neurosci* 2000;95:657-673.
64. Martinez L, Lamas JA, Canedo A. Pyramidal tract and corticospinal neurons with branching axons to the dorsal column nuclei of the cat. *Neuroscience* 1995;68:195-206.
65. Martino AM, Strick PL. Corticospinal projections originate from the arcuate premotor area. *Brain Res* 1987;404:307-312.
66. Maseri A.. *Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina pectoris*. European Continuing Medical Training. Italy, Rome, 1998.
67. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-979.
68. Mesulam MM, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the

- insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol* 1982a;212:1-22.
69. Mesulam MM, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol* 1982b;212:38-52.
70. Meyerson BA, Linderoth B. Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *Neurol Res* 2000;22:285-292.
71. Meyerson BA, Linderoth B. Spinal cord stimulation: mechanisms of action in neuropathic and ischemic pain. In: BA Simpson, editor. *Electrical Stimulation and the Relief of Pain Pain Research and Clinical Management*. Amsterdam: Elsevier Science, 2003; vol. 15: 161-182.
72. Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpentier A, Fontaine D, Brugieres P, Pollin B, Feve A, Rostaing S, Cesaro P, Keravel Y. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 1999;82:245-251.
73. North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM. Spinal cord stimulation for chronic intractable pain. Two decades experience. *Neurosurgery* 1993, 32: 384-395.
74. North RB, Kidd DH. et al. Prognostic value of psychological testing in patients undergoing spinal cord stimulation: a prospective study. *Neurosurg* 1996, 39, 2: 301-311.
75. Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation. Mechanisms of Action. *Spine* 2002a;27:2574-2583.
76. Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. *Spine* 2002b;27(22):2574-2583.
77. Oakley JC. Spinal cord stimulation for neuropathic pain. In: BA Simpson, editor. *Electrical Stimulation and the Relief of Pain Pain and Clinical Management*, Amsterdam: Elsevier Science B.V., 2003a; vol. 15: 87-109.
78. Oakley JC. Spinal cord stimulation for neuropathic pain. Pain research and clinical management. *Electrical stimulation and the relief of pain*. 2003b; 104-105.
79. Olausson H, Lamarre Y, Backlund H, Morin C, Wallin BG, Starck G, Ekholm S, Strigo I, Worsley K, Vallbo AB, Bushnell MC. Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat Neurosci* 2002;900-904.
80. Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, Mauguiere F, Laurent B. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain* 1995;62:275-286.
81. Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A. Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol* 1999;81:3100-3104.

82. Price DD, Long S, Huitt C. Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy.[see comment]. *Pain* 1992;49(2):163-173.
83. Randolph PD, Greak L. Consistent Application of Gate Control Theory in the Screening and Selection of Patients for Implantable Therapy, *Current Rev Pain*, 1999, : 48–60.
84. Rasche D, Siebert S, Stippich C, Kress B, Nennig E, K. S, Tronnier VM. Epidurale Rückenmarkstimulation bei Postnukleotomiesyndrom. Pilotstudie zu Therapieevaluation mit der funktionellen Magnetresonanztomographie. *Schmerz* 2005;19:497-500.
85. Rees H, Roberts MH. Antinociceptive effects of dorsal column stimulation in the rat: involvement of the anterior pretectal nucleus. *J Physiol* 1989;417:375-388.
86. Reig E. Cost of interventional pharmacological treatments in oncologic pain. *European Journal of Pain*, 1999, 3: 410.
87. Rokyta R. Patofyziologie bolesti. *Postgrad Med* 2003; 5(1): 51-54
88. Rokyta R., Kršiák M., Kozák J., Bolest, *Tigis*, 2006, 551-578
89. Rokyta R., Masopust V., Patofyziologie bolesti ve vztahu k neuromodulačním technikám. In: *Neuromodulace*, Houdek M, Ševčík P, Kozák J, Vrba I, eds. Praha, Grada Publishing, a.s., 2007; 15-25
90. Rokyta R, Benes V, Franek M, Masopust V, Netuka D, Pollin B, Rusina R, Vaculin S. Pathophysiological mechanisms of the relief of pain after chronic cortical stimulation. In: *Pain in Europe IV*. Prague 2003. Abstract book: 86
91. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain: Ejp* 2006;10(1):77-88.
92. Rossi U. The history of electrical stimulation of the nervous system for the control of pain. In: *Electrical Stimulation and the relief of pain. Pain Research and Clinical Management*, Edited by B.A.Simpson.. Elsevier 2003; vol15:5–16.
93. Saade NE, Atweh SF, Privat A, Jabbur SJ. Inhibitory effects from various types of dorsal column and raphe magnus stimulations on nociceptive withdrawal flexion reflexes. *Brain Res* 1999;846:72-86.
94. Saade NE, Tabet MS, Banna NR, Atweh SF, Jabbur SJ. Inhibition of nociceptive evoked activity in spinal neurons through a dorsal column-brainstem-spinal loop. *Brain Res* 1985;339(1):115-118.



95. Saitoh Y, Shibata M, Hirano S, Hirata M, Mashimo T, Yoshimine T. Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain. Report of eight cases. *J Neurosurg* 2000;92:150-155.
96. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46:489-491.
97. Simpson BA, Meyerson BA, Linderoth B. Spinal cord and brain stimulation. In: R Melzack, PD Wall, SB McMahon, M Koltzenburg, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2006; 563-582.
98. Simpson BA. Selections of patients and assessment. Electrical stimulation and the relief of pain. Elsevier 2003: 161-182.
99. Spincemaille GH. Spinal cord stimulation in peripheral vascular disease. Electrical Stimulation and the relief of pain. *Pain research and clinical management*. Elsevier 2003, vol 15:131-142.
100. Stancak A, Polacek H, Vrana J, Rachmanova R, Hoehstetter K, Tintera J, Scherg M. EEG source analysis and fMRI reveal two electrical sources in the fronto-parietal operculum during subepidermal finger stimulation. *Neuroimage* 2005;25:8-20.
101. Stanton-Hicks, M.; Salamon, J. Neurophysiology of Pain. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1997; 14(1);46-62.
102. Steriade M, Amzica F. Intracortical and corticothalamic coherency of fast spontaneous oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2533-2538.
103. Steriade M, Timofeev I, Durmuller N, Grenier F. Dynamic properties of corticothalamic neurons and local cortical neurons generating fast rhythmic (30-40 Hz) spike bursts. *J Neurophysiol* 1998;79:483-490.
104. Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, Morrow TJ, Casey KL. Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. *J Neurophysiol* 1997;78:450-460.
105. Taylor RS, Taylor RJ, van Buyten JP, Buchser E, North R, Bayliss S. The cost-effectiveness of spinal cord stimulation in the treatment of pain: a systematic review of literature. *J Pain Sympt Managm* 2004;27:370-378.
106. Thompson S. Spinal cord stimulation in failed back surgery (treatment) syndrome. *European Journal of Pain*. 1999.3: 394-396.
107. Tronnier V. Neurosurgical implantation of plate electrodes. *European Journal of Pain*, 1999,3 : 403-404.
108. 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.
109. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic

- motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993;78:393-401.
110. Turner JA, Loeser JD, Bell KG. Spinal cord stimulation for chronic back pain? A systemic synthesis. *Neurosurgery* 1995, 37: 1088–1095.
  111. Van Buyten JP. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation. *European Journal of Pain*, 1999, 3 : 404–405.
  112. Verdugo R, Ochoa JL. Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain* 1992;115(Pt 3):893-913.
  113. Verdugo RJ, Bell LA, Campero M, Salvat F, Tripplett B, Sonnad J, Ochoa JL. Spectrum of cutaneous hyperalgesias/allodynias in neuropathic pain patients. *Acta Neurol Scand* 2004;110(6):368-376.
  114. Vrba I, Kozák J. Neuromodulace při chronické bolesti, *Bolest* 2002, 5: 6–14 A.
  115. Vrba I, Kozák J. Neuromodulace v léčbě chronické bolesti. Část I. *Bolest* 2002, 5:6–14.
  116. Vrba I., Kozák J. Koncepce programu zavádění neuromodulačních analgetických technik v ČR, 2001.
  117. Vulink NCC et al. The effects of spinal cord stimulation on quality of life in patients with therapeutically chronic refractory angina pectoris. *Neuromodulation* 1999,2,1:33–40.
  118. Weisberg JA, Rustioni A. Cortical cells projecting to the dorsal column nuclei of cats. An anatomical study with the horseradish peroxidase technique. *J Comp Neurol* 1976;168:425-437.
  119. Weisberg JA, Rustioni A. Cortical cells projecting to the dorsal column nuclei of rhesus monkeys. *Exp Brain Res* 1977;28:521-528.
  120. Wetzel ET, Hassebusch S, Oakley JC, Willis KD, Simpson RK, Ross EI. Treatment of chronic pain in failed back surgery patients with spinal cord stimulation: a review of current literature and proposal for future investigation, *Neuromodulation*, 2000, 3,2 :59–74.
  121. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 1995;60(3):329-332.
  122. Yeziarski RP, Gerhart KD, Schrock BJ, Willis WD. A further examination of effects of cortical stimulation on primate spinothalamic tract cells. *J Neurophysiol* 1983;49:424-441.
  123. Zhang DX, Owens CM, Willis WD. Two forms of inhibition of spinothalamic tract neurons produced by stimulation of the periaqueductal gray and the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1991;65:1567-1579.

## 8.1. Seznam vlastní literatury

### 8.1.1. In extenso s IF

1. **Kozák J.**, Vondráčková D., Yamamotová A., Crkovská J., Štípek S., Rokyta R., Možné využití antioxidantních enzymů a metabolitů volných radikálů při diagnostice bolesti, Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2004;4: 241-245, **IF 0,18**
2. Poláček H., **Kozák J.**, Vrba, Vrána J., Stančák A., Effects of spinal cord stimulation on the cortical somatosensory evoked potentials in failed back surgery syndrome patients, Clinical Neurophysiology, 2007;1291-1302, **IF 2,718**
3. Stančák A., **Kozák J.**, Vrba I., Tintěra J., Vrána J., Poláček H., Stančák M., Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients , European Journal of Pain, 2008;2:137-148, **IF 3,333**

### 8.1.2. Knižní publikace

1. **Kozák J.**, Chronická bolest a její léčba, Praha, publikace MZ ČR a IPVZ , 2002, str. 7-73
2. **Kozák J.**, Papežová H., Kapitoly z léčby bolesti, 1. vydání, Praha: Maxdorf s.r.o., 2002, str 7-120
3. Rokyta R., Kršiak M., **Kozák J.**, Eds. Bolest – monografie algeziologie, 1. vydání, Praha: Tigris, 2006, str. 16-664,
4. Houdek M., Ševčík P., **Kozák J.**, Vrba I., Eds. Neuromodulace, 1. vydání, Praha: Grada, 2007, str. 15-282

### 8.1.3. In extenso bez IF –recenzované publikace

1. **Kozák J.**, Zkušenost s multidisciplinárního centra, Bolest, 1998; 1: 2
2. **Kozák J.**, Multidisciplinární přístup v léčení bolesti, Bolest 1998; 1: 2
3. **Kozák J.**, EFIC – nové strategie, Bolest:1998; 1, 85
4. **Kozák J.**, Multidisciplinární léčba bolesti, Anesteziologie a resuscitační péče, 6. díl, Evropská anesteziologická akademie - nadace AIM, 1998;103-118
5. **Kozák J.**, Chronická bolest a její léčba, Paliativní medicína, 1999; 37:1-3
6. **Kozák J.**, Komplexní regionální bolestivý syndrom, Bolest, 2000; 3: 70-77
7. **Kozák J.**, Historie a současnost léčby bolesti, Medica revue, 2000; 3: 4-5
8. **Kozák J.**, Nové přístupy v léčbě bolesti, Farmakologické informace: příloha časopisu ČLK, 2000; 1-5
9. **Kozák J.**, Vondráčková D., Vrba I., Historie a současnost léčby bolesti, Bolest - Supplementum, 2000;1, 5-8,
10. **Kozák J.**, Ševčík P., Vondráčková D., Vrba I., Anesteziologické metody v algeziologické praxi, Bolest - Supplementum: 1/2000, str. 50-59,
11. **Kozák J.**, Neradilek F., Černý R., Komplexní regionální bolestivý syndrom, Bolest - Supplementum: 2000; 1: 114-121
12. **Kozák J.**, Po stopách neuropatické bolesti - komentář, Medicína po promoci, 2000;

13. **Kozák J.**, Vrba I., Neuromodulace při chronické bolesti - I. část, *Bolest*, 2002;1:6-14
14. **Kozák J.**, Koxiby v pooperační péči, *Bolest*, 2002; 3:156-159
15. Vrba I., **Kozák J.**, Neuromodulace v léčbě chronické bolesti - 2. část, předpoklady úspěšné neuromodulace, *Bolest*, 2002; 4:217-221
16. **Kozák J.**, Černý R., Neradilek F., Komplexní regionální bolestivý syndrom, *Postgrad. medicína - Supplementum*, 2002; 5, 45-48
17. **Kozák J.**, Léčba bolesti v ČR – chronická bolest a trendy v invazivních postupech, *Remedia*,2002; 6:364-369
18. Černý R., **Kozák J.**, Bojar M., Neuropatická bolest – přehled současných diagnostických možností a farmakoterapie, *Remedia*, 2002;6:397-407
19. **Kozák J.**, Aktuální pohled na léčbu bolesti, *Practicus*, 2003:1:8-12
20. **Kozák J.**, Terapie bolesti v ambulantní praxi, *Causa Subita*, 2003; 2: 85-90
21. Vrba I., Barták P., **Kozák J.**, Periferní nervová stimulace, *Bolest*, 2004;1:16-20
22. **Kozák J.**, Organisation of Pain Management in CR – Praha 2., IV. Kongres EFIC 6.9.2004, *Bolest*, 2004;1:54
23. **Kozák J.**, Léčba opioidy v Evropě a USA, *Jak na bolest*, *Tigis*, 2003;34-41
24. **Kozák J.**, Vrba I., Bolesti zad a „červené praporky“, *Bolest*, 2004; 2:13-15
25. Vrba I., **Kozák J.**, Historie využití elektrické energie v lékařství, počátky neurostimulačních metod, in *Neuromodulace*; Eds. Houdek M., Ševčík P., **Kozák J.**, Vrba I., Praha: Grada, 2007, 27-38
26. Vrba I., **Kozák J.**, Historie a teorie působení SCS, in *Neuromodulace*; Eds. Houdek M., Ševčík P., **Kozák J.**, Vrba I., Praha: Grada, 2007,91-95
27. **Kozák J.**, Vrba I., Indikace k použití SCS, in *Neuromodulace*; Eds. Houdek M., Ševčík P., **Kozák J.**, Vrba I., Praha: Grada, 2007, 106-109
28. Vrba I., **Kozák J.**, Failed back surgery syndrome a neurostimulační léčba, in *Neuromodulace*, Eds. Houdek M., Ševčík P., **Kozák J.**, Vrba I., Praha: Grada, 2007, 109-121
29. Vrba I., **Kozák J.**, Neurostimulace v léčbě ischemických bolestí typu anginy pectoris, in *Neuromodulace*; Eds. Houdek M., Ševčík P., **Kozák J.**, Vrba I., Praha: Grada, 2007,131-142

30. **Kozák J.**, Vrba I., Komplexní regionální bolestivý syndrom a neurostimulace. in Neuromodulace, Eds. Houdek M., Ševčík P., Kozák J., Vrba I., Praha: Grada, 2007, 121-131
31. Vrba I. **Kozák J.**, Neurostimulace v léčbě periferních ischemických bolestí, in Neuromodulace, Eds. Houdek M., Ševčík P., Kozák J., Vrba I., Praha: Grada, 2007, 142-148
32. Vrba I. **Kozák J.**, Informační příručka pro nemocného, in Neuromodulace, Eds. Houdek M., Ševčík P., Kozák J., Vrba I., Praha: Grada, 2007, 153-160
33. **Kozák J.**, Vrba I., Možnosti budoucího vývoje neurostimulace. in Neuromodulace, Eds. Houdek M., Ševčík P., Kozák J., Vrba I., Praha: Grada, 2007, 162-172
34. Vrba I., **Kozák J.**, Hakl L., Periferní nervová stimulace, in Neuromodulace, Eds. Houdek M., Ševčík P., Kozák J., Vrba I., Praha: Grada, 2007, 202-210
35. Málek J., Příkazský Z., Dáňová J., Kurzová A., **Kozák J.**, Lengálová E., Výskyt bolesti v populaci České republiky – pilotní studie, Bolest, 2003; 2:113-122,
36. **Kozák J.**, Algeziologický dotazník k úvodnímu vyšetření pacienta na pracovišti léčby bolesti, Bolest, 2003;2:132-139
37. **Kozák J.**, Černý R., Vrba I., Neuropatická bolest z pohledu algeziologa, Neurologie pro praxi. 2004; 5: 259-263
38. Vrba I. **Kozák J.**, Možnosti léčby neuropatických bolestí neurostimulačními metodami, Neurologie pro praxi , 2004; 5: 271-273
39. Doležal T., Hakl M., **Kozák J.**, Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J., Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti , Bolest - Supplementum. 2004;1: 4-8,
40. Doležal T., Hakl M., **Kozák J.**, Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J., Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické bolesti, Bolest - Supplementum, 2004; 1:9-18
41. Doležal T., Hakl M., **Kozák J.**, Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Farmakoterapie nádorové bolesti, Remedia, 2004;1: 69-74
42. Doležal T., Hakl M., **Kozák J.**, Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J., Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti, Praktický lékař, 2004; 84/7, 395-401
43. Doležal T., Hakl M., **Kozák J.**, Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J., Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti, Praktický lékař, 2004; 84/8:461-471
44. Rokyta R.. **Kozák J.**, Bolest, Revue České lékařské akademie. 2004;1:32-35

45. **Kozák J.**, Pohled předsedy Společnosti pro studium a léčbu bolesti a autora DP na léčbu bolesti, *Practicus* , 2005; 2: 85
46. Vrba I., **Kozák J.**, FBSS a neurostimulační léčba. *Bolest* , 2005;3:144-150
47. Mališ J., **Kozák J.**, Léčba bolesti in *Klinická onkologie*, 1. díl, Praha, Riopress, 2004;218-220
48. Vrba I., **Kozák J.**, Moderní postupy v diagnostice a léčbě chronických bolestí zad, *Medicína po promoci*, 2005;3: 56-62
49. **Kozák J.**, Černý R., Komplexní regionální bolestivý syndrom , *Postgraduální medicína*, 2005; 6-8
50. **Kozák J.**, Petrová N., Vrba I., Neuropatická bolest horních končetin a neurostimulace, *Bolest - Suplementum*: 2005;1:20
51. Neradilek, F., **Kozák J.**, Rokyta R., Vrba I., Historie a současnost výzkumu a léčby bolesti, in *Bolest*, Eds. Rokyta R., Kršiak M., Kozák J., Praha: Tigis, 2006:19-21
52. Kršiak M., **Kozák J.**, Lejčko J., Skála B., Vondráčková D., Farmakoterapie běžné bolesti, in *Bolest*, Eds. Rokyta R., Kršiak M., Kozák J., Praha: Tigis, 2006;137-146
53. Votava M., Doležal T., **Kozák J.**, Vondráčková D., Adjuvanční léčiva v terapii bolesti, in *Bolest*, Eds. Rokyta R., Kršiak M., Kozák J., Praha: Tigis, 2006;147-155
54. **Kozák J.**, Černý R., Neradilek F., Komplexní regionální bolestivý syndrom, in *Bolest*, Eds. Rokyta R., Kršiak M., Kozák J. Praha: Tigis, 2006; 291-300
55. Michálek P., **Kozák J.**, Ševčík P., Intervenční techniky v léčbě bolesti, in *Bolest*, Eds. Rokyta R., Kršiak M., Kozák J., Praha: Tigis, 2006. str.528-550
56. **Kozák J.**, Vrba i., Masopust V., Rokyta R., Neuromodulace v léčbě chronické bolesti, in *Bolest*, Eds. Rokyta R., Kršiak M., Kozák J., Praha: Tigis, 2006; 551-578
57. Kurzová A., Málek J., Příkazský Z., **Kozák J.**, Lejčko J., Machart S., Skála J., Rozdíl mezi pohlavími v používání analgetik a využívání lékařské péče, *Bolest - Suplementum*, 2005;2: 25
58. **Kozák J.**, Vrba I., Gavendová L., Neuropatická bolest horních končetin a neurostimulace, kazuistická sdělení, *Bolest* , 2006;1: 41-46.
59. Kálal J., **Kozák J.**, Horáček O., Bolest jako faktor indikující a limitující rehabilitaci, *Rehabilitace a fyzikální lékařství*, 2006: 4:172-176
60. Doležal T., Hák M., **Kozák J.**, Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J., Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti *UPDATE*, *Bolest - Suplementum*. 2006; 9
61. Černý R., **Kozák J.**, Použití venlafaxinu v léčbě neuropatické bolesti, *Bolest*,

2006;2:83-86

62. **Kozák J.**, Neradilek F., Novotná M., “Kryptogenně“ vzniklý komplexní regionální bolestivý syndrom horní končetiny u dospívající dívky - kazuistika, *Bolest*, 2006; 3:173-181
63. Vrba I., **Kozák J.**, Neužil V., Táborský J., Urgošík D., Neurostimulace v léčbě ischemických bolestí, *Bolest*, 2006;3:164-173
64. **Kozák J.**, Neuropatická bolest a její léčba, *APOnews*, 2006;1:2-7
65. Kříž J., **Kozák J.**, Doporučené postupy pro klasifikaci a léčbu bolesti u pacientů po poškození míchy, *Stránky ČLS JEP* , 2006;11:8-28
66. Vrba I., Štětkářová I., **Kozák J.**, Komplikace dlouhodobé spinální aplikace léků, *Bolest*, 2007; 1: 23-33
67. Masopust V., **Kozák J.**, Neurotechnologické metody nácviku relaxace v léčbě bolesti, *Bolest*, 2007; 2: 9-13
68. Kozák J., Linka proti bolesti, *Jak na bolest?* 2007;39-41
69. **Kozák J.**, Nové názory na dlouhodobou léčbu opioidy, *Neurologie pro praxi*, 2008;9 (1): 42-46
70. Postgraduální medicína – ročník 2008, str. . - Bolest jako stresor a současné možnosti farmakoterapie (in print)
71. Vondráčková D., **Kozák J.**, European Pain in Cancer (EPIC), *Bolest*, 2008;1:1-3



#### 8.1.4. Populární a popularizující články

1. **Kozák J.**, Typy chronické bolesti a způsoby její léčby, Zdravotnické noviny, 2000; 20: 4-6
2. **Kozák J.**, Nové postupy při terapii chronické bolesti, Zdravotnické noviny - Lékařské listy , 2000; 26:7-8
3. **Kozák J.**, Historie a současnost léčby bolesti, Zdravotnické noviny - Lékařské listy, 2002; 25: 5-7
4. **Kozák J.**, Černý R., Neradilek F., Komplexní regionální bolestivý syndrom, Zdravotnické noviny - Lékařské listy, 2002; 25:11-14
5. **Kozák J.**, Možnosti moderních přístupů k prevenci a léčbě bolestí dolní části zad, Zdravotnické noviny - Lékařské listy, 2002; 25:15-17
6. **Kozák J.**, Aktuální trendy v chronické bolesti, Zdravotnické noviny, příloha Trendy ve farmakoterapii, 2002; 4., str. 4-7
7. Vrba I., **Kozák J.**, Léčba bolesti zad, Zdravotnické noviny, příloha Trendy ve farmakoterapii, 2002, 7-25
8. **Kozák J.**, Bolestivé syndromy v algeziologii – léčbě bolesti, Zdravotnické noviny - Lékařské listy, 2003; 13: 31-34
9. **Kozák J.**, Charakteristika algeziologie jako samostatného oboru ,Zdravotnické noviny - Lékařské listy, 2004; 49:9
10. **Kozák J.**, Kazuistiky z Centra pro léčení a výzkum bolestivých stavů, S pouhými analgetiky již nevystačíme, Medical Tribune, 2005;4:13
11. **Kozák J.**, Invazivní techniky v léčbě chronické bolesti, Zdravotnické noviny, 2006; 11:13-14
12. **Kozák J.**, Bolest, Medical Tribune, 2006;28:17
13. **Kozák J.**, Neuropatická bolest – nové léčebné trendy, Zdravotnické noviny - Lékařské listy, 2006; 21:4-7
14. **Kozák J.**, Vrba I., Neuromodulační metody v léčbě bolesti, Medical Tribune, Kompendium ambulantní medicíny, 2008,3, 3-5