

ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA: ASPECTOS MULTIDIMENSIONALES DEL DOLOR CRÓNICO

Tesis doctoral

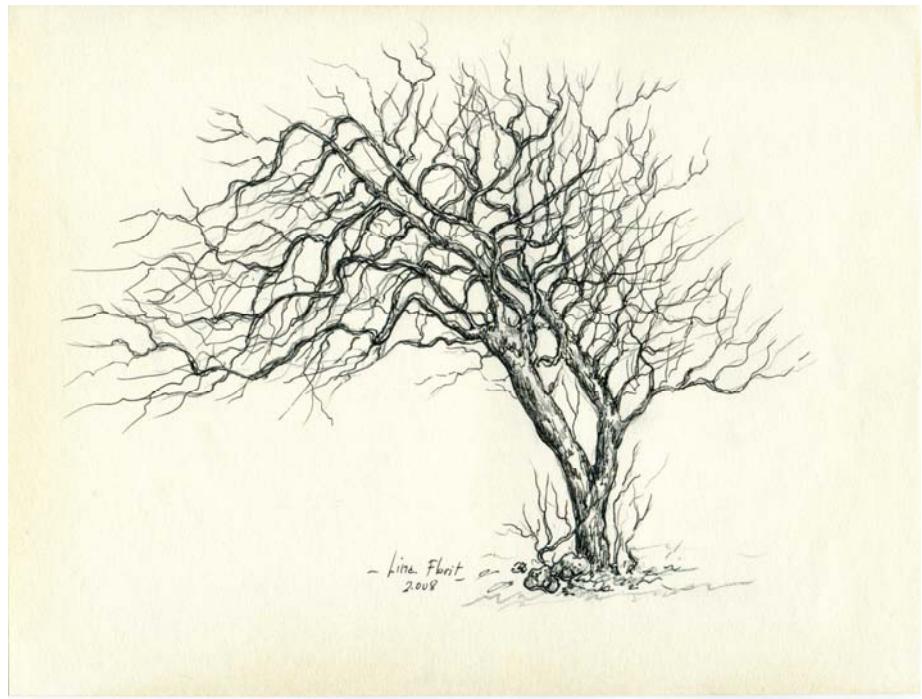


Autora: Carolina Sitges Quirós

Director: Pedro J. Montoya Jiménez

**Departamento de Psicología
Universitat de les Illes Balears
Palma, 2008**

A todos los que me ayudaron a crecer



Agradecimientos

En primer lugar, agradecer la Ayuda de la Conselleria de Salut i Consum del Govern de les Illes Balears (exp. 5AA/2004), a la Universitat de les Illes Balears, al Ministerio de Ciencia y Tecnología y a los fondos FEDER (Plan Nacional de I+D+I; ref. BSO2001-0693, SEJ2004-01332), por nutrir lo que comenzó siendo una semilla.

En segundo lugar, al equipo de la Unidad Médica de Valoración de Incapacidades (UMEVI) del Instituto Nacional de Seguridad Social (INSS) de Palma, en especial al director, el Dr. Raúl Izquierdo, al Dr. Manel García-Herrera y a la Dra. Lola Collado. Al equipo de terapeutas de la Unidad de dolor del Hospital General de Palma, encabezado por Magdalena Truyols, y a Marta Aguayo. Al Dr. Miquel Pericás. Al equipo médico del Institut Balear d'Afers Socials (IBAS) de Palma. Al Dr. Darío Taboada y a su equipo técnico de la Clínica Femenia de Palma. Al Dr. Mauro García-Toro y a su equipo médico en el Hospital Son Llàtzer de Palma, en especial a la Dra. M^a José Martín, a la Dra. Blanca Carretero y a la Dra. Iratxe Aguirre. A la Asociación Balear de Apoyo en la Fibromialgia (ABAf), a su presidenta Margalida Pascual, así como a todos los afectados de dolor crónico, en general, y de fibromialgia, en particular. A todos ellos, gracias por haber permitido conseguir tan buenos frutos.

En tercer lugar, a Pedro Montoya, por haberme abonado el campo de la Psicofisiología y por haberme animado siempre a seguir creciendo. A Xavier Bornas y a Toni Gamundi, por su tiempo y por sus apreciados comentarios. A Miquel Noguera y a Jordi Llabrés, por su contribución al desarrollo matemático e informático de algoritmos. A Óscar Calvo, por su apoyo técnico. A Javier Campos, por su aportación humana y científica a lo largo de todos estos años. A Dante Chialvo, por sus siempre buenos consejos y enriquecedores diálogos.

En cuarto lugar, a mis compañeros, desde las raíces más profundas, Pedro Ruiz, Mourad Akaârir, Jose Olaya, Marta Salvat, Mónica Söderberg, Jose Periáñez, Dani Adrover, Érika Nyhus, Nicole Blay, Marta Santandreu, Alfonso ‘Chiqui’ Rodríguez-Cotes, Ruth Hernández, Tina Alorda, Rubén Miranda, César Walteros, Mirna Frascarelli, Inma Riquelme, Marga Adrover, Cati Ibáñez y otros alumnos colaboradores (Lola Juste, Paloma Fajardo, Rosa Oliva, Pilar, Jéssica, Salvador López, Christian Peake, Thomas Kaufmayer, Mathias); hasta los nuevos brotes, Ignacio Cifre, Miguel Ángel Muñoz, Inma Tur, Mercedes Martínez, Ana M^a González y

Noemí Sánchez. Por otro lado, agradecer también la inestimable aportación, personal y académica, de los compañeros que he tenido oportunidad de conocer en cursos, talleres y/o congresos a lo largo de estos años, en especial a Alfonso Barrós-Loscortales.

Por último, y más importante, a mis familiares y amigos (entre los que se cuentan muchos de mis compañeros): el humus, la luz y el agua de mi vida. En especial a mis padres, a mi hermano y a Antonia. A mis abuelos, tíos y primos. A M.A.R., por lo que fue y ahora es. A Lina Florit, por su buen arte y su calidez. A Kuk, por compartir su amor por la música, la naturaleza y los animales, por su paciencia, por acercarme a sus amigos (mis amigos), por cuidarme y hacerme reír... por llenar mi vida.

Índice

Símbolos y abreviaturas	8
Prólogo	10
1. Introducción	11
1.1. El dolor crónico: aspectos multidimensionales	11
1.1.1. Definición y clasificaciones de dolor	12
1.1.2. Datos epidemiológicos del dolor crónico	15
1.1.3. Aspectos neuroanatómicos y neuroquímicos del dolor	18
1.2. El síndrome de fibromialgia: un caso paradigmático de dolor crónico	26
1.2.1. Definición, datos epidemiológicos y criterios de clasificación de la fibromialgia	27
1.2.2. Particularidades neuroquímicas, neurofisiológicas y neuroanatómicas de la fibromialgia.....	29
1.3. Cognición y emoción: factores implicados en el dolor crónico	34
1.3.1. Factores psicológicos implicados en el dolor crónico y la fibromialgia	34
1.3.2. Procesamiento cognitivo en el dolor crónico y la fibromialgia.....	39
2. Métodos y objetivos de estudio.....	40
2.1. Métodos y técnicas de análisis.....	40
2.1.1. Análisis de potenciales evocados (PEs)	41
2.1.2. Análisis de frecuencia.....	46
2.1.3. Análisis no lineal de la señal de EEG.....	48
2.2. Objetivos generales de estudio.....	56
3. Publicaciones.....	57
3.1. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia.....	61
3.2. Affective modulation of somatosensory evoked potentials elicited by tactile stimulation.....	68
3.3. Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia.....	76
3.4. Abnormal brain processing of affective and sensory pain descriptors in chronic pain patients.....	85
3.5. Linear and nonlinear analyses of EEG dynamics during non-painful somatosensory processing in chronic pain patients.....	95
4. Resultados.....	134
5. Discusión general.....	137

5.1. Aportaciones y limitaciones de los estudios.....	138
5.2. Futuras perspectivas.....	143
6. Conclusiones finales.....	145
7. Referencias bibliográficas.....	147

Símbolos y abreviaturas

5-HIAA	5-hidroxiindolato, metabolito principal de la segregación de 5-HT
5-HT	Serotonina
5-HT ₂	Receptor de 5-HT
ACC	Siglas en inglés de Corteza Cingulada Anterior
ACR	Siglas en inglés del Colegio Americano de Reumatología
ACTH	Hormona Adrenocorticotrópica
APA	Siglas en inglés de la Asociación Americana de Psiquiatría
BESA	Siglas en inglés de Análisis de Fuentes Eléctricas Cerebrales
BSS	Siglas en inglés de Separación Ciega de Señales
CIE	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud
CRH	Siglas en inglés de la Hormona de Liberación de Corticotropina
D ₂	Dimensión de correlación
Dm	Dimensión mútua
DSM	Siglas en inglés del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la APA
EEG	Electroencefalografía
ERD	Siglas en inglés de desincronización relacionada a eventos
EOG	Electrooculografía
FD	Siglas en inglés de Dimensión Fractal
FFT	Siglas en inglés de la Transformada Rápida de Fourier
FIQ	Siglas en inglés del Cuestionario de Impacto en la Fibromialgia
FM	Fibromialgia
fMRI	Siglas en inglés de Resonancia Magnética Funcional
fNIRS	Siglas en inglés de Espectroscopia Funcional mediante Infrarrojos
HPA	Sistema hipotalámico-pituitario-adrenal
IAPS	Siglas en inglés del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas
IASP	Siglas en inglés de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
IC	Siglas en inglés de Corteza Insulada
ICA	Siglas en inglés de Análisis de Componentes Independientes
ISI	Siglas en inglés de Intervalo entre Estímulos
LORETA	Siglas en inglés de Tomografía Electromagnética de Baja Resolución
LPC	Siglas en inglés de Componente Positivo de Larga Latencia
MEG	Magnetoencefalografía

<i>MPQ</i>	Siglas en inglés del Cuestionario de Dolor de McGill
<i>MSE</i>	Siglas en inglés de Entropía Multiescalar
<i>MSK</i>	Pacientes con dolor crónico Musculoesquelético
<i>NMDA</i>	N-metil-D-aspartato
<i>NPS</i>	Nivel de Presión del Sonido
<i>NSAIDs</i>	Siglas en inglés de Medicamentos Antiinflamatorios no Esteroideos
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>PCA</i>	Siglas en inglés de Análisis de Componentes Independientes
<i>PEAs</i>	Potenciales Evocados Auditivos
<i>PELs</i>	Potenciales Evocados por Láser
<i>PEs</i>	Potenciales Evocados
<i>PESs</i>	Potenciales Evocados Somatosensoriales
<i>PET</i>	Siglas en inglés de Tomografía por Emisión de Positrones
<i>PEVs</i>	Potenciales Evocados Visuales
<i>PFC</i>	Siglas en inglés de Corteza Prefrontal
<i>PPSEs</i>	Potenciales Postsinápticos Excitatorios
<i>PPSIs</i>	Potenciales Postsinápticos Inhibitorios
<i>rCBF</i>	Siglas en inglés de Flujo Cerebral Regional de Sangre
<i>SampEn</i>	Siglas en inglés de Entropía Muestral
<i>SCD</i>	Siglas en inglés de Densidad de Corriente en el Cuero Cabelludo
<i>SED</i>	Sociedad Española de Dolor
<i>SER</i>	Sociedad Española de Reumatología
<i>SI</i>	Corteza Somatosensorial Primaria
<i>SII</i>	Corteza Somatosensorial Secundaria
<i>SNC</i>	Sistema Nervioso Central
<i>SNS</i>	Sistema Nervioso Simpático
<i>VPL</i>	Tálamo ventroposterolateral
α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma
δ	Delta
θ	Theta

Prólogo

Este trabajo aborda una cuestión con repercusiones sociales y económicas muy importantes dentro del ámbito de la salud, ya que según datos estimados recientemente, el dolor crónico causa en Europa una pérdida de 500 millones de días de trabajo, 34 billones de euros y el sufrimiento de un tercio de los europeos (Brevik, Collet, Ventafridda, Cohen & Gallacher, 2006). Por otro lado, la fibromialgia constituye un síndrome doloroso que, por su desconocida etiología, representa un reto tanto a nivel socio-sanitario como a nivel científico.

El uso de técnicas neurofisiológicas, como la electroencefalografía (EEG), una técnica no invasiva y directa de estudio de la actividad eléctrica cerebral caracterizada por su alta resolución temporal, y de los métodos desarrollados para el análisis lineal (como el uso del promediado para el cálculo de los potenciales evocados (PEs) y la transformada rápida de Fourier (FFT) para el análisis espectral) y no lineal (como la dimensión fractal (*FD*) y la entropía multiescalar (*MSE*)) de las señales obtenidas con éstas, suponen una gran aportación al estudio de los procesos implicados en el mantenimiento del dolor a largo plazo. Concretamente, las líneas de investigación tratadas en los artículos que se presentan para este trabajo han permitido, en primer lugar, caracterizar el procesamiento sensorial, afectivo y cognitivo de los pacientes con dolor crónico y, en segundo lugar, estudiar la complejidad de cerebro de estos pacientes mediante el cálculo de la dimensión de una serie temporal (de puntos) del EEG y de la divergencia/convergencia de dichos puntos a lo largo de la serie.

Este trabajo se enmarca dentro de la línea de investigación sobre el dolor crónico que se lleva a cabo en el Área de Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universitat de les Illes Balears desde el año 2001 (proyectos de investigación BSO2001-0693, SEJ2004-01332, SEJ2007-62312). La colaboración mantenida con este grupo de investigación ha permitido presentar numerosos trabajos en revistas y congresos nacionales e internacionales, además de una valiosa formación en el campo de la Psicofisiología y del dolor crónico.

Carolina Sitges Quirós

Universitat de les Illes Balears, Facultad de Psicología

Palma, 29 de septiembre de 2008

1. Introducción

A continuación, se pasarán a detallar los apartados que conformarán el cuerpo teórico y de investigación del presente trabajo. En este primer bloque que nos ocupa, en primer lugar, se repasarán las principales definiciones y clasificaciones de dolor propuestas desde las entidades científicas y clínicas más relevantes, así como los aspectos centrales y periféricos en el procesamiento del dolor, y se ofrecerán datos epidemiológicos del dolor crónico a nivel europeo, estatal y provincial. En segundo lugar, también se ofrecerán datos respecto a la definición, epidemiología y ‘clasificación’ del síndrome de fibromialgia, así como se pasarán a describir sus particularidades, a nivel neuroquímico, neurofisiológico y neuroanatómico. En tercer lugar, se pasarán a describir los principales factores emocionales y cognitivos presentes en el procesamiento del dolor y su mantenimiento a largo plazo.

En un segundo bloque, se pasarán a describir las técnicas y métodos empleados en cada una de las investigaciones, así como los diferentes objetivos generales de estudio. En un tercer bloque, dentro del trabajo de investigación, se detallará el planteamiento de cada uno de los estudios y el objetivo particular que pretenden cubrir, y se adjuntarán cada uno de ellos por orden de publicación. En el siguiente apartado se comentarán los resultados, las aportaciones y las limitaciones de cada uno de los trabajos, así como las líneas de investigación en marcha actualmente, así como las futuras. Por último, se pasarán a discutir los resultados obtenidos en los estudios y se plantearán una serie de conclusiones finales.

1.1. El dolor crónico: aspectos multidimensionales

El dolor cumple una función biológica adaptativa, ya que tiene una finalidad beneficiosa para la integridad del organismo, al funcionar como una señal de alarma que nos avisa de que se ha producido una herida o de que estamos enfermos. Además, este tipo de dolor, el dolor agudo, tiene carácter *temporal*, ya que lo habitual es que vaya remitiendo con el tratamiento adecuado y desaparezca finalmente cuando acaba el proceso de curación. Pero, existen múltiples casos en los que la percepción de dolor se prolonga mucho más allá del momento final del proceso de enfermedad o la curación de la herida. En otras ocasiones, puede no haberse producido ninguna herida ni conocerse daño orgánico responsable del dolor. En estos casos, el dolor no cumple ninguna función útil, muy por el contrario, cuando

sigue persistiendo durante meses o incluso años, es decir cuando se cronifica, el dolor pasa a ser una fuente de sufrimiento *continuo* que condiciona toda la vida del paciente y de quienes se encuentran a su alrededor (Vallejo y Comeche, 1999).

En este sentido, se considera que durante el proceso de cronificación y mantenimiento del dolor intervienen múltiples factores. Como veremos a continuación, el dolor se considera una experiencia individual compleja que incluye aspectos sensoriales, emocionales y sociales. Tal como manifiesta la Sociedad Española del Dolor (SED, 2003), es importante comprender que un mismo dolor no será experimentado de igual forma por distintas personas; esto es porque los mensajes que el dolor envía a nuestro cerebro son interpretados de forma diferente por las distintas personas, y porque nuestra experiencia individual en la vida diseña la forma en que experimentamos y expresamos nuestro dolor.

En este primer apartado, se pasarán a detallar definiciones y clasificaciones de dolor propuestas desde diferentes organismos, así como diferentes aspectos implicados en su percepción, cronificación y mantenimiento.

1.1.1. Definición y clasificaciones de dolor

Como se ha comentado anteriormente, el dolor es un fenómeno multidimensional que está fuertemente influenciado por factores biopsicosociales. Según la IASP (*International Association for the Study of Pain*) (Merskey & Bogduk, 1994), el dolor se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular actual o potencial, o descrito en términos de dicho daño”. Ésta también establece una taxonomía general de 32 síndromes de dolor, en la que se incluyen distintos síndromes, trastornos o lesiones de diferente localización y origen, incluyendo el psicológico. Y construye un sistema axial de 5 ejes, que permite categorizar el dolor crónico de acuerdo a la localización anatómica (I), los órganos afectados (II), las características temporales y el patrón de aparición (III), la valoración de la intensidad y la cronicidad por parte del paciente (IV) y la etiología (IV). Este sistema de cinco ejes se basa principalmente en las manifestaciones físicas del dolor, pero permite considerar también factores psicológicos, tanto en el segundo eje (donde se puede codificar la presencia de un trastorno mental), como en el quinto (donde la etiología puede ser “psicofisiológica” y/o “psicológica”) (Vallejo y Comeche, 1994).

Tradicionalmente, el dolor se ha venido clasificando en función de su localización y su duración. Teniendo en cuenta la **localización** del dolor, se puede distinguir entre: *periférico* (relacionado con el Sistema Nervioso Periférico), *central* (relacionado con el Sistema Nervioso Central) o *psicógeno* (también denominado “*sine materia*”).

Si se tiene en cuenta la localización de los receptores estimulados, el dolor de origen *periférico* puede dividirse en dos tipos: somático y visceral. El dolor *somático* debido a la estimulación de los receptores de la piel recibe el nombre de dolor somático *superficial*, mientras que la estimulación de los receptores de los músculos esqueléticos, las articulaciones, los tendones y las fascias provoca un dolor somático *profundo*. El dolor *visceral* es consecuencia de la estimulación de los receptores de las vísceras. Aunque los receptores del dolor somático y visceral son similares, las vísceras no despiertan la misma respuesta dolorosa que los tejidos somáticos. Por ejemplo, el dolor de una lesión muy *localizada* en una víscera determinada, como puede ser la sección total del intestino de un paciente despierto, es muy escaso o nulo. Sin embargo, si la estimulación es *difusa* y afecta a grandes zonas, el dolor visceral puede ser intenso. En la mayoría de los casos de dolor somático y en algunos casos de dolor visceral, la corteza localiza con exactitud el dolor en la zona estimulada (por ejemplo, si uno se quema el dedo siente dolor en ese dedo o si existe inflamación de la pleura el dolor se siente en el pecho). Sin embargo, en muchos dolores viscerales el dolor se aprecia en la piel que cubre el órgano estimulado o inmediatamente debajo de ella. También puede sentirse en un área superficial lejana al órgano; este fenómeno es el dolor *irradiado*. En general, el área a la que irradia el dolor y el órgano afectado están inervados por fibras nerviosas (dendritas) del mismo segmento de la médula espinal (Tortora & Grabowski, 1998).

Por otro lado, el dolor de origen *central* es un dolor de presentación espontánea o provocada que aparece como consecuencia de lesiones neurológicas de la médula espinal, bulbo raquídeo, tálamo o corteza cerebral. Las causas más frecuentes son las lesiones traumáticas de la médula, especialmente las que incluyen segmentos por encima de la primera vértebra lumbar o que producen zonas isquémicas que afectan a vías ascendentes nociceptivas, tales como el fascículo espinotalámico. En estos casos, el dolor se localiza en una zona periférica que está hiposensible o anestesiada por causa de la lesión neurológica. Una característica muy

específica del dolor central que lo distingue del dolor *neuropático*, provocado por lesiones de los nervios periféricos, es el tiempo de inicio de los síntomas dolorosos, que suele ocurrir semanas o incluso meses después de la lesión neurológica causante (Cailliet, 1995).

Por último, los términos dolor *psicógeno*, funcional, psíquico, idiopático, esencial y primario se empleaban para describir el dolor para el que no se encontraba ninguna etiología orgánica satisfactoria. En estos casos, a pesar de una investigación cuidadosa, no podía descubrirse ninguna causa física de enfermedad o lesión, ya fuera periférica o central. Se concluía, entonces, que el origen de la enfermedad era puramente psíquico (Cailliet, 1995). Este término que aparecía reflejado en el DSM-III (APA, 1980) fue posteriormente sustituido en el DSM-IV (APA, 1995) por el término *trastorno por dolor* (F45.4, dentro de los Trastornos somatomorfos (F45)); que en la CIE-10 (OMS, 1992) equivale al Trastorno de dolor somatomorfo persistente (F45.4). En algunas ocasiones, debido a la complejidad de las vías de dolor, resulta difícil evaluar el origen de un dolor, como en el caso del *dolor referido*, en el que el dolor aparece en un sitio que no es el origen real. Por esta misma razón es muy difícil tratar el dolor crónico. Éste puede surgir de la inflamación (como en la *neuritis*), la lesión de terminaciones nerviosas y la formación de cicatrices (como en el *dolor fantasma*, después de la amputación quirúrgica), la enfermedad invasora como el *cáncer* y otras causas distintas (Purves et al., 2001).

Por otro lado, según la duración del dolor, éste se puede clasificar en: *agudo*, si la duración es inferior a 6 meses (APA, 2003). Según la IASP (Vallejo y Comeche, 1994), se refiere a un dolor de reciente comienzo y duración probablemente limitada, que generalmente tiene una relación temporal y causal con una lesión o enfermedad. O *crónico*, si la duración es superior o igual a 6 meses (APA, 2003). Según la IASP (Vallejo y Comeche, 1994), se refiere a un dolor que persiste a lo largo de períodos más allá del tiempo de cicatrización de la lesión, frecuentemente sin una causa claramente identificable.

De todos modos, ya hemos visto que la distinción entre dolor agudo y dolor crónico no responde sólo a criterios temporales de duración, ya que hoy en día, el dolor agudo se identifica con el síntoma propiamente dicho, mientras que el dolor crónico se considera una enfermedad que precisa un abordaje mucho más complejo. Según Vallejo y Comeche (1999), el dolor agudo tiene una finalidad beneficiosa para

la integridad del organismo, ya que actúa como una señal de alarma, mientras que el dolor crónico no. Además, el dolor agudo tiene carácter temporal, ya que lo habitual es que vaya remitiendo con el tratamiento adecuado y finalmente desaparezca; el dolor crónico es de carácter persistente. En el caso del dolor agudo se produce un aumento de la activación autonómica (p.e., taquicardia, sudor) y se asocia con la ansiedad, mientras que el dolor crónico se relacionaría más con la depresión. Por otro lado, actualmente, se considera que en el dolor influyen aspectos tanto físicos como psicológicos y que, por tanto, es necesario adoptar un enfoque multifactorial para explicar su etiología.

1.1.2. Datos epidemiológicos del dolor crónico

El dolor constituye un fenómeno conductual complejo que afecta a un gran número de personas en las sociedades occidentales. Según los datos de un reciente estudio realizado en diferentes países europeos (Breivik et al., 2006), más de un tercio de las familias tiene al menos un familiar con dolor (crónico o de otro tipo). Aunque el dolor crónico afecta a una quinta parte (19%) de adultos en Europa, se observaron algunas importantes diferencias regionales. Así, por ejemplo, se encontró que la prevalencia era mayor en Noruega, Polonia e Italia, donde más de una cuarta parte de adultos informa que sufre dolor crónico. En comparación con el resto de países, la prevalencia es menor en España, donde tan solo uno de cada 10 adultos (12%) sufre dolor crónico.

La fuente referida más común de dolor es la espalda (24%) y la causa más común es la artritis/osteoartritis (34%) (Breivik et al., 2006). En cuanto al curso temporal, los sujetos con dolor crónico han estado sufriendo una media de 7 años, algunos durante 20 años o más (21%). Por países, en España (9.1 años) y Finlandia (9.6 años) tienen la media más alta, y en Irlanda (4.9 años) la más baja (Breivik et al., 2006). Por otra parte, dos tercios de los sujetos con dolor crónico experimentan dolor moderado (5-7, en una escala de 0-10), mientras que una tercera parte experimenta dolor severo (8-10, en una escala de 0-10). La prevalencia de dolor severo es claramente superior en Israel (50%), en Italia y España (43-44%), y en Dinamarca, Bélgica y Finlandia (35-37%). En Noruega, donde la prevalencia total de dolor es del 30%, menos de uno de cuatro pacientes experimentan dolor severo, mientras que en España, con la prevalencia total más baja, casi la mitad de los pacientes tienen dolor severo.

En lo que se refiere al impacto sobre la calidad de vida, más del 40% de los sujetos con dolor crónico manifiestan que su dolor impacta en sus actividades diarias, desde hacer ejercicio a dormir. Además, el 79% de los pacientes encuestados señalaron que su dolor incrementaba durante el día debido a su actividad. Por otro lado, en cuanto al impacto en el ámbito laboral, uno de cada cinco sujetos con dolor crónico ha perdido el trabajo a consecuencia de su dolor. Aquellos que están empleados se ven forzados a tomar una media de más de 15 días libres en el trabajo cada año a causa del dolor (basado en una estimación de un periodo de 6 meses). Y, en cuanto al impacto emocional, uno de cada cinco sujetos con dolor crónico ha sido diagnosticado de depresión como consecuencia de su dolor; teniendo España la tasa más alta de depresión (29%) a consecuencia del dolor, seguida de Noruega (28%). Además, más de la mitad de sujetos con dolor crónico informan de sentimientos de impotencia o de inhabilidad para pensar o funcionar normalmente (Breivik et al., 2006).

En cuanto al tratamiento del dolor, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (*NSAIDs*) son, de largo, la medicación sin prescripción para el dolor más frecuentemente empleada (56%), junto con el paracetamol (42%) y los opioides débiles (17%). Los opioides fuertes son apenas utilizados en Italia y en España, mientras que en Austria lo usan más frecuentemente (24%). Finlandia hace el mayor uso de tratamientos alternativos con un 91% de sujetos con dolor crónico que usan uno o más tratamientos, mientras que España tiene el menor, con sólo un 56% que hace uso de dichos tratamientos (Breivik et al., 2006). Sólo el 23% ha sido visitado alguna vez por un especialista en el control del dolor, a pesar de que casi dos tercios de los sujetos con dolor crónico informan que el control de su dolor es inadecuado a veces y sólo uno de cada diez ha sido evaluado usando escalas de dolor. Un tercio de pacientes cree que su médico no sabe cómo controlar su dolor. Más de una cuarta parte reclama que su médico sólo raramente evalúa sus síntomas de dolor. Además, cerca de un tercio de pacientes reclama que no están informados sobre nuevos métodos para controlar mejor su dolor (Breivik et al., 2006).

En otro estudio realizado a nivel nacional (Catalá et al., 2002), se apunta que el dolor, y en particular el dolor crónico, tiene una alta prevalencia en la población española general y un impacto significativo en las relaciones laborales (provocando una limitación en la actividad ocupacional del 11%; un 35.8% en población >65 años y

un 21.1% en jóvenes) y sociales (afectándolas en un 56% de los casos; a un 67.4% de los jóvenes). Se estimó que el dolor interfería en un 27.1% de pacientes (en varones un 24% y en mujeres un 28.9%). Según este estudio, el dolor se ha convertido en el síntoma más común que acompaña a los pacientes que buscan consejo médico, y es uno de los principales problemas en la salud pública.

El 29.6% de la población española entre los 18-95 años informó haber tenido dolor el día antes (el 37.6% de mujeres y el 20.9% de hombres), y el 43.2% la semana antes de la entrevista. Los lugares más comunes de dolor eran las extremidades inferiores (22.7%) y la espalda (niveles cervical y lumbar) (21.5%), seguidas de la cabeza (20.5%), y las causas más comunes de dolor crónico eran artritis/reumatismo (18.3%) y migraña/dolor de cabeza (10.5%). La frecuencia de dolor incrementaba con la edad, alcanzando el 42.6% en población mayor de 65 años. Entre las personas que se quejaron de dolor durante el último día o la última semana, la duración de los síntomas era superior a 3 meses (dolor crónico) en el 54% de los casos, representando el 23.4% de la población española general (Catalá et al., 2002).

Respecto al tratamiento, el 61.7% de personas que se quejaron de dolor manifestaron que tomaban fármacos. La fuente de consejo en el tratamiento del dolor era un/a médico o un/a enfermero/a en el 66.4% de los casos y la autoprescripción en el 29% de los casos. Los fármacos más utilizados son, en primer lugar, las aspirinas (54.3%) seguidas por el acetaminofeno (paracetamol) (15%), el diclofenaco (5%) y el metamizol (4.8%). Y en cuanto a las creencias y los hábitos, el 80% piensan que el dolor puede aumentar con trastornos psicológicos, y que el ejercicio físico puede influir en la percepción del dolor (Catalá et al., 2002).

Por otro lado, según la *Enquesta de Salut de les Illes Balears* (Conselleria de Sanitat i Consum, 2001), en la que se evaluaban también 5 dimensiones de la calidad de vida relacionadas con la salud, el problema más prevalente es la presencia de dolor o malestar, que afecta al 31% de la población mayor de 14 años, seguido de la ansiedad o depresión (19.5%), los problemas de movilidad (15%), las dificultades para realizar las actividades cotidianas (13%) y un 6% explican problemas de cuidado personal. En las personas de más de 64 años estos problemas son siempre más frecuentes en las mujeres, que manifiestan dolor/malestar (63%) y problemas para caminar (49%), mientras que en los hombres estos porcentajes son del 46% y del 36%, respectivamente. Por islas, la valoración es peor en Mallorca excepto en los

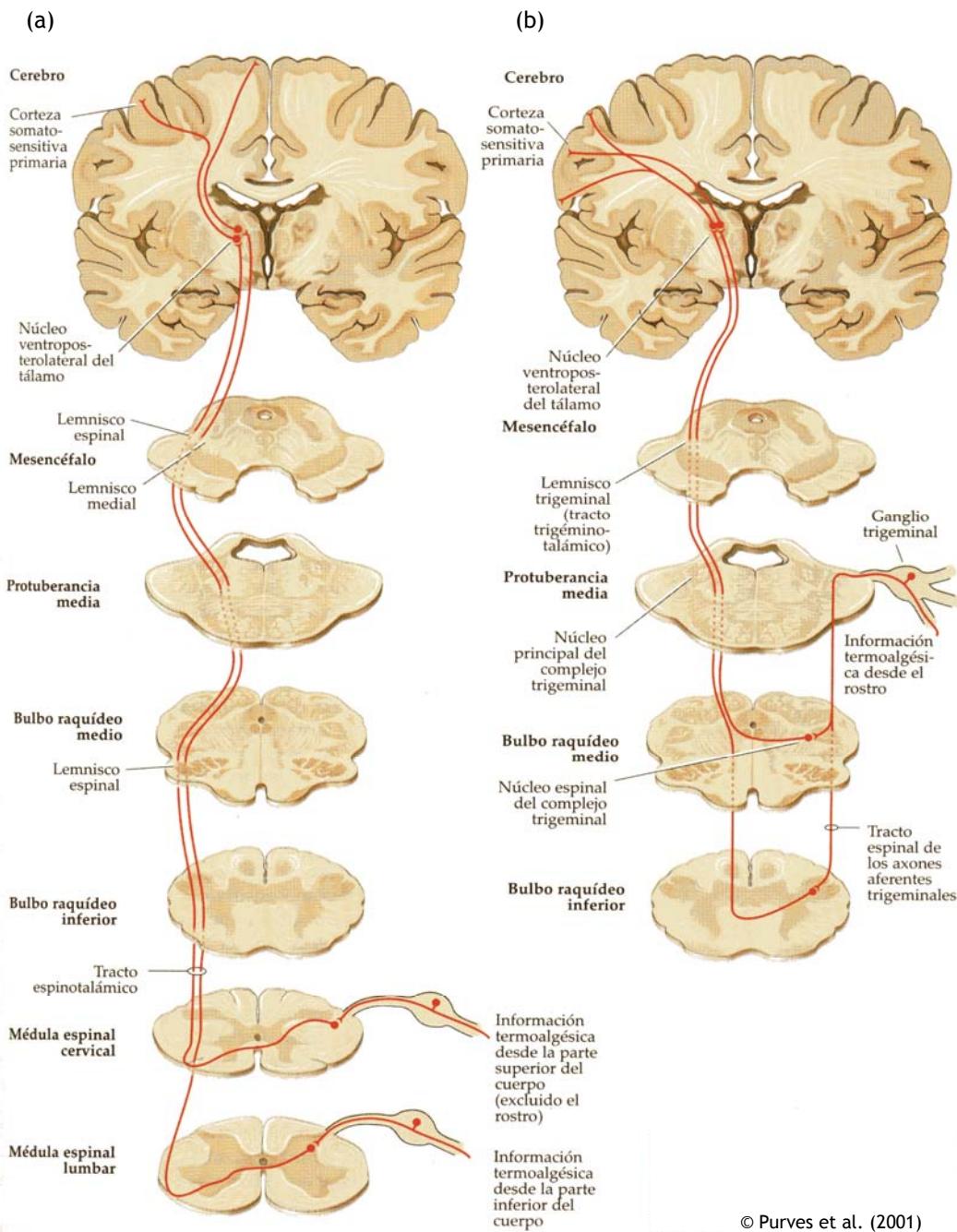
problemas de cuidado personal, que tienen un porcentaje superior en Menorca. Por clase social, el porcentaje de población con peor calidad de vida tiende a aumentar en las clases sociales desfavorecidas.

1.1.3. Aspectos neuroanatómicos y neuroquímicos del dolor

El asta posterior de la médula espinal es el centro fundamental de integración de la información nociceptiva y, además, el primer eslabón de conexión con el sistema nervioso central (SNC); recoge la información de los nociceptores periféricos y, enviada por las fibras nerviosas, la distribuye y dirige hacia las vías ascendentes, e integra y elabora respuestas reflejas. Asimismo, forma el substrato estructural y funcional del control eferente o descendente de la sensibilidad dolorosa. Conforme las fibras aferentes nociceptivas se aproximan a la médula espinal, se van agrupando dentro de las raíces dorsales, penetran en el tracto de Lissauer y se dirigen hacia el asta posterior (ver *Gráfica 1*). Según el esquema de Rexed (ver *Gráfica 2*), el asta posterior está formada por láminas de la I a la IV. Todas las aferencias nociceptivas primarias terminan principalmente en las láminas I y II (Aliaga y Santacana, 1994).

Las neuronas espinales del asta posterior de la médula espinal, que se concentran en el cuadrante anterolateral de la sustancia blanca de la médula espinal después de haber cruzado por encima de la comisura anterior, dan origen a las *vías ascendentes* (ver *Gráfica 1a*) que básicamente son: el *tracto espinotalámico*, donde las células que lo integran no sólo son nociceptivas, sino que transmiten otro tipo de información sensorial, y la mayoría proyectan al tálamo ventromedial (unas al tálamo ventroposterolateral (VPL) y otras al tálamo medial), así como colateralmente a diversos núcleos del tronco cerebral; el *tracto espinorreticular*, donde la mayoría de neuronas se encuentran a nivel cervical o lumbar, y proyectan ipsilateral y contralateralmente a la formación reticular (importante en el componente motivacional-afectivo y en la activación de sistemas endógenos de control de dolor) y al tálamo; el *tracto espinomesencefálico*, que se origina principalmente en la lámina I que proyecta al mesencéfalo y al núcleo VPL del tálamo, y cuya activación origina las respuestas motoras de orientación hacia la fuente de dolor y, mediante conexiones con el tálamo medial y el sistema límbico, puede participar también en el componente motivacional-afectivo del dolor (Aliaga y Santacana, 1994).

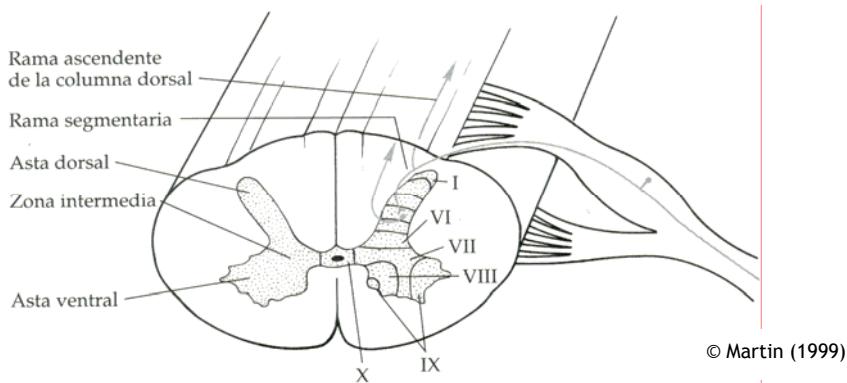
Gráfica 1. Vías ascendentes (a) y descendentes (b) en el procesamiento nociceptivo.



Las vías de proyección descendente (ver Gráfica 1b), que forman parte de los sistemas inhibidores endógenos, implican a las estructuras mediales del tronco cerebral, desde el diencéfalo medial hasta los núcleos del rafe en el bulbo. Son particularmente activas las áreas de la *sustancia gris periacueductal*. Estas estructuras proyectan, de forma descendente, hacia el n úcleo magno del rafe, situado en el bulbo, y éste finalmente emite sus axones por los cordones laterales

hasta el asta posterior de la médula. Además, existen otros núcleos del tronco que también participan en este sistema (Aliaga y Santacana, 1994).

Gráfica 2. Esquema de Rexed.



Región	Láminas de Rexed	Núcleos
Asta dorsal	I	Zona marginal
Asta dorsal	II	Sustancia gelatinosa
Asta dorsal	III, IV	Núcleo propio
Zona intermedia	VII	Núcleo de Clarke
Zona intermedia	VII	Núcleo intermediolateral
Asta ventral	IX	Núcleos motores

Las estructuras periacuedtales y periventriculares reciben diversas influencias de numerosas áreas cerebrales implicadas en funciones sensoriales, emocionales-motivacionales y de atención. Por tanto, estímulos y situaciones muy variadas pueden influir sobre la sustancia gris periacuedtal y ésta, a su vez, estimular los núcleos del rafe. Los núcleos bulbares situados en la región rostral y ventromedial se comportarían como la vía final común que recibiría los estímulos inhibidores y activadores. En esta región se encuentra el núcleo magno del rafe y la formación reticular. Sin embargo, dicha región no sólo se comporta como un mero lugar de transición de la modulación, ya que en animales se ha demostrado que en esta zona se encuentran dos sistemas neuronales con actividad contrapuesta: el sistema *on*, que aumentaría su actividad ante los estímulos nociceptivos manteniéndola todo el tiempo que dura la respuesta motora refleja al estímulo, y el sistema *off*, que actuaría inhibiendo la transmisión nociceptiva interrumpiendo su actividad antes de que se produzca la respuesta refleja. La vía bulboespinal es, pues,

de carácter inhibidor, por lo que, en definitiva, la influencia descendente se expresa sobre la médula espinal de forma inhibidora (Aliaga y Santacana, 1994).

La naturaleza neuroquímica del sistema descendente es muy variada. Las terminaciones nerviosas y las neuronas de naturaleza opioide se encuentran representadas a nivel de sustancia gris periacueductal, núcleos bulbares y asta posterior de la médula. La mayor parte de la proyección bulboespinal es de naturaleza serotoninérgica, por tanto, el sistema serotoninérgico desempeña un papel importante en la actividad del sistema inhibidor, hasta el punto de que algunas maniobras que producen analgesia pueden utilizar este sistema sin involucrar el sistema de péptidos opioides, como lo demuestra el hecho de que la analgesia no sea antagonizada por la naloxona. A nivel del asta posterior, núcleos del tronco y fibras descendentes, existe una gran riqueza bioquímica. El sistema inhibidor constaría, pues, de sinapsis y elementos pluritransmisores conectados entre sí. La acción final, a nivel espinal, puede no ser directa, sino mediada por un circuito complejo en el que intervengan varios neurotransmisores, si bien el último contacto suele ser de naturaleza serotoninérgica u opiácea. Así pues, existen múltiples mecanismos de antinocicepción que actúan de forma diferente según las diversas situaciones que inducen analgesia. Por ejemplo, la analgesia inducida por estimulación somatosensorial y de estrés parecen tener un componente opioide endógeno, mientras que en la analgesia provocada por hipnosis y en la analgesia placebo predominan los sistemas no opiáceos. En la situaciones de analgesia en las que intervienen procesos psicológicos complejos deben intervenir estructuras superiores involucradas en fenómenos cognitivos, evaluativos y afectivos que implican la función de una gran diversidad de sistemas neuroquímicos (Aliaga y Santacana, 1994).

En resumen, el dolor casi siempre empieza con un estímulo nocivo que puede ser mecánico, térmico, eléctrico o químico. Las fibras nerviosas aferentes implicadas en la transmisión nociceptiva se dividen en los grupos A, B (ambas mielinizadas) y C (no mielinizadas). El grupo A se clasifica además en fibras alfa, beta, gamma y delta. El grupo A-beta, A-delta y las fibras C transmiten el tacto y la presión, el dolor agudo y el dolor crónico, respectivamente (ver *Tabla 1*). Las fibras nerviosas primarias aferentes transmiten estas señales de dolor por el asta dorsal de la médula espinal. Las señales nociceptivas del asta dorsal de la médula espinal se transmiten al tálamo y al prosencéfalo donde las características emocionales y desagradables del dolor se

superponen. Finalmente, la localización del dolor requiere la activación de la corteza sensorial (SI, SII) contralateral al estímulo inicial (Staud & Domingo, 2001).

La estimulación nociceptiva va seguida de la activación neuronal resultante de la liberación de sustancias, como la serotonina, la sustancia P, los leucotrienos, las prostaglandinas, el péptido generador de calcitonina, el potasio. Estos neurotransmisores pueden sensibilizar las fibras C periféricas (sensibilización periférica) y las neuronas de la médula espinal (sensibilización central), dando lugar a una amplificación del *input* nociceptivo. La sensibilización central también puede resultar por campos receptivos periféricos extendidos, incrementando así la sensibilidad a los estímulos nocivos a través de la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal. Frecuentemente, como consecuencia de una sensibilización central y/o periférica, muchos pacientes experimentan alivio, mal localizado, y sensaciones prolongadas descritas en el dolor crónico (Staud & Domingo, 2001).

Tabla 1. Tipos de fibras nerviosas (Aliaga y Santacana, 1994).

Tipo de fibra	Diámetro (μ)	Velocidad (m/s)	Función
A			
α	13-22	70-120	Motora, propiceptores musculares
β	5-13	30-70	Tacto, cinestesia
γ	3-8	15-40	Tacto, motora, presión
δ	1-4	12-30	Dolor, temperatura
B	1-3	3-15	Preganglionar, dolor visceral
C	0.3-1.3	0.2-0.3	Dolor, temperatura

Como se ha comentado en anteriores apartados, el dolor es una experiencia subjetiva multifactorial y compleja, por lo que es necesario acceder a una amplia y distribuida red cerebral durante el procesamiento nociceptivo (Tracey & Mantyh, 2007). Melzack (1999) fue el primero en describirla como la ‘neuromatriz’ de dolor, actualmente más conocida como ‘matriz de dolor’, que se pasará a detallar más adelante. Anteriormente, se había publicado la teoría de la puerta de control (*gate control theory*) por Melzack & Wall (1965). El énfasis de la teoría en la modulación de los *inputs* en las astas dorsales de la médula espinal y el papel dinámico del cerebro en el procesamiento del dolor tuvo un gran impacto clínico y científico. La teoría forzó a las ciencias médicas y biológicas a aceptar al cerebro como un sistema

activo que filtra, selecciona y modula los *inputs*. Los factores psicológicos, que fueron previamente desestimados como ‘reacciones de dolor’ fueron vistos como parte integrante del procesamiento del dolor y, de este modo, se abrieron nuevas vías de control del dolor (Melzack, 1999).

Por otro lado, los primeros estudios realizados sobre el fenómeno del miembro fantasma (Melzack, 1989; Melzack et al., 1997 citado en Melzack, 1999) llevaron a cuatro conclusiones, que apuntaban a nuevo concepto de sistema nervioso: (1) ya que el miembro fantasma (u otra parte del cuerpo) se experimenta tan real, es razonable concluir que el cuerpo que siente está sustentado por los mismos procesos neuronales en el cerebro, que están normalmente activados y modulados por *inputs* corporales, pero que pueden actuar en ausencia de ellos; (2) todas las cualidades que se experimentan normalmente en el cuerpo, incluyendo el dolor, se pueden sentir también en ausencia de los *inputs* corporales, ya que los orígenes de los patrones que subyacen a las cualidades de la experiencia están en redes neuronales en el cerebro; (3) el cuerpo es percibido como una unidad y es identificado como el ‘yo’ (*'self'*), distinto de otras personas y del mundo que nos rodea, por lo que esta experiencia de unidad con diversos sentimientos está producida por procesos neuronales centrales y no puede estar originada por el sistema nervioso periférico o la espina dorsal; (4) los procesos cerebrales que subyacen al *body-self* están construidos por especificación genética, aunque pueden ser modificados por la experiencia.

Según Melzack (1999), la interrupción de la homeostasis debida a una lesión activa programas de actividad neuronal, hormonal y comportamental con el objetivo de recuperarla. Los programas particulares que se activan están seleccionados por un repertorio de programas determinado genéticamente y están influidos por la extensión y la severidad de la lesión. Al mismo tiempo, la percepción de la lesión activa el sistema hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), en el que la hormona de liberación de la corticotropina (*CRH*) produce en la entrada del hipotálamo la corriente de sangre local que transporta la hormona a la pituitaria, provocando la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (*ACTH*) y otras sustancias. La *ACTH* activa la corteza adrenal para liberar cortisol, que juega un inevitable y poderoso papel en la determinación del dolor crónico. El cortisol también actúa en el sistema inmune y en el sistema opioide endógeno. El cortisol, junto con la activación noradrenérgica, establece el escenario para responder ante una situación amenazante. Si el *output* de cortisol se prolonga, por exceso o por un patrón

anormal, puede producir la destrucción de músculos, huesos y tejido neuronal y producir las condiciones necesarias para muchos tipos de dolor crónico. Para explicar por qué más mujeres que hombres sufren más tipos de dolor crónico así como más enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple o el lupus, este autor propone que el estrógeno incrementa la liberación de citocinas periféricas, como el gamma-interferón, que a su vez incrementa el cortisol.

Como se ha comentado anteriormente, Melzack (1999) propuso una red, denominada ‘neuromatriz’, para mostrar cómo podemos explicar nuestra experiencia corporal, cuya distribución espacial y enlaces sinápticos están inicialmente determinados genéticamente y posteriormente se esculpen por los *inputs* sensoriales. Los circuitos tálamocorticales y límbicos que componen la neuromatriz divergen para permitir el procesamiento en paralelo de sus diferentes componentes y convergen para permitir interacciones entre los resultados del procesamiento. El procesamiento cíclico y la síntesis de los impulsos nerviosos de la neuromatriz imponen un patrón característico de *output* o una ‘neuro-especificidad’ (*‘neurosignature’*). Algunos autores, proponen que quizás haya que moverse hacia una ‘especificidad del dolor’ (*‘pain signature’*) neuronal, en vez de forzar esta experiencia subjetiva y compleja a las limitaciones de una matriz de dolor neuroanatómicamente rígida (Tracey, 2005; Tracey & Mantyh, 2007). Baliki et al. (2006), también mostraron que la representación neuronal del dolor crónico, del dolor en curso o del dolor espontáneo en pacientes, no está representada necesariamente por el concepto convencional de matriz de dolor.

La neuromatriz del *body-self*, que comprende una red neuronal ampliamente distribuida que incluye componentes somatosensoriales, límbicos y tálamocorticales, está representada como un círculo que contiene redes paralelas más pequeñas que contribuyen a las dimensiones sensorial-discriminativa (S), afectiva-motivacional (A) y evaluativa-cognitiva (E) de la experiencia de dolor. La arquitectura sináptica de la neuromatriz está determinada por influencias genéticas y sensoriales. El *output* ‘neuroespecífico’ de la neuromatriz -patrones de impulsos nerviosos de las dimensiones temporal y espacial- está producido por programas neuronales genéticamente construidos en la neuromatriz y determina las cualidades particulares y otras propiedades de la experiencia de dolor y el comportamiento. Múltiples *inputs* que actúan en los programas de la neuromatriz y que contribuyen al *output* neuroespecífico incluyen: (1) *inputs* sensoriales de receptores somáticos (*inputs*

fásicos cutáneos, viscerales y tónicos somáticos); (2) *inputs* visuales y otros sensoriales que influyen en la interpretación cognitiva de la situación; (3) *inputs* fásicos y tónicos, cognitivos y emocionales de otras áreas cerebrales; (4) modulación neuronal intrínseca inhibitoria inherente a toda la función cerebral; (5) la actividad de los sistemas corporales de regulación del estrés, incluyendo las citocinas, así como los sistemas endocrino, autonómico, inmune y opioide (Melzack, 1999).

Después de una lesión o una inflamación, pueden ocurrir cambios plásticos. La plasticidad es un término usado para referirse a los cambios que ocurren en el sistema nervioso establecido. Cambios en la estructura neuronal, conexiones entre las neuronas y, alteraciones en la cantidad y las características de neurotransmisores, de receptores, y de canales iónicos que pueden dar lugar, en última instancia, a la actividad funcional creciente de neuronas en el camino del dolor. Inversamente, la plasticidad puede disminuir los sistemas inhibitorios del dolor del propio cuerpo, dando lugar, por último, a un dolor creciente. La lesión, la inflamación y la enfermedad pueden todas causar la plasticidad neuronal y el dolor creciente por medio de mecanismos excitatorios crecientes o inhibitorios disminuidos. La plasticidad puede dar lugar a cambios a corto plazo de minutos a horas, o cambios a largo plazo que pueden ser permanentes (Stucky, Gold & Zhang, 2001). Estos cambios plásticos en la periferia, la médula espinal y también en centros superiores del cerebro pueden aumentar la magnitud del dolor percibido y contribuir al desarrollo de los síndromes crónicos del dolor (Petersen-Felix & Curatolo, 2002). Los cambios neuroplásticos, especialmente la facilitación, también parecen estar implicados en los mecanismos de la cronificación del dolor y, por lo tanto, podrían ser relevantes con respecto a resultados a largo plazo del dolor después de la nocicepción aguda (Coderre, Katz, Vaccarino & Melzack, 1993).

En los casos en los que una estimulación sensorial inocua o la mínima estimulación nociceptiva de tejidos finos sanos provocan dolor, se habla de hipersensibilidad, que podría deberse a una hiperexcitabilidad del SNC (hipersensibilidad central). Este hecho se ha observado en diversos síndromes crónicos de dolor, tales como, por ejemplo, la osteoartritis, el dolor de cabeza tensional y la fibromialgia (Bajaj, Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen, 2001; Bendtsen, Jensen & Olesen, 1996; Sørensen, Graven-Nielsen, Henriksson, Bengtsson & Arendt-Nielsen, 1998, respectivamente, citados en Petersen-Felix & Curatolo, 2002). Estos datos demuestran que la hipersensibilidad central puede ser una condición que esté

presente en varios síndromes crónicos de dolor, y posiblemente en todos. Además, no está sólo confinada a las áreas dolorosas, sino que puede implicar al SNC en conjunto. Y, por otro lado, podría tener un papel importante en la determinación de las quejas del dolor, ya que se requiere el mínimo e imperceptible daño del tejido fino para inducir dolor. Esto podría proporcionar una explicación neurobiológica para la discrepancia entre el grado de daño del tejido fino y las quejas del dolor que se encuentra con frecuencia en pacientes crónicos de dolor. Además, las terapias que tratan o previenen la hipersensibilidad central podrían ser una parte importante del acercamiento terapéutico a los síndromes crónicos de dolor (Petersen-Felix & Curatolo, 2002).

Por último, algunos estudios recientes, han mostrado que en el cerebro de los pacientes con dolor crónico existen cambios estructurales, más concretamente, atrofias (Apkarian et al., 2004) y neuroquímicos, más concretamente, reducciones de N-acetil aspartato y glucosa (Grachev, Fredrickson & Apkarian, 2000) en la corteza prefrontal dorsolateral. Parece ser que es el lugar de mayor neurodegeneración y de potencial muerte celular en los pacientes con dolor crónico (Apkarian et al., 2004), lo que podría tener efectos negativos en el sistema descendente inhibitorio y contribuir a su estado crónico de dolor. Por otro lado, Schmidt-Wilcke et al. (2006) además de mostrar que los pacientes con dolor crónico de espalda presentan un decremento de la materia gris en la corteza prefrontal dorsolateral derecha, éstos también muestran una reducción en el tronco cerebral y en la corteza somatosensorial derecha, así como un incremento en la materia gris en el putamen y en el tálamo posterior izquierdo.

1.2. El síndrome de fibromialgia: un caso paradigmático de dolor crónico

A continuación, se pasarán a describir las características definitorias del síndrome de fibromialgia y los criterios utilizados para su ‘clasificación’, que hacen de él un caso paradigmático, en el sentido de que ofrece un ejemplo de dolor crónico en el que no se aprecia una etiopatogenia clara. Por otro lado, se ofrecerá una visión de los factores psicológicos posiblemente implicados en su instauración y mantenimiento, así como de las particularidades neurofisiológicas.

1.2.1. Definición, datos epidemiológicos y criterios de clasificación de la fibromialgia

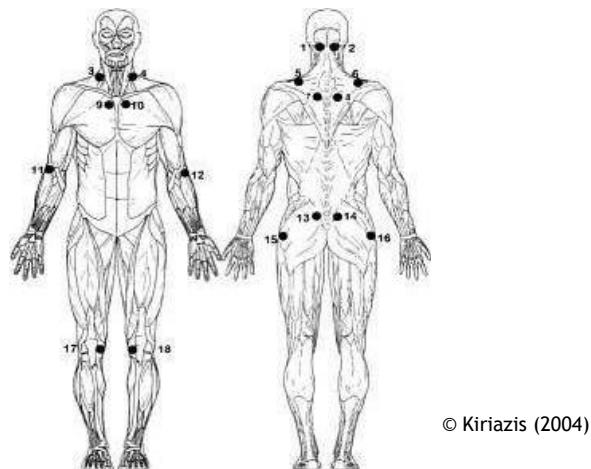
El síndrome de fibromialgia (FM) es un trastorno mal conocido y poco comprendido por el sistema sanitario. Aparte de una hipersensibilidad dolorosa a la presión de 18 puntos (nueve pares) distribuidos por el tronco y las extremidades, no se evidencian manifestaciones objetivas del dolor en estos pacientes (Ballesteros, 2004). Se caracteriza por la presencia de dolor crónico generalizado con una duración superior a los tres meses, que afecta sólo a los músculos y tendones, respetando las articulaciones y los huesos, y que se acompaña de múltiples síntomas asociados de agotamiento y otros síntomas psicosomáticos (como anquilosamiento, parestesias, trastornos del sueño, dolores de cabeza, molestias abdominales, trastornos genitourinarios, problemas en la piel, alteraciones del equilibrio), problemas cognitivos (como la disminución de la capacidad de concentración y las pérdidas de memoria autopercibidas), depresión y ansiedad (Wolfe et al., 1990).

La FM es frecuente en España, con una prevalencia del 2,4% de la población general mayor de 20 años, según el estudio EPISER (Sociedad Española de Reumatología (SER), 2001; Carmona, Ballina, Gabriel & Laffon, 2001 citado en Rivera et al., 2006). En números absolutos, esto supone unos 700.000 pacientes afectados por la FM en nuestro país. Por género, la prevalencia entre los varones se estima en un 0,2%, frente a un 4,2% en las mujeres, lo que supone una relación mujer:varón de 21:1. Cuando afecta a la población infantil y juvenil, la mayor prevalencia en el género femenino no es tan acusada (Reid, Lang & McGrath, 1997). En cuanto a la distribución en grupos de edad, la FM aparece con una prevalencia máxima entre los 40 y los 49 años (4,9%), mientras que es relativamente infrecuente en personas que superan los 80 años de edad. En una unidad de reumatología, se calcula que entre el 10 y el 20% de los pacientes visitados padecen FM, mientras que en servicios no especializados la padecen entre el 2,1 y el 5,7%. En el estudio EPIDOR (Fundación Grünenthal, SER, 2003 citado en Rivera et al., 2006), sobre una muestra aleatoria de pacientes que acuden a consultas de reumatología en España, el 12,2% de los pacientes vistos cumplen criterios de FM.

La FM es un tipo de dolor crónico que se define, según el *American College of Rheumatology (ACR)* (Wolfe et al., 1990), por dos características clínicas:

1. *Historia de dolor generalizado.* Se considera el dolor generalizado cuando se presenta en el lado derecho e izquierdo del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura (cuatro cuadrantes corporales). Además, debe existir dolor en el esqueleto axial -columna vertebral, pared torácica anterior, columna dorsal y columna lumbar-. En esta definición, el dolor de hombro o nalga se considera dolor para cada lado implicado. Este síntoma debe estar presente durante al menos 3 meses.
2. *Dolor a la presión de al menos 11 de los 18 puntos elegidos* (nueve pares), que corresponden a las áreas más *sensibles* del organismo para estímulos mecánicos o de umbral más bajo. La presión digital debe realizarse con una fuerza aproximada de 4 kg que, de forma práctica, suele corresponder al momento en que cambia la coloración subungueal del dedo del explorador. Para que un punto se considere “positivo” el sujeto explorado tiene que afirmar que la palpación es dolorosa. No se considera dolorosa la palpación sensible (ver *Gráfica 3*).

Gráfica 3. Puntos sensibles establecidos por el ACR (Wolfe et al., 1990).



© Kiriazis (2004)

- Occipucio: en las inserciones de los músculos suboccipitales (entre apófisis mastoide y protuberancia occipital externa) (1, 2).
- Cervical bajo: en la cara anterior de los espacios intertransversos a la altura de C5-C7 (3, 4).
- Trapecio: en el punto medio del borde posterior (5, 6).
- Supraespinoso: en sus orígenes, por encima de la espina de la escápula, cerca del borde medial (7, 8).
- Segunda costilla: en la unión osteocondral (9, 10).

-
- Epicóndilo: a 2 cm lateralmente al epicóndilo (11, 12).
 - Glúteo: en el cuadrante superoexterno de la nalga (13, 14).
 - Trocánter mayor: en la parte posterior de la prominencia trocantérea (15, 16).
 - Rodillas: en la almohadilla grasa medial próxima a la línea articular (17, 18).
-

Resulta interesante señalar que estos criterios fueron diseñados como “criterios de clasificación” para fines de investigación y no como “criterios de diagnóstico”. Sin embargo, su utilización como criterios diagnósticos en el ámbito clínico se ha generalizado, originando una amplia confusión entre clínicos y pacientes. Ambos criterios son muy difusos y susceptibles de ser aplicados a numerosos tipos de síndromes dolorosos. Desde una perspectiva más formal, cabe señalar que en 1993 el diagnóstico de FM fue incorporado en el sistema CIE-10 dentro del capítulo XIII (M79.0). Por otro lado, el síndrome fue reconocido oficialmente por la IASP (Merskey & Bogduk, 1994) y clasificado con el código X33.X8a.

1.2.2. Particularidades neuroquímicas, neurofisiológicas y neuroanatómicas de la fibromialgia

Según Staud & Spaeth (2008), la FM es un síndrome de dolor crónico que se caracteriza por un dolor generalizado en los tejidos periféricos, estrés psicológico y sensibilización central. Mientras que el papel de los factores psicológicos en los pacientes con FM está bien establecido, poco se conoce del origen de las anormalidades sensoriales del dolor. Según estos autores, la sensibilización central está asociada a la liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato, que interactúa con su receptor y con neuropéptidos como la sustancia P y el factor nervioso de crecimiento. A pesar de no ser específico de la FM, las altas concentraciones de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo quizás representen la anormalidad neuroquímica más prominente encontrada en estos pacientes. Schwarz et al. (1999) mostraron que altas concentraciones en sangre de 5-hidroxiindolato (5-HIAA), metabolito principal de la degradación de la serotonina (5-HT), y triptófano, precursor de la 5-HT, correlacionaban positivamente con bajas puntuaciones de dolor; mientras que, niveles bajos de 5-HIAA y altas concentraciones de sustancia P correlacionaban positivamente con serios trastornos del sueño. Otro estudio de Giovengo, Russell & Larson (1999), mostraba que el factor nervioso de crecimiento,

que estimula la producción de sustancia P en las pequeñas neuronas aferentes desmielinizadas, se encuentra elevado en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con FM primaria, pero no en los pacientes con FM con condiciones inflamatorias dolorosas asociadas (FM secundaria).

A pesar de que estudios previos no mostraron anormalidades consistentes en el tejido periférico, actualmente hay evidencia de que es importante la contribución del dolor periférico en el dolor clínico de la FM. Por otro lado, la actividad nociceptiva en los tejidos periféricos de estos pacientes no es necesario que sea amplia, ya que la sensibilización central requiere un pequeño *input* sostenido para el mantenimiento del estado de sensibilización y de dolor crónico (Staud, Vierck, Robinson & Price, 2006). Según Staud & Spaeth (2008), se ha reconocido que la sensibilización de tejido después de una lesión contribuye de forma importante en el dolor. Esta forma de sensibilización está relacionada con el aumento de la sensibilidad de los aferentes nociceptivos primarios (sensibilización periférica), mientras que la sensibilización central requiere cambios funcionales en el sistema nervioso central (neuroplasticidad). La sensibilización central puede manifestarse de diferentes formas, que incluyen el incremento de la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal, ampliación de sus campos receptivos, reducción del umbral de dolor y/o reclutamiento de nuevos *inputs* aferentes. Comportamentalmente, los pacientes sensibilizados a nivel central como los que padecen FM informan de una sensibilidad al dolor anormal o amplificada ante estímulos inocuos o estímulos dolorosos con propagación de la hipersensibilidad a sitios afectados, y la generación de dolor a través de umbrales bajos en los mecanorreceptores que normalmente no intervienen en el procesamiento del dolor. Por lo tanto, el daño tisular no sólo afecta a los *inputs* nociceptivos aferentes sino que además se expande a los campos receptivos de la espina dorsal y a la sensibilización central.

Una técnica importante que muestra el fenómeno de la amplificación central del dolor es el paradigma denominado *windup*, que muestra la sumación temporal de los estímulos nociceptivos (Staud, Vierck, Cannon, Mauderli & Price, 2001). Este fenómeno se produce cuando la estimulación dolorosa repetitiva de los nervios periféricos a la intensidad suficiente para estimular el grupo C de fibras nerviosas conduce progresivamente a un incremento de la respuesta eléctrica en las correspondientes neuronas del asta posterior de la médula espinal. Este lento y acumulativo efecto es debido, en parte, a la lenta respuesta de los receptores de NMDA, pero también puede estar ligado a la liberación sostenida de la sustancia P en

las astas posteriores. Este fenómeno lleva, a su vez, al incremento del dolor (hiperalgesia), al incremento de la respuesta de dolor ante estímulos no dolorosos (alodinia) y al dolor espontáneo. Con frecuencia, los pacientes con FM presentan estos fenómenos clínicos de la sensibilización central, que indican un incremento de la percepción de dolor (Staud & Domingo, 2001). Varios estudios muestran que el *input* hacia las vías nociceptivas centrales es anormal en los pacientes con FM (Staud & Domingo, 2001; Staud, 2002; Staud et al., 2003).

Según Staud & Spaeth (2008), los mecanismos subyacentes de la sensibilización central que ocurren en los pacientes con FM dependen de la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta de la médula espinal que transmiten el *input* nociceptivo al cerebro. Como consecuencia, un estímulo de baja intensidad aplicado en la piel o en el tejido muscular profundo produce altos niveles de *input* nociceptivo al cerebro, así como la percepción de dolor. Específicamente, un *input* intenso o prolongado de las fibras aferentes A δ y C despolarizan las neuronas del asta dorsal y producen la eliminación del bloqueo de Mg $^{2+}$ de los canales iónicos de entrada de NMDA. Esto va seguido de la llegada de Ca $^{2+}$ extracelular y la producción de óxido nítrico, que se difunden hacia las neuronas del asta dorsal. El óxido nítrico promueve la liberación exagerada de los aminoácidos excitatorios y la sustancia P desde los terminales aferentes presinápticos y provoca que las neuronas del asta dorsal se conviertan en hiperexcitables. Por consiguiente, un estímulo de baja intensidad provocado por una mínima actividad física puede verse amplificado en la médula espinal produciendo sensaciones de dolor.

Según Staud & Domingo (2001), el daño tisular no sólo causará activación a corto plazo de las neuronas de la médula espinal, sino que frecuentemente también tendría lugar una sensibilización central a largo plazo por vía excitatoria de aminoácidos y neuropéptidos como el glutamato, el aspartato y la sustancia P. Aunque muchos pacientes con FM no muestran evidencia de daño tisular, los niveles de sustancia P medidos en su fluido cerebroespinal se han encontrado de dos a tres veces más elevados que en sujetos controles normales (Russell et al., 1994 citado en Staud & Domingo, 2001). Otro de los mecanismos del dolor central depende de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) en el asta dorsal de la médula espinal, que pueden desencadenar la liberación de óxido nítrico, ciclooxygenasa y quinasas. Los receptores de NMDA, que están presentes en el SNC, también se pueden encontrar en la médula rostral ventromedial. La médula rostral ventromedial

contiene neuronas que pueden proporcionar señales inhibitorias o facilitadoras de dolor al asta dorsal, aumentando o disminuyendo así la hiperalgesia (Urban & Gebhart, 1999). Los mecanismos inhibitorios de dolor usados por la médula rostral ventromedial incluyen la liberación de serotonina, norepinefrina y encefalinas. Varios estudios con pacientes con FM (Russell, Fletcher, Vipraio, López & Orry, 1998; Urban & Gebhart, 1999) muestran una concentración baja en el fluido corticoespinal de estos neurotransmisores analgésicos comparados con los individuos normales. Otro estudio muestra que el flujo cerebral regional de sangre (*rCBF, regional cerebral blood flow*) en pacientes de FM, comparado con sujetos control, se reduce apreciablemente en el tálamo derecho, lo que concuerda con hallazgos en estudios funcionales del cerebro de otros síndromes clínicos crónicos de dolor, pero no en el tálamo ni en la cabeza de los núcleos caudados izquierdos (Kwiatek et al., 2000).

Por otro lado, el grupo de Martínez-Lavín, ha intentado buscar una explicación al dolor de los pacientes con FM en el sistema nervioso simpático (SNS). Martínez-Lavín, Hermosillo, Rosas & Soto (1998) mostraron que los pacientes con FM tenían una incesante hiperactividad del SNS, que fue especialmente evidente durante las horas del sueño. Esta hiperactividad simpática, desatada en ciertos individuos susceptibles por un evento disparador (trauma físico o emocional, infección), induce una excesiva producción de noradrenalina. Esta sustancia es capaz de sensibilizar a los receptores primarios del dolor tanto centrales como periféricos y, de esta manera, inducir dolor e hipersensibilidad generalizada. Martínez-Lavín et al. (2002) también comprobaron, en otro estudio, que inyectando pequeñas cantidades de noradrenalina (10 microgramos) en el brazo de los pacientes con FM éstos presentaban dolor en el 80% de los casos, y era de mayor intensidad cuando se comparaba con pacientes con artritis reumatoide y controles.

En cuanto a los estudios sobre los correlatos neurofisiológicos, cabe destacar varios trabajos de potenciales evocados por láser (PELs) (Lorenz, 1998; Lorenz, Grasedyck & Bromm, 1996; Granot et al., 2001) en los que se mostraba, en un grupo de pacientes con FM, un umbral disminuido de dolor y unas amplitudes más altas en los componentes N170, atribuidas a una sensibilización periférica y espinal o a una reducida inhibición cortical o subcortical de la nocicepción, y P390, posiblemente relacionadas con un mayor procesamiento atencional y cognitivo de los estímulos nociceptivos (Lorenz, 1998; Lorenz et al., 1996). Por otro lado, también se mostró que los potenciales tardíos (368.9±66.9 ms) y ultra tardíos (917.3±91.8 ms) están

presentes en muchos de los pacientes con FM, cuando recibían estímulos dolorosos generados por láser tanto en los puntos sensibles (*tender points*) como en puntos control, que podría deberse a la presencia de una sensibilización periférica de las fibras C, junto con una sensibilización central generalizada en estos pacientes (Granot et al., 2001). Otro estudio reciente, realizado con estimulación eléctrica intramuscular e intracutánea mostró, de nuevo, umbrales de dolor más bajos y mayores amplitudes en el componente N80, indicativas de un procesamiento sensorial aumentado en los pacientes con FM (Diers et al., 2008). Otros estudios llevados a cabo con estímulos auditivos han mostrado que los pacientes con FM presentaban menores amplitudes en los potenciales evocados auditivos (PEAs) N1, P2 (Carrillo de la Peña, Vellet, Pérez & Gómez-Perretta, 2006) y P3 (Ozgocmen et al., 2003), que podrían relacionarse con un déficit serotoninérgico presente en estos pacientes. Por último, Stevens, Batra, Köter, Bartels & Schwarz (2000), mostraron que los pacientes con FM presentaban una potencia relativa (μV^2) baja en la frecuencia alfa rápida (9.5-12.5 Hz) y beta lenta (12.5-19.5 Hz) en condiciones de reposo (con ojos abiertos), aunque la potencia de alfa rápida se incrementaba ligeramente durante y después de la inmersión del brazo derecho (dominante) en una cubeta de agua helada (*cold pressor test*). Como se muestra en los anteriores estudios, el umbral sensorial y de dolor es más bajo en los pacientes con FM, sintiéndose el agua fría mucho más dolorosa e intolerable antes que el grupo control.

En resumen, las investigaciones acerca de la percepción del dolor en pacientes con FM confirman la presencia de una hipersensibilidad ante el dolor, no solamente en los puntos sensibles sino también en diferentes regiones del cuerpo. Esta hipersensibilidad se corresponde con los estados de hiperalgesia central que suelen caracterizar al dolor neuropático y a otros tipos de dolor crónico; por lo que podrían englobarse todos ellos en un mismo grupo nosológico aunque de etiología distinta. Básicamente, los datos experimentales que apoyan esta hipersensibilidad en la FM se basan en umbrales más reducidos para el dolor en pacientes con FM que en sujetos sanos, presentados en diferentes modalidades sensoriales utilizando para ello diferentes tipos de estímulos (presión mecánica, temperatura, descargas eléctricas, láser). Por otra parte, se ha observado también un procesamiento nociceptivo anómalo en estos pacientes mediante paradigmas que muestran una sensibilización más rápida y duradera ante estímulos dolorosos (Montoya et al., 2006). Por último, un estudio reciente, llevado a cabo por Schmidt-Wilcke et al. (2007), ha mostrado también para los pacientes con FM cambios estructurales, concretamente, un

descenso en la materia gris en el giro temporal superior derecho y en el tálamo posterior izquierdo, y un aumento en la corteza orbitofrontal izquierda, en el cerebro izquierdo y bilateralmente en el estriado.

1.3. Cognición y emoción: factores implicados en el dolor crónico

El paciente de dolor crónico se encuentra ante una situación, la del propio padecimiento, muy negativa, por el dolor en sí, así como por el impacto personal, familiar, social y laboral que conlleva. Las emociones que genera esta situación son un elemento muy importante en el estudio y tratamiento del síndrome doloroso. Vallejo y Comeche (1999), proponen un modelo en el que se pueden observar las relaciones existentes entre la emoción y el dolor. En primer lugar, cabe recordar y destacar que el dolor es una actividad perceptiva, y que como tal depende del grado de atención prestada a ella y está referido a las características sensoriales de la estimulación, intensidad de ésta, factores asociados, etc. En segundo lugar, el dolor, como resultado de un conjunto de actividades biológicas y fisiológicas, tiene su propio sistema de autorregulación natural. Dicho sistema de modulación nociceptiva, a cargo fundamentalmente de sustancias como los opiáceos endógenos y las monoaminas, como la serotonina, está a su vez en directa relación con el sustrato neuroquímico de las emociones. Por tanto, las emociones pueden favorecer o dificultar el sistema natural de regulación o modulación del dolor (Vallejo, 2000).

Existen múltiples factores cognitivos, algunos de los cuales se pasarán a detallar a continuación, que, por un lado, intervienen en el inicio y el mantenimiento del dolor a largo plazo y, por otro, también se ven afectados por éste. Asimismo, cabe destacar que los pacientes con síntomas somáticos no orgánicos presentan ciertas particularidades, como tasas elevadas de estrés psicológico, ansiedad, depresión y deterioro funcional. Además, la FM está asociada frecuentemente con condiciones psiquiátricas comórbidas (como p.e., ansiedad, somatización, trastorno de estrés posttraumático), que podrían también contribuir al desarrollo y/o al mantenimiento de sus síntomas de dolor (Abeles, Pillinger, Solitar & Abeles, 2007).

1.3.1. Factores psicológicos implicados en el dolor crónico y la fibromialgia

Numerosas investigaciones han mostrado que una variedad de procesos cognitivos pueden influenciar la percepción de dolor y sesgar el procesamiento nociceptivo. Uno

de ellos es la *atención*, que puede llegar a modular los aspectos sensoriales y afectivos de la experiencia de dolor (Villemure & Bushnell, 2002). Aunque los procesos atencionales no van solos, sino que interaccionan con mecanismos que apoyan la formación de expectativas sobre el dolor y la reevaluación de la experiencia o el significado del dolor, que, a su vez, están influenciadas por la experiencia previa. La atención modularía la percepción y la cognición asignando recursos al procesamiento de eventos externos e internos relevantes (Wiech, Ploner & Tracey, 2008). Algunos estudios neurofisiológicos y de *fMRI* muestran modulaciones atencionales relacionadas con la distracción de las activaciones dirigidas a la nocicepción en muchas partes de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento del dolor con cambios concomitantes en la percepción (Bantick et al., 2002; Legrain, Guérin, Bruyer & Plaghki, 2002; Peyron et al., 1999). La atención podría modular, según Wiech et al. (2008), la percepción de dolor, al menos parcialmente, a través de una vía modulatoria descendente opiácea-sensitiva específica para el dolor, que regularía en gran parte el procesamiento nociceptivo a nivel del asta dorsal de la médula espinal. Este sistema de modulación del dolor podría complementarse, interactuar y solaparse con un sistema más general de control atencional.

Para Hart, Martelli & Zasler (2000), el proceso de dolor significativo o más severo requiere control atencional central consciente, por tanto, los sujetos con un nivel de dolor bajo podrían distraer la atención lejos del dolor y dirigirla hacia una tarea, alcanzando un determinado grado de analgesia. Eccleston (1994) y Grigsby, Rosenberg & Busenbark (1995) conceptualizan el dolor como un estímulo perceptivo que demanda atención, y la atención como un recurso finito y unitario. El dolor compite por los recursos limitados de la atención, de tal modo que afecta al funcionamiento de las tareas que implican el procesamiento y la integración de otra información. De esta forma, es probable que el dolor interrumpa el funcionamiento de una tarea exigente debido a un mayor desgaste de los recursos atencionales. Asimismo, Eccleston & Crombez (1999) teorizaron que la interrupción de la atención causada por el dolor está mediada por las características relacionadas con el dolor (p. e., el valor de la amenaza del dolor) y por las demandas ambientales (p. e., despertar emocional). El dolor, por lo tanto, se selecciona para la acción dentro de ambientes afectivos y motivacionales complejos para impulsar el escape. Otros investigadores han postulado que los sesgos atencionales en estados crónicos de dolor

se pueden explicar mejor por los estados de ánimo ansiosos concurrentes y la depresión, en comparación con el dolor por sí mismo (Pincus, Fraser & Pearce, 1998).

Asimismo, Tracey & Mantyh (2007) señalan que para las personas que sufren tanto dolor agudo como crónico, el *estado emocional* tiene un gran impacto en la percepción de dolor resultante y en la habilidad para afrontarlo. Muchos estudios han intentado entender cómo la anticipación y la ansiedad causan un aumento en la experiencia de dolor (Hsieh, Stone-Elander & Ingvar, 1999; Ploghaus et al., 1999, 2000, 2001; Porro et al., 2002, 2003; Song et al., 2006, citados en Tracey & Mantyh, 2007). Algunas de las regiones críticas implicadas en amplificar o exacerbar la experiencia de dolor incluyen el complejo entorrinal, la amígdala, la ínsula anterior y las cortezas prefrontales (Tracey & Mantyh, 2007). Por otro lado, según Tracey & Mantyh (2007), los trastornos depresivos a menudo acompañan al dolor persistente. Aunque la relación exacta entre depresión y dolor es desconocida, con un debate sobre si una condición lleva a la otra o si existe una diátesis subyacente, algunos estudios, como el de Neugebauer, Li, Bird & Han (2004), han intentado aislar regiones cerebrales, como la amígdala, que pueden estar mediando en su interacción.

Según Williams & Gracely (2007), otro factor cognitivo común que se conoce que modula las quejas de dolor es el catastrofismo, un estilo atribucional o un comportamiento en el que el dolor es caracterizado como tremendo, horrible e insopportable. Este constructo incorpora magnificación de los síntomas relacionados con el dolor, rumiación sobre el dolor, sentimientos de impotencia y pesimismo sobre las consecuencias relacionadas con el dolor (Edwards, Bingham, Bathon & Haythornthwaite, 2006), y se define como un conjunto de procesos negativos emocionales y cognitivos (Sullivan et al., 2001). El catastrofismo parece que juega un papel importante en el desarrollo de la cronicidad del dolor. Se pensaba que era un síntoma de depresión pero actualmente es reconocido como un factor independiente que está sólo parcialmente asociado con la depresión. Se ha sugerido que aumenta la percepción de dolor, incrementando la atención hacia los estímulos dolorosos y aumentando las respuestas emocionales de dolor. Por otro lado, el catastrofismo modula la actividad evocada por el dolor en numerosas estructuras relacionadas con la anticipación del dolor (corteza fronto-medial contralateral, cerebelo ipsilateral), la atención hacia el dolor (giro cingulado anterior contralateral, corteza prefrontal dorsolateral bilateral), las respuestas emocionales (claustrum ipsilateral,

interconectado con la amígdala) y motoras (núcleo lentiforme contralateral) (Gracely et al., 2004). Según Tracey & Mantyh (2007), el catastrofismo influye en la percepción de dolor alterando la atención y la anticipación, así como aumentando las respuestas emocionales de dolor. En varias condiciones clínicas de dolor, independientemente de la patología subyacente, se encuentra consistentemente una pronunciada activación de la ínsula rostral anterior y de la corteza prefrontal. Un estudio en pacientes con FM mostró que el catastrofismo, independientemente de la influencia de la depresión, estaba asociado significativamente con un incremento de actividad en las áreas cerebrales relacionadas con la anticipación del dolor (corteza frontal media, cerebelo), con la atención al dolor (corteza cingulada anterior, corteza prefrontal dorsolateral), con aspectos emocionales del dolor (claustro, conectado estrechamente con la amígdala) y el control motor (Gracely et al., 2004).

Aunque, según Williams & Gracely (2007), el estado de ánimo deprimido a menudo acompaña al dolor crónico, ni la presencia de síntomas depresivos ni de depresión mayor comórbida parecen modular los aspectos sensoriales-discriminativos del procesamiento del dolor (es decir, una imagen localizada del dolor sensorial y un informe de su nivel de intensidad). Tal vez, los síntomas depresivos y la presencia de depresión mayor estén asociados con la magnitud de las activaciones neuronales evocadas por el dolor en las regiones cerebrales asociadas con el procesamiento afectivo-motivacional del dolor (es decir, la amígdala bilateral y la ínsula contralateral anterior). Estos datos sugieren que hay redes neuronales paralelas y de algún modo independientes para el procesamiento del dolor de los elementos sensoriales y afectivos de éste.

El *locus de control* es otro de los factores implicados en la modulación del dolor. Se refiere a las percepciones de los pacientes sobre su habilidad personal para controlar el dolor. Algunos autores (Burckhardt & Bjelle, 1996; Gustafsson & Gaston-Johansson, 1996; Pastor et al., 1993, citados en Williams & Gracely, 2007), han mostrado que muchos pacientes con FM son más externos en su locus de control, comparados con otras condiciones reumatólogicas o con otros pacientes con dolor crónico. Un estudio de fMRI realizado por Wiech et al. (2006) en sujetos sanos, en el que se manipulaba el nivel de control interno percibido sobre el dolor, mostró que el efecto analgésico del control percibido se reflejaba en la activación de la corteza anterolateral prefrontal. Como hemos visto anteriormente, la corteza prefrontal, concretamente la corteza prefrontal dorsolateral, es el lugar de mayor

neurodegeneración y de potencial muerte celular en los pacientes con dolor crónico (Apkarian et al., 2004).

Por último, otro factor que parece influir en el inicio y en el mantenimiento del dolor es el *apoyo social*. Según Montoya & Larbig (2006), se conoce poco sobre la influencia de éste en el procesamiento de la información dolorosa y no dolorosa en los pacientes con FM. Revisiones sistemáticas y meta-análisis concluyen que el apoyo social es beneficioso en términos de moderación del estrés diario, bajos niveles de estrés y menos enfermedad, y en adaptación, recuperación y rehabilitación de enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares (Burg et al., 2005; Evers, Kraaimaat, Geenen, Jacobs & Bijlsma, 2003; King, Reis, Porter & Norsen, 1993; Koopman, Hermanson, Diamond, Angell & Spiegel, 1998; Zautra et al., 1998; Zaza & Baine, 2002, citados en Montoya & Larbig, 2006). Desde el punto de vista psicofisiológico, se ha mostrado que la presencia de la pareja puede amortiguar las reacciones neuroendocrinas y cardiovasculares asociadas a eventos estresantes de la vida (Heinrichs, Baumgartner, Kirschbaum & Ehlert, 2003; Kamarck, Peterman & Raynor, 1998), convirtiéndose en un factor de protección que promueve la salud y el bienestar total. En este sentido, los factores de vulnerabilidad al estrés, así como las estrategias pasivas de afrontamiento al dolor (restricción de la actividad física, evitación de los estímulos ambientales y las cogniciones catastróficas) y una red social reducida, se han identificado como predictores a largo plazo de una discapacidad funcional y de dolor en la artritis reumatoide (Evers et al., 2002).

Aunque, por otro lado, según Montoya & Larbig (2006), también hay datos empíricos del apoyo social que sugieren efectos opuestos perjudiciales en los pacientes con dolor crónico. El comportamiento solícito se define como una conducta que indica la preocupación por la condición física y psicológica del paciente, el fomento del descanso y hacerse cargo de las tareas o desalentar otras formas de actividad en situaciones estresantes de trabajo o tareas diarias de casa. Muchos estudios han encontrado que elevadas respuestas solícitas de personas significativas para el paciente, así como la satisfacción con las relaciones sociales, están asociadas positivamente a grandes niveles de dolor y discapacidad entre los pacientes con dolor crónico, ya que la atención de la pareja o el refuerzo es contingente a las quejas de dolor (Block, Kremer & Gaylor, 1980; Fillingim, Doleys, Edwards & Lowery, 2003; Flor, Breitenstein, Birbaumer & Fürst, 1995; Giardino, Jensen, Turner, Ehde & Cardenas, 2003; Gil, Keefe, Crisson & van Dalfson, 1987; Keefe et al., 1999; Papas,

Robinson & Riley, 2001; Paulsen & Altmaier, 1995; Romano et al., 1995; Schmaling, Smith & Buchwald, 2000; Thieme, Gromnica-Ihle & Flor, 2003; Turk, Flor & Rudy, 1987, citados en Montoya & Larbig, 2006).

1.3.2. Procesamiento cognitivo en el dolor crónico y la fibromialgia

Según Williams & Gracely (2007), aunque la cognición parece modular la experiencia de dolor, también es probable que el dolor interfiera con la capacidad de pensar y procesar la información. Una conocida queja de los pacientes con FM es la de un estado de alteración cognitiva que ha sido denominada como ‘fibro niebla’ (*‘fibro fog’*). Los déficits cognitivos observados en la FM se parecen a los encontrados en el envejecimiento. Por ejemplo, los pacientes con FM tienden a completar las medidas de memoria de trabajo con una competencia que es similar a la de los controles sanos que son 20 años más mayores (Park, Glass, Minear & Crofford, 2001; Bangert et al., 2003). Bangert et al. (2003) muestran que para alcanzar un nivel de ejecución similar al de los sujetos sanos, los pacientes con FM necesitan emplear muchos más recursos cerebrales. En este sentido, los pacientes con FM mostraban una activación neuronal más extendida en regiones frontales y parietales, incluyendo activación bilateral en el giro frontal medio y una activación del lado derecho en el giro fronto-medial, lóbulo parietal superior y giro precentral. En una revisión de los estudios de neuroimagen realizados sobre el dolor agudo, llevada a cabo por Apkarian, Bushnell, Treede & Zubieta (2005), se muestra que las áreas cerebrales más comúnmente activadas para el dolor en los sujetos sanos son la corteza somatosensorial primaria (SI), la corteza somatosensorial secundaria (SII), la corteza insulada (IC), la corteza cingulada anterior (ACC), la corteza prefrontal (PFC) y el tálamo. Lo más interesante es que la simple anticipación del dolor activa regiones similares (PFC, ínsula anterior, ACC). Estas regiones están implicadas en la formación de las representaciones cognitivas y afectivas del dolor, involucrando memorias de acontecimientos pasados, comprensión del presente y de las futuras implicaciones de los acontecimientos señalados por el dolor (Koyama, McHaffie, Laurient & Coghill, 2005).

Por otro lado, varios estudios aportan evidencia sobre un rendimiento cognitivo pobre en pacientes aquejados de FM, en relación con sujetos sanos, en tareas de recuerdo libre inmediato y retardado, y en tareas de atención auditiva sostenida (Grace, Nielson, Hopkins & Berg, 1999), y también en memoria de trabajo y

fluencia verbal (Park et al., 2001). Aunque, a pesar de que los pacientes con FM muestran niveles más elevados de ansiedad, no parecen existir diferencias en su rendimiento cognitivo, en comparación con otros grupos de pacientes con dolor crónico, de origen musculoesquelético (Dick, Eccleston & Crombez, 2002). Parece ser que estos déficits cognitivos presentes en diversas patologías que implican dolor crónico, están relacionados con procesos tales como la intensidad del dolor percibido o la ansiedad-rasgo (Grace et al., 1999), aunque no existe unanimidad sobre la influencia de esta última como factor modulador sobre el rendimiento cognitivo (Park et al., 2001). Asimismo, Sletvold, Stiles & Landro (1995) encontraron déficits en pruebas que requerían atención, procesamiento rápido de información y velocidad psicomotora en pacientes con FM. Aunque, posteriormente, utilizando la misma muestra de sujetos que en el estudio anterior, Landro, Stiles & Sletvold (1997) encontraron que sólo aquellos pacientes con FM que tenían una historia de vida de depresión mayor mostraban deterioro en memoria en relación con los controles normales. El grupo total de pacientes con dolor rindieron de forma similar que los pacientes con depresión mayor, y mostraron deterioro en pruebas de recuerdo y fluencia verbal. Esos resultados se podrían explicar por el hecho de que los pacientes con dolor tienden a sobreestimar sus problemas cognitivos en una escala de auto-valoración (Grace et al., 1999), y por la importancia de la influencia de variables emocionales (ansiedad y depresión) en el rendimiento cognitivo.

2. Métodos y objetivos de estudio

En esta segunda parte, se pasarán a detallar las técnicas de análisis empleadas en cada uno de los trabajos presentados, así como los objetivos generales de los estudios.

2.1. Métodos y técnicas de análisis

Todas las técnicas utilizadas en los estudios se han aplicado en datos de medidas centrales, y están basadas en el análisis de los potenciales evocados (PEs)¹, el análisis (lineal) espectral y el análisis no lineal (dimensión fractal y entropía), que pasarán a ser definidas a continuación.

¹ Potenciales evocados, del inglés *event-related potentials*.

2.1.1. Análisis de potenciales evocados (PEs)

El electroencefalograma (EEG) permite detectar las corrientes extracelulares o de volumen del sistema nervioso. Se estima que son necesarias 10.000 neuronas activas de forma sincrónica para generar un campo eléctrico que pueda ser detectado fuera de la cabeza. Las células piramidales presentes en la corteza cerebral están distribuidas en columnas contenidas dentro de surcos o giros, y están tan densamente poblados que un pequeño volumen de la corteza es suficiente para producir dicho campo eléctrico. Los electrodos colocados en la superficie craneal detectan estos débiles campos en forma de potenciales eléctricos (Kelso, 1999). La mayor parte de las señales electroencefalográficas son consecuencia de la actividad sináptica general de regiones discretas del tejido cortical: potenciales postsinápticos excitadores (PPSEs) e inhibidores (PPSIs), que se suman entre sí y dan origen a potenciales lentos. Concretamente, parece que dichas señales están generadas por los potenciales dendríticos de las neuronas piramidales de la neocorteza. Para conseguir una actividad global mínima es preciso que las neuronas vecinas se encuentren sincronizadas, y eso es posible gracias a la intervención de estructuras subcorticales, fundamentalmente de ciertos núcleos talámicos (Nicolau, Burcet y Rial, 1995).

La medición de los potenciales evocados (PEs) es un método objetivo y no invasivo para comprobar la función del sistema nervioso. Los PEs representan registros de respuestas del sistema nervioso a los estímulos externos registrados por medio de cierto número de electrodos colocados en la cabeza y/o en la superficie de la piel del sujeto. De esta forma, se registran las llamadas, tradicionalmente, respuestas evocadas, que consisten en un conjunto de ondas de baja amplitud. Para evitar que el electroencefalograma (EEG) oscurezca al PE se emplea la promediación, que consiste en sumar la ocurrencia de una señal con las anteriores, con la que se consiguen eliminar los componentes aleatorios (ruido) y acentuar los componentes repetitivos. El PE siempre presenta una relación temporal fija con el estímulo que lo provoca, por lo que si se ajusta el sistema de registro para que comience a funcionar en el momento en que se produce el estímulo se habrá fijado en el tiempo la aparición del PE; como el PE presenta características estables, la sumación de sucesivas señales eléctricas cerebrales, fijadas en el tiempo por la sincronización con el estímulo, producirá PEs más claros cuanto mayor sea el número de adiciones, al tiempo que amortiguará, tendiendo a cero, el EEG y el ruido (Nicolau et al., 1995). Los PEs registrados en el cuero cabelludo representan una red de campos eléctricos

asociados a la actividad de poblaciones considerables de neuronas. Las neuronas individuales que comprenden a tal población deben ser sincrónicamente activas y tener una cierta configuración geométrica, si tienen que producir campos que se puedan medir en el cuero cabelludo. En particular, las neuronas deben estar configuradas de tal modo que sus campos eléctricos individuales se sumen para alcanzar un campo bipolar (un campo con cargas positivas y negativas entre la corriente que fluye). Dichas configuraciones son conocidas como “campos abiertos” y, generalmente, implican el alineamiento de neuronas en una orientación paralela (Rugg & Coles, 1996).

Los PEs resultantes son relativamente complejos ya que cuentan con diversos componentes de diferente amplitud, polaridad (positiva (P) o negativa (N)) y latencia (tiempo que transcurre entre la aplicación del estímulo y la obtención de algún tipo de respuesta) (Nicolau et al., 1995). Los estímulos sensoriales en todas las modalidades están asociados con una serie de desviaciones en los potenciales evocados que están relacionadas con la transmisión de la información desde el sistema sensorial periférico a la corteza y/o con la llegada de la información a la corteza. Para algunas modalidades, las latencias más tempranas de las desviaciones son extremadamente cortas (unos pocos milisegundos) y, en este caso, estas desviaciones reflejan la transmisión de información sensorial en las vías sensoriales. Para todas las modalidades, muchos de estos componentes sensoriales son modificables, por ejemplo, por manipulaciones atencionales (Rugg & Coles, 1996).

El PE P50 es un ejemplo de componente positivo que refleja procesamiento sensorial, ya que aparece entre los 35 y los 85 ms después de una estimulación auditiva. Los efectos de repetición de la amplitud de dicho componente reflejan una automática capacidad inhibitoria pre-atencional del cerebro para desechar (*‘gate out’*) la información sensorial irrelevante, que se traduce en una reducción de la magnitud de la respuesta del P50. También refleja la capacidad del cerebro de reconocer la información sensorial significativa o novedosa (*‘gating in’*) y, por tanto, de recuperar la amplitud del P50. Una de las teorías neurofisiológicas para explicar este fenómeno es la denominada teoría de filtro activo (*active gating theory*), que sugiere que el primer estímulo (S_1) crearía una actividad neuronal local inhibitoria que inhibiría específicamente (y, por tanto, filtraría) la respuesta al segundo estímulo idéntico (Boutros & Belger, 1999). En cuanto a su sustrato neuroanatómico, numerosos estudios realizados con ratas (Miller & Freedman, 1995; De Bruin et al.,

2001), postulan que la información aferente activaría el hipocampo; CA3, las células piramidales y las interneuronas se activarían con el primer tono, pero durante el intervalo entre estímulos (*inter-stimulus interval, ISI*) habría una inversa relación hiperbólica entre las células piramidales y la actividad de las interneuronas, en consonancia con la inhibición de las células piramidales por las interneuronas. Aunque parece que el filtro sensorial no se limita a una sola área cerebral o a un solo componente de latencia media, y que la estimulación repetitiva y el *ISI* afectan a los componentes cerebrales. Otras estructuras cerebrales que podrían estar implicadas son la región temporo-parietal (áreas de Brodmann 22 y 2) y la corteza prefrontal (áreas de Brodmann 6 y 24) (Grunwald et al., 2003; Knight, Staines, Swick & Chao, 1999).

Un componente más tardío que refleja el procesamiento cognitivo y que, a menudo, surge utilizando un paradigma *oddball* (que se pasará a detallar más adelante) es el denominado P300, que fue descrito por primera vez por Sutton, Braren, Zubin & John (1965). El rango de latencia (p.e., 250-500 ms) puede oscilar dependiendo de la modalidad estimular, las condiciones de la tarea, la edad de los sujetos, etc. (Polich, 2007). En una versión modificada del clásico paradigma *oddball*, en la que además del estímulo frecuente (*standard*) y el infrecuente (*deviant* o *target*) hay un estímulo novedoso (*novelty* o *distractor*), se pueden diferenciar dos subcomponentes diferentes: P3a, de menor latencia y mayor amplitud, que sería la respuesta cerebral al estímulo novedoso, y P3b (P300), la respuesta cerebral al estímulo infrecuente. El primer subcomponente, P3a, parece estar relacionado con un proceso atencional temprano derivado de un cambio representacional de la memoria de trabajo; posteriormente, esta señal estimular que ha orientado la atención es transmitida a estructuras temporales y parietales, relacionadas con la P3b (Polich, 2007).

Para la captación de las señales electroencefalográficas en nuestras investigaciones, hemos utilizado un total de 32 electrodos superficiales de estaño incluidos en un casco de malla elástica (Electro-cap International, Inc), organizados según el *Sistema Internacional 10-20* (Jasper, 1958), para realizar el registro electroencefalográfico (EEG) sobre el cuero cabelludo y electrodos de copa estándar (9 mm) para realizar el registro simultáneo electro-oculográfico (EOG). Utilizamos un montaje monopolar, en el que los electrodos del casco son los electrodos activos y los electrodos situados en posiciones inactivas (en nuestro caso, mastoides (M1, M2))

son los de referencia. Para el electrodo derivado a tierra utilizamos un electrodo anterior a FCz. Para amplificar el EEG utilizamos un amplificador (BrainAmp®) con una tasa de muestreo de 1000 Hz y aplicamos filtros de paso bajo (0.10 Hz) y de paso alto (70 Hz), además de un filtro específico o notch (50 Hz). Todas las impedancias se mantuvieron por debajo de los 10 kΩ. Todos los registros de EEG y EOG se realizaron con el programa de registro Brain Vision Recorder®. Todos los promedios fueron filtrados digitalmente *a posteriori* (filtro de paso bajo, 30 Hz), se les corrigió la línea base, así como los posibles artefactos oculares mediante el método de Gratton & Coles (Gratton, Coles & Donchin, 1983), antes de realizar las medidas estadísticas sobre la amplitud de los componentes.

El cálculo de los PEs se llevó a cabo mediante el programa de análisis Brain Vision Analyzer®. En los dos primeros estudios, Montoya, Sitges et al. (2005) y Montoya & Sitges (2006), se presentaron una serie de estímulos táctiles, separados entre ellos por un intervalo de 550±50 ms, a una presión constante de 2 bares y una duración de 100 ms, generados por un estimulador pneumático (Biomagnetic Technologies Inc., San Diego, CA), a su vez, conectado a unas membranas de plástico, que fueron fijadas con cinta adhesiva a los dedos índices de cada mano de los sujetos. La presentación de dichos estímulos se realizó siguiendo un paradigma *oddball*: en un 86% de ocasiones los estímulos táctiles se presentaban en el dedo índice de la mano derecha ('frecuentes') y en un 14% de ocasiones en el dedo índice de la mano izquierda ('infrecuentes'). Simultáneamente, se presentaban de manera contrabalanceada dos bloques de 40 imágenes 'agradables' (valencia 7.57±0.32 y *arousal* 6.11±0.49)² y 40 imágenes 'desagradables' (valencia 1.62±0.28 y *arousal* 7.30±0.36), seleccionadas del *International Affective Picture System* (IAPS, Lang, Bradley & Cuthbert, 1997), cada una de ellas, durante 6 segundos y de forma intercalada por una pantalla en negro con un punto de fijación (una cruz blanca) en el centro. Para obtener los potenciales evocados somatosensoriales (PESs), el EEG se segmentó en épocas de 700 ms de duración (100 ms de línea base y 600 ms desde la presentación de los estímulos táctiles) y, únicamente, se tuvo en cuenta el promedio de aquellos segmentos en los que se presentaban los estímulos táctiles ('frecuentes': 240 ensayos, 'infrecuentes': 40 ensayos) durante la presentación de los dos bloques de imágenes ('agradables': 40 ensayos, 'desagradables': 40 ensayos). Asimismo, en el segundo estudio, Montoya & Sitges (2006), también se obtuvieron los potenciales evocados visuales (PEVs) de los dos bloques de imágenes anteriormente comentados (100 ms de línea base y 1500 ms después de la presentación de las imágenes). Todos

² Valores normativos para mujeres de población española.

los promedios fueron filtrados digitalmente (filtro de paso bajo, 30 Hz) y se les corrigió la línea base antes de realizar las medidas estadísticas sobre la amplitud de los componentes: P50 (20-80 ms después de la aparición de los estímulos en los electrodos C3/C4), N80 (60-110 ms en C3/C4) y P200 (135-260 ms en Cz), para los PESs, y P200 (120-250 ms en Pz), en el caso de los PEVs.

En el tercer estudio, Montoya, Sitges et al. (2006), se presentaron estímulos táctiles, mediante los mismos procedimientos técnicos que en los trabajos anteriores, pero utilizando un paradigma de estímulos emparejados idénticos (*paired-click paradigm*): ‘S1-S2’, presentados con un intervalo aleatorio de 550 ± 50 ms y separados por un intervalo fijo de 12 segundos. Asimismo, se presentaron estímulos auditivos binaurales (1000 Hz, equivalente a un nivel de presión del sonido (NPS) de 92 dB, 100 ms de duración), siguiendo el mismo paradigma de estímulos emparejados. Ambas condiciones estimulares, somatosensorial y auditiva, fueron enmascaradas por la presentación de un ruido blanco (87 dB NPS). El EEG se segmentó en épocas de 600 ms (100 ms de línea base y 500 ms después de la presentación de los estímulos), para ‘S1’ (40 ensayos) y ‘S2’ (40 ensayos). Se obtuvieron las amplitudes de los PEs ante ‘S1’ y ‘S2’, obteniendo los componentes P50 (60-110 ms en Cz), N100 (110-160 ms en Cz) y LPC (160-360 ms) en el caso de los estímulos táctiles, y N100 (125-175 ms en Cz) y P200 (175-275 ms en Cz) en el caso de los estímulos auditivos.

Por último, en Sitges et al. (2007), se presentaron de manera aleatoria una serie de estímulos verbales: sensoriales (20 x 2 ensayos), afectivos (20 x 2 ensayos) y neutros (30 x 2 ensayos), con un intervalo entre la respuesta del sujeto (en función de si el adjetivo describía o no, en el caso de los pacientes, su situación actual de dolor (crónico), y en el caso de los controles, una experiencia pasada (dolor agudo)) y la aparición del siguiente estímulo de 1800-2000 ms. El EEG se segmentó en épocas de 1000 ms (100 ms de línea base y 900 ms después de la presentación de los estímulos verbales) y se calcularon las amplitudes de los PEVs para el componente P200 (200-350 ms en O2) y la amplitud media del componente positivo de larga latencia (*Late Positive Component, LPC*) (500-800 ms).

El estudio de la actividad cerebral con EEG (y por extensión, el estudio con PEs) tiene una serie de ventajas en el estudio del funcionamiento cerebral. La primera está relacionada con su alta *resolución temporal*. Actualmente, los PEs, los campos eléctricos evocados y la espectroscopia funcional mediante infrarrojos

(*fNIRS, functional Near-Infrared Spectroscopy*) permiten una aproximación a la dinámica cerebral rápida, en el orden de los milisegundos, de forma *no invasiva*. En segundo lugar, el EEG, los PEs (y sus equivalentes magnéticos, con magnetoencefalografía (MEG)) son la aproximación no invasiva más utilizada en el estudio del *procesamiento de la información*, ya que los campos eléctricos medidos a través de los PEs reflejan el tráfico de iones a través de las membranas dendríticas, que constituyen el fundamento electroquímico de los potenciales postsinápticos activadores y excitadores, los cuales constituyen, a su vez, la base física que apoya la capacidad computacional de las neuronas (Marco-Pallarés, 2005).

2.1.2. Análisis de frecuencia

El análisis espectral es el método cuantitativo más usado para el análisis de las señales electroencefalográficas. La transformada rápida de Fourier (*FFT, Fast Fourier Transform*) es un algoritmo matemático que permite separar los diferentes ritmos (o bandas de frecuencia) presentes en el electroencefalograma (EEG). Según Quiroga (1998), aplicando este algoritmo al estudio de los PEs se pueden llegar a conocer qué bandas intervienen en qué procesos sensoriales o cognitivos planteados en los diferentes paradigmas. De esto modo, se sabe que el aumento de la banda delta está correlacionado con procesos cognitivos como el emparejado de señales (*signal matching*) o la toma de decisiones (*decision making*) en los paradigmas auditivos y visuales de tipo *oddball* (Başar-Eroglu, Başar, Demiralp & Schürmann, 1992; Demiralp et al., 1999, 2001; Schürmann, Başar-Eroglu, Kolev & Başar, 1995, 2001); el aumento de la banda theta está correlacionado con tareas cognitivas sobre atención focalizada y detección de señales usando paradigmas de estímulos omitidos (Demiralp & Başar, 1992); el incremento de la banda alfa está correlacionado con el procesamiento sensorial primario en experimentos de estimulación de modalidad cruzada (Başar & Schürmann, 1996; Başar, Demiralp, Schürmann, Başar-Eroglu & Ademoglu, 1999); y el incremento de la banda gamma está correlacionado con los procesos de integración (*binding*) (Gray & Singer, 1989; Schürmann, Başar-Eroglu & Başar, 1997).

Desde un punto de vista fisiológico, la potencia (*power*) del EEG refleja el número de neuronas que descargan sincrónicamente. La desincronización en la banda inferior de alfa (6-10 Hz) se ha relacionado con procesos atencionales, la desincronización de la banda superior de alfa (10-12 Hz) se ha relacionado con el

rendimiento en memoria semántica y la sincronización en la banda theta se ha relacionado con la memoria episódica y con la codificación de nueva información. La frecuencia de las ondas alfa es más rápida en zonas posteriores y más lenta en zonas anteriores (Klimesch, 1999). Las ondas alfa ocurren, principalmente, durante el estado de vigilia sobre las regiones posteriores y se pueden visualizar mejor con los ojos cerrados y bajo condiciones de relajación física e inactividad mental (Niedermeyer, 1993 citado en Klimesch, 1999). El ritmo alfa es la oscilación dominante en el espectro del EEG en estado de vigilia con ojos cerrados, y la reducción de su potencia (*power*) durante acontecimientos fisiológicos (sensoriomotores, cognitivos) puede estar profundamente relacionada con procesos atencionales y de memoria. Más concretamente, una elevada potencia en el rango superior de alfa (10-12 Hz) y una potencia disminuida en el rango de frecuencia theta indican buen rendimiento cognitivo. La frecuencia alfa es significativamente mayor en sujetos con buen rendimiento en memoria y está correlacionada positivamente con la velocidad de procesamiento de información. La potencia de theta disminuye y el rango superior de alfa incrementa desde la infancia a la edad adulta, y ocurre lo contrario durante la última parte de la vida, en el caso de pacientes con demencia u otras enfermedades neurológicas y en niños con dificultades de lectoescritura y lenguaje (Klimesch, 1999).

En cuanto a las investigaciones llevadas a cabo sobre percepción de dolor, además del estudio de Stevens et al. (2000) realizado en sujetos con FM, comentado anteriormente (ver *apartado 1.2.2*), caben destacar los estudios de Chang et al. (2003, 2004), realizados en sujetos sanos, en los que se mostraba un descenso en la banda alfa1 (8-10.8 Hz) y un incremento de beta2 (25-35 Hz) bajo condiciones de dolor muscular inducido por inyecciones de una sustancia salina hipertónica; y, por otro lado, un incremento de las bandas delta (0.5-3.5 Hz) y theta (4-7.5 Hz), y un decremento en las bandas alfa1 (8-10.5 Hz) y alfa2 (11-13.5 Hz) bajo condiciones de dolor muscular y cutáneo inducidas por capsaicina. En otro estudio realizado por Chang, Arendt-Nielsen & Chen (2005) se llegó a la conclusión de que la estimulación con agua fría no dolorosa (12-15 °C) en la mano no dominante (izquierda) de un grupo de sujetos sanos induce un decremento de la potencia del EEG en la banda theta (4-8 Hz) sobre las regiones fronto-occipitales contralaterales comparada con la estimulación con agua caliente no dolorosa (40-43 °C), y que la potencia espectral del EEG se incrementa significativamente en las bandas theta, alfa1 (8-11 Hz) y alfa2 (11-14 Hz) después de la estimulación con agua fría comparada con la línea base. Los

resultados obtenidos en otros estudios recientes, llevados a cabo por Babiloni et al. (2006, 2008) con estimulación dolorosa eléctrica o mediante láser en sujetos sanos, mostraron importantes implicaciones en el estudio del dolor crónico, ya que la desincronización del ritmo alfa (8-12 Hz) o lo que es lo mismo, la reducción de su potencia, supondría un mecanismo subyacente de los procesos anticipatorios que preceden a la integración de la información dolorosa y motora a nivel cortical, que en el caso de los pacientes con dolor crónico podría estar sobreactivado, exagerando, de este modo, la activación anticipatoria de la corteza sensorio-motora ante cualquier e insignificante estímulo doloroso.

En nuestro estudio (Sitges et al., 2008), se utilizó el mismo programa de análisis, Brain Vision Analyzer®, y el mismo método para corregir los artefactos oculares que en otros trabajos (ver Gratton et al., 1983), se segmentaron los 2 minutos de registro seleccionados en ventanas de 512 puntos (60000 puntos, tasa de muestreo de 500 Hz), se aplicó la *FFT* utilizando el espectro completo, con una ventana de Hanning (10%) para obtener la densidad de potencia ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$), y finalmente se llevó a cabo un promedio de esas 117 ventanas. Las bandas de frecuencias analizadas fueron las siguientes: delta (δ , 2-4 Hz), theta1 (Θ_1 , 4-6 Hz), theta2 (Θ_2 , 6-8 Hz), alfa1 (α_1 , 8-10 Hz), alfa2 (α_2 , 10-12 Hz), beta1 (β_1 , 12-18 Hz) y beta2 (β_2 , 18-22 Hz).

2.1.3. Análisis no lineal de la señal de EEG

La aplicación de las técnicas de análisis no lineal al estudio de la actividad cerebral, abre un rango de nuevas perspectivas para el estudio de la función cerebral normal y alterada (Stam, 2005). Pero antes de pasar a especificar y a explicar las principales técnicas utilizadas en nuestras investigaciones, deben tenerse claros algunos conceptos previos que se pasarán a resumir a continuación, y que ayudarán a entender la utilidad de este tipo de técnicas de análisis en el estudio de la actividad cerebral.

El cerebro funciona de manera holística, plástica, auto-organizada, con límites estructurales menos fijos de lo que se pensaba previamente, y donde grupos de neuronas exhiben muchas propiedades dinámicas (Thelen & Smith, 2000). Se considera que el organismo humano es un sistema abierto, en el que los aspectos internos del sistema pueden afectar el entorno exterior y que éste puede afectar a su

vez a los procesos internos del sistema (Francis, 1995). Las representaciones neuronales o los mapas corticales son volubles, alterables por las experiencias de la vida. Son dinámicos y aparentemente auto-organizados en múltiples escalas de tiempo y espacio. Los procesos competitivos y cooperativos entre la conectividad intrínseca y las señales de entrada (*inputs*) externas, junto con las fluctuaciones locales en las interacciones celulares, esculpen conjuntamente estos mapas a lo largo del tiempo. Incluso el cerebro adulto tiene la capacidad de una rápida reorganización funcional (Kelso, 1999).

Los sistemas complejos, como el cerebro humano, tienen enormes cantidades de variables dependientes interrelacionadas. No es posible, incluso si fuera útil, medirlas todas directamente. Un enfoque habitual, como veremos más adelante, es calcular la dimensión de una serie temporal del sistema nervioso (p.e., EEG) y estudiar cómo cambia bajo diferentes condiciones (p.e., cuando las demandas cognitivas varían; antes, durante y después de un ataque epiléptico; en varios estadios del sueño, etc.; ver Stam, 2005). Los cálculos de la dimensión de correlación podrían ser útiles como medidas de complejidad en el diagnóstico de enfermedades como la epilepsia y el Parkinson, o en la evaluación de los estados de conciencia, aunque, según Kelso (1999), nunca nos dirán qué clase de cosa es el cerebro.

Un *sistema dinámico* es un modelo que determina la evolución de un sistema dando sólo el estado inicial, lo que implica que esos sistemas tienen memoria: el estado actual es una función particular de un estado previo. Por lo tanto, un sistema dinámico es descrito por dos cosas: un estado y una dinámica. El *estado* de un sistema dinámico está determinado por los valores de todas las variables que describen el sistema en un particular momento del tiempo. En consecuencia, el estado de un sistema descrito por m variables puede ser representado por un punto en el espacio m -dimensional. Este espacio se denomina espacio estado (o espacio de fase) del sistema. La *dinámica* del sistema es el conjunto de leyes o ecuaciones que describen cómo el estado del sistema cambia a lo largo del tiempo. Normalmente, este conjunto de ecuaciones consiste de un sistema de ecuaciones diferenciales emparejadas, uno por cada una de las variables del sistema. La evolución dinámica actual del sistema corresponde a una serie de estados (puntos) consecutivos en este espacio estado; la línea que conecta estos puntos consecutivos en el espacio estado se denomina trayectoria del sistema (Stam, 2005).

Si observamos un sistema durante un tiempo suficientemente largo, la trayectoria convergerá en un subespacio del espacio estado total. Este subespacio es un objeto geométrico denominado *atractor* o *punto fijo* del sistema. Se pueden distinguir varios tipos de atractores: el ‘punto atractor o fijo’, un punto simple en el espacio estado, característico de los sistemas lineares disipativos determinísticos, según el cual el sistema regresaría a un estado estable o a un punto fijo después de cada perturbación (p.e. como haría un péndulo sometido a rozamiento); el cíclico, atractores en forma de bucles cerrados en el espacio estado del sistema, que corresponden a periodos dinámicos, en el que el sistema visitaría dos puntos diferentes periódicamente pero nunca saldría de ese ciclo; los atractores *torus*, con una forma más compleja con aspecto de ‘donut’, que son una superposición de diferentes dinámicos periódicos con frecuencias incommensurables; los atractores caóticos o extraños, objetos muy complejos con una geometría denominada fractal, cuya evolución del sistema es muy sensible a las condiciones iniciales, relacionados con el caos determinístico, que moverían a un sistema a un comportamiento impredecible creando las posibilidades de una bifurcación al comportamiento previo del sistema y permitiéndole una nueva forma de *emergir* (Francis, 1995; Stam, 2005).

Para caracterizar las propiedades de los atractores y, por tanto, la dinámica correspondiente, más exactamente, son usadas varias medidas. La primera es la dimensión del atractor. La dimensión de un objeto geométrico es una medida de su capacidad de extensión espacial. La dimensión de un atractor puede ser entendida como una medida de los grados de libertad o de la ‘complejidad’ de la dinámica. Un punto atractor o fijo tiene dimensión cero, un ciclo de límite dimensión uno, un *torus* tiene una dimensión integrada correspondiente al número de las oscilaciones periódicas superimpuestas, y un atractor extraño tiene una dimensión fractal (Stam, 2005). El concepto de dimensión indica cuántas variables estado independientes se necesitan para reproducir las dinámicas de un sistema en el espacio estado. A nivel práctico, la dimensión es un indicador del grado de ‘complejidad’ de un sistema, y la muestra de cualquier cambio en la dimensión debido a una patología o a otras manipulaciones del sistema pueden ser usadas como un criterio diagnóstico útil (Shelhamer, 2007). La interpretación de los valores de dimensión depende de qué se esté tratando de demostrar sobre el sistema en cuestión. Al principio, muchos estudios aplicaban la dimensión de correlación (D_2) en un intento de ‘probar’ que el sistema subyacente exhibía un comportamiento caótico. Asimismo, se ha comprobado

que, a menudo, hay un decremento en la dimensionalidad en condiciones patológicas (Shelhamer, 2007). El algoritmo usado para calcular la D_2 es el parámetro cuantitativo más ampliamente empleado para describir la conducta global de un atractor. Este algoritmo fue originalmente creado por Grassberger & Procaccia (1983). Es una medida de complejidad del sistema relacionada, como se ha comentado anteriormente, con su número de grados de libertad o, de un modo más intuitivo, con su dimensión topológica. Como, en principio, la D_2 converge en valores finitos para sistemas determinísticos y no converge en el caso de una señal aleatoria, se considera que es un buen parámetro para evaluar la naturaleza determinística o ruidosa inherente de un sistema (Quian-Quiroga, 1998).

Un enfoque diferente para caracterizar la complejidad del EEG consiste en calcular su dimensión fractal (FD) sin llevar a cabo una reconstrucción previa de los datos en el espacio de fase (Pereda, Gamundí, Rial & González, 1998). Como hemos visto, la D_2 se refiere al número mínimo de dimensiones d necesario para caracterizar al sistema. La baja dimensionalidad, si es encontrada, es indicativa de la existencia de un modelo simple que está generando y rigiendo el sistema objeto de estudio. Por otro lado, la D_2 supone la cuota inferior de la FD y, al igual que ésta última, también es una dimensión fraccionaria. La FD es un indicador de la complejidad de un sistema y se interpreta como el número mínimo de variables que están determinando el comportamiento de un sistema (Navarro, 2007; Vicente y Cuevas, 2001). En nuestro trabajo (Sitges et al., 2008) utilizamos dos métodos, programados en MatLab (versión 7.0, The MathWorks, Inc., Natick, MA), para calcular la FD : el propuesto por Katz (1988 citado en Liu, Yang, Yao, Brown & Yue, 2005) y el propuesto por Sevcik (1998 citado en Liu et al., 2005), que pasarán a detallarse a continuación. El algoritmo de Katz (1) se define como:

$$FD = \frac{\ln(N-1)}{\ln(N-1) + \ln(d/L)} \quad (1)$$

donde N es el número total de puntos de datos en las series temporales de puntos, L es la longitud total de la sección de datos (p.e., sumatorio de la distancias Euclídeas entre sucesivos puntos de datos) y d es el diámetro de los datos (p.e., la distancia Euclídea entre el primer punto de datos y el punto que proporciona la distancia más larga).

En el método de Sevcik (2, 3), primero los datos se normalizan para estar dentro de una unidad cuadrada por el reescalamiento de la abscisa (eje de tiempo) y de la ordenada (señal de EEG) del espacio de datos:

$$i'=i/N, s'(i') = \frac{s(i)-s_{\min}}{s_{\max}-s_{\min}} \quad (2)$$

donde $s(i)$ y $s'(i')$ son las señales de EEG originales y normalizadas, respectivamente, en el punto de datos i ; s_{\max} y s_{\min} son los valores máximo y mínimo de la señal; $i=1, 2, 3, \dots, N$ es el número serial de los puntos de datos e i' es el normalizado. La FD se calcula como:

$$FD=1+\frac{\ln(L)}{\ln(2(N-1))} \quad (3)$$

donde L es la longitud total de la sección de datos en el sistema de coordinado normalizado.

Por otro lado, Heath (2000) también apunta que la D_2 necesita ser complementada por otros índices cuantitativos que indiquen cómo los puntos del atractor divergen y se contraen en el tiempo. Como es el caso del máximo exponente de Lyapunov, que indica cuán rápido arbitrariamente puntos cercanos en la representación del espacio de fase de un proceso dinámico divergen en el tiempo. Como resultado, el exponente máximo de Lyapunov, junto con el espectro completo de los exponentes de Lyapunov, uno por cada dirección ortogonal en el espacio de fase, ayudan a clasificar un proceso dinámico como un punto fijo, cíclico o caótico. Según Stam (2005), las dimensiones son medidas estáticas de los atractores que no ofrecen información de la evolución de las trayectorias a lo largo del tiempo. Los exponentes de Lyapunov, que indican la divergencia (exponentes positivos) o convergencia (exponentes negativos) exponencial de las trayectorias cercanas al atractor, y las medidas de entropía, que dan información de la tasa de pérdida de información de la dinámica del atractor, por otro lado, pueden ser consideradas medidas ‘dinámicas’ de la complejidad de éste. La entropía es igual a la suma de todos los exponentes positivos de Lyapunov, y una entropía positiva indica un sistema caótico dinámico. Fue introducida una amplia variedad de algoritmos para el cálculo de las medidas de entropía, como la propuesta por Grassberger & Procaccia (1983), que mostraron que ésta podía ser determinada mediante la integral de correlación, o el pronóstico no lineal (Pezard et al., 1997; Wales, 1991), la entropía aproximada

(Pincus, 1991), la entropía de la máxima probabilidad (Schouten, Takens & Van den Bleek, 1994), las tasas de entropía de grano grueso (Palus, 1996) y la entropía de multiresolución (Torres, Anino, Gamero & Gemignani, 2001). En sistemas de gran extensión es también posible determinar la entropía espacial, definida como la pérdida de información por unidad de longitud (Van der Stappen, Schouten & Van den Bleek, 1994).

Varios de los algoritmos tradicionales basados en la entropía pueden dar lugar a la confusión de resultados, ya que un incremento en la entropía de un sistema por lo general va asociada a un incremento de la complejidad, pero no siempre. Por ejemplo, dichos algoritmos pueden indicar mayores valores de entropía/complejidad en series temporales subrogadas aleatorizadas comparados con las series temporales originales, incluso cuando las series originales representan la señal de salida (*output*) de sistemas complejos e incorporan correlaciones sobre múltiples escalas espacio-temporales. Sin embargo, los procesos de generación de subrogadas están diseñados para destruir las correlaciones y degradar la información contenida en una señal. En estos casos, un mayor valor de entropía sólo rechaza un aumento en el grado de aleatoriedad y no un incremento en la complejidad de una serie temporal. Una posible razón por la cual los algoritmos tradicionales basados en la entropía pueden fallar en cuantificar la complejidad de una serie temporal es el hecho de que esas medidas están basadas en una única escala. Sin embargo, las series temporales derivadas de sistemas complejos es probable que presenten estructuras en múltiples escalas espacio-temporales. Por lo tanto, una medida de complejidad significativa debe tener en cuenta múltiples escalas temporales (Costa, Peng, Goldberger & Hausdorff, 2003). Éste es el caso de la aproximación, aplicada en nuestro trabajo (Sitges et al., 2008), realizada por Costa, Goldberger & Peng (2002, 2005), quienes propusieron la entropía multiescalar (*MSE*, *multiscale entropy*), programada por Costa (2004, disponible en <http://www.physionet.org/physiotools/mse/mse.c>). Ésta mide la complejidad de una longitud finita de series temporales, basándose en el cálculo de la entropía muestral (*SampEn*, *sample entropy*) (Richman & Moorman, 2000), una variante refinada de la entropía aproximada propuesta por Pincus et al. (1991). La *MSE* incorpora dos procedimientos: (a) se aplica un proceso de ‘grano grueso’ a las series temporales. Para unas series temporales dadas, se construyen múltiples series temporales de grano grueso mediante el promedio de los puntos de datos dentro de ventanas de incremento de longitud no solapadas, τ . Cada elemento

de las series temporales de grano grueso, $y_j^{(\tau)}$, se calcula de acuerdo a la ecuación (1):

$$y_j^{(\tau)} = 1/\tau \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i \quad (1)$$

donde τ representa el factor de escala y $1 \leq j \leq N/\tau$. La longitud de cada serie temporal de grano grueso es N/τ (ver *Figura 1*); (b) la entropía muestral (SampEn) se calcula para cada serie temporal de grano grueso, y luego se grafica como una función del factor de escala. La SampEn es un ‘estadístico de regularidad’; ‘busca los patrones’ en unas series temporales y cuantifica su grado de predictibilidad o regularidad (ver *Figura 2*).

Figura 1. Ilustración esquemática del procedimiento de grano grueso para los factores de escala 2 y 3 (Costa et al., 2002).

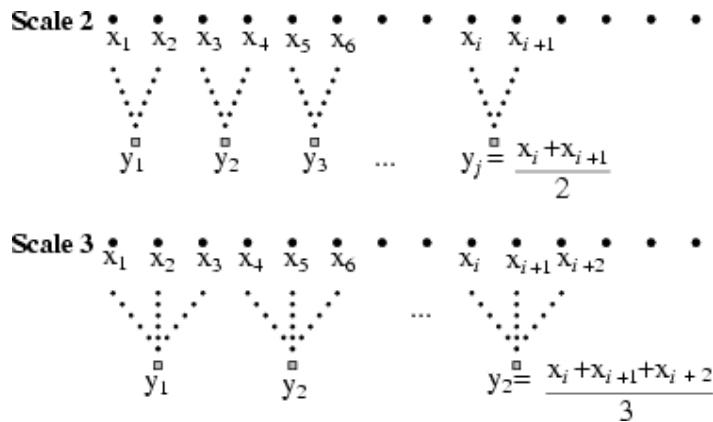
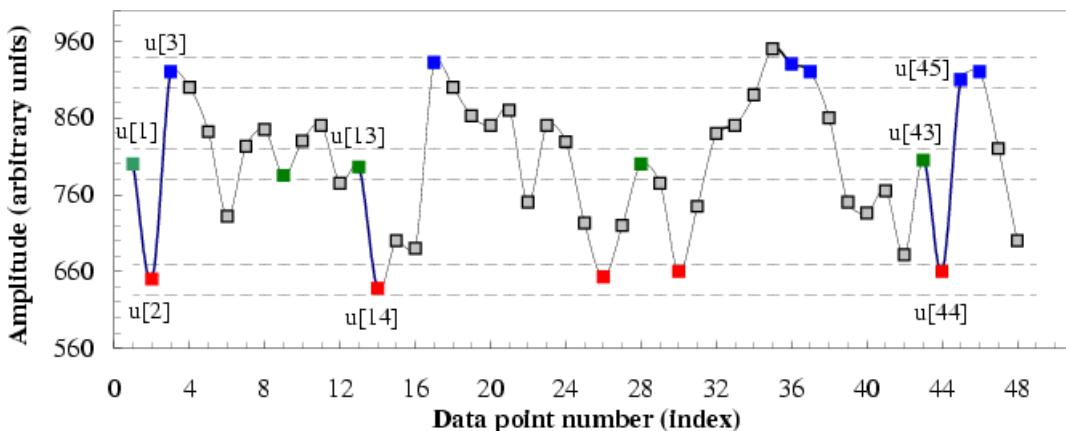


Figura 2. Serie temporal simulada $u[1], \dots, u[n]$ que ilustra el procedimiento para calcular la entropía muestral (SampEn) para el caso en el que el patrón de longitud, m , es 2, el criterio de similitud, r , es 20 (r es un valor real positivo que normalmente se encuentra entre el 10% y el 20% de la desviación muestral de las series temporales). Las líneas punteadas horizontales alrededor de los puntos de datos $u[1]$, $u[2]$ y $u[3]$ representan $u[1] \pm r$, $u[2] \pm r$ y $u[3] \pm r$, respectivamente. Dos valores de datos están emparejados el uno con el otro, es decir, son indistinguibles, si la diferencia absoluta entre ellos es $\leq r$. Todos los puntos verdes representan los puntos de los datos que están emparejados con el punto del dato $u[1]$. Igualmente, todos los puntos rojos y azules están emparejados con los puntos de los datos $u[2]$ y $u[3]$, respectivamente. Si consideramos la plantilla de secuencia del componente-2 verde-rojo ($u[1], u[2]$) y del componente-3 verde-rojo-azul ($u[1], u[2], u[3]$), para el

segmento mostrado hay dos secuencias verde-rojo, ($u[13]$, $u[14]$) y ($u[43]$, $u[44]$), que se emparejen con la plantilla de secuencia ($u[1]$, $u[2]$), pero sólo una secuencia verde-rojo-azul que se empareje con la plantilla ($u[1]$, $u[2]$, $u[3]$). Estos cálculos se repetirían para la siguiente plantilla de secuencia del componente-2 y -3, que serían, ($u[2]$, $u[3]$) y ($u[2]$, $u[3]$, $u[4]$), respectivamente. El número de secuencias que se emparejarían con las plantillas de los componentes -2 y -3 serían contadas y añadidas de nuevo a los valores previos. Este procedimiento se repetiría para todas las otras posibles plantillas de secuencias, ($u[3]$, $u[4]$, $u[5]$), ..., ($u[N-2]$, $u[N-1]$, $u[N]$), para determinar el ratio entre el número total de plantilla de emparejamientos del componente-2 y el número total del -3. La SampEn es el algoritmo natural de este ratio y refleja la probabilidad de que las secuencias que están emparejadas la una con la otra para los dos primeros puntos de datos también coincidan con los del siguiente punto (Costa et al., 2005).



Parece ser que el EEG normal refleja una débil, pero significativa, estructura no lineal. También se ha sugerido que el EEG normal podría reflejar una dinámica crítica, cercana a la bifurcación entre dos tipos de atractores: el atractor punto y el atractor cíclico. Probablemente, las épocas lineales de tipo alfa I podían ser explicadas por un atractor punto en el modelo y las épocas no lineales de tipo alfa II podían serlo por un ruidoso atractor cíclico (Stam, 2005). En la depresión mayor, se han descrito anormalidades en el EEG durante el sueño y un incremento de la predictibilidad en el EEG durante el día, aunque el número de estudios es aún un poco limitado (Nandrinio et al., 1994; Pezard et al., 1996; Röschke, Mann & Fell, 1994). Por otro lado, en numerosos estudios realizados por Aftanas y colaboradores se explora casi todo el espectro de medidas no lineales de EEG con el fin de caracterizar cambios en la función cerebral relacionados con la emoción y el estado

de ánimo (Aftanas et al., 1994, 1997a,b, 1998, 2002). En primer lugar, estos autores muestran un incremento en la dimensión durante una tarea de imaginación comparada con otra perceptiva; la condición emocional iba asociada con un incremento más posterior en la dimensión (Aftanas, Koshkarov, Mordvintsev & Pokrovskaja, 1994). Usando la previsión no lineal, mostraron que las emociones negativas estaban asociadas con una alta predictibilidad del EEG especialmente en regiones posteriores (Aftanas et al., 1997a). También mostraron que el índice de entropía de Kolmogorov y el exponente más grande de Lyapunov estaban incrementados después de ver películas positivas o negativas, en comparación con ver películas neutras (Aftanas, Lotova, Koshkarov, Popov & Makhnev, 1997b). Usando la dimensión mutua (D_m), como una medida de acoplamiento no lineal, mostraron que las emociones negativas estaban asociadas con un decremento del acoplamiento de las áreas frontales izquierdas, mientras que las emociones positivas estaban asociadas con un incremento del acoplamiento en áreas más posteriores centrales (Aftanas et al., 1998). También mostraron que un estado de meditación parece estar asociado con un decremento en la dimensión de complejidad (Aftanas & Golocheikine, 2002). Algunos estudios de otros autores usaban varios tipos de estimulación para investigar cambios en la complejidad cerebral. Como Kondakor et al. (1997), que mostró que un simple procesamiento visual (ojos cerrados comparados con ojos abiertos) estaba asociado con un incremento en la dimensión de complejidad global. Por otro lado, Lutzenberger, Flor & Birbaumer (1997), mostraron como la memoria para el dolor personal estaba caracterizada por un incremento en la dimensión de complejidad.

2.2. Objetivos generales de estudio

Objetivo 1. Caracterizar el procesamiento sensorial y cognitivo cerebral, mediante el estudio de los potenciales evocados (PEs), ante estímulos relevantes (información somatosensorial, descriptores de dolor) e irrelevantes en los pacientes con dolor crónico.

Objetivo 2. Evaluar la posible influencia del contexto emocional, generado mediante imágenes agradables/desagradables o adjetivos relacionados con el dolor, sobre el procesamiento cognitivo de los pacientes con dolor crónico.

Objetivo 3. Determinar si existen diferencias entre el procesamiento cognitivo de los sujetos sanos (sin dolor crónico), los pacientes con dolor crónico de origen orgánico (con artritis reumatoide, radiculopatías, hernias discales) y los pacientes con FM (con dolor crónico generalizado de etiología desconocida).

Objetivo 4. Estudiar la dinámica cerebral de los pacientes con dolor crónico desde la perspectiva del análisis lineal, mediante el cálculo del espectro de frecuencias, y no lineal, mediante el cálculo del índice de entropía multiescalar y de la dimensión fractal.

3. Publicaciones

A continuación, se pasarán a detallar el planteamiento de cada uno de los estudios y el objetivo particular que pretenden cubrir, y se adjuntarán cada uno de ellos por orden de publicación. Cabe comentar que todos los participantes de los estudios fueron informados de los detalles de cada uno de ellos y se les hizo firmar un consentimiento informado. Por otro lado, todos los estudios estaban de acuerdo con la Declaración de Helsinki (1991) y fueron aprobados por la comisión ética de la Universitat de les Illes Balears. En el siguiente apartado se comentarán los resultados, las aportaciones y las limitaciones de cada uno de los trabajos.

En el caso de los dos primeros artículos que se presentan (**Montoya, Sitges et al. (2005); Montoya & Sitges (2006)**), el objetivo era evaluar la influencia de dos contextos emocionales ('agradable' y 'desagradable'), generados mediante la presentación de imágenes seleccionadas del *International Affective Picture System* (*IAPS*, Lang et al., 1997), sobre el procesamiento somatosensorial de una serie de estímulos táctiles no-nociceptivos, presentada siguiendo un paradigma *oddball* en tres grupos de sujetos: con dolor musculoesquelético crónico de origen orgánico (MSK, n=16 mujeres, 49.19 ± 8.27 años) y con fibromialgia (FM, n=27 mujeres, 51.33 ± 6.77 años), en el primer trabajo, y sin dolor (control, n=33 mujeres, 26.5 ± 7.97 años), en el segundo. En este paradigma se presentan una serie de estímulos 'frecuentes' (en nuestro caso, se presentaban en un 86% de ocasiones en el dedo índice de la mano derecha) e 'infrecuentes' (en nuestro caso, en un 14% en el dedo índice de la mano izquierda), con el propósito de investigar tanto el procesamiento sensorial, reflejado en los componentes de latencia media más tempranos de los PEs (en el denominado P50, entre los 20-80 ms), como el procesamiento cognitivo,

reflejado en los componentes más tardíos (N80, entre los 60-110 ms; P200, entre los 135-260 ms).

En el siguiente trabajo (**Montoya, Sitges et al. (2006)**), el objetivo era evaluar, en un grupo de pacientes con FM (n=15 mujeres, 49.7 ± 8.24 años) y otro grupo de sujetos sanos (sin dolor crónico, n=15 mujeres, 48.0 ± 5.87 años), utilizando un paradigma de estímulos emparejados (*paired-click paradigm*) táctil y otro auditivo, el denominado filtro sensorial (*sensory gating*). Este mecanismo es descrito por Freedman, Waldo, Bickford-Winner & Nagamoto (1991) como la habilidad del cerebro para inhibir o suprimir la información sensorial irrelevante que estamos recibiendo. Numerosos estudios sugieren que algunos pacientes con enfermedades psiquiátricas (p.e., esquizofrenia, síndrome de estrés post-traumático) (ver Adler et al., 1998; Karl, Malta & Maercker, 2006) y algunas condiciones de dolor (p.e., migraña) (ver Ambrosini, De Pasqua, Áfra, Sandor & Schoenen, 2001) muestran una reducción en el filtro sensorial, es decir, la respuesta cerebral evocada al segundo estímulo es parecida a la del primero. El objetivo es comprobar si los pacientes con FM muestran también un déficit en el filtro sensorial, en comparación con los sujetos sanos (sin dolor crónico).

En la siguiente publicación (**Sitges et al. (2007)**), se pretendía mostrar la influencia de los factores emocionales en el procesamiento cognitivo de estímulos verbales en pacientes con dolor crónico y evidenciar el papel que podrían estar desempeñando en su mantenimiento a largo plazo. Para ello se diseñó una tarea en la que un grupo de pacientes con MSK (n=18, 4 hombres, 46.39 ± 9.24 años), un grupo con FM (n=18 mujeres, 49.44 ± 6.54 años) y otro grupo de sujetos sanos (n=16, 1 hombre, 49.20 ± 8.60 años) debían decidir si los adjetivos que se les presentaban, que describían aspectos sensoriales, afectivos o neutros (es decir, no relacionados con el dolor) reflejaban o no (apretando un botón u otro de un dispositivo de respuestas) su experiencia de dolor actual. En el caso del grupo de sujetos sanos, se les pidió que imaginaran una experiencia dolorosa (aguda) pasada, para realizar la misma tarea que los pacientes con dolor crónico. Se calcularon las amplitudes de los PEs para el componente P200 (200-350 ms) y la amplitud media del componente positivo de larga latencia (*Late Positive Component, LPC*) (500-800 ms). Un primer componente negativo alrededor de los 150 ms y un componente temprano positivo a los 175 ms sólo fueron visibles en el grupo de sujetos sanos, pero no en los pacientes con dolor crónico, así que no se tuvieron en cuenta en los análisis grupales. Parece ser que los pacientes con dolor crónico son más sensibles a la estimulación dolorosa y también a

la información no-dolorosa relacionada con el dolor (Flor et al., 1992, 1997; Flor & Birbaumer, 1994; Lutzenberger et al., 1997). Numerosas investigaciones (Pearce et al., 1990; Pincus, Pearce, McClelland, Farley & Vogel, 1994; Pincus & Newman, 2001; Roelofs, Peters, Zeegers & Vlaeyen, 2002), han mostrado, más concretamente, que los pacientes con dolor crónico atienden selectivamente a las palabras relacionadas con el dolor, hacen más asociaciones relacionadas con el dolor ante palabras ambiguas y tienen más probabilidades de recuperar palabras relacionadas con el dolor de su memoria. Partiendo de la hipótesis del condicionamiento clásico de las respuestas de dolor, que propone que éstas podrían dar lugar a la formación de memorias relacionadas con el dolor amplias y fácilmente excitables (Linton, Melin & Götestam, 1985 citado en Flor, Knost & Birbaumer, 1997) y en el modelo hebbiano de ensamblaje celular (*Hebbian cell assembly model*) (Hebb, 1949), se podría asumir que un estímulo que está asociado con una experiencia de dolor podría excitar los ensamblajes celulares relacionados con el dolor y crear una experiencia de dolor incluso en la ausencia de estimulación dolorosa externa (Flor et al., 1997).

En el último estudio publicado (Sitges et al. (2008)), se pretendía explorar la actividad cerebral de un grupo de pacientes con MSK (n=19 mujeres, 48.37 ± 6.90 años), con respecto a otro grupo de sujetos sanos (n=21 mujeres, 40.52 ± 16.68 años), mientras participaban en una tarea de estimulación visual y táctil, siguiendo el mismo paradigma *oddball* que en las dos primeras investigaciones comentadas anteriormente, desde la perspectiva del análisis lineal (análisis espectral) y no lineal (dimensión fractal y entropía multiescalar). Tanto en el estudio llevado a cabo por Stevens et al. (2000) como en los realizados por Babiloni et al. (2006, 2008), se llega a la conclusión de que en condiciones de reposo (dentro de una tarea de inmersión del brazo dominante en una cubeta con agua helada) o durante la espera de una estimulación dolorosa (eléctrica o mediante láser) se produce, al menos, un decremento en la potencia de la banda alfa (8-12 Hz), relacionada con una activación anticipatoria de la corteza sensorio-motora, que, en el caso de los pacientes con dolor crónico, podría desencadenarse ante cualquier estímulo incluso no doloroso. La reducción de la potencia de la banda alfa durante acontecimientos fisiológicos (sensoriomotores, cognitivos) puede estar profundamente relacionada con procesos atencionales y de memoria. Además, se sabe que la potencia de theta disminuye y el rango superior de alfa incrementa desde la infancia a la edad adulta, y ocurre lo contrario durante la última parte de la vida, en el caso de pacientes con demencia u otras enfermedades neurológicas y en niños con dificultades de lectoescritura y

lenguaje (Klimesch, 1999). El objetivo era comprobar si existe un decremento en la potencia de la banda alfa (o en otras bandas de frecuencia), durante la tarea de integración de información sensorial (táctil) y emocional (imágenes afectivas) en el grupo de pacientes con dolor crónico. Por otro lado, suponiendo que las medidas no lineales utilizadas pudieran cuantificar la flexibilidad de un sistema (en este caso, el cerebro) para responder a ciertas demandas cognitivas, se pretendía conocer si los pacientes con dolor crónico presentarían valores de *FD* y *MSE* mayores que los controles, lo que supondría mayor regularidad de la señal y, por tanto, menor flexibilidad del sistema.

Abnormal Affective Modulation of Somatosensory Brain Processing Among Patients With Fibromyalgia

PEDRO MONTOYA, PhD, CAROLINA SITGES, MS, MANUEL GARCÍA-HERRERA, MD, PhD, RAÚL IZQUIERDO, MD, MAGDALENA TRUYOLS, MS, NICOLE BLAY, BS, AND DOLORES COLLADO, MD

Objective: It is well established that subjective pain perception can be modulated by negative mood states and that patients with chronic pain are characterized by high levels of depression and anxiety. Nevertheless, very little is known about the effects of negative mood induction on brain processing of somatosensory information in fibromyalgia. The objective of the present study was to examine the influence of two emotional states (pleasant and unpleasant) on brain activity of patients with fibromyalgia (FM; $n = 27$) and with musculoskeletal (MSK) pain resulting from identifiable somatic lesions ($n = 16$). **Methods:** For this purpose, somatosensory-evoked potentials (SEPs) elicited by nonpainful pneumatic stimuli, delivered to the right and left hand following an oddball paradigm, were recorded when patients were viewing affective slides. **Results:** As compared with patients with MSK pain, patients with FM displayed overall larger P50 amplitude to tactile stimuli. In addition, significantly larger P50 and smaller N80 amplitudes were found within patients with FM when they were viewing the unpleasant rather than the pleasant slides. **Conclusion:** Our data suggest an abnormal processing of nonpainful somatosensory information in FM, especially when somatic signals are arising from the body within an aversive stimulus context. These findings provide further support for the use of biopsychosocial models for understanding FM and other chronic pain states. **Key words:** emotions, cognition, somatosensory processing, fibromyalgia, chronic pain, brain.

ACR = American College of Rheumatology; ANOVA = analysis of variance; BDI = Beck Depression Inventory; EEG = electroencephalogram; FM = fibromyalgia; fMRI = functional magnetic resonance imaging; IAPS = International Affective Picture System; MPI = West Haven–Yale Multidimensional Pain Inventory; MPQ = McGill Pain Questionnaire; MSK = musculoskeletal; SE = standard error of the mean; SEP = somatosensory-evoked potentials; STAI = State-Trait Anxiety Inventory.

INTRODUCTION

The diagnosis of fibromyalgia (FM) as defined by the American College of Rheumatology (ACR) (1) includes criteria such as chronic widespread musculoskeletal pain, hyperalgesia and/or allodynia, morning stiffness, insomnia, fatigue, cognitive problems, and often depression and headache. Although no pathophysiological process has yet been found to account for these symptoms, recent studies have demonstrated altered brain processing of nociceptive information in patients with FM (2–5), which might result from hyperexcitability of the central nervous system (6). In addition, previous studies have emphasized the role of emotions and psychological stressors in the origin and maintenance of FM, and suggested that these patients might be particularly vulnerable to the effects of negative mood (7–9). In this sense, there has been some evidence showing that negative affect is directly associated with increased pain perception in patients with FM (8,9). Thus, these studies do not only suggest that enhanced pain sensitivity and negative affect constitute relevant psychophys-

iological mechanisms in chronic pain, but also highlight their importance for FM pain.

Previous studies have also examined the influence of experimental mood induction on pain perception (10–12) and brain functioning (13) in healthy subjects. Basically, it has been found that subjective pain ratings can be enhanced by viewing unpleasant slides (10), negative emotional films (11), or reading negative emotional statements (12). Furthermore, a recent study using functional magnetic resonance imaging (fMRI) demonstrated that the induction of a negative mood state by presentation of fearful faces can also alter the brain processing of nonpainful visceral information within the anterior cingulate gyri and the insula (13). Thus, it seems that the emotional context in which the stimulation occurs could modulate the central processing of sensory information. However, little is known about the extent to which a negative emotional context can influence the brain processing of somatic information in chronic pain and, particularly, in FM.

In the present study, we investigated whether sensory and cognitive processing of tactile stimuli could differ as a function of the context induced by external emotional stimulation in FM and patients with musculoskeletal pain as a result of identifiable somatic lesions (MSK), which served as an emotionally less disturbed comparison group. For this purpose, emotional context was manipulated using affective slides and asking patients to empathize with the mood state elicited by the pictures when they were simultaneously performing a somatosensory detection task at a nonpainful body location. By using such an experimental task, it was also possible to examine the influence of negative affect on cognitive processing in patients with chronic pain. In addition, brain activity was recorded from the electroencephalogram (EEG) using somatosensory-evoked potentials (SEPs). In accord with previous studies, SEP recordings have provided an easy, reliable, and robust tool for examining the central nervous hyperexcitability associated with chronic pain (3–5), as well as some cognitive variables involved in somatosensory information processing such as attention (14,15). In this sense, it has been suggested that early SEP components within the first 100 ms

From the Department of Psychology and Research Institute of Health Sciences (IUNICS), University of the Balearic Islands, Palma, Spain (P.M., C.S., N.B.); the Medical Unit for Disability Assessment, Social Security Agency, Palma, Spain (M.G.-H., R.I., D.C.); and the Pain Clinic, General Hospital, Palma, Spain (M.T.).

Address correspondence and reprint requests to Pedro Montoya, PhD, Edificio Beatriu de Pinós, Department of Psychology, Cra. de Valldemossa km 7.5, 07122 Palma, Spain. E-mail: pedro.montoya@uib.es

Received for publication December 17, 2004; revision received June 11, 2005.

Research was supported by the Spanish Ministerio de Ciencia y Tecnología, and European Funds (Fondos FEDER) (grant BSO2001-0693).

DOI: 10.1097/01.psy.0000188401.55394.18

after stimulus onset (i.e., P50, N80) originate in primary sensory cortex and are related to sensory and attentional processing of somatosensory information, whereas SEP components at later latencies are linked to complex cognitive processes such as, for instance, shifting attention to deviant stimuli in an oddball task (i.e., P200). Based on previous evidence about central hyperexcitability and negative affect in FM, it was expected that the experimental induction of a negative mood state during the processing of nonpainful information would result in more increased pain perception and significant changes of brain activity within FM than patients with MSK pain. Particularly, we were interested in examining early and late SEP components to find out whether there are any group differences in the effects of mood induction on the early attentional and late cognitive processing of tactile information.

PATIENTS AND METHODS

Participants

Patients with a diagnosis of chronic musculoskeletal pain for at least 6 months who had normal hearing, corrected visual acuity, and no history of head trauma or drug abuse were recruited from the pain management unit of a tertiary care hospital and the Medical Unit for Disability Assessment of the Spanish Social Security Agency in Palma (Spain). Forty-three righthanded female patients aged between 40 and 65 years, from an initial sample of 84, agreed to participate in this study. At the time of the examination, 24 patients (19 patients with FM and 5 patients with MSK) were involved in a litigation process for financial compensation resulting from disability. Patients were classified according to the primary diagnosis recorded in their medical chart in two groups: FM ($n = 27$) and MSK pain disorders resulting from identifiable somatic lesions ($n = 16$). The diagnosis of fibromyalgia was further confirmed by an experienced and external rheumatologist. The MSK group was composed by patients with rheumatoid arthritis ($n = 6$) and patients diagnosed with radiculopathy with a herniated disk ($n = 10$). All patients, except in two cases, were taking regular pain medication, including antidepressants and myorelaxants; 48.8% of the patients were taking anxiolytic drugs.

At the time of recruitment, patients were verbally informed about the details of the study and noted that the participation in the study was not linked to their possible litigation process. A specifically designed patient information leaflet was also given, and after agreeing to participate, each patient provided written consent. The study was in accordance with the Declaration of Helsinki (1991) and was approved by the Ethics Committee of the University of Balearic Islands (Spain).

Clinical Pain Assessment

All patients underwent an extensive medical and psychological assessment, including examination of tender points and assessment of clinical pain characteristics through self-report questionnaires. The Spanish versions of the Beck Depression Inventory (BDI) (16), the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (17), the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (MPI) (18), and the McGill Pain Questionnaire (MPQ) (19) were completed.

Somatosensory Stimulation Task and Recording of Brain Activity

Somatosensory-evoked potentials elicited on tactile stimulation were recorded following a so-called oddball paradigm. During this experimental task, two types of stimuli are presented in a random series such that one of them occurs infrequently (oddball or deviant stimuli). In the present experiment, 480 stimuli were applied to the right hand (frequent stimuli) and 80 stimuli were applied to the left hand (deviant stimuli) in a random order. All stimuli were delivered using a pneumatic stimulator consisting of a small membrane attached to the second digit by a plastic clip and fixated with adhesive strips.

Patients received two stimulation blocks; each consisted of 560 stimuli (480 frequent and 80 deviant stimuli) of 100-ms duration with a constant pressure of two bars and a variable interstimulus interval of 550 ms (± 50 ms). None of the patients reported discomfort as a result of the tactile stimulation.

During each stimulation block (duration 8 minutes), patients were viewing a sequence of pictures selected from the International Affective Picture System (IAPS) (20). The IAPS constitutes a standardized and exhaustively investigated set of affective pictures containing more than 600 items. The content of the pictures ranges from explicit sexual material, to human injury and surgical slides, to pleasant pictures of children and wildlife. In the present experiment, patients were viewing 40 pictures with negative valence (unpleasant content) and 40 pictures with positive valence (pleasant content). The order of the two stimulation blocks was counterbalanced between the subjects within each group; for half of the participants (12 patients with FM, 8 patients with MSK), the unpleasant picture sequence was presented followed by the pleasant picture sequence, whereas the other half (15 patients with FM, 8 patients with MSK) viewed the affective pictures in the reverse order. Each picture was presented for 6 seconds and was followed by a 6-second blank screen. One deviant and six frequent tactile stimuli were delivered during each slide presentation, as well as during the blank screen. Patients were instructed to ignore tactile stimulation and to pay attention to the slides trying to imagine experiencing themselves in the situations described by the pictures. Subjects were seated in front of a computer screen in a sound-attenuated room, and instructed to keep eye movements and blinks to a minimum during the experiment.

SEPs were recorded from 32 electrodes placed in accordance with the international 10 to 20 system and with reference electrodes at ear mastoids. Nevertheless, for the purposes of the present experiment, only nine electrodes located over the midline (Fz, Cz, Pz), the left (F3, C3, P3), and the right hemisphere (F4, C4, P4) were analyzed. An electrooculogram channel was obtained by placing one electrode above and one below the left eye. Ground was placed anteriorly to the location of the Fpz electrode. Electrode impedance was measured to be less than 10 k Ω . The signals were amplified by a BrainAmp amplifier at a sampling rate of 1000 Hz with high and low pass filter setting at 0.10 Hz and 70 Hz, respectively. A 50-Hz notch filter was also applied. EEG was segmented in epochs of 700-ms duration (-100 ms to 600 ms relative to stimulus onset). Averaging was performed for frequent and deviant stimuli separately, and only SEPs elicited by tactile stimulation during the presentation of slides were used. All average waves were digitally filtered (30 Hz low pass) and baseline-corrected before statistical measures of component amplitude were computed.

Previous work has shown that nonpainful tactile stimuli evoke a typical SEP with readily identifiable components at several latencies between 20 and 400 ms (14,15,21). According with these studies and based on visual inspection of the mean waveforms, we calculated the maximal amplitudes (baseline-to-peak) of the following peaks from individual waveforms and for each condition: P50 (defined as the maximum positive amplitude in the time window 20–80 ms after stimulus onset at electrodes C3/C4), N80 (maximum negative amplitude in the time window 60–110 ms after stimulus onset at C3/C4), and P200 (maximum positive amplitude in the time window 135–260 ms after stimulus onset at Cz). Additionally, patients were asked to rate their current clinical pain using a 10-cm visual analog scale at three points during the experiment; at the beginning (after stimulation device was tested), after viewing the unpleasant and after viewing the pleasant slides.

Data Analysis

The study followed a randomized factorial mixed design with the within-subjects factors "type of stimulus" (frequent versus deviant), "emotional context" (viewing unpleasant versus pleasant slides), and "electrode locations" (9 electrodes), and the between-subjects factor "group" (patients with FM versus patients with MSK pain). The effects of these factors on SEP amplitudes were separately examined for each component (P50, N80, and P200) with multivariate repeated-measures analyses of variance (ANOVA). In addition, to further test the topographical effects on SEP amplitudes, subsequent multivariate repeated-measures ANOVAs were carried out separately for midline (Fz, Cz, Pz), and lateral electrode locations over the left (F3, C3, P3) and the right hemisphere (F4, C4, P4). Sociodemographic and

ABNORMAL AFFECTIVE MODULATION IN FIBROMYALGIA

TABLE 1. Clinical and Sociodemographic Characteristics of the Two Sample of Patients

	MSK (n = 16)	FM (n = 27)
Age (yrs)		
Mean (SD)	49.19 (8.27)	51.33 (6.77)
Range	37–64	40–63
Marital status, n (%)		
Single	3 (17.6%)	1 (3.7%)
Married	10 (58.8%)	18 (66.7%)
Separated	2 (11.8%)	4 (14.8%)
Widow	1 (5.9%)	4 (14.8%)
Education, n (%)		
<8 yr	2 (11.8%)	4 (14.8%)
8–12 yr	14 (87.5%)	21 (77.8%)
>12 yr	0 (0.0%)	2 (7.4%)
Medication, n (%)		
Antidepressants	11 (78.6%)	19 (70.4%)
Analgesics/muscular relaxants/NSAIDs	10 (66.7%)	20 (74.1%)
Anxiolytics	8 (50.0%)	13 (48.1%)
Duration of pain (yrs)		
Mean (SD)*	3.88 (3.41)	9.63 (9.38)
Range	0.83–13.00	1.00–40.00
Pain intensity (10-cm VAS)		
Mean (SD)	5.14 (1.18)	4.66 (1.69)
Range	3.60–8.00	1.60–7.50
State-Trait Anxiety Inventory (raw score)		
Mean (SD)	30.53 (15.34)	25.76 (9.61)
Range	5–57	9–48
Beck Depression Inventory (raw score)		
Mean (SD)	18.13 (8.88)	23.88 (9.08)
Range	7–40	8–47
McGill Pain Questionnaire (no. of adjectives)		
Sensory	8.75 (2.14)	9.81 (1.36)
Affective	1.87 (0.72)	2.18 (0.73)
Evaluative	1.00 (0.00)	0.96 (0.19)
Miscellaneous	2.46 (0.74)	2.41 (0.84)
West Haven–Yale Multidimensional Pain Inventory (0–6)		
Social support	4.00 (2.10)	3.75 (1.52)
Affective distress	3.75 (1.11)	4.04 (1.11)
Interference 1	3.01 (1.76)	3.52 (1.60)
Interference 2	5.34 (0.64)	5.20 (0.76)
Pain intensity	4.52 (0.97)	4.56 (0.96)
Life control	3.03 (1.73)	3.53 (1.31)
Distracting responses	3.59 (1.50)	3.71 (1.53)
Solicitous responses	2.68 (1.87)	2.29 (1.50)
Punishing responses	1.04 (1.51)	1.15 (1.62)
Household chores	2.69 (1.80)	3.44 (1.25)
Activities away from home	2.17 (1.15)	1.64 (1.04)
Outdoor work	0.83 (1.52)	0.92 (1.72)
Social activities	2.06 (1.24)	1.45 (1.20)

* p < .05.

MSK = musculoskeletal pain; FM = fibromyalgia; SD = standard deviation; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; VAS = visual analog scale.

questionnaire data were analyzed with two-sample *t* tests to examine differences between the two groups (patients with FM versus patients with MSK pain) on these variables. For pain ratings, an ANOVA for repeated measures was performed with the factors “emotional context” (baseline, viewing unpleasant versus pleasant slides), “presentation order” (pleasant first versus unpleasant first), and “group” (patients with FM versus patients with MSK pain). Only statistically significant results were reported.

RESULTS

Comparison of Sociodemographic and Pain Characteristics

Descriptive statistics of the self-report measures are shown in Table 1. Pairwise comparisons between patients with FM and patients with MSK pain revealed that both groups were comparable in all the clinical and sociodemographic variables, with the exception of pain duration in years ($t[41] = 3.11, p < .01$). Nevertheless, both groups did not differ on pain medication or clinical pain ratings.

Subjective Pain Ratings

The ANOVA for the subjective ratings of current clinical pain yielded a significant main effect of “emotional context” ($F [2, 74] = 4.98, p < .05$, Greenhouse-Geisser corrected), reflecting an overall increase in pain ratings after either positive or negative affective slides as compared with baseline ratings. Nevertheless, the primary result of interest was a significant “emotional context” \times “group” interaction ($F [2, 74] = 3.43, p < .05$, Greenhouse-Geisser corrected), showing that patients with FM had higher ratings after viewing the unpleasant slides than after viewing pleasant slides or baseline ($F [2, 48] = 6.68, p < .01$, Greenhouse-Geisser corrected) (Figure 1). By contrast, no significant differences on current pain ratings were found in patients with MSK pain. In fact, only 4 of 16 patients with MSK pain reported increased subjective pain ratings after viewing unpleasant in comparison to pleasant slides. No significant effects were found resulting from the factor “presentation order” or its interaction with other factors, suggesting that the observed emotional modulation of pain ratings in FM was not influenced by the order of slides (unpleasant first versus pleasant first).

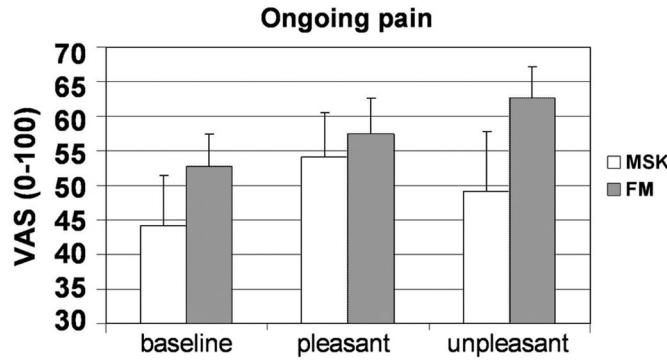


Figure 1. Subjective ratings of ongoing pain for patients with musculoskeletal (MSK) and fibromyalgia (FM) at the beginning of the experiment and after viewing the pleasant and the unpleasant slides.

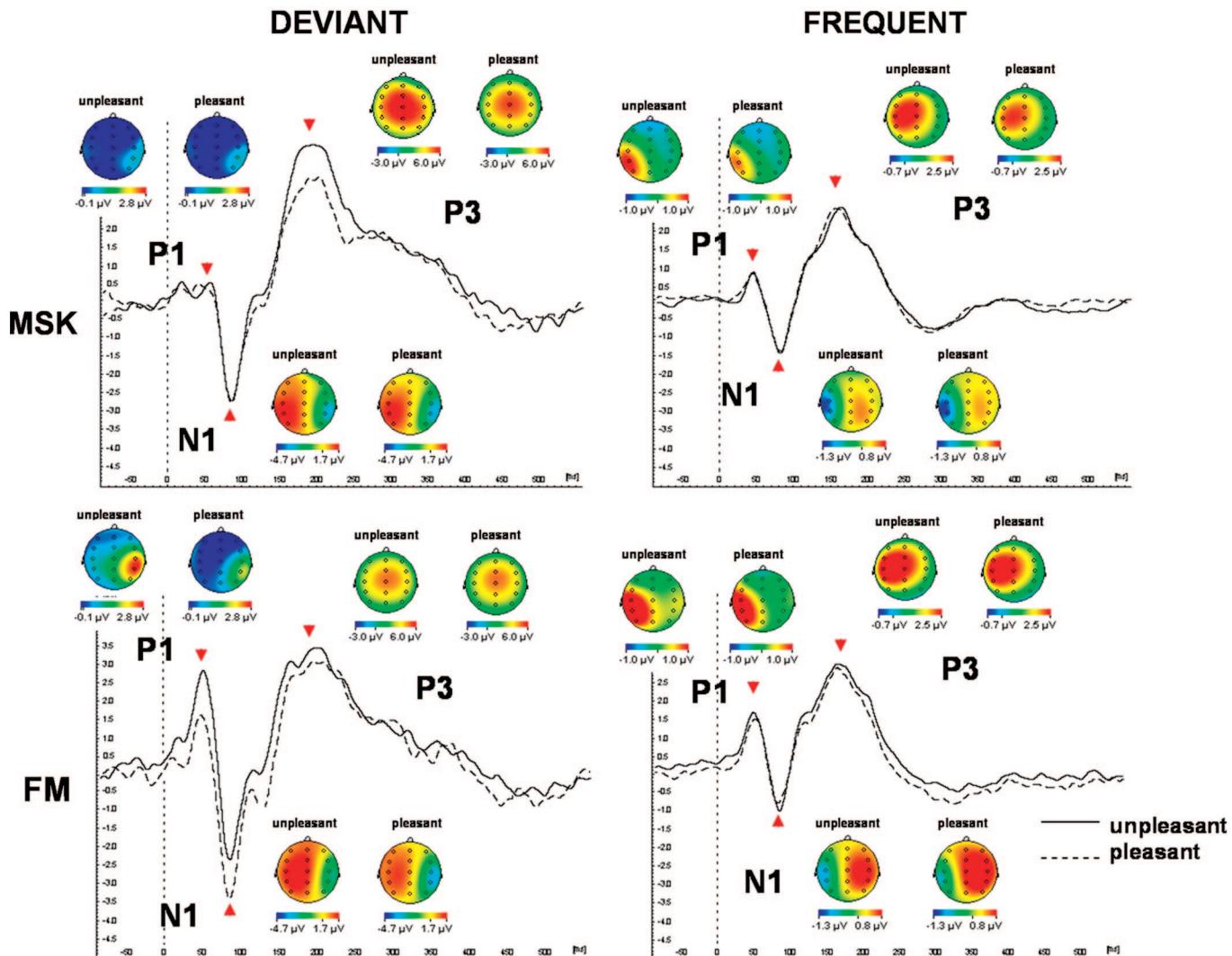


Figure 2. Scalp distribution of somatosensory-evoked potentials (SEPs) elicited by nonpainful tactile stimulation at the second digit of the left (deviant stimuli) or the right hand (frequent stimuli) when patients were viewing either unpleasant or pleasant slides. Waveforms correspond to the SEPs at electrodes C4 and C3 for deviant and frequent stimuli, respectively. Maps represent the scalp distribution at each peak (P50, N80, P200). Time is in milliseconds. MSK indicates musculoskeletal pain; FM = fibromyalgia.

Somatosensory-Evoked Potentials

Figure 2 displays the averaged SEPs elicited by deviant and frequent tactile stimuli for the two patient groups during the presentation of unpleasant and pleasant slides. The scalp topography of the SEPs shows that within the first 150 ms after stimulus onset, the brain activity was more prominent over centroparietal regions on the hemisphere contralateral to the somatosensory stimulation than over the ipsilateral hemisphere, that is, at the left hemisphere for SEPs elicited by frequent stimuli and at the right hemisphere for those elicited by deviant stimuli.

The multivariate ANOVA on P50 amplitudes (20–80 ms after stimulus onset) revealed significant interaction effects of "group" × "electrode location" ($F[8, 34] = 2.29, p < .05$) and "emotional context" × "electrode location" ($F[8, 34] = 2.67, p < .05$), as well as significant main effects of "emotional context" ($F[1, 41] = 4.26, p < .05$). Basically, these effects indicated that there were significant differences on brain

processing of the tactile stimuli depending on specific electrode locations. Therefore, additional ANOVAs were carried out separately for midline (Fz, Cz, Pz) and lateral electrode locations (F3, C3, P3, F4, C4, P4) for a detailed analysis of brain activity elicited by tactile stimulation. These analyses showed that FM showed more enhanced P50 amplitudes than patients with MSK pain at the lateral electrodes ($F[6, 36] = 3.17, p < .05$), but there were no significant group differences on P50 amplitudes at the midline electrodes ($F[3, 39] = 0.32$, not significant [NS]). Finally, a subsequent ANOVA conducted separately for each patient group at lateral electrodes showed that P50 amplitudes in patients with FM were greater when viewing unpleasant slides (mean = 1.04 µV, standard error [SE] = 0.16) than when viewing pleasant slides (mean = 0.65 µV, SE = 0.14) ($F[6, 21] = 3.83, p < .05$), but no differences resulting from "emotional context" were found for patients with MSK pain (unpleasant slides: mean = 0.63 µV, SE =

ABNORMAL AFFECTIVE MODULATION IN FIBROMYALGIA

0.17; pleasant slides: mean = 0.44 μ V, SE = 0.12) ($F[6, 10] = 0.75$, NS).

The multivariate ANOVA on N80 amplitudes (60–110 ms after stimulus onset) yielded significant effects of “emotional context” \times “type of stimulus” \times “group” ($F[1, 41] = 4.63$, $p < .05$), and “emotional context” \times “type of stimulus” ($F[1, 41] = 4.66$, $p < .05$). Subsequent ANOVAs carried out separately for each group showed that deviant stimuli elicited more enhanced N80 amplitudes during pleasant slides (mean = -0.78μ V, SE = 0.39) as compared with unpleasant slides (mean = 0.15μ V, SE = 0.26) in patients with FM ($F[1, 26] = 11.97$, $p < .01$); but no differences were found in patients with MSK pain (unpleasant slides: mean = -0.63μ V, SE = 0.59; pleasant slides: mean = -0.47μ V, SE = 0.54) ($F[1, 15] = 0.15$, NS). By contrast, no differences resulting from “emotional context” were found on N80 amplitudes elicited by frequent stimuli, neither in the patients with FM ($F[1, 26] = 0.37$, NS) nor the patients with MSK pain ($F[1, 15] = 0.64$, NS).

The multivariate ANOVA on P200 amplitudes (135–260 ms after stimulus onset) yielded no significant effects involving the factors “emotional context” or “group.”

DISCUSSION

In the present study, we investigated the affective modulation of somatosensory brain processing among patients with FM and patients with chronic MSK pain resulting from identifiable somatic lesions by using a laboratory-based mood induction task and the recording of SEPs elicited by nonpainful tactile stimulation. Patients were instructed to empathize with the mood state induced by pleasant and unpleasant slides, whereas frequent and infrequent target stimuli were simultaneously delivered in a randomized order to the hands. Based on previous studies, it was assumed that patients with FM would be more vulnerable to the influence of negative affect than other patients with chronic MSK pain with somatic lesions (7). Therefore, it was hypothesized that the experimental mood induction would elicit differential effects on brain correlates of somatosensory information processing and subjective pain ratings of patients with FM and patients with MSK pain.

Although we found an overall increase in pain ratings after either positive or negative affective slides, behavioral data provided evidence that current pain was differentially modulated by the emotional context in the two patient groups. Considering that the selected affective slides were clearly different on valence and quite similar on arousal ratings, the fact that current pain significantly increased in FM after viewing the unpleasant slides may suggest an abnormal vulnerability of these patients to the negative emotional context in which pain occurs. By contrast, we observed no influence of the negative emotional context on subjective pain ratings of patients with MSK pain. Thus, the main effect of emotional context on pain ratings remains puzzling and might suggest that the arousal level elicited by the affective slides could also play a relevant role by modulating pain experience. In any

case, these results appear to be in line with extensive literature indicating that emotion and pain are strongly associated (22). Our findings are also in agreement with previous work suggesting that pain-related negative affect might contribute to clinical pain, particularly in FM (7,9), and that pain catastrophic thoughts might play an important role in increased pain perception of these patients (8).

Together with the lack of significant effects resulting from the presentation order of the slides and the comparable initial pain ratings of both groups, these results provide further support for the notion of an abnormal processing of body information associated with negative mood states in patients with FM. Recently, Philipps et al. (13) using nonpainful esophageal stimulation and the presentation of fearful versus neutral faces demonstrated a similar effect on a measure of perceived discomfort in healthy volunteers. The authors found that the intensity of the negative emotional context could modulate subjective responses and, more interestingly, modify the neural activity to esophageal stimulation within cerebral regions involved in the processing of visceral sensations.

The present study also demonstrated differential effects of experimental mood induction on brain correlates of somatosensory information processing in patients with FM and MSK pain. Specifically, it was observed that patients with FM displayed a significant enhancement of somatosensory P50, as well as a reduction of N80 amplitudes, when viewing unpleasant slides in comparison to viewing pleasant slides, whereas no differential effect was observed in patients with MSK pain at these latencies. In addition, nonpainful tactile stimulation elicited enhanced P50 amplitudes in patients with FM in comparison to patients with MSK. Earlier P50 and N80 brain responses analyzed in this experiment had a latency of 20 to 110 ms after stimulus onset, representing the primary evoked cortical response to somatic stimulation (23). Scalp topography also showed that the spatial distribution of both SEP components yielded its maximum over the contralateral hemisphere to stimulated body side within the primary somatosensory cortex (S1). These findings suggest the existence of a highly selective perceptual mechanism in FM, involved in the sensory processing of nonpainful tactile information in the central nervous system, which might be influenced by the affective characteristics of the stimulation context. This seems to be in agreement with some evidence showing that early brain activity can be modulated by psychological factors. Thus, for instance, it has been found that some laboratory stressors such as a cold-pressor test or a mental arithmetic task may attenuate the auditory P50 response (24,25). Recently, it has been also reported the existence of a visual-to-auditory crossmodal sensory gating phenomenon at very early processing stages during speech processing (26), as well as a negative correlation between social anhedonia and somatosensory P50 amplitude in a S1–S2 paradigm among patients with schizophrenia (27). Therefore, although it remains unclear what mechanisms may account for the P50 enhancement observed in FM during the unpleasant pictures, our data suggest that

affective visual stimuli could differentially modulate the early processing of somatosensory information in these patients.

The present findings are also consistent with previous evidence, supporting the hypothesis of an abnormal activation of pain-related brain regions in FM (2,28–32). For instance, some fMRI studies have shown that patients with FM, in comparison to healthy control subjects, reported more subjective pain and displayed more enhanced activation of pain-related brain regions (including somatosensory cortices, insular cortex, anterior and posterior cingulate) at similar levels of pressure (2,28,29). Plasticity in both the somatosensory and the motor system has been also observed in neuropathic and musculoskeletal pain such as phantom limb pain (33–35), low back pain (36), or complex regional pain syndrome (37). In these studies, a significant positive relationship was found between pain intensity and the amount of cortical reorganization of the somatosensory cortex, reflecting a process of central hyperexcitability that might be responsible for the maintenance of chronic pain in these patients. Similarly, in the present study, we found an abnormal brain processing of bodily information under an aversive context followed by an enhanced perception of clinical pain in FM. Recently, we have also provided a further demonstration that social support may reduce subjective pain ratings and early magnetic brain responses to nonpainful stimulation over the somatosensory cortex in FM (38). Thus, it is tempting to assume that the P50 might be reflecting some kind of plastic changes in brain functioning related to pain perception and the processing of nonpainful information in FM.

Basically, our results point to a disturbed cognitive processing of somatosensory nonpainful information in FM and provide further support for the notion that FM is characterized by an abnormal brain processing of nociceptive, as well as nonnociceptive information (39). Nevertheless, it remains unclear whether these abnormal mechanisms in the processing of somatosensory information within FM could also help to explain the enhanced pain sensitivity and the clinical pain reported by these patients. In this sense, some authors have proposed that attentional factors could also mediate the influence of emotions on pain in humans (40,41). Although our data do not provide direct support for an attentional bias on FM pain, it seems that emotional factors might alter brain processing of nonpainful body information in FM. Other possible shortcoming of the present study was the lack of a healthy control group to compare the effects of the mood induction on brain activity. Nevertheless, healthy control subjects are difficult to compare with clinical groups because they cannot be matched according to illness-related factors, particularly pain history, medication and treatment, social and personal restrictions, and many other factors. To clarify all these issues, further research should investigate whether brain correlates of pain processing can be also modulated by emotional factors in FM, as well as in other chronic pain diseases and healthy subjects.

Summarizing, our data reveal a significant influence of emotional context on pain processing among patients with FM and patients with MSK pain. It also indicates that affective

mood states can modulate central nervous excitability thresholds without conscious cognitive processing in chronic pain states. These findings point toward the importance of considering a biopsychosocial model, integrating affective, cognitive, and social factors, to understand the brain mechanisms involved in the origin and maintenance of chronic pain.

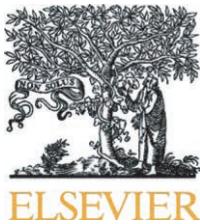
The authors thank three anonymous reviewers and Dr. J. Richard Jennings for their helpful comments on a previous version of the manuscript.

REFERENCES

- Wolfe FW, Smythe HA, Yunas MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Ables M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamdy D, Lessard J, Lichtbronn AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–72.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333–43.
- Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 100:165–8.
- Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral event related potentials following painful CO₂ laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 1994;58:185–93.
- Granot M, Buskila D, Granovsky Y, Sprecher E, Neumann L, Yarnitsky D. Simultaneous recording of late and ultra-late pain evoked potentials in fibromyalgia. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1881–7.
- Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48:1420–9.
- Davis MC, Zautra AJ, Reich JW. Vulnerability to stress among women in chronic pain from fibromyalgia and osteoarthritis. *Ann Behav Med* 2001;23:215–26.
- Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Crofford LJ. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain* 2003;102:243–50.
- Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Cannon RC, Mauderli AP, Price DD. Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003;105: 215–22.
- Meagher MW, Arnau RC, Rhudy JL. Pain and emotion: effects of affective picture modulation. *Psychosom Med* 2001;63:79–90.
- Weisenberg M, Raz T, Hener T. The influence of film-induced mood on pain perception. *Pain* 1998;76:365–75.
- Zelman DC, Howland EW, Nichols SN, Cleeland CS. The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain* 1991;46:105–11.
- Phillips ML, Gregory LJ, Cullen S, Coen S, Ng V, Andrew C, Giampietro V, Bullmore E, Zelaya F, Amaro E, Thompson DG, Hobson AR, Williams SC, Brammer M, Aziz Q. The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. *Brain* 2003;126:669–84.
- Eimer M, Forster B. Modulations of early somatosensory ERP components by transient and sustained spatial attention. *Exp Brain Res* 2003; 151:24–31.
- Kida T, Nishihira Y, Wasaka T, Nakata H, Sakamoto M. Passive enhancement of the somatosensory P100 and N140 in an active attention task using deviant alone condition. *Clin Neurophysiol* 2004;115:871–9.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;56:561–71.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. The State-Trait Anxiety Inventory (STAII): Test Manual. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1970.
- Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain* 1985;23:345–56.

ABNORMAL AFFECTIVE MODULATION IN FIBROMYALGIA

19. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277–99.
20. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings. Gainesville: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida; 1997.
21. Zopf R, Giabbiconi CM, Gruber T, Muller MM. Attentional modulation of the human somatosensory evoked potential in a trial-by-trial spatial cueing and sustained spatial attention task measured with high density 128 channels EEG. *Brain Res Cogn Brain Res* 2004;20:491–509.
22. Keefe FJ, Lumley M, Anderson T, Lynch T, Studts JL, Carson KL. Pain and emotion: new research directions. *J Clin Psychol* 2001;57:587–607.
23. Hari R, Reinikainen K, Kaukoranta E, Hamalainen M, Ilmoniemi R, Penttilä A, Salminen J, Teszner D. Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from SI and SII in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;57:254–63.
24. Johnson MR, Adler LE. Transient impairment in P50 auditory sensory gating induced by a cold-pressor test. *Biol Psychiatry* 1993;33:380–7.
25. Yee CM, White PM. Experimental modification of P50 suppression. *Psychophysiology* 2001;38:531–9.
26. Lebib R, Papo D, de Bode S, Baudouin PM. Evidence of a visual-to-auditory cross-modal sensory gating phenomenon as reflected by the human P50 event-related brain potential modulation. *Neurosci Lett* 2003; 341:185–8.
27. Arnfred SM, Chen AC. Exploration of somatosensory P50 gating in schizophrenia spectrum patients: reduced P50 amplitude correlates to social anhedonia. *Psychiatry Res* 2004;125:147–60.
28. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:364–78.
29. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004;50:613–23.
30. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004;127:835–43.
31. Chang L, Berman S, Mayer EA, Suyenobu B, Derbyshire S, Naliboff B, Vogt B, Fitzgerald L, Mandelkern MA. Brain responses to visceral and somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1354–61.
32. Wik G, Fischer H, Bragee B, Kristiansson M, Fredriksson M. Retrosplenial cortical activation in the fibromyalgia syndrome. *Neuroreport* 2003;14: 619–21.
33. Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Topfner S, Lutzenberger W, Grodd W, Flor H, Birbaumer N. The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *Eur J Neurosci* 1998;10: 1095–102.
34. Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Topfner S, Grodd W, Taub E, Flor H. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 1997;17:5503–8.
35. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995;375:482–4.
36. Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 1997;224:5–8.
37. Plegge B, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Janssen F, Ragert P, Dinse HR, Volker B, Zenz M, Maier C. Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Exp Brain Res* 2004;155:115–9.
38. Montoya P, Larbig W, Braun C, Preissl H, Birbaumer N. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:4035–44.
39. Montoya P, Pauli P, Batra A, Wiedemann G. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 2005; 9:293–303.
40. Dehghani M, Sharpe L, Nicholas MK. Selective attention to pain-related information in chronic musculoskeletal pain patients. *Pain* 2003;105: 37–46.
41. Keogh E, Ellery D, Hunt C, Hannent I. Selective attentional bias for pain-related stimuli amongst pain fearful individuals. *Pain* 2001;91: 91–100.

available at www.sciencedirect.comwww.elsevier.com/locate/brainres

**BRAIN
RESEARCH**

Research Report

Affective modulation of somatosensory-evoked potentials elicited by tactile stimulation

Pedro Montoya*, Carolina Sitges

Department of Psychology, and Research Institute of Health Sciences (IUNICS), University of the Balearic Islands,
Carretera de Valldemossa km 7.5, 07122 Palma, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 7 November 2005

Available online 20 December 2005

Theme:

Neural basis of behavior

Topic:

Motivation and emotion

Keywords:

Somatosensory-evoked potentials

Emotions

Oddball task

Affective pictures

ABSTRACT

The present investigation was aimed to evaluate the influence of emotional valence on brain correlates of non-painful somatosensory processing. For this purpose, we examined changes on the somatosensory-evoked potentials (SEP) elicited by frequent and deviant tactile stimuli (probability 14%) when subjects were viewing affective pictures. Twenty healthy volunteers aged between 19 and 47 years old participated in the study. The P50, N80, and P200 components of the SEP, as well as the P200 component of the visual-evoked potentials (VEP) elicited by the affective pictures were analyzed. Overall, a significant P50 amplitude reduction was observed when subjects were viewing unpleasant pictures, in comparison to pleasant pictures. Furthermore, larger SEP amplitudes were obtained in response to the deviant than to the frequent stimuli. In addition, unpleasant pictures elicited larger P200 amplitudes of the VEP than pleasant. Data suggest that affective stimuli may modulate the early processing of somatosensory information in the brain, probably reflecting the existence of an adaptive perceptual/attentional mechanism to motivationally relevant stimuli.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

It is well-known that emotions may influence our sensory experience. Thus, for instance, it has been observed that negative mood states, such as depression or anxiety, can enhance pain severity (Keefe et al., 2001; McWilliams et al., 2003), or that emotional traumatic events may lead to recurrent and vivid recollections of sensory experiences (Hendler et al., 2003; Newport and Nemerooff, 2000). Recent research has also provided increasing experimental evidence suggesting an interaction among emotion and sensory processing. One of the most consistent finding has been that sensory reflexes, such as the acoustic startle eyeblink reflex, can be modulated by the emotional context in which they

occur (Bradley and Lang, 2000). Using affective slides depicting scenes of varying emotional valence, several laboratories have demonstrated that the startle response is enhanced during unpleasant compared to neutral and pleasant pictures (Bradley and Lang, 2000; Ehrlichman et al., 1995). Recently, we have even shown that social support given by significant others may reduce subjective pain perception and modulate brain responses to innocuous tactile stimuli in fibromyalgia patients (Montoya et al., 2004).

Electrophysiological studies have also revealed that affective stimuli can modulate the late components of the event-related potentials (ERPs). Specifically, enhanced P200 amplitudes and a sustained later positivity have been observed in response to emotionally salient (i.e., pleasant or unpleasant)

* Corresponding author. Fax +34 971 172309.

E-mail address: pedro.montoya@uib.es (P. Montoya).

compared to neutral stimuli (Carretié et al., 2001, 2003; Cuthbert et al., 2000; Montoya et al., 1996). The study of brain mechanisms governing affective modulation of sensory processing in humans has also attracted some attention. Recent brain research has shown that the visual cortex might be differentially activated as a function of valence using affective stimulus presentation (Lang et al., 1998; Reiman et al., 1997; Taylor et al., 2000). Thus, significant increases in regional blood flow of the visual cortex have been found when participants viewed unpleasant films in comparison to neutral films (Reiman et al., 1997) or when they imagined traumatic compared to neutral non-affective experiences (Rauch et al., 1996). Lang et al. (1998) and Sabatinelli et al. (2004) have shown similar changes in the occipital gyri, the right fusiform gyrus, and the right inferior and superior parietal lobules, when subjects were processing affective pictures. Moreover, a recent study found that a negative emotional context compared with a neutral one can influence the activity upon ventral and dorsal anterior cingulate gyrus, as well as the insular responses to non-painful esophageal stimulation (Phillips et al., 2003). These data further suggest that emotional inputs might undergo more elaborated processing than non-affective stimuli at a very early stage in cortical afferent analysis.

In the present experiment, we investigated the effects of emotion on brain processing of somatosensory information. For this purpose, somatosensory-evoked potentials (SEPs) elicited by innocuous tactile stimulation were recorded when healthy subjects were viewing a sample of emotionally arousing pictures from the International Affective Picture System (IAPS) (Lang et al., 1999). Subjects were asked to empathize with the mood state elicited by the pictures. According with the motivational priming hypothesis (Lang et al., 1998), it was predicted that the brain processing of tactile information would be modulated by the emotional context in which it occurs. Particularly, we expected that the emotional context induced by unpleasant pictures would reduce amplitudes of early SEP components elicited by tactile stimuli in comparison with the emotional context induced by pleasant pictures.

2. Results

2.1. SEP elicited by deviant and frequent tactile stimuli

Within the first 250-ms interval after stimulus onset, somatosensory-evoked potential (SEP) waveforms elicited by both types of stimuli were characterized by a positive peak (P50), followed by a negative (N80) and a second positive peak (P200) (see Fig. 1). The scalp topography of the P50 and N80 components clearly indicated that brain activity elicited by tactile stimuli was more prominent over centroparietal regions of the hemisphere contralateral to stimulation than over the ipsilateral hemisphere.

The somatosensory P50 peak amplitudes (20–80 ms after stimulus onset) were overall larger when viewing pleasant as compared to unpleasant pictures ($F[1,32] = 5.10$, $P < 0.05$), and larger for deviant compared to frequent tactile stimuli ($F[1,32] = 11.40$, $P < 0.01$). Moreover, the emotional context

elicited during the tactile stimulation appeared to affect differentially the P50 amplitude elicited by the deviant and the frequent stimuli. Indeed, a significant 'emotional context' \times 'type of stimulus' interaction effect was found ($F[1,32] = 7.46$, $P < 0.05$), indicating that the P50 enhancement associated with pleasant pictures was elicited by deviant stimuli (multivariate contrast: $F[1,32] = 7.89$, $P < 0.01$), but not by frequent stimuli (multivariate contrast: $F[1,32] = 0.45$, NS).

The somatosensory P50 amplitude showed a centroparietal-dominant scalp distribution contralateral to the stimulation side for the deviant stimuli during pleasant pictures, with maximum amplitudes at electrodes CP4 (2.94 μ V), and C4 (2.49 μ V). Statistical analyses revealed a significant main effect of the factor 'electrode site' ($F[18,576] = 30.66$, $P < 0.001$) and a significant interaction between the factors 'type of stimulus' and 'electrode site' ($F[18,576] = 23.61$, $P < 0.001$) on P50 peak amplitudes. To further analyze topographical effects, univariate ANOVAs were computed to test the effects of 'emotional context' and 'type of stimulus' on P50 amplitudes at each electrode location. Significant effects of the factor 'emotional context' were found at F4, C4, CP3, and P3, indicating that tactile stimuli elicited enhanced P50 amplitudes during viewing pleasant pictures. Significant effects of the factor 'type of stimulus' were also found at electrodes Cz, Pz, CPz, C3, CP3, C4, P4, CP4, T4, T6, and O2, revealing that deviant stimuli elicited greater P50 amplitudes than frequent stimuli. In addition, significant interaction effects between the factors 'emotional context' and 'type of stimulus' were found at Pz, CPz, P3, CP3, O1, F4, C4, P4, T6, O2, showing again that differences due to emotional context were present on P50 amplitudes elicited by deviant, but not by frequent stimuli (see Fig. 2).

A similar analysis of variance was carried out on P50 amplitudes elicited by tactile deviant and frequent stimuli during the inter-stimulus interval (blank screen). Significant main effects of the factors 'type of stimulus' ($F[1,32] = 9.28$, $P < 0.01$), 'electrode site' ($F[18,576] = 18.59$, $P < 0.001$), as well as a interaction effect between the factors 'type of stimulus' and 'electrode site' ($F[18,576] = 25.93$, $P < 0.001$) were found. The P50 amplitudes were larger to the deviant compared with the frequent stimuli at electrodes Cz, C4, Pz, P4, CPz, CP4, T4, T6, and O2. Again, the P50 amplitude showed a centroparietal-dominant scalp distribution contralateral to the stimulation side for the deviant stimuli, with maximum amplitudes at electrodes CP4 (2.75 μ V, during pleasant pictures, and 2.59 μ V, during unpleasant pictures). However, in this case, no significant effect of the emotional context was found on somatosensory P50 amplitudes during the inter-stimulus interval, thus, confirming that the observed affective modulation of this SEP component was specifically linked to the view of affective pictures.

The somatosensory N80 peak amplitude (60–110 ms after stimulus onset) showed a centrottemporal-dominant scalp distribution contralateral to the stimulation side, with maximum amplitudes at electrode C4 (-2.16 μ V and -2.13 μ V, for deviant stimuli during pleasant and unpleasant pictures, respectively). The statistical analyses of the N80 amplitudes revealed a significant effect of the factor 'electrode site' ($F[18,576] = 9.50$, $P < 0.001$) and a significant interaction between

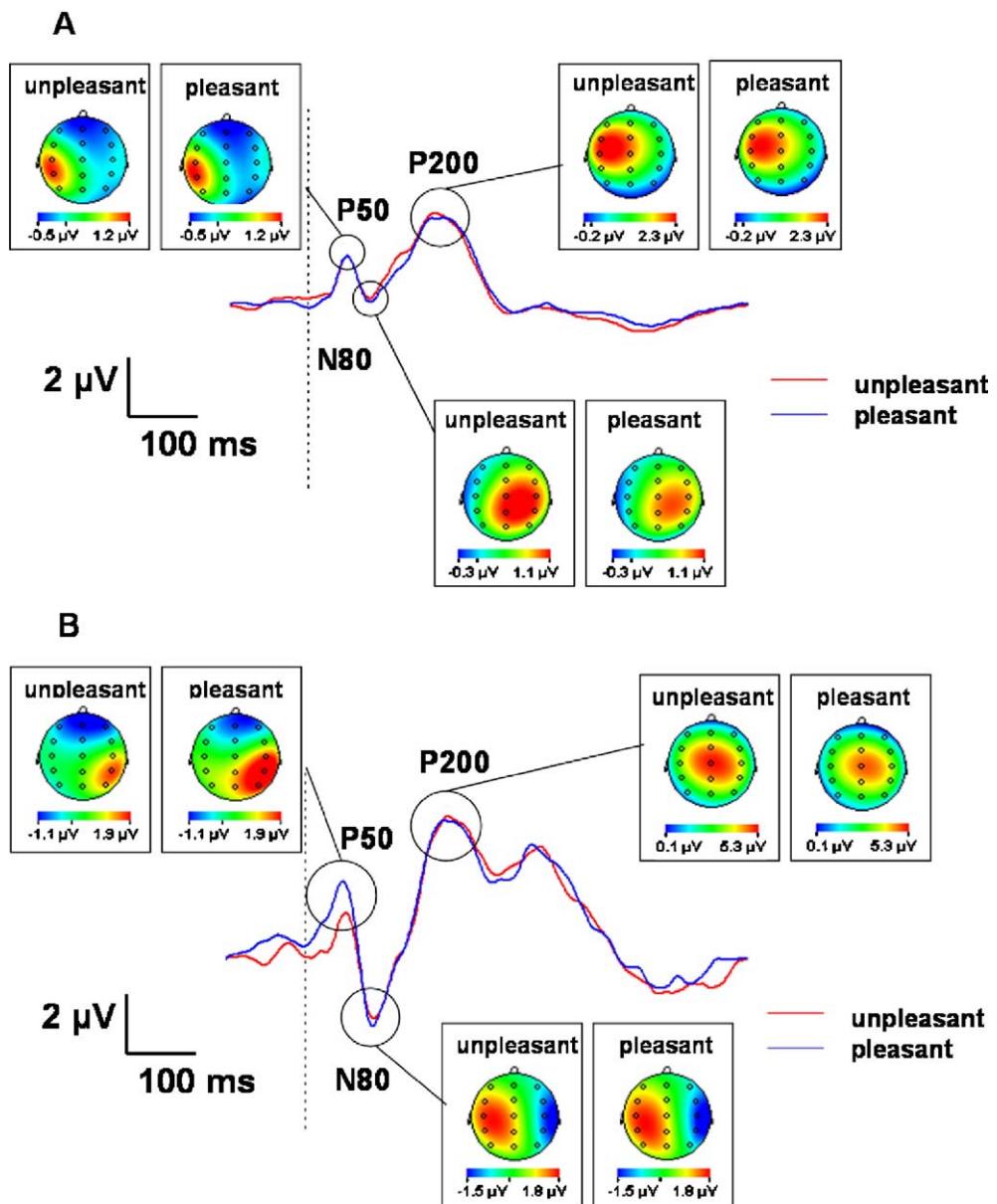


Fig. 1 – Somatosensory-evoked potentials (SEP) at electrode C3 for frequent (A) and at C4 for deviant stimuli (B), when participants were viewing pleasant and unpleasant pictures. Scalp maps represent the electrical distribution of the P50, N80, and P200 components for tactile stimuli during the mood-inducing conditions.

the factors 'type of stimulus' and 'electrode site' ($F[18,576] = 13.79, P < 0.001$). To further analyze the topographical effects, univariate ANOVAs were computed to test the effects of 'type of stimulus' at each electrode location. The N80 amplitudes were significantly larger for deviant than for frequent stimuli at electrodes C3, C4, P3, P4, CP3, CP4, T4, and T6. No significant effects involving the factor 'emotional context' were found.

The somatosensory P200 peak amplitude (135–260 ms after stimulus onset) showed a centroparietal-dominant scalp distribution with maximum amplitudes at electrode Cz (7.54 μV and 7.29 μV, for deviant stimuli during unpleasant and pleasant pictures, respectively). The statistical analyses of the P200 amplitudes revealed significant effects of the factors 'type of stimulus' ($F[1,32] = 48.00, P < 0.001$) and

'electrode site' ($F[18,576] = 55.93, P < 0.001$), as well as a significant interaction between the factors 'type of stimulus' and 'electrode site' ($F[18,576] = 25.16, P < 0.001$). Univariate ANOVAs confirmed that P200 amplitudes were larger for the deviant compared with the frequent stimuli at all electrodes. No significant effects involving the factor 'emotional context' were found.

2.2. VEP elicited by pleasant and unpleasant pictures

The scalp topography of the visual P200 peak amplitude (135–260 ms after stimulus onset) indicated that brain activity elicited by unpleasant stimuli was larger than the activity elicited by pleasant stimuli ($F[1,32] = 4.36, P < 0.05$) (Fig. 3). In addition, univariate ANOVAs revealed that these differences

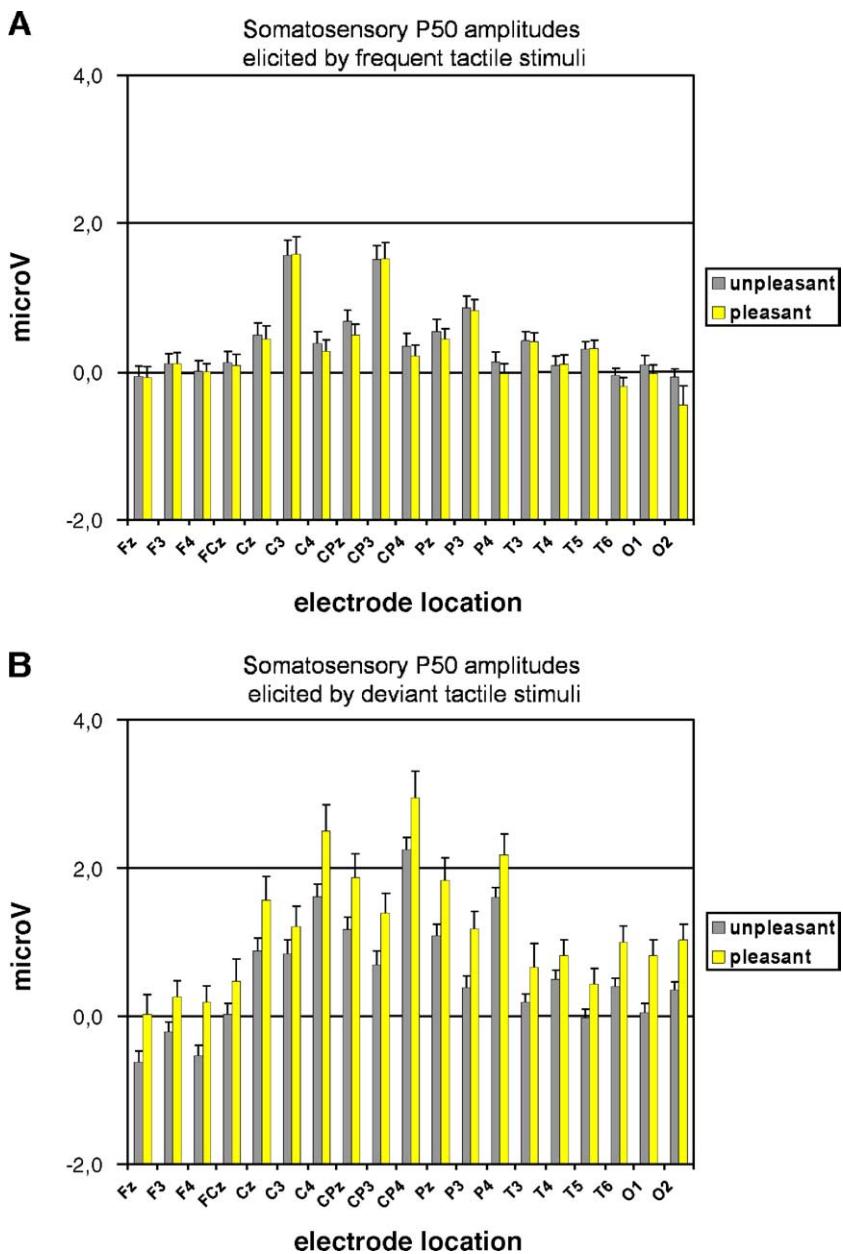


Fig. 2 – Mean amplitudes and standard errors of the somatosensory P50 component elicited by frequent (A) and deviant (B) tactile stimuli under the two mood-inducing conditions.

on P200 amplitudes of the VEP were located at electrodes P3, CP3, T5, T6, and O2 (see Fig. 4).

3. Discussion

Somatosensory-evoked potentials (SEP) to tactile stimulation were examined in an oddball paradigm in which frequent and rarely interspersed deviant stimuli were applied to the index finger of the two hands, and simultaneously, attention was directed away from stimuli instructing subjects to view affective pictures. Larger P50, N80, and P200 amplitudes of the SEPs were overall observed in response to deviant in comparison to frequent tactile stimuli. Nevertheless, reduced P50 amplitudes were found when deviant stimuli were

embedded within an unpleasant context in comparison with P50 elicited by deviant stimuli during a pleasant context. The topographical analyses also revealed that the P50 and N80 components elicited to the deviant stimuli showed a centro-parietal-dominant scalp distribution, with maxima amplitudes in the hemisphere contralateral to the stimulation side. In addition, P200 amplitudes of the visual-evoked potentials (VEP) elicited by unpleasant pictures were larger than those elicited by pleasant pictures.

The first somatosensory brain response peaked around 50 ms after stimulus onset and was stronger over the contralateral hemisphere to stimulation side. According with previous electrophysiological recordings, it is likely that this brain response was generated in the primary somatosensory cortex (Hari et al., 1990). Other studies have also shown an

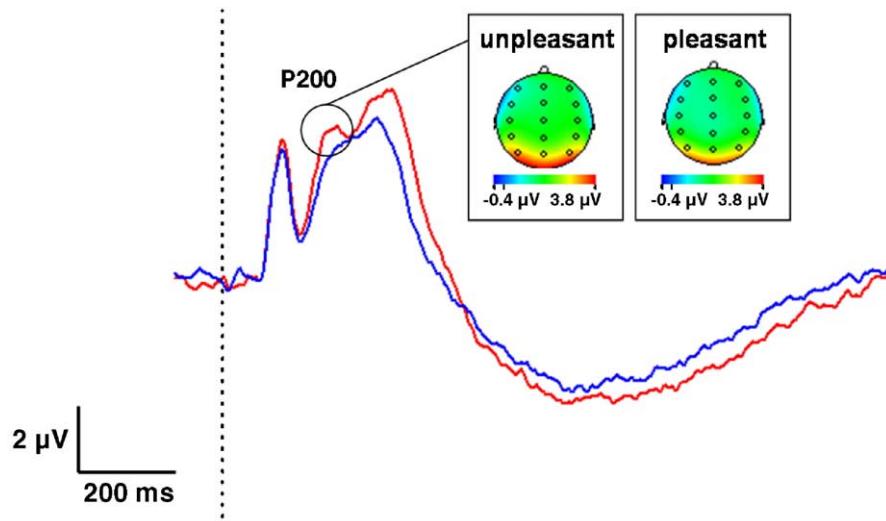
Electrode O2

Fig. 3 – Visual-evoked potentials (VEP) at electrode O2 and scalp distribution elicited by pleasant and unpleasant pictures. Scalp maps represent the electrical distribution of the P200 component elicited by the affective pictures.

enhancement of the somatosensory P50 amplitude when subjects were instructed to attend to the stimulation site (Zopf et al., 2004). Recently, we have reported an attenuation of P50 amplitudes among fibromyalgia patients associated with the presence of patients' significant others (Montoya et al., 2004). Thus, it may be that the observed P50 reduction during the unpleasant emotional context in the present study might be reflecting an attentional gating mechanism, which allows the brain to 'gate out' incoming irrelevant somatosensory input and to 'gate in' motivationally relevant information. This interpretation seems to be in accordance with previous findings indicating that the P50 reduction elicited by repetitive stimuli in a S1-S2 paradigm constitutes a reliable index of a sensory gating phenomenon (Arnfred and Chen, 2004; Boutros

and Belger, 1999). In this sense, this gating would facilitate the control of information processing by a filtering mechanism, allowing individuals to attend to relevant stimuli and to ignore irrelevant information.

Although the precise relationship between the magnitude of the P50 attenuation and the strength of inhibitory brain circuits has yet to be clarified, there is some evidence pointing towards the modulation of this gating mechanism by psychological factors. Thus, for instance, it has been found that some laboratory stressors, such as a cold-pressor test or a mental arithmetic task, may attenuate the auditory P50 response (Johnson and Adler, 1993; Yee and White, 2001). Recently, it has been also reported the existence of a visual-to-auditory cross-modal sensory gating phenomenon at very early

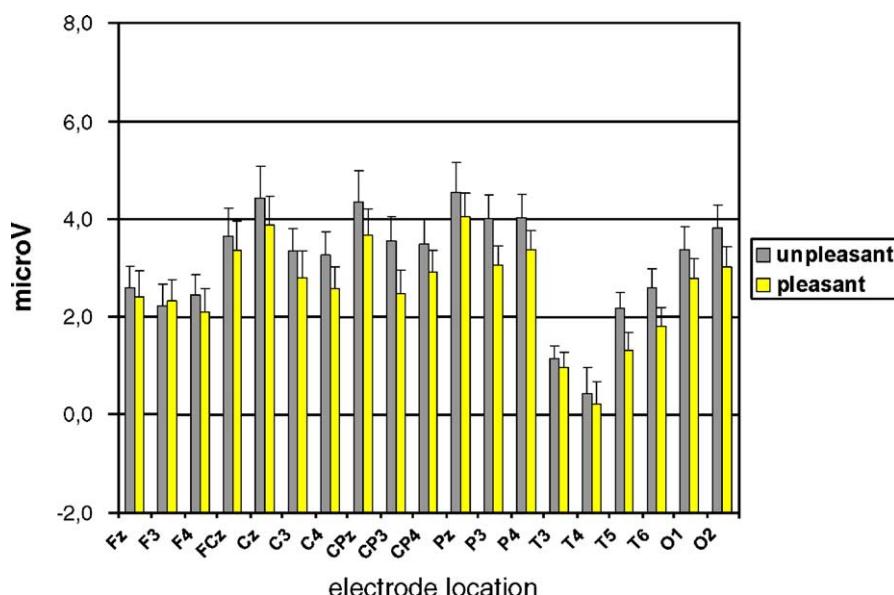


Fig. 4 – Mean amplitudes and standard errors of the visual P200 component elicited by pleasant and unpleasant pictures.

processing stages during speech processing (Lebib et al., 2003), as well as a negative correlation between social anhedonia and somatosensory P50 amplitude in a S1-S2 paradigm among schizophrenic patients (Arnfred and Chen, 2004). Therefore, although it remains unclear what mechanisms may account for the P50 reduction observed during the unpleasant pictures in the present study, our data suggest that affective visual stimuli could differentially modulate the early processing of somatosensory information in healthy subjects.

The interpretation of an affective modulation of somatosensory processing information is also indirectly supported by our finding that unpleasant pictures elicited larger P200 amplitudes of the VEPs than pleasant ones. In the present study, we used two sets of emotional pictures with similar ratings of arousal and from a validated pool of affective pictures (Lang et al., 1999). Therefore, the observed differences on the visual P200 amplitudes between unpleasant and pleasant pictures should be only attributable to the different stimulus valence. These findings are in agreement with previous data, showing that negative emotional pictures elicit higher P200 amplitudes and shorter P200 latencies than positive pictures (Carretié et al., 2001, 2003). Consistent with our previous interpretation, the authors suggested that the visual P200 component might be considered as an attention-related index of stimulus ability to catch subjects' attention. In this sense, the enhancement of the visual P200 amplitude could be reflecting an attentional bias towards negative stimuli during emotional processing. Thus, it seems conceivable that the somatosensory P50 attenuation elicited by the unpleasant pictures observed in this study could be due to the strong orienting and attentional effect raised by the unpleasant pictures. Nevertheless, additional empirical research is necessary to more precisely determine the effects of attention and salience on somatosensory gating. A possible shortcoming of the present experiment is that deviant stimuli were always applied to the left hand (right hemisphere), and that the comparative effect on sensory gating elicited by stimuli at the right hand could not be explored. Further research should also address the question of whether the sensory gating effects are extensive to other body locations and to other sensory modalities.

Although the somatosensory P50, N80, and P200 amplitudes overall increased for the deviant tactile stimuli compared with the frequent stimuli, it is likely that different brain processes accounted for these differences in the processing of somatosensory information. Thus, considering that the deviant and the frequent stimuli were applied to different body locations, it is conceivable that the changes on P50 amplitudes were only reflecting the differential activation of the S1 cortices. With regard to the changes on the somatosensory N80 amplitudes, our data appear to be in agreement with previous studies linking the enhancement of the contralateral N80 component with sustained attention to a body location (Eimer and Forster, 2003; Hotting et al., 2003). In this sense, some authors suggested that the early contralateral negativity during sustained attention could be interpreted as reflection of a spatially selective mechanism, which could be related with the sensory gating of activity in S1 cortex (Eimer and Forster, 2003). Finally, the present study also revealed a significant enhancement of somatosensory P200 amplitudes

in response to deviant stimuli as compared with frequent stimuli. Based on the onset latency and scalp distribution of this component, similar to the P300 component, changes elicited by tactile deviant stimuli could be interpreted as reflecting a more complex cognitive functioning associated with memory or stimulus evaluation (Polich and Herbst, 2000).

In summary, the present study demonstrated that early somatosensory information processing can be modulated by emotional influences. In particular, it has been observed that an unpleasant context elicited a significant attenuation of a sensory-specific somatosensory ERP component within the first 50 ms after stimulus onset. This modulation of somatosensory processing could be interpreted as reflection of an initial sensory gating mechanism that allows the filtering of motivationally relevant information. While this hypothesis needs to be confirmed by further research, it seems that the dual-task as used in the present study may constitute a powerful tool to explore the interaction between emotion and cognitive processes in clinical populations, such as chronic pain patients and persons with increased vigilance to bodily sensations or anxiety disorders.

4. Experimental procedures

Thirty-three healthy female students with normal or corrected-to-normal vision whose age ranged from 19 to 47 years (mean age = 26.5 years, SD = 7.97) participated in the experiment. All participants gave written informed consent according with the Declaration of Helsinki. The experimental procedure was approved by the local institutional ethics committee.

4.1. Somatosensory stimuli

Non-noxious tactile stimuli were delivered at the 2nd digit of the right (frequent stimulus) and the left hand (deviant stimulus) by means of a pneumatic stimulator, consisting of a small membrane attached to the body surface by a plastic clip and fixated with adhesive strips. Stimuli were applied using an oddball paradigm with probabilities of 0.86 and 0.14 for frequent and deviant stimuli, respectively. Each stimulation block consisted of 560 stimuli of 100 ms duration with an approximate pressure of 2 bars and a variable inter-stimuli interval of 550 ± 50 ms.

4.2. Affective stimuli

During the somatosensory stimulation task, subjects were simultaneously viewing a sequence of pictures selected from the International Affective Picture System (IAPS) (Lang et al., 1999). The IAPS is a set of photographs which contents ranges from explicit sexual material, to human injury and surgical slides, to pleasant pictures of children and wildlife. Two counterbalanced blocks of each forty pictures were presented. In one block, the pictures were always positive (pleasant content), whereas in the other block, the pictures were always negative (unpleasant content). Each individual picture was viewed a total of two times by the participants. Pictures were displayed for 6 s and followed by a 6-s blank screen.

4.3. Experimental tasks

Subjects received the tactile stimulation when they were viewing the affective pictures. The presentation order of the picture sequences was counterbalanced between the subjects: for half of the participants, the aversive pictures were presented followed by

the pleasant pictures; while the other half viewed the affective pictures in the reverse order. The delivery of tactile stimuli was programmed to allow only one deviant stimulus during each 6-s picture presentation and one deviant during the 6-s blank screen. Patients were instructed to ignore tactile stimulation and to pay attention to the slides trying to imagine experiencing themselves in the situations described by the pictures. Subjects were seated in a reclining chair in a sound attenuated room and instructed to keep eye movements and blinks to minimum during the experiment.

4.4. EEG recording and analysis

Electroencephalography (0.1–40 Hz) was recorded from 19 scalp electrodes (Fz, F3, F4, FCz, Cz, C3, C4, CPz, CP3, CP4, Pz, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2) with linked-earlobe reference. Horizontal and vertical electrooculograms (EOG) were recorded bipolarly from the outer canthi of both eyes. Electrode impedance was kept below 10 kΩ. The digitization rate was 1000 Hz.

Somatosensory-evoked potentials (SEP) to frequent (tactile stimuli delivered to the right hand) and deviant stimuli (left hand) were separately averaged relative to a 100-ms prestimulus baseline for both task conditions (viewing unpleasant vs. pleasant pictures). Peak amplitudes were computed for the following SEP components: P50 (20–80 ms after stimulus onset at electrodes C3/C4), N80 (60–110 ms at C3/C4), and P200 (135–260 ms at Cz). To investigate longer latency effects of the emotional context on somatosensory processing, mean amplitudes were also computed between 210 and 460 ms after stimulus onset. In addition, visual-evoked potentials (VEP) elicited by pleasant and unpleasant pictures were also analyzed. The averaging window spanned 1500 ms from 100 ms prior to picture onset. After baseline correction, the P200 peak amplitudes (120–250 ms at Pz) were determined for all electrodes.

SEP amplitudes were statistically analyzed using multivariate analyses of variance for repeated measures with the factors 'emotional context' (unpleasant vs. pleasant slides), 'type of stimuli' (frequent vs. deviant), and 'electrode site' (19 electrodes). Multivariate analyses of variance for the components of the VEPs included the factors 'emotional context' (unpleasant vs. pleasant slides) and 'electrode site' (19 electrodes). Greenhouse-Geisser adjustments to the degrees of freedom were used.

Acknowledgments

Research was supported by the Spanish Ministerio de Ciencia y Tecnología and European Funds (Fondos FEDER) (grants BSO2001-0693 and SEJ2004-01332).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.brainres.2005.11.019.

REFERENCES

- Arnfred, S.M., Chen, A.C., 2004. Exploration of somatosensory P50 gating in schizophrenia spectrum patients: reduced P50 amplitude correlates to social anhedonia. *Psychiatry Res.* 125, 147–160.
- Boutros, N.N., Belger, A., 1999. Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biol. Psychiatry* 45, 917–922.
- Bradley, M.M., Lang, P.J., 2000. Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology* 37, 204–215.
- Carretié, L., Martín-Lloeches, M., Hinojosa, J.A., Mercado, F., 2001. Emotion and attention interaction studied through event-related potentials. *J. Cogn. Neurosci.* 13, 1109–1128.
- Carretié, L., Hinojosa, J.A., Mercado, F., 2003. Cerebral patterns of attentional habituation to emotional visual stimuli. *Psychophysiology* 40, 381–388.
- Cuthbert, B.N., Schupp, H.T., Bradley, M.M., Birbaumer, N., Lang, P.J., 2000. Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biol. Psychol.* 52, 95–111.
- Ehrlichman, H., Brown, S., Zhu, J., Warrenburg, S., 1995. Startle reflex modulation during exposure to pleasant and unpleasant odors. *Psychophysiology* 32, 150–154.
- Eimer, M., Forster, B., 2003. Modulations of early somatosensory ERP components by transient and sustained spatial attention. *Exp. Brain Res.* 151, 24–31.
- Hari, R., Hamalainen, H., Hamalainen, M., Kekoni, J., Sams, M., Tiihonen, J., 1990. Separate finger representations at the human second somatosensory cortex. *Neuroscience* 37, 245–249.
- Hendler, T., Rotshstein, P., Yeshurun, Y., Weizmann, T., Kahn, I., Ben-Bashat, D., Malach, R., Bleich, A., 2003. Sensing the invisible: differential sensitivity of visual cortex and amygdala to traumatic context. *NeuroImage* 19, 587–600.
- Hotting, K., Rosler, F., Roder, B., 2003. Crossmodal and intermodal attention modulate event-related brain potentials to tactile and auditory stimuli. *Exp. Brain Res.* 148, 26–37.
- Johnson, M.R., Adler, L.E., 1993. Transient impairment in P50 auditory sensory gating induced by a cold-pressor test. *Biol. Psychiatry* 33, 380–387.
- Keefe, F.J., Lumley, M., Anderson, T., Lynch, T., Studts, J.L., Carson, K.L., 2001. Pain and emotion: new research directions. *J. Clin. Psychol.* 57, 587–607.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., Fitzsimmons, J.R., Cuthbert, B.N., Scott, J.D., Moulder, B., Nangia, V., 1998. Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology* 35, 199–210.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., 1999. International affective picture system (IAPS): technical manual and affective ratings. NIMH-Center for the Study of Emotion and Attention, University of Florida, Gainesville.
- Lebib, R., Papo, D., de Bode, S., Baudouin, P.M., 2003. Evidence of a visual-to-auditory cross-modal sensory gating phenomenon as reflected by the human P50 event-related brain potential modulation. *Neurosci. Lett.* 341, 185–188.
- McWilliams, L.A., Cox, B.J., Enns, M.W., 2003. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain* 106, 127–133.
- Montoya, P., Larbig, W., Pulvermüller, F., Flor, H., Birbaumer, N., 1996. Cortical correlates of semantic classical conditioning. *Psychophysiology* 33, 644–649.
- Montoya, P., Larbig, W., Braun, C., Preissl, H., Birbaumer, N., 2004. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 50, 4035–4044.
- Newport, D.J., Nemeroff, C.B., 2000. Neurobiology of PTSD. *Curr. Opin. Neurobiol.* 10, 211–218.
- Phillips, M.L., Gregory, L.J., Cullen, S., Coen, S., Ng, V., Andrew, C., Giampietro, V., Bullmore, E., Zelaya, F., Amaro, E., Thompson, D.G., Hobson, A.R., Williams, S.C., Brammer, M., Aziz, Q., Cohen, S., 2003. The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. *Brain* 126, 669–684.
- Polich, J., Herbst, K.L., 2000. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int. J. Psychophysiol.* 38, 3–19.
- Rauch, S.L., Bessel, A., Fisler, R.E., Alpert, N.M., Orr, S.A., Savage,

- C.R., Fischman, A.J., Jenike, M.A., Pitman, R.K., 1996. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 380–387.
- Reiman, E.M., Lane, R.D., Ahern, G.L., Schwartz, G.E., 1997. Neuroanatomical correlates of internally and externally generated human emotion. *Am. J. Psychiatry* 154, 918–925.
- Sabatinelli, D., Flaisch, T., Bradley, M.M., Fitzsimmons, J.R., Lang, P.J., 2004. Affective picture perception: gender differences in visual cortex? *NeuroReport* 15, 1109–1112.
- Taylor, S.F., Liberzon, I., Koeppe, R.A., 2000. The effect of graded aversive stimuli on limbic and visual activation. *Neuropsychologia* 38, 1415–1425.
- Yee, C.M., White, P.M., 2001. Experimental modification of P50 suppression. *Psychophysiology* 38, 531–539.
- Zopf, R., Giabbiconi, C.M., Gruber, T., Muller, M.M., 2004. Attentional modulation of the human somatosensory evoked potential in a trial-by-trial spatial cueing and sustained spatial attention task measured with high density 128 channels EEG. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 20, 491–509.

Reduced Brain Habituation to Somatosensory Stimulation in Patients With Fibromyalgia

Pedro Montoya,¹ Carolina Sitges,¹ Manuel García-Herrera,² Alfonso Rodríguez-Cotes,¹ Raúl Izquierdo,² Magdalena Truyols,³ and Dolores Collado²

Objective. To examine brain activity elicited by repetitive nonpainful stimulation in patients with fibromyalgia (FM) and to determine possible psychophysiological abnormalities in their ability to inhibit irrelevant sensory information.

Methods. Fifteen female patients with a diagnosis of FM (ages 30–64 years) and 15 healthy women (ages 39–61 years) participated in 2 sessions, during which electrical activity elicited in the brain by presentation of either tactile or auditory paired stimuli was recorded using an electroencephalogram. Each trial consisted of 2 identical stimuli (S1 and S2) delivered with a randomized interstimulus interval of 550 msec (± 50 msec), which was separated by a fixed intertrain interval of 12 seconds. Event-related potentials (ERPs) elicited by 40 trials were averaged separately for each sensory modality.

Results. ERP amplitudes elicited by the somatosensory and auditory S2 stimuli were significantly reduced compared with those elicited by S1 stimuli in the healthy controls. Nevertheless, significant amplitude reductions from S1 stimuli to S2 stimuli were observed in FM patients for the auditory, but not the somatosensory, modality.

Supported by the Spanish Ministerio de Ciencia y Tecnología (BSO2001-0693 and SEJ2004-01332) and by funds from the European Union (Fondos FEDER).

¹Pedro Montoya, PhD, Carolina Sitges, MS, Alfonso Rodríguez-Cotes, MS: Research Institute on Health Sciences (IUNICS), University of the Balearic Islands, Palma, Spain; ²Manuel García-Herrera, MD, PhD, Raúl Izquierdo, MD, Dolores Collado, MD: Medical Unit for Disability Assessment (UMEVI), Social Security Agency, Palma, Spain; ³Magdalena Truyols, MS: General Hospital, Palma, Spain.

Address correspondence and reprint requests to Pedro Montoya, PhD, Department of Psychology, Research Institute on Health Sciences (IUNICS), University of the Balearic Islands, Carretera de Valldemossa, km 7.5, 07122 Palma, Spain. E-mail: pedro.montoya@uib.es.

Submitted for publication September 20, 2005; accepted in revised form March 9, 2006.

Conclusion. Our findings suggest that in FM patients, there is abnormal information processing, which may be characterized by a lack of inhibitory control to repetitive nonpainful somatosensory information during stimulus coding and cognitive evaluation.

The syndrome of fibromyalgia (FM) constitutes a chronic musculoskeletal pain disorder characterized by widespread lowered pain threshold, fatigue, muscle stiffness, and emotional distress (1). Recent research has examined the possibility that pain and tenderness in FM might be linked to altered neurobiologic mechanisms that function during the processing of somatosensory information (2–8). In this regard, studies examining sensitivity to experimentally induced pain have consistently demonstrated that FM patients show more enhanced pain sensitivity within minutes after sustained nociceptive stimulation (increased wind-up responses) than do healthy controls (2,3). We have also found that FM patients have lowered pressure–pain thresholds to repeated measurements within a session and over days (4). Moreover, it has been suggested that FM patients might have deficiencies in central inhibitory mechanisms, such as diffuse noxious inhibitory control (5,6) or the endogenous pain inhibitory system (7). Indeed, some studies have found that, unlike in healthy subjects, tonic conditioning nociceptive stimulation does not reduce the perception of noxious or innocuous stimuli in FM patients (6). Taken together, these data seem to support the hypothesis that FM should be considered a pain disorder characterized by enhanced sensitization of the central nervous system, which leads to long-term neuroplastic changes and to abnormal processing of nociceptive information (3,8).

Nevertheless, little is yet known about the brain mechanisms involved in the processing of nonpainful somatosensory information in FM. Previous brain imaging studies have reported an abnormal reduction of

regional cerebral blood flow in thalamic and caudate nuclei of patients with FM during rest (9,10). Recently, 2 studies using functional magnetic resonance imaging revealed that FM patients exhibit enhanced responses to painful and nonpainful stimulation in multiple areas of the brain, such as the somatosensory cortices, insula, putamen, anterior cingulate cortex, and cerebellum, as compared with healthy control subjects (11,12). In addition, brain responses to painful stimulation in FM patients were characterized by reduced thalamic activity relative to that in the healthy controls, which was interpreted as an abnormal inhibitory mechanism induced by persistent excitatory input associated with ongoing pain.

In the present study, we further addressed the question of abnormal brain processing of nonpainful somatosensory information in FM patients by examining event-related potentials (ERPs) from the electroencephalogram (EEG). Early and late ERP components elicited by the repetition of identical stimuli have been frequently used to examine the brain's ability to inhibit sensory information (13–15). In this regard, several psychophysiological studies have consistently shown that ERP amplitudes elicited by the second stimulus in a paired stimulus task are significantly reduced in healthy individuals, reflecting some kind of physiologic habituation to repetitive irrelevant stimuli (13,14). It has been argued that the first stimulus of the pair could activate some inhibitory brain pathways that suppress the response to the second stimulus presented a short time later (e.g., 500 msec). Moreover, it has been observed that patients with some psychiatric diseases (e.g., schizophrenia, bipolar depression, posttraumatic stress disorder, cocaine abuse) and some pain conditions (migraine, premenstrual syndrome) show a reduced habituation of early ERP responses as compared with healthy controls (16–18). Thus, the observed ERP attenuation in healthy individuals may reflect some kind of brain mechanism by which incoming irrelevant information is “gated out,” and this mechanism might be altered under some psychopathologic conditions (16).

We examined the auditory and somatosensory gating mechanism in FM patients and healthy controls. We hypothesized that the two groups would differ in their habituation of brain responses to repetitive sensory stimulation. Based on previous evidence about pain and central hyperexcitability in FM, it was expected that the FM patients might show a reduced brain response to the second stimulus in the somatosensory, but not in the auditory, paired stimulus paradigm.

PATIENTS AND METHODS

Study subjects. Fifteen female patients with a main diagnosis of fibromyalgia (FM) (mean \pm SD age 49.67 \pm 8.24 years) and 15 healthy women (mean \pm SD age 48.0 \pm 5.87 years) participated in the study. Subjects were excluded from the study if they were pregnant, had neurologic disease, or were taking opioids. FM patients were included in the study if they fulfilled the classification criteria of the American College of Rheumatology (1), with a minimum of 11 tender points (of a total of 18 specific tender points), and had pain as their dominant symptom. FM patients underwent an extensive medical assessment by an experienced rheumatologist to confirm that they met the inclusion criteria. Four patients reported comorbid pain diseases: 2 had osteoporosis, 1 had back pain, and 1 had trigeminal neuralgia. All study participants completed the Beck Depression Inventory (19) and the State-Trait Anxiety Inventory (20). FM patients also completed the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (21). Patients were allowed to continue taking their long-term medications including those specifically for FM.

At the time of recruitment, subjects were verbally informed about the details of the study, noting that their participation in the study was not linked to their possible litigation process. A patient information leaflet designed specifically for the study was given to each subject, and after they agreed to participate, each subject provided written consent. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1991 version) and was approved by the Ethics Committee of the University of the Balearic Islands.

Somatosensory and auditory stimulation protocol. The entire experiment consisted of 2 recording runs with a 2-minute break between runs. The order of the runs was counterbalanced between the subjects within each group. Forty trials of either somatosensory or auditory stimulation were presented in each run. A trial consisted of 2 identical stimuli (S1 and S2) delivered with a randomized interstimulus interval of 550 msec (\pm 50 msec), and separated by a fixed intertrain interval of 12 seconds.

Nonpainful somatosensory stimuli were applied using a commercially available pneumatic stimulator (Biomagnetic Technologies, San Diego, CA), which consisted of a small membrane attached to the body surface by a plastic clip and fixated with adhesive strips, as described previously (22). These stimuli were applied with a constant pressure of 2 bars and a duration of 100 msec. Auditory stimuli were 2 tones (1,000 Hz, 92 dB peak-equivalent sound pressure level [SPL], 100 msec in duration), which were delivered binaurally through earphones. Both somatosensory and auditory stimuli were masked by white noise (87 dB SPL). At the end of the experiment, the subjects were asked whether they had experienced any pain or discomfort from the stimulation techniques. None of the subjects reported either pain or discomfort.

Recording of brain activity by EEG. The EEG was recorded from 32 electrodes placed in accordance with the International 10-20 System, and with reference electrodes at the mastoid processes. Only data from 9 electrodes located over the midline (Fz, Cz, and Pz), the left hemisphere (F3, C3, and P3), and the right hemisphere (F4, C4, and P4) were statistically analyzed for the purposes of the present study. An electrooculogram channel was obtained by placing 1 electrode

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of FM patients and healthy controls*

	FM patients (n = 15)	Healthy controls (n = 15)
Age, years		
Mean ± SD	49.7 ± 8.24	48.0 ± 5.87
Range	30–64	39–61
Education level, no. (%)		
<8 years	2 (13.3)	—
8–12 years	10 (66.7)	11 (73.3)
>12 years	3 (20.0)	4 (26.7)
Medication, no. (%)		
Antidepressants	8 (53.3)	—
Analgesics/muscle relaxants/NSAIDs	9 (60.0)	—
Anxiolytics	7 (46.7)	—
Pain intensity, by 10-cm VAS		
Mean ± SD	7.26 ± 1.70	—
Range	4.4–10.0	—
Duration of pain, years		
Mean ± SD	13.51 ± 9.48	—
Range	0.6–30.0	—
Beck Depression Inventory score		
Mean ± SD	26.3 ± 11.83	4.1 ± 2.39
Range	5–42	0–7
State-Trait Anxiety Inventory score		
Mean ± SD	30.1 ± 12.34	10.9 ± 5.36
Range	11–50	2–22
WHYMPI, mean ± SD score (range 0–6)		
Social support	3.80 ± 2.13	—
Affective distress	4.28 ± 1.03	—
Pain interference 1	4.77 ± 1.36	—
Pain interference 2	5.30 ± 0.64	—
Pain intensity	4.90 ± 1.12	—
Life control	3.73 ± 1.51	—
Distracting responses	3.78 ± 2.05	—
Solicitous responses	2.97 ± 1.76	—
Punishing responses	0.87 ± 1.38	—
Household chores	3.71 ± 1.26	—
Activities away from home	2.35 ± 1.51	—
Outdoor work	0.60 ± 0.94	—
Social activities	1.68 ± 1.21	—

* FM = fibromyalgia; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; VAS = visual analog scale; WHYMPI = West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory.

above and 1 electrode below the left eye. Ground was placed anteriorly to the location of the Fpz (midprefrontal) electrode. Electrode impedance was measured to be <5 kΩ. The signals were amplified by a BrainAmp amplifier (Brain Products, Munich, Germany) at a sampling rate of 1,000 Hz, with high-pass and low-pass filter settings at 0.10 Hz and 70 Hz, respectively. A 50-Hz notch filter was also applied. The EEG was segmented in epochs of 600-msec duration (-100 msec to 500 msec relative to the stimulus onset). Averaging was performed separately for S1 and S2 stimuli. All averaged waves were digitally filtered (30-Hz low-pass filter) and baseline-corrected before measures of component amplitude were computed.

Data reduction. Amplitudes of the somatosensory ERPs elicited by the first and the second tactile stimuli were computed in 3 time windows after initiation of the stimulus for each subject and each condition: positive peak amplitude during the period 60–110 msec (P50 component), negative peak amplitude during the period 110–160 msec (N100 com-

ponent), and mean amplitude during the period 160–360 msec (late positive complex [LPC]). Similarly, amplitudes of the auditory ERPs were obtained in the following time windows after stimulus onset: negative peak amplitude during the period 125–175 msec (N100 component), and positive peak amplitude during the period 175–275 msec (P200 component).

Statistical analysis. ERP data were statistically analyzed according to a randomized factorial mixed design, using the between-subjects factor "group" (FM patients versus healthy controls) and the within-subjects factors "stimulus" (S1 versus S2) and "electrode location" (9 electrodes). The effects of these factors on somatosensory and auditory ERP amplitudes were separately examined for each time window using multivariate repeated-measures analysis of variance (ANOVA). In addition, the relationship between sensory gating and psychological variables, such as depression and anxiety, was examined by computing Spearman's correlations across all subjects between the psychometric scores and the

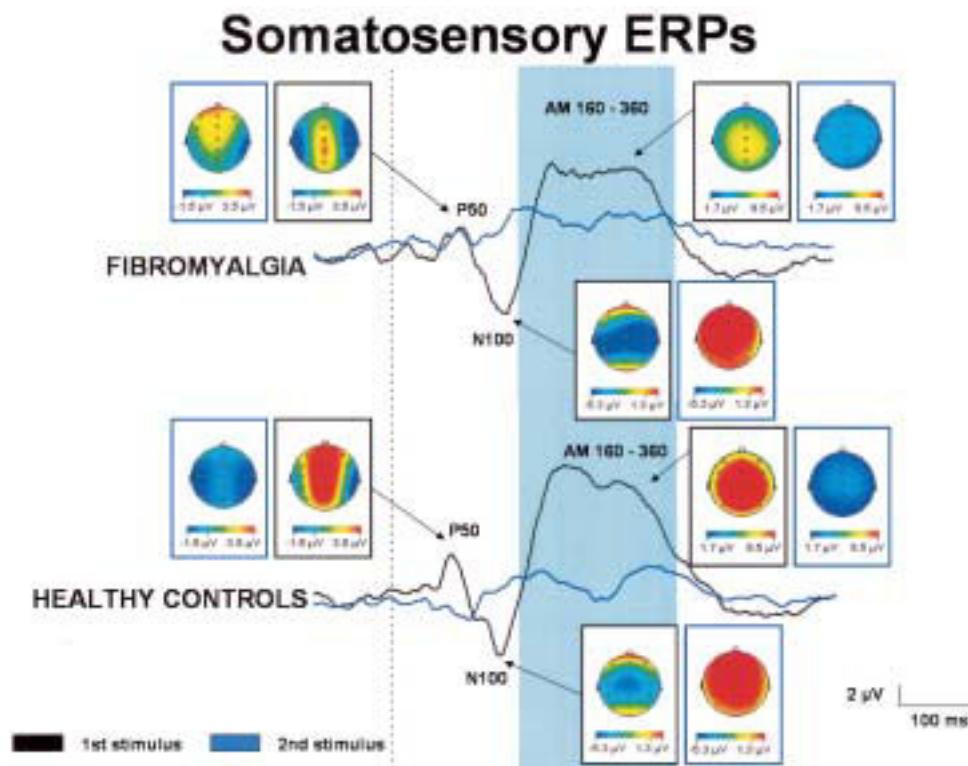


Figure 1. Somatosensory brain activity in response to repetitive stimulation in patients with fibromyalgia and healthy control subjects. The waveforms represent the somatosensory event-related potentials (ERPs) at electrode Cz elicited by the first stimulus (black line) and the second stimulus (blue line) in the paired stimulus task. Brain maps represent the scalp distribution of ERP amplitudes elicited by the first stimulus (black border) and the second stimulus (blue border) at time latencies of 80 msec (P50) and 135 msec (N100), and at the time range 160–360 msec, after initiation of the stimulus. Vertical broken line shows the temporal occurrence of the stimulus (0 msec); blue shaded area shows the time window between 160 and 360 msec. AM = amplitude.

ratio of the amplitudes of S2 to S1 for each somatosensory and auditory ERP measure.

RESULTS

Clinical characteristics. Table 1 shows the socio-demographic and clinical characteristics of the FM patients and healthy control subjects. The mean duration of FM symptoms was 13.5 years (range 0.6–30 years). FM patients reported higher levels of depression ($t[28] = 6.64, P < 0.001$) and anxiety ($t[28] = 5.01, P < 0.001$) compared with healthy controls.

Somatosensory gating effects. Figure 1 illustrates the mean somatosensory ERPs elicited by the first and the second stimuli at electrode Cz in FM patients and healthy controls. These ERP waveforms were characterized by a positive deflection at ~80 msec after stimulus onset (P50), followed by a negative peak at 130 msec

(N100), and sustained positivity starting at 160 msec (LPC).

The amplitudes elicited by S1 and S2 stimuli for the different ERP components averaged across all electrodes are shown in Table 2. As predicted, the ERP amplitudes of these components were clearly reduced following presentation of S2, indicating a robust gating effect after stimulus repetition. Overall, these reductions in amplitude in response to S2 as compared with S1 were confirmed by large and statistically significant main effects of "stimulus" for P50 ($F[1,28] = 11.68, P < 0.01$), N100 ($F[1,28] = 33.84, P < 0.001$), and LPC ($F[1,28] = 45.00, P < 0.001$) amplitudes.

Nevertheless, the presentation of tactile S2 clearly resulted in differential amplitude reductions of some somatosensory ERP components for FM patients

Table 2. Somatosensory and auditory ERP amplitudes elicited by the first and second stimuli in FM patients and healthy controls*

	FM patients (n = 15)			Healthy controls (n = 15)		
	S1	S2	P	S1	S2	P
Somatosensory ERP						
P50	3.38 ± 0.87	2.71 ± 0.65	—	4.49 ± 0.85	1.42 ± 0.47	<0.001
N100	-5.91 ± 1.23	0.10 ± 0.74	<0.001	-5.05 ± 1.41	-0.65 ± 0.66	<0.01
LPC	5.04 ± 0.59	3.73 ± 0.54	—	8.46 ± 0.97	2.39 ± 0.75	<0.001
Auditory ERP						
N100	-10.03 ± 0.96	-5.61 ± 0.44	<0.001	-12.10 ± 1.3	-3.72 ± 0.5	<0.001
P200	6.64 ± 1.18	3.70 ± 0.63	<0.05	9.84 ± 1.23	4.41 ± 0.62	<0.001

* Amplitudes of the somatosensory and auditory event-related potentials (ERPs) elicited by the first and the second stimuli (S1 and S2) were computed in 3 time windows after initiation of stimulus for each fibromyalgia (FM) patient, each healthy control subject, and each condition (see Patients and Methods for details). Values are the mean ± SEM μ V for the positive peak amplitude (P50 and P200), the negative peak amplitude (N100), and the late positive complex (LPC). P values indicate significant differences between ERP amplitudes elicited by the first and second stimuli.

and healthy controls. Thus, significant "stimulus" times "group" interactions were found for P50 ($F[1,28] = 4.80$, $P < 0.05$) and LPC ($F[1,28] = 18.77$, $P < 0.001$) amplitudes, confirming that FM patients and healthy controls differed in their brain processing of repetitive information in the S1/S2 paradigm. Post hoc analyses further showed significant reductions in P50 ($F[1,28] = 15.73$, $P < 0.001$) and LPC ($F[1,28] = 60.94$, $P < 0.001$) amplitudes from S1 to S2 in healthy controls, but not in FM patients (Figure 2). Post hoc analyses also revealed that FM patients had lower LPC amplitudes in response

to S1 ($F[1,28] = 4.71$, $P < 0.05$) than did healthy controls.

Auditory gating effects. Figure 3 illustrates the mean auditory ERPs elicited by the first and the second stimuli at electrode Cz in FM patients and healthy controls. In this case, the ERP waveforms were characterized by a negative peak at 100 msec (N100) after stimulus onset, and a positive deflection at ~200 msec (P200) after stimulus onset. ANOVA for the peak amplitudes yielded a significant main effect of "stimulus" for N100 ($F[1,28] = 53.72$, $P < 0.001$) and P200

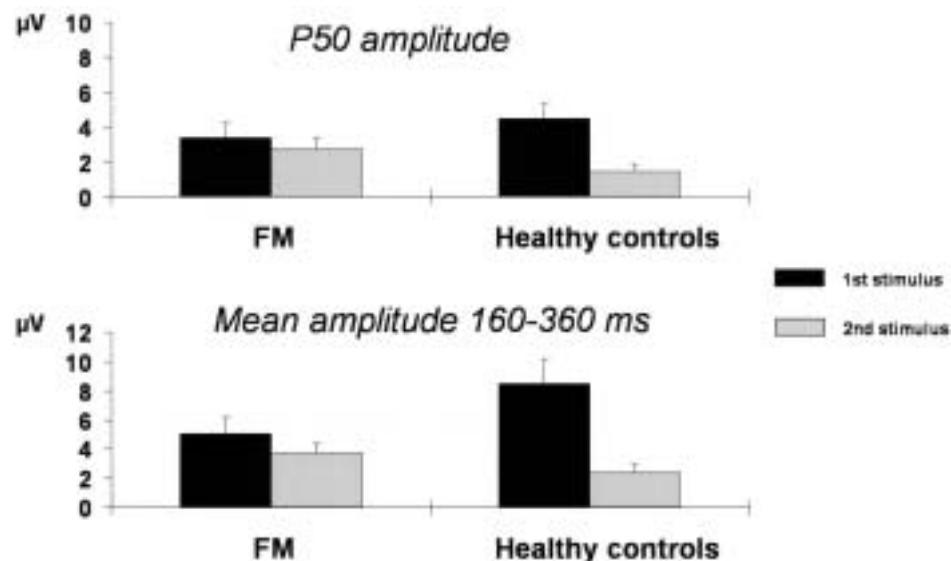


Figure 2. Reduced somatosensory gating in patients with fibromyalgia (FM) as compared with healthy control subjects. Mean and SEM amplitudes in the P50 component and in the time range 160–360 msec averaged across the electroencephalogram electrodes Fz, F3, F4, Cz, C3, C4, Pz, P3, and P4 are shown.

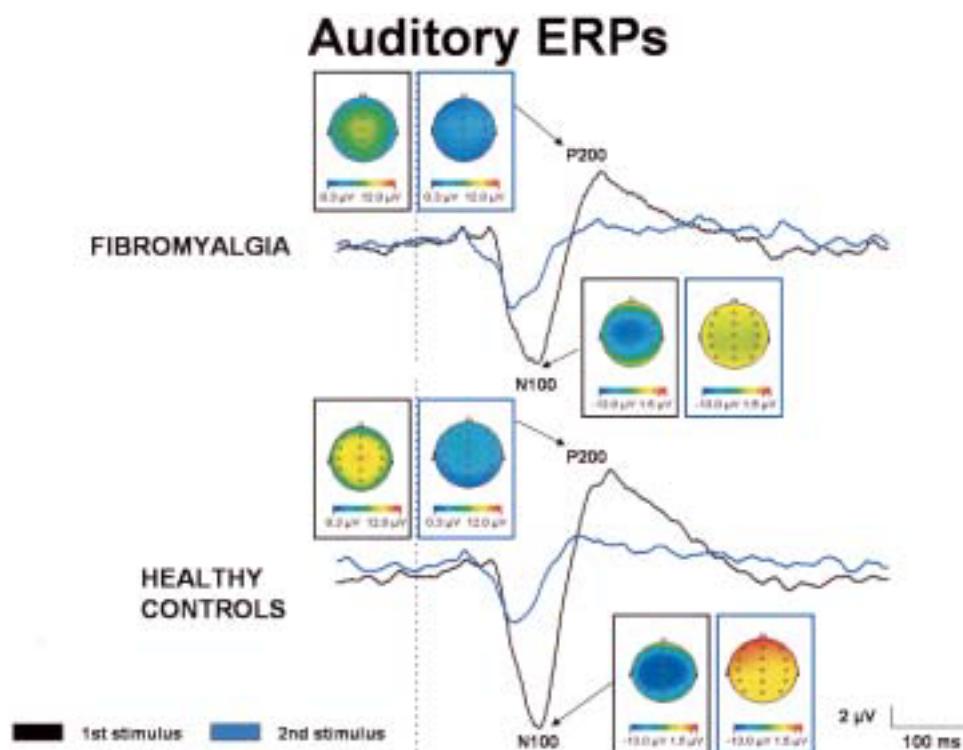


Figure 3. Auditory brain activity in response to repetitive stimulation in patients with fibromyalgia and healthy control subjects. The waveforms represent the auditory event-related potentials (ERPs) at electrode Cz elicited by the first stimulus (black line) and the second stimulus (blue line) in the paired stimulus task. Brain maps represent the scalp distribution of ERP amplitudes elicited by the first stimulus (black border) and the second stimulus (blue border) at time latencies of 155 msec (N100) and 235 msec (P200) after initiation of the stimulus. Vertical broken line shows the temporal occurrence of the stimulus (0 msec).

($F[1,28] = 27.57, P < 0.001$) amplitudes, indicating that overall brain responses to auditory S2 were reduced in comparison with S1. Although no main effects of "group" were found for the N100 and P200 amplitudes, a significant "stimulus" times "group" interaction effect was obtained for the auditory N100 amplitudes ($F[1,28] = 5.15, P < 0.05$), indicating that the stimulus repetition resulted in differential effects on brain activity in FM patients and healthy controls. Moreover, post hoc analyses showed that auditory N100 amplitudes were significantly reduced from S1 to S2 in both groups ($F[1,28] = 12.81, P < 0.01$ in FM patients and $F[1,28] = 46.06, P < 0.001$ in healthy controls) and that responses to S2 were significantly lower in FM patients than in healthy controls ($F[1,28] = 7.99, P < 0.01$) (see also Table 2).

Correlations between sensory gating and emotional variables. Significant correlations were observed for the somatosensory LPC amplitudes between the ratio of S2 to S1 amplitudes and depression ($r_s = 0.43,$

$P < 0.05$) and anxiety ($r_s = 0.51, P < 0.01$) scores, indicating that high levels of emotional distress were associated with an increased S2 to S1 ratio (i.e., reduced habituation). No significant correlations were obtained for the other somatosensory or auditory ERP amplitudes.

DISCUSSION

In the present study, we investigated the effects of repetitive non-nociceptive stimulation on habituation of brain activity among patients with fibromyalgia and healthy controls by using an S1/S2 paired stimulus paradigm and the recording of event-related potentials. Consistent with previous studies (2), we found that amplitudes of early and late ERP components were significantly attenuated when the same stimulus was repeated within a short time interval (500 msec) in healthy controls. Moreover, it was observed that the amplitude attenuation from S1 to S2 in the somatosen-

sory modality was significantly reduced in FM patients compared with healthy controls. In contrast, brain responses to auditory S2 were significantly attenuated relative to S1 in both groups. These findings suggest that responses to somatosensory S2 appear to be inhibited, or "gated," by the effects of S1 in healthy controls, but not in FM patients.

The attenuation effect of the event-related brain responses following stimulus repetition in healthy subjects is a well-known psychophysiologic phenomenon called "sensory gating" (13,14). Essentially, this habituation of the cortical response to S2 has been interpreted as reflecting an attentive capability of the brain to recognize and to filter redundant and irrelevant incoming information. In this regard, it has been suggested that the first stimulus of a paired S1/S2 paradigm could activate some inhibitory brain pathways that suppress the response to the second stimulus presented a short time later (e.g., 500 msec) (13). Indeed, animal research has demonstrated that the first stimulus in such a paired stimulus paradigm activates excitatory pyramidal cells, as well as inhibitory hippocampal interneurons, that would suppress the activity in the pyramidal neurons elicited by subsequent presentations of a second identical stimulus (23). Neuropharmacologic research has revealed that cholinergic, dopaminergic, and noradrenergic neurotransmitter systems are involved in the modulation of brain responses to repetitive stimulation (16).

Clinical research has also found that patients diagnosed as having schizophrenia showed little or no attenuation effect to the second stimulus, providing a physiologic mechanism for the observed inability of these patients to filter, or "gate," thoughts and irrelevant information from the environment (24). Two other studies have shown that patients with migraine had a similar attenuation deficit of brain responses in an auditory paired stimulus task as compared with the responses of healthy controls (17,18). Another recent study has shown that sensory gating was disrupted when healthy subjects were simultaneously involved in a competing task that elicits emotional distress (25). Based on available evidence, it has been argued that the sensory gating phenomenon might play a crucial role in the brain processing of incoming information as indicators of attentional and arousal deficits (26).

We found that FM patients and healthy controls differed in their habituation of brain responses to repetitive and irrelevant nonpainful somatosensory information, but not in their responses to repetitive and irrelevant auditory information. This was reflected by a markedly lower inhibition of the P50 and LPC cortical

responses to the second tactile stimuli in FM patients compared with healthy controls. Thus, the present study shows that the gating of somatosensory responses is abnormally reduced in FM patients, suggesting an impaired short-term habituation among these patients as compared with healthy controls. These data further extend our previous findings (4,22,27) of an abnormal brain processing of nonpainful somatosensory information, rather than a generalized information processing dysfunction, in patients with FM.

Moreover, we hypothesized that FM patients might show gating deficits at several stages of the somatosensory information processing. Thus, somatosensory P50 responses in this study showed a latency of 80 msec and represent the primary evoked cortical response to somatic stimulation (28), whereas the somatosensory N100 amplitudes are assumed to be generated in the secondary somatosensory cortex and modulated by attentional processes (29). In contrast, sustained late positive amplitudes during the time range 160–360 msec have been associated with more complex cognitive functioning, such as memory or stimulus evaluation (30). Therefore, the present data might indicate that FM patients present habituation deficits that might be related to the coding, as well as to the cognitive evaluation, of nonpainful somatosensory information.

In this regard, our findings add to a growing literature in which FM patients have been shown to have some deficits of nociceptive information processing relative to healthy controls, such as enhanced sensitivity to repetitive pain pressure (4,31), abnormal maintenance of pain sensations after repetitive thermal stimulation (3), or deficits in endogenous pain inhibitory system (5–7). Moreover, it has been suggested that hyperalgesia and allodynia in FM, as well as in other chronic pain states, are the behavioral consequences of central sensitization. Thus, it would be possible that the observed disruption of the inhibitory brain mechanism involved in the early processing of non-nociceptive repetitive stimulation might be a further consequence of those neuroplastic changes due to central sensitization associated with chronic pain.

The hypothesis of a somatosensory gating deficit in FM is also consistent with previous findings concerning brain activation elicited by pain stimuli in these patients. Thus, recent neuroimaging research has revealed that FM patients compared with healthy controls show enhanced activity in areas of the brain that are involved in pain processing (somatosensory, prefrontal, cingulate, and insular cortices), but decreased thalamic blood flow in response to painful (11), and nonpainful

(12) stimuli. Those investigators postulated that a lack of thalamic activity would result from persistent excitatory afferent pain signaling and would sharpen subjective pain sensation in patients with chronic pain, such as FM patients. Our findings further suggest that this abnormal brain functioning in FM might also lead to an altered processing of nonpainful body information, which could result in excessive pain sensitivity, or allodynia, in these patients.

The present data also indicate some deficits in the cognitive processing of repetitive nonpainful somatosensory information in FM. It has been suggested that patients with subjective health complaints, such as FM, might be characterized by a cognitive bias, which would enhance the processing of information that is closely related to their complaints (32). Thus, it seems possible that the reduced habituation of the late ERP components in FM could be related to an impaired ability to screen out irrelevant information arising from the body. Our finding that FM displayed a sensory gating deficit in the late ERP amplitudes only for the somatosensory, but not for the auditory, modality seems to lend further support to this view. Nonetheless, the fact that FM patients had significantly more reduced LPC amplitudes in response to S1 than did healthy controls may also have contributed to the observed group differences in the attenuated response to S2. It could also be argued that high levels of distress associated with pain in FM could lead to a reduced gating effect in these patients. The correlation data from the present study are partly consistent with this hypothesis. We observed that high levels of depression or anxiety were associated with reduced habituation of somatosensory LPC amplitudes, but not with habituation of other somatosensory or auditory brain measures. Thus, it also seems that emotional factors might modulate the cognitive processing of repetitive nonpainful somatosensory stimulation in FM patients (27). Such interpretations are speculative, however, and await further empirical confirmation.

One limitation of the present study is that >50% of our FM patients were taking antidepressants at the time of the experiment. Given that these drugs affect several neurotransmitter systems, the possibility that effects of repetitive stimulation on brain activity may also be mediated by the medication cannot be completely ruled out. Additional research is needed to determine whether our findings may be generalized to FM patients who are not taking antidepressant medications.

In summary, we found significant differences in the cortical correlates of somatosensory gating between

FM patients and healthy controls. Basically, a reduced habituation to somatosensory stimuli was observed during the early and the late stages of information processing in FM patients as compared with healthy controls. We suggest that these findings might indicate a lack of inhibitory control to repetitive nonpainful information during stimulus coding and cognitive evaluation in FM. In addition, our data provide further support for the hypothesis that FM might be characterized by specific deficiencies in brain correlates of nonpainful somatosensory information processing.

REFERENCES

- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–72.
- Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:355–61.
- Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl* 2005;75:22–8.
- Montoya P, Pauli P, Batra A, Wiedemann G. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 2005;9:293–303.
- Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997;13:189–96.
- Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997;70:41–51.
- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005;114:295–302.
- Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48:1420–9.
- Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalamus. *Arthritis Rheum* 2000;43:2823–33.
- Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38:926–38.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333–43.
- Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:364–78.
- Boutros NN, Belger A. Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biol Psychiatry* 1999;45:917–22.
- Johnson MR, Adler LE. Transient impairment in P50 auditory sensory gating induced by a cold-pressor test. *Biol Psychiatry* 1993;33:380–7.
- Lebib R, Papo D, de Bode S, Baudouinie PM. Evidence of a visual-to-auditory cross-modal sensory gating phenomenon as

- reflected by the human P50 event-related brain potential modulation. *Neurosci Lett* 2003;341:185–8.
- 16. Leonard S, Adams C, Breese CR, Adler LE, Bickford P, Byerley W, et al. Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996;22:431–45.
 - 17. Siniatchkin M, Kropp P, Gerber WD. What kind of habituation is impaired in migraine patients? *Cephalgia* 2003;23:511–8.
 - 18. Ambrosini A, De Pasqua V, Afra J, Sandor PS, Schoenen J. Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? *Neurosci Lett* 2001;306:132–4.
 - 19. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4: 561–71.
 - 20. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. The State-Trait Anxiety Inventory (STAI): test manual. Palo Alto (CA): Consulting Psychologists Press; 1970.
 - 21. Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain* 1985;23:345–56.
 - 22. Montoya P, Larbig W, Braun C, Preissl H, Birbaumer N. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50:4035–44.
 - 23. Miller CL, Freedman R. The activity of hippocampal interneurons and pyramidal cells during the response of the hippocampus to repeated auditory stimuli. *Neuroscience* 1995;69:371–81.
 - 24. Freedman R, Olincy A, Ross RG, Waldo MC, Stevens KE, Adler LE, et al. The genetics of sensory gating deficits in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5:155–61.
 - 25. Yee CM, White PM. Experimental modification of P50 suppression. *Psychophysiology* 2001;38:531–9.
 - 26. Cromwell HC, Anstrom K, Azarov A, Woodward DJ. Auditory inhibitory gating in the amygdala: single-unit analysis in the behaving rat. *Brain Res* 2005;1043:12–23.
 - 27. Montoya P, Sitges C, Garcia-Herrera M, Izquierdo R, Truyols M, Blay N, et al. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2005;67:957–63.
 - 28. Hari R, Reinikainen K, Kaukoranta E, Hamalainen M, Ilmoniemi R, Penttilä A, et al. Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from SI and SII in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;57:254–63.
 - 29. Eimer M, Forster B. Modulations of early somatosensory ERP components by transient and sustained spatial attention. *Exp Brain Res* 2003;151:24–31.
 - 30. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000;38:3–19.
 - 31. Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain* 1994;59:45–53.
 - 32. Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). *J Psychosom Res* 2004;56:445–8.

Research report

Abnormal brain processing of affective and sensory pain descriptors in chronic pain patients[☆]

Carolina Sitges^{a,b}, Manuel García-Herrera^c, Miquel Pericás^d, Dolores Collado^c,
Magdalena Truyols^e, Pedro Montoya^{a,b,*}

^a Department of Psychology, University of Balearic Islands, Spain

^b Research Institute on Health Sciences (IUNICS), Palma, Spain

^c Medical Unit for Disability Assessment, Social Security Agency, Palma, Spain

^d Medical College of the Balearic Islands, Palma, Spain

^e Pain Clinic, General Hospital, Palma, Spain

Received 26 September 2006; received in revised form 21 February 2007; accepted 23 February 2007

Available online 16 April 2007

Abstract

Objective: Previous research has suggested that chronic pain patients might be particularly vulnerable to the effects of negative mood during information processing. However, there is little evidence for abnormal brain processing of affective and sensory pain-related information in chronic pain. Behavioral and brain responses, to pain descriptors and pleasant words, were examined in chronic pain patients and healthy controls during a self-endorsement task.

Methods: Eighteen patients with fibromyalgia (FM), 18 patients with chronic musculoskeletal pain due to identifiable physical injury (MSK), and 16 healthy controls were asked to decide whether word targets described their current or past experience of pain. The number of self-endorsed words, elapsed time to endorse the words, and event-related potentials (ERPs) elicited by words, were recorded.

Results: Data revealed that chronic pain patients used more affective and sensory pain descriptors, and were slower in responding to self-endorsed pain descriptors than to pleasant words. In addition, it was found that affective pain descriptors elicited significantly more enhanced positive ERP amplitudes than pleasant words in MSK pain patients; whereas sensory pain descriptors elicited greater positive ERP amplitudes than affective pain words in healthy controls.

Conclusions: These data support the notion of abnormal information processing in chronic pain patients, which might be characterized by a lack of dissociation between sensory and affective components of pain-related information, and by an exaggerated rumination over word meaning during the encoding of self-referent information about pain.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Chronic pain; Fibromyalgia; Musculoskeletal pain; Emotion; Pain descriptors; Evoked potentials

[☆] Contributors: Authors Pedro Montoya and Carolina Sitges designed the study and wrote the protocol. Authors Miquel Pericás, Dolores Collado and Magdalena Truyols managed the literature searches and analyses. Authors Manuel García-Herrera and Pedro Montoya undertook the statistical analysis, and author Carolina Sitges wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

* Corresponding author. Beatriu de Pinós Building, Department of Psychology, Cra. de Valldemossa km 7.5, 07122 Palma, Spain. Tel.: +34 971172646; fax: +34 971172309.

E-mail address: pedro.montoya@uib.es (P. Montoya).

1. Introduction

Cognition and emotion constitute two psychological processes that affect pain perception and play a role in the maintenance of chronic pain and disability. It has been hypothesized that chronic pain patients could be particularly vulnerable to the effects of negative mood (Apkarian et al., 2004; Montoya et al., 2005b), which might influence information processing by increasing their tendency to apply a harmful connotation to their attention to and recall of ambiguous signals (Pearce et al., 1990; Pincus et al., 1994; Pincus and Newman, 2001; Roelofs et al., 2002). The main concern of these studies is that such processing might bias, for instance a selective recall of negative affective information or an enhanced attention to somatosensory stimuli, hence increasing vigilance for detecting pain. This would result in detection of ambiguous signals as painful; thus increasing distress and maintaining chronic pain by a vicious cycle mechanism (Pincus and Morley, 2001).

The experimental evidence of abnormal information processing in pain patients is still controversial, because of the influence of the patients' mood on their responses to pain-related stimuli (Pincus et al., 1998; Read and Pincus, 2004; Asmundson et al., 2005; Roelofs et al., 2005). Thus, pain patients undergo high interference due to both sensory and affective pain-related words (Roelofs et al., 2005), and attentional biases in chronic pain patients are associated with depression or anxiety (Pearce and Morley, 1989; Pincus et al., 1998; Read and Pincus, 2004). In addition, it has been argued that information processing in chronic pain patients might be characterized by a difficulty to disengage from pain-related information rather than by an exaggerated vigilance to pain stimuli. For example, chronic musculoskeletal pain patients with a high fear of pain had more difficulty disengaging their attention from different types of pain-related words than patients with a low fear of pain (Asmundson et al., 1997; Dehghani et al., 2003). Chronic back pain patients had more difficulties than pain-free control subjects in disengaging their attention from threat pictures depicting daily activities leading to back pain (Roelofs et al., 2005). Recently, Pincus and Morley (2001) proposed that cognitive bias in chronic pain might be the product of the enmeshment or interaction among three schemas representing pain, illness and the self (schema enmeshment model). It has been suggested that biases in information processing in chronic pain might be influenced by the context of the stimulus (e.g., information presented in an explicit self- versus other-referent context) and concurrent depression.

Unlike behavioral studies, research on brain correlates of information processing among chronic pain

patients is scarce. Several EEG studies have examined brain activity associated with the processing of pain-related descriptors in chronic pain patients and healthy controls (Larbig et al., 1996; Flor et al., 1997; Montoya et al., 2005a). Words were presented either at the individual perception threshold or embedded in a lexical decision task with no explicit self-referent instruction. No significant differences in the late positive amplitudes of event-related potentials (ERPs) were found between pain-related and neutral words with chronic pain patients. In contrast, with healthy controls, more enhanced positive ERP amplitudes were elicited by pain-related than by neutral words. A *n* ERP amplitude enhancement elicited by highly emotionally arousing stimuli could reflect ongoing affective information processing that enhances further processing of motivationally relevant inputs (Lang et al., 1998; Keil et al., 2002), as well as more elaborate processing mechanisms (Mitchell et al., 1993). Thus, the lack of affective modulation of ERP amplitudes in chronic pain patients might indicate a continued emotional processing of all types of words. Nevertheless, the possibility that the differences between pain patients and healthy controls were due to the nature of the implicit tasks used in previous studies rather than to differences in information processing styles, could not be ruled out.

In the present study, we examined brain processing elicited by pain descriptors during a self-referent information processing task. For this purpose, patients with chronic musculoskeletal pain and healthy controls were asked to decide whether sensory and affective pain descriptors, as well as pleasant words, were or not related to their current or past pain (self-endorsement task). Following previous research, we expected that chronic pain patients would be characterized by the choice of a greater number of sensory and affective pain descriptors, slower reaction times for the self-endorsement of these descriptors, and a smaller increase of ERP amplitudes in response to sensory and affective pain descriptors, compared with healthy controls. Furthermore, we were interested in assessing brain processing of pain descriptors by patients with chronic pain due to uncertain etiology, such as fibromyalgia (FM), as well as patients with chronic pain due to known physical injury. It has been suggested that pain-related negative mood might play a relevant role in the maintenance of clinical pain in patients with fibromyalgia (Staud et al., 2003; Montoya et al., 2005b). Thus, considering that cognitive bias seems to be more clearly established in samples with increased distress levels, we hypothesized that FM patients would show increased behavioral responses (number of descriptors, decision time) and reduced brain responses, to

affective pain-related words compared to patients with pain attributable to a known biomedical cause.

2. Methods

2.1. Participants

Thirty-six patients suffering from chronic musculoskeletal pain (26–63 years old, 32 females), and 16 healthy volunteers (39–66 years old, 15 females) participated in the study. All patients had pain for at least 6 months as the dominant symptom complaint, and were recruited from the Pain Management Unit of a tertiary care hospital and the Medical Unit for Disability Assessment of the Spanish Social Security Agency in Palma (Spain). Healthy controls were recruited among the administrative staff of the University of the Balearic Islands.

Pain patients were classified into two groups according to the primary diagnosis recorded in their medical chart: patients with fibromyalgia (FM, $n=18$), and patients with chronic pain due to identifiable physical injuries (rheumatoid arthritis, radiculopathy, herniated disk) (MSK, $n=18$). All patients underwent an extensive medical assessment by an experienced rheumatologist (MP) to confirm the fulfillment of ACR classification criteria for FM (Wolfe et al., 1990) with a minimum of 11 out of 18 tender-points. Participants were excluded from the study if they were pregnant, had neurological disease, or were taking opioids.

Patients were allowed to continue taking long-term medications. At the time of the study, 11 patients (4 FM and 7 MSK) were involved in a litigation process for financial compensation due to disability. Patients were verbally informed about the details of the study and explicitly notified that the participation in the study was not linked to their possible litigation process. A specifically designed information leaflet was also given to all subjects, and after their agreement to participate, a written consent was obtained. The study was in accordance with the Declaration of Helsinki (1991) and was approved by the Ethics Committee of the University of the Balearic Islands.

2.2. Self-report measures

All participants completed the Spielberger State Anxiety Inventory (STAI-S) (Spielberger et al., 1970) and the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961). In addition, pain patients completed the McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Melzack, 1975), the West Haven–Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI) (Kerns et al., 1985), the Fibromyalgia Impact

Questionnaire (FIQ) (Burckhardt et al., 1991), the Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS) (McCracken et al., 1992), and the Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ) (McCracken, 1997).

2.3. Word decision task

Stimuli consisted of 20 affective (e.g., *fearful, nauseating*), and 20 sensory pain descriptors (e.g., *sharp, hot-burning*), and 30 pleasant, non-pain-related words (e.g., *beautiful, friendly*) each presented during 300 ms on a 17" computer screen (1 m viewing distance approximately). Words were selected from the McGill Pain Questionnaire (Melzack, 1975; Lázaro et al., 1994), and from those used in previous research (Larbig et al., 1996; Flor et al., 1997). Pain patients were instructed to assess whether the presented word was related or not to their current experience of pain by pressing a button (YES versus NO decision). Healthy controls were asked to remember a past experience of persistent pain (e.g., headache, toothache). The order of word type was randomised. Each word was presented twice, resulting in 140 trials. The inter-trial interval between button response and stimulus onset was randomised between 1800 and 2000 ms.

2.4. EEG recording

Brain electrical activity was recorded with an electrode cap from 32 sites placed according to the international 10–20 system. Electrodes were also placed on mastoids as reference, and above the left eye and below the right eye to record eye movement. Ground was placed anteriorly to the location of the FCz electrode. All impedances were kept below 10 kΩ. The signals were registered by a BrainAmp MR amplifier at a sampling rate of 1000 Hz, with high and low pass filter settings at 0.10 Hz and 70 Hz, respectively. A 50 Hz notch filter was also applied.

2.5. Procedure

Anxiety and depression questionnaires were filled out after written consent was obtained. The other psychological questionnaires were completed in a previous session up to 1 month before the EEG session. After EEG electrodes were attached and the subject was instructed about the task, four practice trials with irrelevant words were presented. Then, 140 trials (40 affective, 40 sensory and 60 pleasant words) were presented in a random sequence on the computer screen. Reaction times (RTs) and visual event-related potentials

Table 1

Demographic and psychological data for chronic pain patients and healthy controls

	FM (n=18)	MSK (n=18)	Healthy (n=16)	Significance level
Age (years)				
Mean (SD)	49.44 (6.54)	46.39 (9.24)	49.20 (8.60)	.563
Range	37–61	26–63	39–66	
Gender, n (%)				.064
Male	0 (0%)	4 (22.2%)	1 (6.3%)	
Female	18 (100%)	14 (77.8%)	15 (93.8%)	
Education, n (%)				.184
<8 years	8 (44.4%)	2 (11.1%)	4 (25.0%)	
8–12 years	8 (44.4%)	10 (55.6%)	7 (43.8%)	
>12 years	2 (11.1%)	6 (33.3%)	5 (31.3%)	
Litigation process, n (%)	4 (22.2%)	7 (38.9%)	—	.291
Medication, n (%)				
Antidepressants	9 (60.0%)	11 (73.3%)	—	.456
Analgesics/muscular relaxants/NSAIDs	11 (73.3%)	12 (70.6%)	—	.869
Anxiolytics	10 (66.7%)	9 (52.9%)	—	.447
Pain intensity (0–10)				
Mean (SD)	6.02 (2.09)	6.25 (1.81)	—	.746
Range	2.0–9.3	3.5–10.0	—	
Pain duration (years)				
Mean (SD)	11.73 (12.54)	6.37 (7.29)	—	.144
Range	2.0–40.0	1.3–30.0	—	
STAI (state)				
Mean (SD)	31.39 (10.80)	37.00 (12.94)	15.07 (9.96)	.001
Range	15–50	13–57	2–45	
BDI				
Mean (SD)	25.88 (10.10)	22.75 (11.64)	6.07 (4.99)	.001
Range	8–44	7–45	0–20	
MPQ				
Sensory	9.93 (1.03)	8.24 (2.44)	—	.018
Affective	2.53 (0.64)	2.00 (0.61)	—	.022
Miscellaneous	2.33 (0.98)	2.06 (1.06)	—	.467
WHYMPI (0–6) (mean, SD)				
Social support	3.75 (1.52)	4.63 (1.56)	—	.116
Affective distress	3.95 (1.10)	4.00 (1.02)	—	.894
Interference social activities	3.89 (1.70)	4.14 (1.01)	—	.621
Interference daily activities	5.22 (0.81)	5.00 (0.77)	—	.445
Pain intensity	4.86 (0.68)	4.71 (1.00)	—	.635
Life control	3.25 (1.68)	3.31 (1.44)	—	.916
Distracting responses	3.74 (2.03)	4.05 (1.60)	—	.637
Solicitous responses	2.01 (1.60)	2.56 (1.83)	—	.378
Punishing responses	0.62 (1.37)	1.62 (1.61)	—	.074
Household chores	3.04 (1.61)	3.02 (1.71)	—	.980
Activities away from home	1.42 (1.17)	2.23 (1.22)	—	.066
Outdoor work	0.77 (1.57)	1.47 (1.34)	—	.182
Social activities	1.69 (1.85)	1.96 (1.09)	—	.610
FIQ (0–10)				
Physical impairment	1.82 (0.55)	1.78 (0.47)	—	.801
Feel good	6.20 (1.15)	6.25 (1.48)	—	.917
Work missed	3.64 (2.27)	3.00 (2.66)	—	.498
Do job	7.93 (2.17)	7.60 (1.71)	—	.638
Pain	7.81 (2.04)	7.39 (1.41)	—	.508
Fatigue	7.36 (2.83)	8.01 (1.92)	—	.447
Rested	8.15 (2.70)	7.32 (2.50)	—	.384
Stiffness	8.28 (2.15)	5.96 (3.67)	—	.041
Anxiety	6.79 (2.93)	5.28 (3.58)	—	.203
Depression	6.26 (2.83)	6.05 (3.16)	—	.843

Table 1 (continued)

	FM (n=18)	MSK (n=18)	Healthy (n=16)	Significance level
PASS (0–5)				
Cognitive	2.76 (1.35)	2.86 (1.34)	—	.843
Physiologic	2.24 (1.15)	2.07 (1.10)	—	.689
Escape/avoidance	2.46 (0.79)	2.69 (1.13)	—	.524
Phobic appraisal	2.19 (1.11)	2.49 (1.05)	—	.446
PVAQ	51.34 (15.56)	51.76 (15.96)	—	.941

(ERPs) elicited by each word stimuli were recorded. After the experiment, patients were debriefed about the purpose of the study.

2.6. Data reduction and analysis

The percentage of self-endorsed words and the average reaction time (RT) for each *Word* (sensory pain-related words, affective pain-related words, and pleasant words) were obtained for each subject. Data was analyzed using a 3 (*Word*) × 2 (*Response*) × 3 (*Group*) mixed-model repeated-measures analysis of variance (ANOVA).

EEG was segmented in epochs of 1000 ms duration (from 100 ms before the onset of stimulus to 900 ms after). Averaging was performed separately for each word type. All average waves were digitally filtered (30 Hz high cutoff) and baseline corrected before statistical measures of component amplitude were computed. Ocular movements were corrected using a standardized regression method (Gratton et al., 1983). Trials with amplitudes outside the range of ±50 µV were automatically excluded. The ERP amplitudes for the P200 component (defined as the maximum baseline-to-peak amplitude, in the time-window 200–350 ms, after the onset of stimulus at electrode O2), and the mean amplitude in the time-window 500–800 ms after stimulus onset were calculated for each electrode position.

Twelve electrodes located at the right (F4, C4, CP4, TP8, P4, O2) and the left hemisphere (F3, C3, CP3, TP7, P3, O1) were used for statistical analyses. For each component, ERP amplitudes were examined in a *Brain region* (frontal, central, centro-parietal, temporo-parietal, parietal and occipital) × *Hemisphere* (left versus right) × *Word* (sensory, unpleasant, pleasant words) × *Group* (FM, MSK, healthy controls) mixed-model repeated-measures ANOVA.

3. Results

3.1. Clinical and sociodemographic characteristics

Table 1 displays clinical and sociodemographic characteristics of chronic pain patients (FM and MSK)

and healthy controls. One-way analyses of variance (ANOVAs) revealed significant differences among the three groups on depression ($F[2,47]=19.82, P<.001$) and anxiety scores ($F[2,48]=15.08, P<.001$). Tukey post-hoc comparisons also indicated that both FM and MSK patients were more depressed ($P<.001$) and anxious ($P<.001$) than healthy controls.

Further differences between patients with fibromyalgia (FM) pain and patients with musculoskeletal pain due to identifiable physical injuries (MSK) on self-report measures of pain were assessed in additional statistical analyses. Student's *t*-test revealed that FM patients used significantly more *sensory* ($t[30]=6.23, P<.05$) and *affective* adjectives from the McGill Pain Questionnaire (MPQ) ($t[30]=2.41, P<.05$), and that they had higher scores in the *Stiffness FIQ* scale ($t[30]=2.14, P<.05$) than the MSK patients.

3.2. Number of self-endorsed words

Fig. 1 displays the average percentage of words self-endorsed (YES response) or not (NO response) as descriptive for the experience of pain. More than 70% of the sensory and affective pain words were considered descriptive for the experience of pain in FM and MSK patients, whereas only 36–38% of those words were considered as pain descriptors in healthy controls. Significant

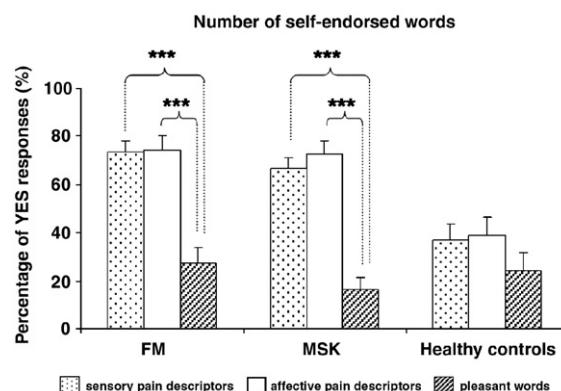


Fig. 1. Percentage of self-endorsed words for healthy controls and chronic pain patients.

effects of *Response* \times *Word* \times *Group* ($F[4,96]=3.70$, $P<.01$, $\epsilon=0.59$), *Response* \times *Group* ($F[2,48]=17.65$, $P<.001$), and *Response* \times *Word* ($F[2,48]=17.65$, $P<.001$) were found. Post-hoc comparisons revealed that the number of sensory and affective self-endorsed pain-related words was greater than the number of pleasant words for FM (all $P<.001$), as well as for MSK pain patients (all $P<.001$); but not for healthy controls. Furthermore, both FM and MSK pain patients self-endorsed more sensory or affective pain-related words than healthy controls (all $P<.001$); whereas no differences between these groups appeared in the number of pleasant words.

3.3. Reaction times to self-endorsed words

The analysis of variance (ANOVA) of reaction times to self-endorsed words revealed significant effects of *Response* \times *Group* ($F[2,42]=10.29$, $P<.001$), and *Word* ($F[2,84]=4.30$, $P<.01$), as well as a non-significant trend of *Group* ($F[2,42]=2.68$, $P=.08$). Post-hoc comparisons showed that FM patients were overall faster for YES than for NO responses ($P<.001$), whereas healthy controls were slower for YES than for NO ($P<.05$). FM patients were significantly slower than

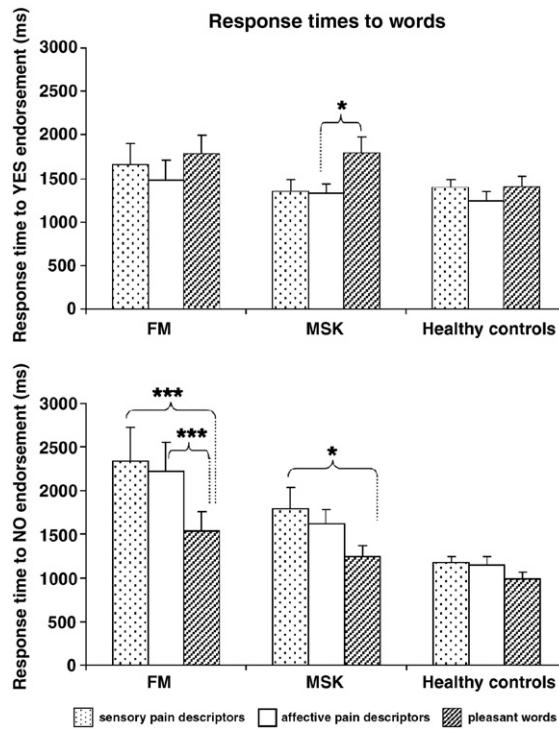


Fig. 2. Mean response times in milliseconds to self-endorsed (YES responses) and non-endorsed (NO responses) words for chronic pain patients and healthy controls.

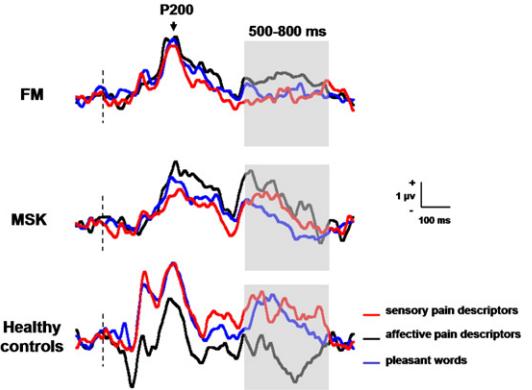


Fig. 3. Grand mean of the event-related brain potential (ERP) waveforms averaged across 12 EEG electrodes, and elicited by affective, and sensory pain descriptors, as well as pleasant words for chronic pain patients, and healthy controls. ERP waveforms were averaged across EEG electrodes located at several brain regions (frontal, central, centro-parietal, temporo-parietal, parietal and occipital). Words were presented for 300 ms and ERPs were recorded from 100 ms before to 900 ms after word onset. The gray rectangle indicates the time-window 500–800 ms after word onset.

healthy controls in NO responses to words ($P<.05$). Response times during the self-endorsement task were also differentially influenced by word category in chronic pain patients, but not in healthy controls (see Fig. 2). Thus, MSK patients took longer for pleasant words than for affective pain descriptors ($P<.05$) during YES responses, but less time for sensory pain words during NO responses ($P<.05$). FM patients took longer for both sensory ($P<.001$) and affective pain descriptors ($P<.001$) than for pleasant words during NO responses.

3.4. Event-related potentials to self-endorsed words

Fig. 3 illustrates the grand averages of visual event-related potentials (ERPs) elicited by sensory and affective pain descriptors, as well as by pleasant words for the two groups of chronic pain patients and for healthy controls. The ERP waveforms were mainly characterized by a positive peak at 250 ms (P200), and a sustained positivity starting at 500 ms (late positive complex, LPC). A first negative deflection around 150 ms and an early positive peak around 175 ms after the onset of the stimulus were clear for healthy controls, but not for chronic pain patients.

For P200 amplitudes, significant effects of *Brain region* \times *Word* \times *Group* ($F[20,470]=1.63$, $P<.05$) and *Brain region* ($F[5,235]=26.25$, $P<.001$) were found. Post-hoc analyses showed that amplitudes elicited by sensory pain-related descriptors were significantly greater than amplitudes elicited by affective pain-related

words ($P<.05$) only for healthy controls (Fig. 4). Moreover, topographical analyses revealed significant differences between sensory and affective pain descriptors at frontal, central, and centro-parietal electrode locations (all $P<.05$) in this group. Furthermore, healthy controls had greater P200 amplitudes at parietal electrode locations than MSK pain patients ($P<.05$) in response to sensory pain-related words.

For the LPC amplitudes in the time 500–800 ms, significant effects of *Word* \times *Group* ($F[4,94]=3.04$, $P<.05$) (Fig. 4) and *Brain region* ($F[5,235]=4.80$, $P<.01$) were found. Post-hoc comparisons revealed that LPC amplitudes elicited by affective pain descriptors were significantly greater than amplitudes elicited by pleasant words ($P<.05$) for MSK pain patients. Moreover, LPC amplitudes elicited by sensory pain descriptors were overall more increased than those elicited by affective pain descriptors ($P<.05$) for healthy controls. In addition, topographical analyses further showed that healthy controls had greater LPC amplitudes, in response to sensory pain descriptors, at central and centro-parietal electrode locations than FM patients (all $P<.05$). Finally, healthy controls also had greater LPC amplitudes in

response to pleasant words at parietal electrode locations than FM and MSK patients (all $P<.05$).

4. Discussion

The aim of the present study was to investigate brain correlates of information processing in chronic pain patients. For this purpose, we asked pain patients and healthy controls to decide whether some words were appropriate or not for describing their experience of pain (self-endorsement task). We expected significant group differences in the processing of sensory and affective pain descriptors versus pleasant words, indicating a more elaborated description of the experience of pain in patients than in healthy controls. The observation was that chronic pain patients chose more sensory and affective pain words, and reacted slower during responses to pain descriptors than healthy controls. In addition, with MSK pain patients, the electrophysiological data showed that affective pain descriptors elicited greater LPC amplitudes, than pleasant words. Moreover, chronic pain patients displayed more reduced ERP amplitudes than healthy controls, in response to sensory pain descriptors and pleasant words.

Our behavioral findings are in line with previous studies showing: a) that chronic pain patients self-endorsed more negative illness words and fewer pleasant words than did healthy controls (Read and Pincus, 2004; Denton et al., 2005); and b) that they responded to target stimuli more slowly than healthy controls when affective and sensory pain descriptors are used as cues (Pearce and Morley, 1989; Snider et al., 2000; Kuhajda et al., 2002). In the current study, chronic pain patients exhibited slower response times to sensory and affective descriptors than to pleasant words, particularly during NO responses. In contrast, no differential effect due to word category was observed in healthy controls. These findings suggest the presence of an information processing bias in chronic pain patients, characterized by an exaggerated rumination over word meaning, during the encoding of self-referent information about pain. Nevertheless, our data do not provide support for the notion of a selective attentional bias towards affective pain descriptors as postulated by cognitive theories (Pincus and Morley, 2001). The sensory and affective pain descriptors used here were similar to those used in cognitive bias experiments, and participants were required to respond to target stimuli. However, the differences between our self-endorsement task and other experimental tasks used in cognitive bias experiments might be explained by methodological differences. These concern the goal-directedness and the level of

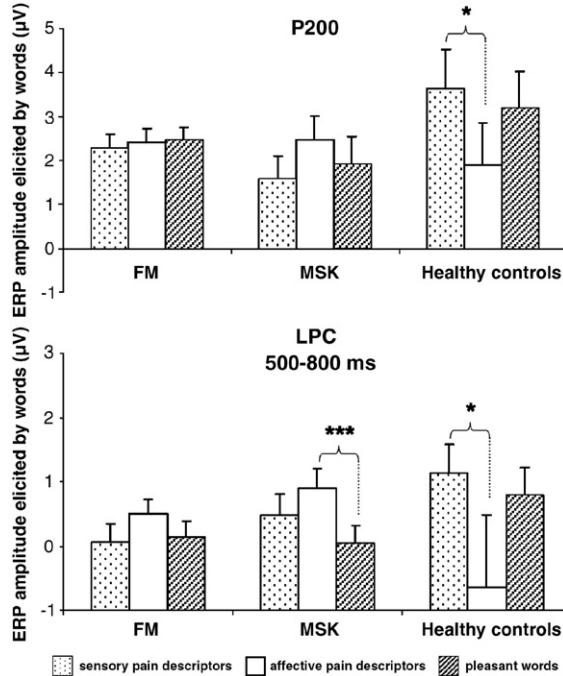


Fig. 4. Mean amplitudes of the P200 peak component and late positive complex (LPC) (time-window between 500 and 800 ms after stimulus onset) elicited by affective, and sensory pain descriptors, as well as positive words for chronic pain patients, and healthy controls. ERP amplitudes were averaged across EEG electrode locations at several brain regions (frontal, central, centro-parietal, temporo-parietal, parietal and occipital).

processing necessary to react to the targets. The purpose of the present self-endorsement task is explicit and participants are instructed to explicitly encode the content of the words, whereas the purpose of the dot-probe task is implicit and participants are instructed to process irrelevant information (for instance, to press a key as fast as possible when a letter appears) ignoring the content of the pain words. These two paradigms led to different information processing strategies being followed in chronic pain patients.

Event-related potential (ERP) data showed that with MSK pain patients, affective pain descriptors elicited more enhanced amplitudes of the late positive complex (LPC) than did pleasant words. In contrast, in healthy controls, sensory pain descriptors elicited more positive P200 and LPC amplitudes than did affective pain descriptors. An enhancement of positive ERP amplitudes elicited by emotional stimuli has been consistently observed in brain research about affective processing (Montoya et al., 1996; Pauli et al., 1997; Cuthbert et al., 2000; Keil et al., 2002). Emotional and neutral word stimuli appear to activate different brain networks at an early processing stage (100–140 ms after stimulus onset) (Ortigue et al., 2004). Moreover, a long-lasting positive shift beginning around 300 ms after stimulus has been observed following highly arousing emotional stimuli (e.g., pictures with erotic or violent content) as compared to pleasant ones. Thus, it has been suggested that early enhanced ERP amplitudes (100–250 ms after stimulus onset) in response to words might be linked to the allocation of attentional resources during language processing (Pulvermuller, 2001). However, an enhancement of LPC amplitudes might reflect the engagement of the motivational system for a more complete processing of salient stimuli (motivational priming hypothesis) (Lang et al., 1998). It follows that the observed ERP amplitude enhancement in MSK pain patients and in healthy controls might be reflecting a differential engagement of attentional and motivational brain systems for the processing of pain descriptors. Sensory pain descriptors appeared to be motivationally relevant inputs for healthy controls, whereas affective pain descriptors were apparently highly arousing stimuli for some chronic pain patients. This interpretation seems to be in agreement with previous research showing that healthy controls increase attention towards sensory pain descriptors when expectancies of threat are low (Boston and Sharpe, 2005). Focusing attention on sensory components of pain might reduce the experience of acute pain, while focusing on affective components might increase pain perception (Ahles et al., 1983; Dar and Leventhal, 1993). In contrast, it has been suggested that attention to sensory pain sensations (e.g.,

hyper-vigilance) might worsen pain in chronic pain patients (Vlaeyen and Linton, 2000). The present study is, therefore, in agreement with previous research supporting a dissociation of brain mechanisms involved in the processing of sensory and affective dimensions of pain (Rainville et al., 1997; Hofbauer et al., 2001).

Nevertheless, we also observed that sensory and affective pain words did not differentially influence ERP amplitudes in FM or MSK pain patients. Moreover, sensory pain words elicited greater P200 and LPC amplitudes in healthy controls than in chronic pain patients. Thus, it may be argued that chronic pain patients could be characterized as having reduced engagement of attentional and motivational resources to the processing of pain descriptors. Our findings also seem to be in agreement with previous data examining brain activity elicited by unpleasant pain-related and neutral words in FM (Montoya et al., 2005a), chronic back pain (Flor et al., 1997), and amputees with chronic phantom limb pain (Larbig et al., 1996). In those studies, pain-related and neutral words were presented either at individual perception thresholds or embedded in a lexical decision task, and they elicited similar ERP amplitudes in the time between 400 and 600 ms after onset of stimulus in pain patients. The fact that both implicit and explicit experimental tasks yielded similar findings suggests that this pattern of brain activity might be characteristic of information processing among chronic pain patients. Thus, all these findings provide support for the hypothesis of a lack of affective brain modulation in chronic pain patients, which could be interpreted as a difficulty to disengage from pain-related stimuli (Asmundson et al., 2005). In a similar way, previous brain research has shown that patients with affective disorders, such as panic disorder (Windmann et al., 2002) or post-traumatic stress disorder (Felmingham et al., 2003), failed to differentiate between emotional stimuli. Taken together, these findings support the notion of a dysfunctional inhibitory modulation of affective information processing (Windmann et al., 2002), which could lead to behavioral difficulties for disengaging attention from pain-related and threat stimuli in those patients.

There are some shortcomings of the present study that must be borne in mind in interpreting these results. The samples were relatively small and although they were large enough to detect large effect sizes, smaller effect sizes may have been obscured, leading to Type II errors. Nonetheless, the sample sizes here are comparable to others reported in the literature (range between 12 and 40 patients). No measure was made of illness or pain beliefs in chronic pain patients. Therefore, although the hypothesis that several schemas would modulate information

processing biases in chronic pain patients is plausible, it remains to be explored.

In summary, the present study revealed differences in brain processing of pain-related information between chronic pain patients and healthy controls. These differences were the number of descriptors chosen for describing the pain experience, the response time to endorse the descriptors, and the pattern of brain activity elicited by pain descriptors. In our opinion, these findings suggest that pain patients might have some difficulties in disengaging attention from pain-related stimuli during the encoding of this information, probably due to some dysfunctional inhibitory modulation of affective information processing (Montoya et al., 2006). Interestingly, we also observed that FM and MSK patients did not differ either in the processing of self-endorsed pain descriptors or in the level of pain intensity, depression, anxiety, and other psychological variables. However, MSK patients exhibited an enhancement of brain activity in response to affective compared to sensory pain descriptors, whereas FM patients failed to show any differential effect of word category on ERP amplitudes. Thus, it seems that factors other than the presence of chronic pain symptoms might be influencing the cognitive processing of affective and sensory stimuli in these patients. Future research should be addressed to examine the generalization of these results in a more diverse sample of chronic pain patients, and to other types of sensory and affective stimuli.

Acknowledgements

This study was supported by grants from the Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (Plan Nacional de I+D+I) and European Funds (FEDER) (ref: BSO2001-0693 and SEJ2004-01332).

References

- Ahles, T.A., Blanchard, E.B., Leventhal, H., 1983. Cognitive control of pain: attention to the sensory aspects of the cold-pressor stimulus. *Cogn. Ther. Res.* 7, 159–178.
- Apkarian, A.V., Sosa, Y., Krauss, B.R., Thomas, P.S., Fredrickson, B.E., Levy, R.E., Harden, R.N., Chialvo, D.R., 2004. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain* 108, 129–136.
- Asmundson, G.J., Kupfer, J.L., Norton, G.R., 1997. Do patients with chronic pain selectively attend to pain-related information?: preliminary evidence for the mediating role of fear. *Pain* 72, 27–32.
- Asmundson, G.J., Wright, K.D., Hadjistavropoulos, H.D., 2005. Hypervigilance and attentional fixedness in chronic musculoskeletal pain: consistency of findings across modified Stroop and dot-probe tasks. *J. Pain* 6, 497–506.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 56, 561–571.
- Boston, A., Sharpe, L., 2005. The role of threat-expectancy in acute pain: effects on attentional bias, coping strategy effectiveness and response to pain. *Pain* 119, 168–175.
- Burckhardt, C.S., Clark, S.R., Bennett, R.M., 1991. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J. Rheumatol.* 18, 728–733.
- Cuthbert, B.N., Schupp, H.T., Bradley, M.M., Birbaumer, N., Lang, P.J., 2000. Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biol. Psychol.* 52, 95–111.
- Dar, R., Leventhal, H., 1993. Schematic processes in pain perception. *Cogn. Ther. Res.* 17, 341–357.
- Dehghani, M., Sharpe, L., Nicholas, M.K., 2003. Selective attention to pain-related information in chronic musculoskeletal pain patients. *Pain* 105, 37–46.
- Denton, F.J., Sharpe, L., Schrieber, L., 2005. Cognitive bias in systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Pain* 9, 5–14.
- Felmingham, K.L., Bryant, R.A., Gordon, E., 2003. Processing angry and neutral faces in post-traumatic stress disorder: an event-related potentials study. *Neuroreport* 14, 777–780.
- Flor, H., Knost, B., Birbaumer, N., 1997. Processing of pain- and body-related verbal material in chronic pain patients: central and peripheral correlates. *Pain* 73, 413–421.
- Gratton, G., Coles, M.G., Donchin, E., 1983. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 55, 468–484.
- Hofbauer, R.K., Rainville, P., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., 2001. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J. Neurophysiol.* 86, 402–411.
- Keil, A., Bradley, M.M., Hauk, O., Rockstroh, B., Elbert, T., Lang, P.J., 2002. Large-scale neural correlates of affective picture processing. *Psychophysiology* 39, 641–649.
- Kerns, R.D., Turk, D.C., Rudy, T.E., 1985. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain* 23, 345–356.
- Kuhajda, M.C., Thorn, B.E., Klinger, M.R., Rubin, N.J., 2002. The effect of headache pain on attention (encoding) and memory (recognition). *Pain* 97, 213–221.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., Fitzsimmons, J.R., Cuthbert, B.N., Scott, J.D., Moulder, B., Nangia, V., 1998. Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology* 35, 199–210.
- Larbig, W., Montoya, P., Flor, H., Bilow, H., Weller, S., Birbaumer, N., 1996. Evidence for a change in neural processing in phantom limb patients. *Pain* 67, 275–283.
- Lázaro, C., Bosch, F., Torrubia, R., 1994. The development of a Spanish Questionnaire for assessing pain: preliminary data concerning reliability and validity. *Eur. J. Psychol. Assess.* 10, 141–151.
- McCracken, L.M., 1997. ‘Attention’ to pain in persons with chronic pain: a behavioural approach. *Behav. Ther.* 28, 271–284.
- McCracken, L.M., Zayfert, C., Gross, R.T., 1992. The Pain Anxiety Symptoms Scale: development and validation of a scale to measure fear of pain. *Pain* 50, 67–73.
- Melzack, R., 1975. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1, 277–299.
- Mitchell, P., Andrews, S., Ward, P., 1993. An event-related potential study of semantic congruity and repetition in a sentence-reading task: effects of context change. *Psychophysiology* 30, 496–509.
- Montoya, P., Larbig, W., Pulvermüller, F., Flor, H., Birbaumer, N., 1996. Cortical correlates of semantic classical conditioning. *Psychophysiology* 33, 644–649.

- Montoya, P., Pauli, P., Batra, A., Wiedemann, G., 2005a. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *Eur. J. Pain* 9, 293–303.
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Izquierdo, R., Truyols, M., Blay, N., Collado, D., 2005b. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom. Med.* 67, 957–963.
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Rodríguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M., Collado, D., 2006. Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 54, 1995–2003.
- Ortigue, S., Michel, C.M., Murray, M.M., Mohr, C., Carbonnel, S., Landis, T., 2004. Electrical neuroimaging reveals early generator modulation to emotional words. *Neuroimage* 21, 1242–1251.
- Pauli, P., Dengler, W., Wiedemann, G., Montoya, P., Flor, H., Birbaumer, N., Buchkremer, G., 1997. Behavioral and neurophysiological evidence for altered processing of anxiety-related words in panic disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 106, 213–220.
- Pearce, J., Morley, S., 1989. An experimental investigation of the construct validity of the McGill Pain Questionnaire. *Pain* 39, 115–121.
- Pearce, S.A., Isherwood, S., Hroudka, D., Richardson, P.H., Erskine, A., Skinner, J., 1990. Memory and pain: tests of mood congruity and state dependent learning in experimentally induced and clinical pain. *Pain* 43, 187–193.
- Pincus, T., Morley, S., 2001. Cognitive-processing bias in chronic pain: a review and integration. *Psychol. Bull.* 127, 599–617.
- Pincus, T., Newman, S., 2001. Recall bias, pain, depression and cost in back pain patients. *Br. J. Clin. Psychol.* 40, 143–156.
- Pincus, T., Pearce, S., McClelland, A., Farley, S., Vogel, S., 1994. Interpretation bias in response to ambiguous cues in pain patients. *J. Psychosom. Res.* 38, 347–353.
- Pulvermuller, F., 2001. Brain reflections of words and their meaning. *Trends Cogn. Sci.* 5, 517–524.
- Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B., Bushnell, M.C., 1997. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277, 968–971.
- Read, J., Pincus, T., 2004. Cognitive bias in back pain patients attending osteopathy: testing the enmeshment model in reference to future thinking. *Eur. J. Pain* 8, 525–531.
- Roelofs, J., Peters, M.L., Zeegers, M.P.A., Vlaeyen, J.W.S., 2002. The modified Stroop paradigm as a measure of selective attention towards pain-related stimuli among chronic pain patients: a meta-analysis. *Eur. J. Pain* 6, 273–281.
- Roelofs, J., Peters, M.L., Fassaert, T., Vlaeyen, J.W.S., 2005. The role of fear of movement and injury in selective attentional processing in patients with chronic low back pain: a dot-probe evaluation. *J. Pain* 6, 294–300.
- Snider, B.S., Asmundson, G.J., Wiese, K.C., 2000. Automatic and strategic processing of threat cues in patients with chronic pain: a modified Stroop evaluation. *Clin. J. Pain* 16, 144–154.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E., 1970. The State-Trait Anxiety Inventory (STAII): Test Manual. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA.
- Staud, R., Robinson, M.E., Vierck Jr, C.J., Cannon, R.C., Mauderli, A.P., Price, D.D., 2003. Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 105, 215–222.
- Vlaeyen, J.W.S., Linton, S.J., 2000. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain* 85, 317–332.
- Windmann, S., Sakhavat, Z., Kutas, M., 2002. Electrophysiological evidence reveals affective evaluation deficits early in stimulus processing in patients with panic disorder. *J. Abnorm. Psychology* 111, 357–369.
- Wolfe, F.W., Smythe, H.A., Yunas, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., Tugwell, P., Campbell, S.M., Ables, M., Clark, P., Fam, A.G., Farber, S.J., Fiechtner, J.J., Franklin, C.M., Gatter, R.A., Hamdy, D., Lessard, J., Lichtbronn, A.S., Masi, A.T., McCain, G.A., Reynolds, W.J., Romano, T.J., Russell, I.J., Sheon, R.P., 1990. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 33, 160–172.

Editorial Manager(tm) for European Journal of Pain
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Linear and nonlinear analyses of EEG dynamics during non-painful somatosensory processing in chronic pain patients

Article Type: Original Manuscript

Keywords: EEG activity; multiscale entropy; fractal dimension; FFT; chronic pain

Corresponding Author: Dr. Pedro Montoya, PhD

Corresponding Author's Institution: University of Balearic Islands

First Author: Carolina Sitges, MSc

Order of Authors: Carolina Sitges, MSc; Xavier Bornas, PhD; Jordi Llabrés, PhD; Miquel Noguera, PhD; Pedro Montoya, PhD

Abstract: The aim of the study was to explore electroencephalographic (EEG) activity of chronic pain patients, evaluating the influence of emotional valence on brain correlates of somatosensory processing. For this purpose, EEG activity elicited by non-painful pneumatic stimuli were recorded when subjects were viewing affective pictures. Nineteen patients with musculoskeletal pain and 21 healthy subjects participated in the experiment. Multiscale entropy (MSE), fractal dimension (FD), and fast Fourier transform (FFT) were applied to characterize variability and complexity of EEG activity. The analysis revealed significant enhancement of entropy on P4 compared to P3 in chronic pain patients, suggesting a differential flexibility of the right compared to the left parietal hemisphere. Analysis of fractal dimension revealed significantly higher values at P4 than at P3 only under the unpleasant pictures viewing condition for chronic pain patients. By contrast, healthy subjects did not present any significant differences due to hemisphere or affective conditions on nonlinear complexity measures. Finally, analyses of EEG band power revealed that chronic pain patients failed to show an affective modulation in theta and beta activity over sensorimotor cortices

and temporal regions. These findings suggest that sustained pain might lead to an abnormal activation of brain networks related to emotional processing of somatosensory information among chronic pain patients.

Abstract

The aim of the study was to explore electroencephalographic (EEG) activity of chronic pain patients, evaluating the influence of emotional valence on brain correlates of somatosensory processing. For this purpose, EEG activity elicited by non-painful pneumatic stimuli were recorded when subjects were viewing affective pictures. Nineteen patients with musculoskeletal pain and 21 healthy subjects participated in the experiment. Multiscale entropy (*MSE*), fractal dimension (*FD*), and fast Fourier transform (*FFT*) were applied to characterize variability and complexity of EEG activity. The analysis revealed significant enhancement of entropy on P4 compared to P3 in chronic pain patients, suggesting a differential flexibility of the right compared to the left parietal hemisphere. Analysis of fractal dimension revealed significantly higher values at P4 than at P3 only under the unpleasant pictures viewing condition for chronic pain patients. By contrast, healthy subjects did not present any significant differences due to hemisphere or affective conditions on nonlinear complexity measures. Finally, analyses of EEG band power revealed that chronic pain patients failed to show an affective modulation in theta and beta activity over sensorimotor cortices and temporal regions. These findings suggest that sustained pain might lead to an abnormal activation of brain networks related to emotional processing of somatosensory information among chronic pain patients.



Universitat de les
Illes Balears

Department of Psychology

Professor Hermann O. Handwerker
European Journal of Pain
Editorial Office
Department of Physiology and
Pathophysiology
University of Erlangen
Nuremberg Universitaetsstr. 17
D-91054 Erlangen
Germany

August 16, 2008

Dear Prof. Handwerker,

Enclosed please find the electronic submission of a manuscript entitled, “Linear and nonlinear analyses of EEG dynamics during non-painful somatosensory processing in chronic pain patients” for publication in the European Journal of Pain, and co-authored with Carolina Sitges, Xavier Bornas, Jordi Llabrés, and Miquel Noguera. The manuscript has not been previously published and it is not being simultaneously submitted elsewhere. The manuscript has been read and approved by all the authors and no conflict of interest was reported.

We would like to recommend following researchers as potential Reviewers:

Niels Birbaumer, niels.birbaumer@uni-tuebingen.de
Herta Flor, flor@zi-mannheim.de
Richard Gracely, rgracely@umich.edu

Thank you for considering our manuscript.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "P. Montoya".

Dr. Pedro Montoya

Linear and nonlinear analyses of EEG dynamics during non-painful somatosensory processing in chronic pain patients

Carolina Sitges¹, Xavier Bornas¹, Jordi Llabrés¹, Miquel Noguera² & Pedro Montoya¹

¹ University Institute of Health Sciences Research (IUNICS), University of Balearic Islands (UIB), Spain

² Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)

Category: original article

Keywords: EEG activity; multiscale entropy; fractal dimension; FFT; chronic pain

Address for correspondence: Pedro Montoya, PhD, University Institute of Health Sciences Research (IUNICS), University of Balearic Islands, Carretera de Valldemossa km 7.5, 07122 Palma, Spain. Phone: +34 971 172646. Fax: +34 971 172309. Email address: pedro.montoya@uib.es

Abstract

The aim of the study was to explore electroencephalographic (EEG) activity of chronic pain patients, evaluating the influence of emotional valence on brain correlates of somatosensory processing. For this purpose, EEG activity elicited by non-painful pneumatic stimuli were recorded when subjects were viewing affective pictures. Nineteen patients with musculoskeletal pain and 21 healthy subjects participated in the experiment. Multiscale entropy (*MSE*), fractal dimension (*FD*), and fast Fourier transform (*FFT*) were applied to characterize variability and complexity of EEG activity. The analysis revealed significant enhancement of entropy on P4 compared to P3 in chronic pain patients, suggesting a differential flexibility of the right compared to the left parietal hemisphere. Analysis of fractal dimension revealed significantly higher values at P4 than at P3 only under the unpleasant pictures viewing condition for chronic pain patients. By contrast, healthy subjects did not present any significant differences due to hemisphere or affective conditions on nonlinear complexity measures. Finally, analyses of EEG band power revealed that chronic pain patients failed to show an affective modulation in theta and beta activity over sensorimotor cortices and temporal regions. These findings suggest that sustained pain might lead to an abnormal activation of brain networks related to emotional processing of somatosensory information among chronic pain patients.

1. Introduction

Chronic pain refers to pain that persists for more than six months and as such constitutes one of largest economic burden for the health system in the developed world. Although the pathophysiology of chronic pain remains still unclear, it has been suggested that long-term plastic changes along different somatosensory pathways may play an important role (Zhuo, 2008). Recent available evidence further reveals that the emotional context in which the body stimulation occurs can modulate the central processing of somatosensory information in chronic pain patients (Geisser et al., 2003; Staud et al., 2003; Montoya et al., 2004, 2005b). Nevertheless, brain dynamics of somatosensory processing in chronic pain states is still an unclear subject of special interest to understand basic mechanisms involved in persistent pain.

EEG time series may effectively reflect dynamic changes of brain activity due to the advantage of high temporal resolution. The theory of nonlinear dynamical systems has been applied to EEG and MEG data in order to capture the macroscopic spatial and temporal dynamics of brain activity (Elbert et al., 1994; Stam, 2005). In this sense, previous research has shown that emotional processing is associated with more enhancements in fractal dimension and entropy compared to neutral conditions, especially in posterior brain regions (Aftanas et al., 1994, 1997a, 1997b, 1998). Moreover, increased EEG complexity has been reported in chronic pain patients during the recall of personal pain as compared to the actual experience of pain (Lutzenberger et al., 1997); whereas reduced complexity has been associated with states of meditation (Aftanas and Golocheikine, 2002), depression (Pezard et al., 1996), or anesthesia (Klonowski, 2007). Accordingly, it has been suggested that

dimensional complexity in EEG might reflect the activation of widespread cortical networks (Lutzenberger et al., 1997).

Research on EEG power spectra has further suggested a link between the subjective experience of pain and relative EEG power in healthy controls. Thus, enhanced pain perception has been related to increased power of beta rhythm, and to reduced power of delta, theta and alpha rhythms (Chang et al., 2002a, 2002b, 2003, 2004). Lowered power in the alpha rhythm over primary somatosensory cortex has been also observed during the expectancy of predictable painful stimulation (Babiloni et al., 2003), and to predict subsequent subjects' evaluation of pain intensity (Babiloni et al., 2006). Early reports have also revealed that chronic pain patients showed less alpha asymmetry than normal subjects during several conditions (resting, verbal-mathematic, visuo-spatial tasks, cold pressor stimulation) (De Benedittis and De Gonda, 1985; Stevens et al., 2000), and that neurofeedback training to increase alpha waves would be an effective method to reduce pain perception (Melzack and Perry, 1975).

This report aims at testing the existence of differences between chronic pain patients and healthy controls during the affective modulation of non-painful somatosensory information in some nonlinear measures (entropy and fractal dimension), as well as in spectral band power of the EEG. For this purpose, an affective picture paradigm was used to examine the modulatory effects of emotional context on brain activity elicited by the processing of somatosensory stimuli.

2. Materials and methods

2.1. Participants

Nineteen female patients (48.37 ± 6.90 years old) with a diagnosis of chronic musculoskeletal pain (radiculopathies and rheumatoid arthritis) for at least 6 months who had normal hearing, corrected visual acuity, and no history of head trauma or drug abuse were recruited from the Pain Management Unit of a tertiary care hospital and the Medical Unit for Disability Assessment of the Spanish Social Security Agency in Palma (Spain). Twenty-one healthy female volunteers (40.52 ± 16.68 years old) also participated as controls. At the moment of the examination, 8 patients were involved in a litigation process for financial compensation due to disability. Subjects were verbally informed about the details of the study during the recruitment and noted that their participation was not linked to their possible litigation process. A specifically designed information leaflet was also given, and after agreeing to participate, each subject provided written consent. The study was in accordance with the Declaration of Helsinki (1991) and was approved by the Ethics Committee of the University of the Balearic Islands (Spain).

2.2. Clinical pain assessment

All patients underwent an extensive medical and psychological assessment, including self-report questionnaires: the Spanish versions of the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961), the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al., 1970), the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (MPI) (Kerns et al., 1985), and the McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Melzack, 1975) were completed.

2.3. Somatosensory stimulation task and recording of brain activity

Somatosensory stimulation was applied to the index finger of both hands using a pneumatic stimulator, which consisted of a small membrane attached to the 2nd digit by a plastic clip and fixated with adhesive strips. During the somatosensory stimulation task, two types of stimuli were presented in a random series such that one of them was frequently delivered to the right hand (86% of the trials), and the other was delivered to the left hand (14% of the trials) (oddball paradigm). One stimulation block consisted of 560 stimuli (480 frequent and 80 deviant stimuli) of 100 ms duration with a constant pressure of 2 bars, and a variable inter-stimuli interval of 550 ms (± 50 ms). Participants received two stimulation blocks: one when they were viewing forty pictures with negative valence (unpleasant content), and other when they were viewing forty pictures with positive valence (pleasant content). Each picture was presented for 6 seconds and was followed by a 6-second blank screen. One deviant and six frequent tactile stimuli were delivered during each slide presentation, as well as during the blank screen. All pictures were selected from the International Affective Picture System (IAPS) (Lang et al., 1997), and were the same as used elsewhere (Montoya et al., 2005b). The order of the two stimulation blocks was counterbalanced between the subjects within each group.

Patients were instructed to ignore tactile stimulation and to pay attention to the slides trying to imagine experiencing themselves in the situations described by the pictures. Subjects were seated in front of a computer screen in a sound attenuated room, and instructed to keep eye movements and blinks to minimum during the experiment. This task has provided to be useful for the

study of affective modulation during somatosensory brain processing (a detailed description of the experimental procedure can be found in Montoya et al., 2004, 2005b; a similar task using painful and non-painful stimuli was also described by Kenntner-Mabiala & Pauli, 2005).

2.4. Recording of brain activity

Electroencephalographic (EEG) activity was recorded from 32 electrodes (10-20 International System) referenced to mastoids. Nevertheless, for the purposes of the present experiment only 15 electrodes located over the midline (Fz, Cz, Pz), the left (F3, F7, C3, T3, P3, O1) and the right hemisphere (F4, F8, C4, T4, P4, O2) were analyzed. An electrooculogram channel was obtained by placing one electrode above and one below the left eye. Ground was placed anteriorly to location of Fpz electrode. Electrode impedance was measured to be less than 10 kΩ. The signals were amplified with a BrainAmp amplifier at a sampling rate of 1000 Hz, with high and low pass filter setting at 0.10 Hz and 70 Hz, respectively. A 50-Hz notch filter was also applied.

2.5. Preprocessing analysis

Data were resampled at 500 Hz, and corrected for blinking and eye movement artifacts (Gratton et al., 1983). For nonlinear analysis, multiscale entropy (*MSE*) was calculated for 2-minutes EEG segments using the software developed by Costa et al. (2002). This type of entropy measure has been shown to be useful in the characterization of signal's complexity. In brief, *MSE* estimates the degree of irregularity (or disorder) of a sequence of values process when such estimation is done at increasingly longer time scales. Due to the multiscale

approach of the *MSE* algorithm, more complex time series, with features at various scales, will exhibit entropy values that strongly depend on the time scale, while a less complex signal will show a constant entropy value. For calculation purposes, the parameter r of the *MSE* algorithm was set to 20% of the standard deviation and the parameter m was set to 2, values that are within the usual range suggested to measure this kind of entropy (Pincus, 1995). The series were coarse-grained up to scale 20, so that the shortest time series had 3000 points.

The Fractal Dimension (*FD*) of the 2-minutes EEG segments from P3 and P4 electrodes was calculated following the procedures described by Liu et al. (2005), implements the Katz and the Sevcik algorithms in Matlab code. In the same sense that *MSE* looks at entropy at different temporal scales, the *FD* estimates the amount of features at increasing resolution of the signal, helping in this way to identify qualitatively the complexity of the signal.

For linear analysis, fast Fourier transform (*FFT*) was computed on EEG segments of 512 data points, obtaining the power spectra on the following frequency bands: delta (2-4 Hz), theta1 (4-6 Hz), theta2 (6-8 Hz), alpha1 (8-10 Hz), alpha2 (10-12 Hz), beta1 (12-18 Hz) and beta2 (18-22 Hz).

2.6. Statistical design

Basically, the study followed a factorial mixed design with the within-subjects factors ‘emotional context’ (unpleasant vs pleasant) and ‘electrode locations’, and the between-subjects factor ‘group’ (chronic pain patients vs. healthy controls). In addition, to further test the topographical effects on EEG activity, subsequent multivariate repeated measures analysis of variance (MANOVAs)

were carried out separately for midline (Fz, Cz, Pz), and lateral electrode locations over the left (F3, F7, C3, T3, P3, O1) and the right hemisphere (F4, F8, C4, T4, P4, O2). Demographic and questionnaire data (STAI and BDI) were analyzed with two-sample *t* tests to examine differences between the two groups (chronic pain patients vs. healthy controls) on these variables.

3. Results

3.1. Demographic and clinical data

Descriptive statistics of the self-report measures are shown on **Table 1**.

Pairwise comparisons between chronic pain patients and healthy volunteers revealed that both groups were comparable in age. Significant group differences were found on the State-Trait Anxiety Inventory ($t[35]=3.193$, $p<.01$) and on the Beck Depression Inventory ($t[35]=5.405$, $p<.001$). These results indicated that chronic pain patients were more depressed and anxious than healthy controls.

- Insert Table 1 here -

3.2. Multiscale Entropy

Three-way *group* (healthy volunteers vs. chronic pain patients) x *emotional context* (unpleasant vs. pleasant) x *hemisphere* (left vs. right) multivariate analyses of variance (MANOVAs) were computed on mean SampEn values for scale factors (sf) 1, 5, 10, 15, 20 at parietal electrode locations (P3 and P4) (**Figure 1**). Significant interaction effects between the factors hemisphere and group were found on sf 1 ($F(1,38)=7.290$, $p=.05$), sf 5 ($F(1,38)=6.485$, $p<.05$), sf 10 ($F(1,38)=5.223$, $p<.05$), sf 15 ($F(1,38)=5.596$, $p<.05$), and sf 20 ($F(1,38)=5.574$, $p<.05$) (**Table 2**). Post-hoc comparisons analysis revealed that hemispheric differences appeared only in chronic pain patients ($p<.05$, Bonferroni corrected). Sample Entropy was higher in the right than in the left parietal electrode for any scale factor. The same analysis was carried out for other electrodes over centro-parietal brain regions (C3, C4, Cz, and Pz), but no statistical differences were found in any scale factor.

3.3. Fractal Dimension

A three-way MANOVA with the factors *group*, *emotional context* and *hemisphere* revealed a significant interaction effect between *hemisphere* and *group* ($F(1,38)=4.749$, $p<.05$) on mean FD values. A closer look at this effect showed no hemispheric differences for healthy controls, whereas FD was significantly higher at P4 than at P3 for chronic pain patients under the unpleasant pictures viewing condition ($p<.01$) (see **Figure 2**).

- Insert Figures 1 and 2, and Table 2 here –

3.4. EEG power spectra

Multivariate analyses of variance using the within-subject factors *condition* (unpleasant vs. pleasant) and *hemisphere* (left vs. right), and the between-subject factor *group* (healthy volunteers vs. chronic pain patients) were computed on all frequency bands for each brain region (frontal, fronto-lateral, temporal, central, parietal, and occipital). Additional MANOVAs were computed to test the effects on all frequency bands over midline electrodes (see **Figure 3** and **4**, and **Table 3**). A first observation is that the total power at any frequency is larger in healthy controls compared to chronic pain patients.

Delta (2-4 Hz). Significant main effects of emotional context were found in frontal (F3/F4) ($F(1,38)=4.48$, $p<.05$) and fronto-lateral electrodes (F7/F8) ($F(1,36)=6.07$, $p<.05$), indicating that delta activity was greater during unpleasant than pleasant images. Higher delta activity was observed in control group compared to chronic pain patients ($F(1,32)=4.65$, $p<.05$) for parietal electrodes (P3/P4) and midline electrodes (Cz: $F(1,30)=8.74$, $p<.01$; Pz: $F(1,30)=7.10$, $p<.05$). A significant interaction between hemisphere and group

was also found in temporal electrodes ($F(1,38)=4.97$, $p<.05$), showing greater delta activity over the right than over the left hemisphere ($p<.01$) in healthy controls, and no significant differences in chronic pain patients.

Theta1 (4-6 Hz) and theta2 (6-8 Hz). A significant interaction between group and hemisphere in theta1 was found for temporal electrodes (T3/T4) ($F(1,38)=4.54$, $p<.05$), indicating that healthy controls had more increased activity over the right than over the left ($p<.01$), whereas no differences appeared in chronic pain patients. In addition, a significant three-way interaction between group, hemisphere and emotional context was found for central electrodes (C3/C4) ($F(1,33)=4.40$, $p<.05$), showing greater theta1 activity over the left than over the right hemisphere during unpleasant images ($p<.05$) in healthy controls, but not in chronic pain patients. Higher theta2 activity was also observed over the left than over the right hemisphere for central (C3/C4) electrodes ($F(1,36)=9.36$, $p<.01$), regardless of group or emotional context.

Alpha1 (8-10 Hz) and alpha2 (10-12 Hz). No significant effects were observed in alpha1 activity. Significant main effects of *group* were found in alpha2 activity at parietal electrodes (P3/P4: $F(1,31)=4.41$, $p<.05$; Pz: $F(1,30)=4.54$, $p<.05$), showing that healthy controls had higher activity than chronic pain patients.

Beta1 (12-18 Hz) and beta2 (18-22 Hz). A significant main effect of group was found in beta1 ($F(1,32)=4.62$, $p<.05$) and beta2 ($F(1,30)=4.54$, $p<.05$) at Pz electrode, with healthy controls showing greater activities than chronic pain patients. Greater beta2 activity was elicited by unpleasant than by pleasant images ($F(1,38)=4.87$, $p<.05$) in frontal electrodes (F3/F4). A three-way interaction between *group*, *hemisphere* and *emotional context* was found

for temporal electrodes (T3/T4) ($F(1,37)=5.59$, $p<.05$), showing that pleasant images elicited greater beta2 activity over the right hemisphere than over the left hemisphere in healthy controls ($p<.05$), but not in chronic pain patients.

- Insert Figure 3 and 4, and Table 3 here -

4. Discussion

The present study revealed that chronic pain patients and healthy controls differ on linear and nonlinear measures of brain activity when repetitive non-painful stimulation was applied to the hand in affective contexts. Thus, we found that chronic pain patients displayed more entropy and fractal dimension over the right than over the left parietal hemisphere; whereas healthy controls did not show any significant hemispheric differences. On the other hand, more asymmetrical activity was observed in healthy controls than in chronic pain patients at several EEG frequency bands (delta, theta1, and beta2). These findings are in agreement with previous data indicating that chronic pain patients display an abnormal brain activity when processing somatosensory information in affective-charged situations (Montoya et al., 2004, 2005a, 2005b).

Within a dynamical systems theoretical framework, EEG complexity indexed by high entropy has been associated with randomness and predictability of a dynamical system like the brain (Abasolo et al., 2006); whereas fractal dimension of the EEG has been related to the activity and extent of the neuronal cell assemblies underlying sensorimotor or cognitive processes, such as handgrip force (Liu et al., 2005) or memory for pain (Lutzenberger et al., 1997). Therefore, these measures have proved successful in quantifying the complexity of dynamic fluctuations of EEG signals, providing information about the flexibility that the system needs to respond to cognitive demands. In this context, the higher entropy values observed in chronic pain patients at P4 as compared to P3 might reflect a differential degree of flexibility between the left and the right posterior parietal brain in these patients when processing non-painful stimuli. In the present experiment, frequent tactile

stimulation was applied to the right hand, whereas infrequent stimulation was applied to the left hand. Thus, it could be argued that occurrence of stimulation at the left hand was less predictable than stimulation at the right hand, leading to a higher alertness state. In our opinion, the higher entropy found in the right-sided parietal EEG activity could reveal this system's mode of brain operation. On the contrary, repetitive stimulation (like the one delivered to the right hand) can be easily predicted by the system, which therefore does not need to be in a flexible, alertness-like state. The lack of differences in healthy controls leads us further to speculate that the origins of this pattern of brain dynamics could be in the personal pain history of chronic pain patients. By repeatedly coping with painful stimuli in their lives, these patients would have developed a flexible brain dynamics to make them able to efficiently process unexpected incoming stimuli.

We also observed higher fractal dimension at P4 than at P3 in chronic pain patients when they were viewing unpleasant pictures, but not pleasant pictures. Fractal dimension measures the degree of complexity of EEG fluctuations, reflecting the simultaneous activation of neuronal cell assemblies during a particular task (Lutzenberger et al., 1995). This measure has been applied, for instance, to monitor the depth of anesthesia, mood changes in affective disorders, or force modulation during handgrip, showing that highest values were associated with awakening (Klonowski, 2007), manic episodes among patients with bipolar disorders (Bahrami et al., 2005), or increased handgrip force (Liu et al, 2005), respectively. In this sense, our results might indicate a more enhanced activation of cell assemblies over the right than over the left parietal cortex in chronic pain patients when non-painful stimulation was applied under negative mood conditions. Accordingly, it suggests that chronic

pain patients might be characterized by an abnormal processing of non-painful information when emotional cues are present. This seems to be in accordance with the hypothesis that negative contextual information could enhance pain feeling due to the emotional component of pain experience (Montoya et al., 2004, 2005a, 2005b).

Furthermore, we observed that chronic pain patients had reduced power of alpha and beta EEG frequency bands over parietal brain regions as compared to healthy controls. Similar reductions in fast alpha power (9.5-12.5 Hz) and slow beta power (12.5-19.5 Hz) have been found in patients with chronic pain during resting states (Chen et al., 1998), together with reduced alpha asymmetry during some task-related conditions (Aftanas and Golocheikine, 2002). In the present study, several aspects of the EEG pattern elicited by non-painful somatosensory stimulation among chronic pain patients resemble those observed in healthy controls during experimental acute pain. Thus, pain induction using the cold pressor test (Chang et al., 2002b), an intramuscular injection of hypertonic saline (Chang et al., 2002a, 2003) or capsaicin (Chang et al., 2004) results in significant decreases of alpha1 (8-11 Hz) and alpha2 (11-14 Hz) over parietal brain regions with respect to baseline, but also significant increases of delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz) and beta2 (14-25 Hz) over frontal and temporal areas. Although the significance of these changes in ongoing EEG patterns following tonic painful in healthy controls is still controversial (Stevens et al. 2000; Apkarian et al., 2005), it has been argued that reductions in alpha activity over posterior brain regions could be part of a general orienting and attentional response towards any kind of stimulation (Huber et al., 2006), or reflect a central and specific processing of

the attention system during sustained painful stimulation (Chang et al., 2002a). According with these interpretations, the observed pattern of reduced alpha in chronic pain might indicate that persistent pain, as it occurs in chronic pain sates, would lead to a sustained activation of the attentional pain system or increased alertness in posterior parietal brain regions even during the processing of non-painful body information. In this sense, our data suggest an altered functioning of brain regions involved in the sensory and cognitive components of bodily information among chronic pain patients.

We also found that mood induction using affective pictures elicited different changes in EEG power depending on brain locations and participants' group. In healthy controls, unpleasant images elicited greater delta and beta2 activity than pleasant images over frontal brain regions, as well as greater theta1 and theta2 activity over the left than over the right sensorimotor cortex. By contrast, pleasant images elicited more increased beta2 activity than unpleasant images over temporal regions. Interestingly, affective modulation of delta and beta activity was also observed in chronic pain patients over frontal brain regions, but no modulation appeared in theta and beta activity over sensorimotor cortices or temporal regions as it occurred in healthy controls. Enhancements of delta, theta and beta activity in fronto-temporal brain regions during tonic pain have been related to the processing of motivational and affective pain components (Chen et al., 1989; Pauli et al., 1999; Chang et al., 2002b). Recently, several studies have also linked an increased frontal activity to negative affect and activation of a withdrawal system in chronic pain (Baliki et al., 2006; Schweinhardt et al., 2008). Thus, it might be interpreted that chronic

pain patients display an abnormal pattern of EEG activation over brain regions that are involved in the processing of the affective pain component.

Nevertheless, some limitations of our study merit further consideration. First, it should be noted that many patients with chronic pain in the present study were taking centrally-acting pain medication whereas healthy controls were not. In this sense, it is well-known that centrally-acting analgesic and antidepressant medication can affect EEG. Thus, for instance, recent experimental evidence has demonstrated that serotonin (citalopram at 20 mg/day) as compared to placebo may induce reduced cortical electrophysiological responses to unpleasant pictures, as well as increases responses to pleasant stimuli in healthy volunteers (Kemp et al., 2004). Nevertheless, there appears to be no clear-cut evidence about the effects of drugs prescribed for chronic pain on sensory and cognitive brain processing. A recent study examined changes on event-related brain potentials due to acute and subchronic administration (after 15 days) of low-dose amitriptyline (25 mg/day) in patients with neuropathic pain, and results indicated that P3 amplitudes to the task stimuli were not affected by antidepressant treatment (Veldhuijzen et al., 2006). Moreover, no differences were found between neuropathic pain patients with and without centrally-acting pain medication (opiates and antidepressants) in the global power of resting EEG (frequency range 2-18 Hz) (Sarnthein et al., 2006). To clarify this issue, future studies should extensively investigate the influence of pain medication on EEG dynamics elicited by emotional and cognitive processing in chronic pain patients. Second, chronic pain patients scored significantly higher than controls on measures of depression and anxiety in the present study and, therefore, it

could be possible that the findings reported here were mainly due to the effects of mood rather than to the effects of pain. Further research should investigate whether chronic pain patients and patients with affective disorders without pain differ on brain correlates of sensory and emotional processing.

Summarizing, our findings suggest that both linear and nonlinear measures of EEG time series may contribute to increasing the insight into brain dysfunction in chronic pain related to the processing of non-painful somatosensory information during affective-charged situations. Chronic pain patients displayed increased entropy and fractal dimensionality values over the right parietal region, suggesting that non-painful stimulation of the left hand elicits an enhanced alertness-like state and a greater activation of neuronal cell assemblies over the contralateral somatosensory cortex. Additionally, the pattern of EEG frequency bands over sensorimotor and temporal regions in these patients suggests an abnormal engagement of brain networks related to emotional processing. All these findings further agree with previous neuroimaging research on pain indicating that perceptions of acute pain and chronic clinical pain conditions have distinct, but overlapping brain activation patterns (Apkarian et al., 2005; Jensen et al., 2008).

Acknowledgments

We thank Dante R. Chialvo at Northwestern University (Chicago) for his input and valuable comments. This research was supported by the Spanish *Ministerio de Ciencia e Innovación* and European Funds – FEDER (Plan Nacional de I+D+i; grants SEJ2007-62312, SEJ2006-14301, and SEJ2005-00899).

References

- Abásolo D, Hornero R, Espino P, Alvarez D, Poza J. Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients. *Physiol Meas* 2006; 27:241-253.
- Aftanas LI, Golocheikine SA. Non-linear dynamic complexity of the human EEG during meditation. *Neurosci Lett* 2002; 330:143-146.
- Aftanas LI, Koshkarov VI, Mordvinstey YN, Pokrovskaja VL. Dimensional analysis of human EEG during experimental affective experience. *Int J Psychophysiol* 1994; 18:67-70.
- Aftanas LI, Lotova NV, Koshkarov VI, Makhnev VP, Mordvinstev YN, Popov, SA. Non-linear dynamical complexity of the human EEG during evoked emotions. *Int J Psychophysiol* 1998; 28:63-67.
- Aftanas LI, Lotova NV, Koshkarov VI, Pokrovskaja VL, Popov SA, Makhnev VP. Non-linear analysis of emotion EEG: calculation of Kolmogorov entropy and the principal Lyapunov exponent. *Neurosci Lett* 1997a; 226:13-16.
- Aftanas LI, Lotova NV, Koshkarov VI, Popov SA, Makhnev VP. Nonlinear forecasting measurements of the human EEG during evoked emotions. *Brain Topogr* 1997b; 10:155-162.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9:463-484.
- Babiloni C, Brancucci A, Babiloni F, Capotosto P, Carducci F, Cincotti F, Arendt-Nielsen L, Chen ACN, Rossini PM. Anticipatory cortical responses during the expectancy of a predictable painful stimulation. *A*

- high-resolution electroencephalography study. *Eur J Neurosci* 2003; 18:1692-1700.
- Babiloni C, Brancucci A, Del Percio C, Capotosto P, Arendt-Nielsen L, Chen AC, Rossini PM. Anticipatory electroencephalography alpha rhythm predicts subjective perception of pain intensity. *J Pain* 2006; 7:709-717.
- Bahrami B, Seyedsadjadi R, Babadi B, Noroozian M. Brain complexity increases in mania. *Neuroreport* 2005; 16:187-191.
- Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy PY, Harden RN, Parrish TB, Apkarian AV. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 2006; 26:12165-12173.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiat* 1961; 56:561-71.
- Chang PF, Arendt-Nielsen L, Chen AC. Differential cerebral responses to aversive auditory arousal versus muscle pain: specific EEG patterns are associated with human pain processing. *Exp Brain Res* 2002a; 147:387-393.
- Chang PF, Arendt-Nielsen L, Chen AC. Dynamic changes and spatial correlation of EEG activities during cold pressor test in man. *Brain Res Bull* 2002b; 57:667-675.
- Chang PF, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Chen AC. Psychophysical and EEG responses to repeated experimental muscle pain in humans: pain intensity encodes EEG activity. *Brain Res Bull* 2003; 59:533-543.

- Chang PF, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Svensson P, Chen AC. Comparative EEG activation to skin pain and muscle pain induced by capsaicin injection. *Int J Psychophysiol* 2004; 51:117-126.
- Chen AC, Dworkin SF, Haug J, Gehrig J. Topographic brain measures of human pain and pain responsivity. *Pain* 1989; 37:129-141.
- Costa M, Goldberger AL, Peng, C-K. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett* 2002; 89:98–106.
- De Benedittis G, De Gonda F. Hemispheric specialization and the perception of pain: a task-related EEG power spectrum analysis in chronic pain patients. *Pain* 1985; 22:375-384.
- Elbert T, Ray WJ, Kowalik ZJ, Skinner JE, Graf KE, Birbaumer N. Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol Rev* 1994; 74:1-37.
- Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Crofford LJ. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain* 2003; 102: 243-50.
- Gratton G, Coles MG, Donchin E. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1983; 55:468-484.
- Huber MT, Bartling J, Pachur D, Woikowsky-Biedau Sv, Lautenbacher S. EEG responses to tonic heat pain. *Exp Brain Res* 2006; 173:14-24.
- Jensen MP, Hakimian S, Sherlin LH, Fregni F. New insights into neuromodulatory approaches for the treatment of pain. *J Pain* 2008; 9: 193-199.

- Kemp AH, Gray MA, Silberstein RB, Armstrong SM, Nathan PJ. Augmentation of serotonin enhances pleasant and suppresses unpleasant cortical electrophysiological responses to visual emotional stimuli in humans. *Neuroimage* 2004; 22:1084-1096.
- Kenntner-Mabiala R, Pauli P. Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology* 2005; 42:559-567.
- Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain* 1985; 23:345-356.
- Klonowski W. From conformons to human brains: an informal overview of nonlinear dynamics and its applications in biomedicine. *Nonlinear Biomed Phys* 2007; 1:5.
- Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings. Gainesville: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, 1997.
- Liu JZ, Yang Q, Yao B, Brown RW, Yue GH. Linear correlation between fractal dimension of EEG signal and handgrip force. *Biol Cybern* 2005; 93:131-140.
- Lutzenberger W, Flor H, Birbaumer N. Enhanced dimensional complexity of the EEG during memory for personal pain in chronic pain patients. *Neurosci Lett* 1997; 226:167-170.
- Lutzenberger W, Preissl H, Pulvermüller F. Fractal dimension of electroencephalographic time series and underlying brain processes. *Biol Cybern* 1995; 73:477-482.

Melzack R, Perry C. Self-regulation of pain: the use of alpha-feedback and hypnotic training for the control of chronic pain. *Exp Neurol* 1975; 46:452-469.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1:277-299.

Montoya P, Larbig W, Braun C, Preissl H, Birbaumer N. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50:4035-4044.

Montoya P, Pauli P, Batra A, Wiedemann G. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 2005a; 9:293-303.

Montoya P, Sitges C, Garcia-Herrera M, Izquierdo R, Truyols M, Blay N, Collado D. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2005b; 67:957-963.

Pauli P, Wiedemann G, Nickola M. Pain sensitivity, cerebral laterality, and negative affect. *Pain* 1999; 80:359-364.

Pezard L, Nandrino JL, Renault B, el Massiou F, Allilaire JF, Müller J, Varela F, Martinerie J. Depression as a dynamical disease. *Biol Psychiatry* 1996; 39:991–999.

Pincus S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos* 1995; 5:110-117.

Sarnthein J, Stern J, Aufenberg C, Rousson V, Jeanmonod D. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain* 2006; 129:55-64.

- Schweinhardt P, Kalk N, Wartolowska K, Chessell I, Wordsworth P, Tracey I. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage* 2008; 40:759-766.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. The State-Trait Anxiety Inventory (STAI): Test manual. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1970.
- Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clin Neuropsychol* 2005; 116:2266-2301.
- Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Cannon RC, Mauderli AP, Price DD. Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003; 105: 215-222.
- Stevens A, Batra A, Kötter I, Bartels M, Schwarz J. Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. *Psych Res* 2000; 97:237-247.
- Veldhuijzen DS, Kenemans JL, van Wijck AJ, Olivier B, Kalkman CJ, Volkerts ER. Acute and subchronic effects of amitriptyline on processing capacity in neuropathic pain patients using visual event-related potentials: preliminary findings. *Psychopharmacology* 2006; 183:462-470.
- Zhuo M. Cortical excitation and chronic pain. *Trends Neurosci* 2008; 31:199-207.

Figure legends

Figure 1. Mean SampEn values for scale factors (sf) 1, 5, 10, 15, 20 on P3 (solid line) and P4 (dashed line) for healthy controls and chronic pain patients.

Figure 2. Mean scores and standard errors (bars) of fractal dimension (*FD*) at electrodes P3 and P4 for healthy controls and chronic pain patients during non-painful stimulation in the two affective contexts (pleasant and unpleasant).

Figure 3. Mean values and standard errors (bars) of *FFT* analysis on delta (2-4 Hz), alpha 2 (10-12 Hz), and beta 1 (12-18 Hz) at central and parietal electrodes for healthy controls and chronic pain patients.

Figure 4. (a) Average of EEG power spectra (2-22 Hz) for healthy controls and chronic pain patients, and (b) topographical distribution of EEG power spectra on the scalp.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of healthy controls and chronic pain patients.

		Healthy controls (n=21)	Chronic pain patients (n=19)
Age (yrs)		Mean (SD) Range	40.52 (16.68) 23-73
			48.37 (6.90) 37-64
Medication, n (%)			
	Antidepressants	-	72.2%
	Analgesics / muscular relaxants / NSAIDs	-	83.3%
	Anxiolytics	-	52.6%
Duration of pain (yrs)		Mean (SD) Range	6.19 (7.78) 0.83-35
Pain intensity (VAS, 0-8)		Mean (SD) Range	5.15 (1.37) 2.80-8
State-Trait Anxiety Inventory (raw score)		Mean (SD) Range	14.84 (9.50)* 6-45
			30.83 (14.66) 5-57
Beck Depression Inventory (raw score)		Mean (SD) Range	6.21 (5.58)* 0-20
			19.33 (8.75) 7-40
McGill Pain Questionnaire (number of adjectives)			
	Sensory	-	9.00 (2.20)
	Affective	-	1.94 (0.73)
	Evaluative	-	1.00 (0)
	Miscellaneous	-	2.35 (0.79)
West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (0-6)			
	Social support	-	4.14 (1.80)
	Affective distress	-	4.06 (1.12)
	Interference social activities	-	4.06 (1.29)
	Interference daily activities	-	5.14 (0.78)
	Pain intensity	-	4.85 (1.04)
	Life control	-	3.18 (1.70)
	Distracting responses	-	3.88 (1.55)
	Solicitous responses	-	2.62 (1.77)
	Punishing responses	-	1.65 (1.69)
	Household chores	-	3.18 (2.04)
	Activities away from home	-	2.13 (1.12)
	Outdoor work	-	1.33 (1.58)
	Social activities	-	1.70 (1.08)

* p≤.001

Table 2. Interaction effects revealed by the three-way group (healthy controls vs. chronic pain patients) x condition (unpleasant vs. pleasant) x localization (P3 vs. P4) MANOVAs computed on SampEn values obtained with the MSE analysis for scale factors (sf) 1, 5, 10, 15, 20.

3-way MANOVAs				
(parietal electrodes: P3, P4)				
	localization x grp		Post-hoc	
	F	p	F	p
sf 1	7.290	.010	5.579	.023
sf 5	6.485	.015	5.539	.024
sf 10	5.223	.028	4.283	.045
sf 15	5.596	.023	4.211	.047
sf 20	5.574	.023	3.922	.055

Table 3

Table 3. Interaction effects revealed by the higher order group (healthy controls vs. chronic pain patients) x condition (unpleasant vs. pleasant) x hemisphere (left vs. right) x localization (P3, P4, C3, C4, O1, O2) MANOVAs and interaction effects revealed by three-way group (healthy controls vs. chronic pain patients) x condition (unpleasant vs. pleasant) x localization (Cz vs. Pz) MANOVAs computed on frequency bands (delta, theta-1, theta-2, alpha-2, beta-1) obtained with the *FFT* analysis.

3-way MANOVAs (midline electrodes)				Higher order MANOVAs (lateral electrodes)				
	brain*grp	Post-hoc contrasts		hemis*cond*grp	Post-hoc contrasts			
	F	p	F	p	F	p	F	p
delta	-	-	-	-	3.906	.057	6.380	.017
alpha 2	4.447	.043	4.541	.041	-	-	-	-
beta 1	4.011	.053	4.060	.052	-	-	-	-

Figure 1

[Click here to download high resolution image](#)

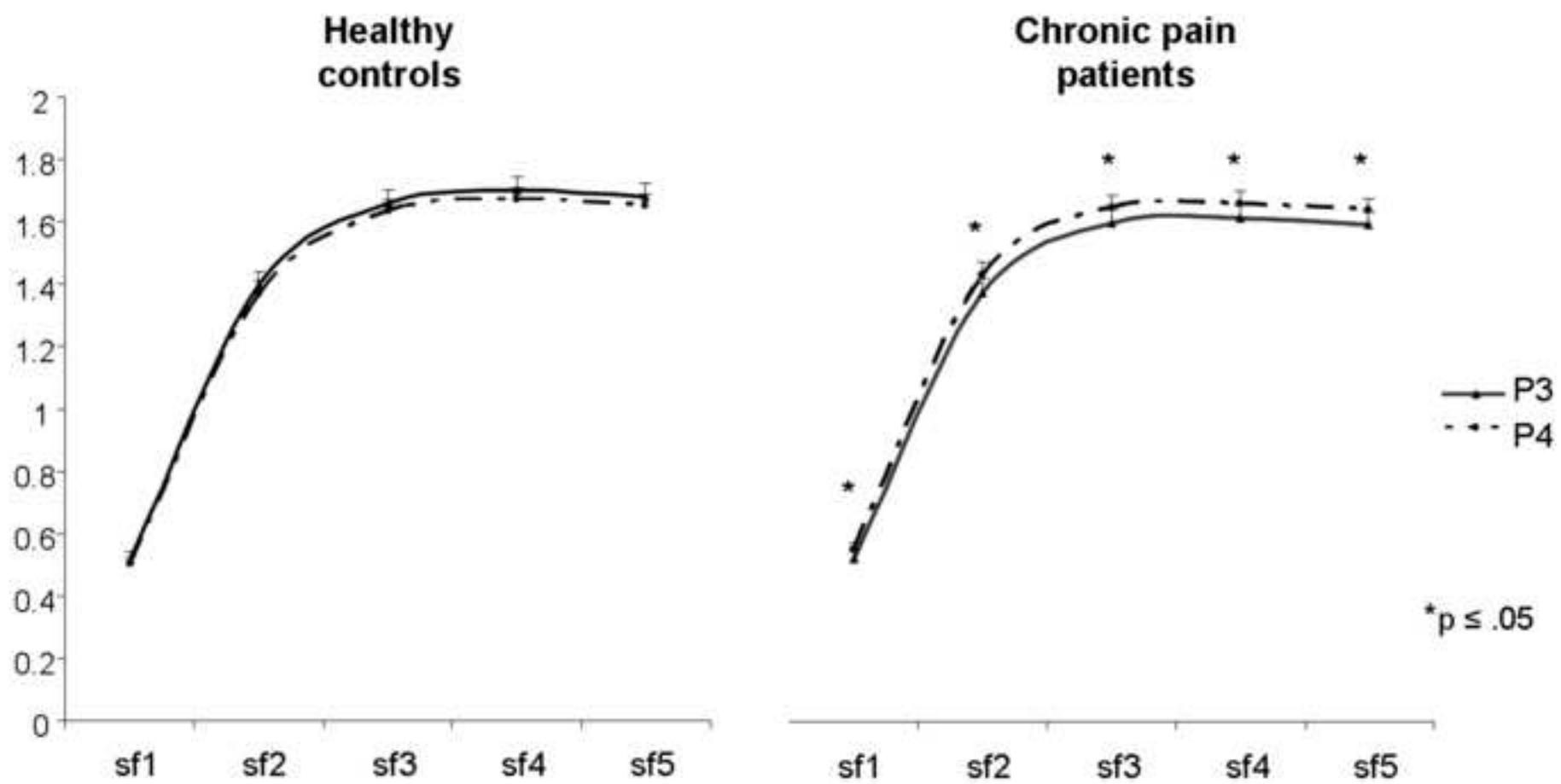


Figure 2

[Click here to download high resolution image](#)

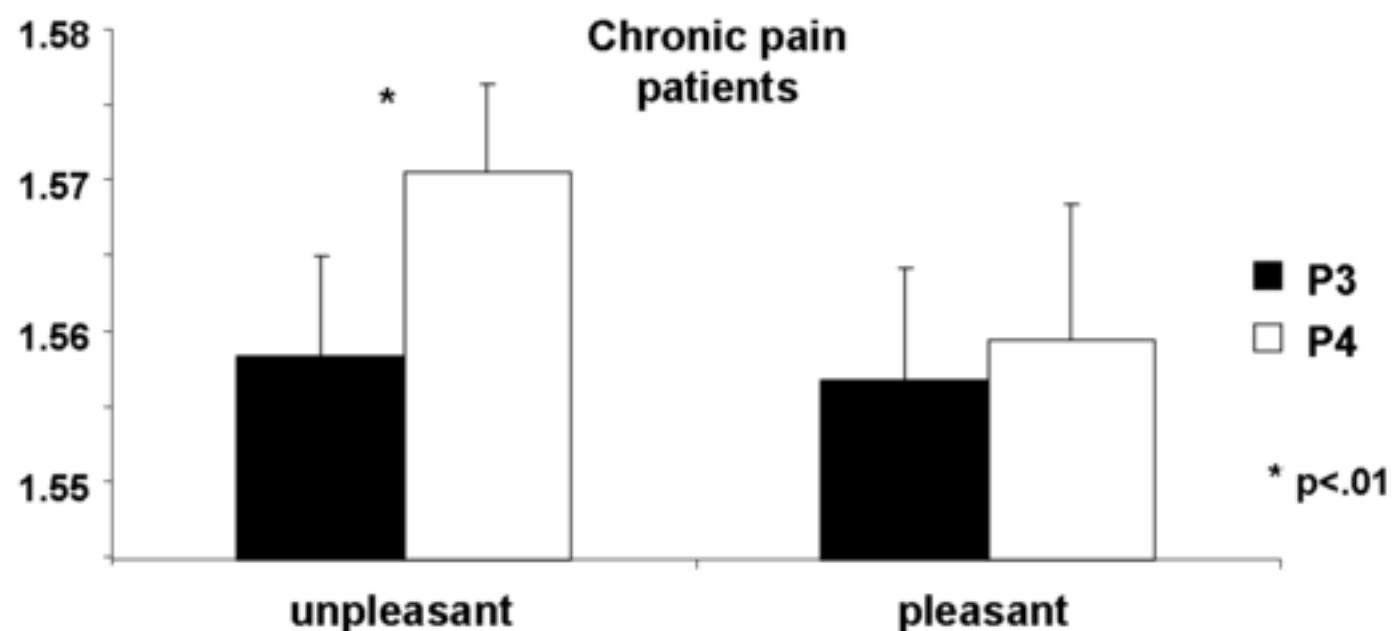
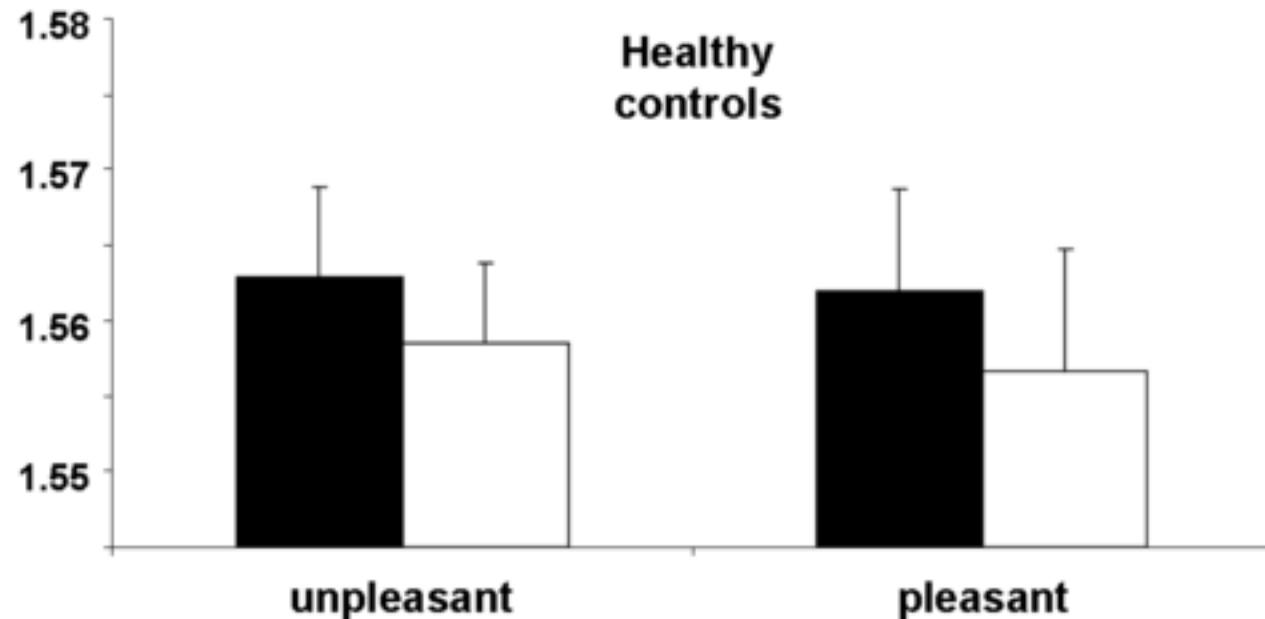


Figure 3

[Click here to download high resolution image](#)

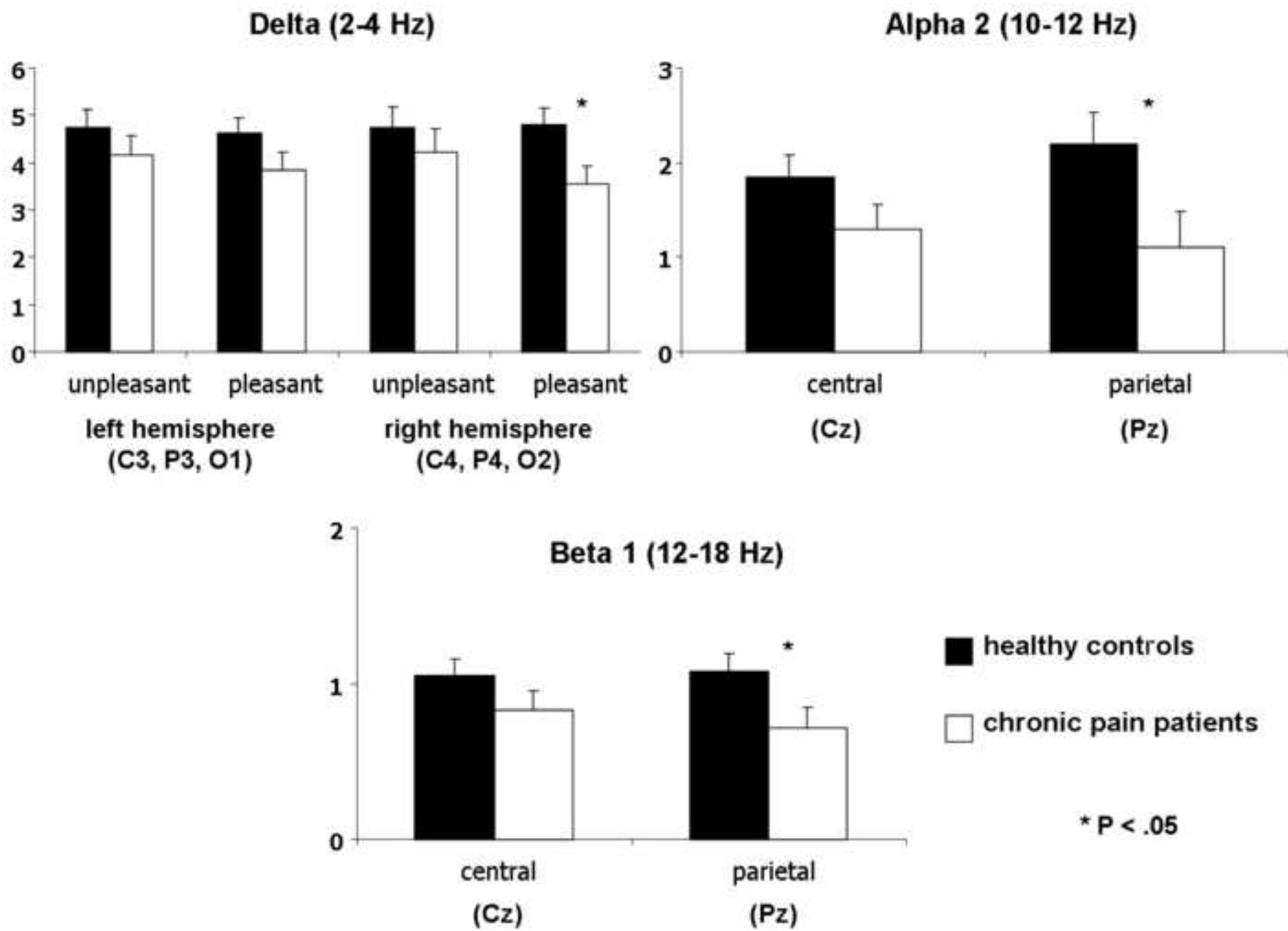
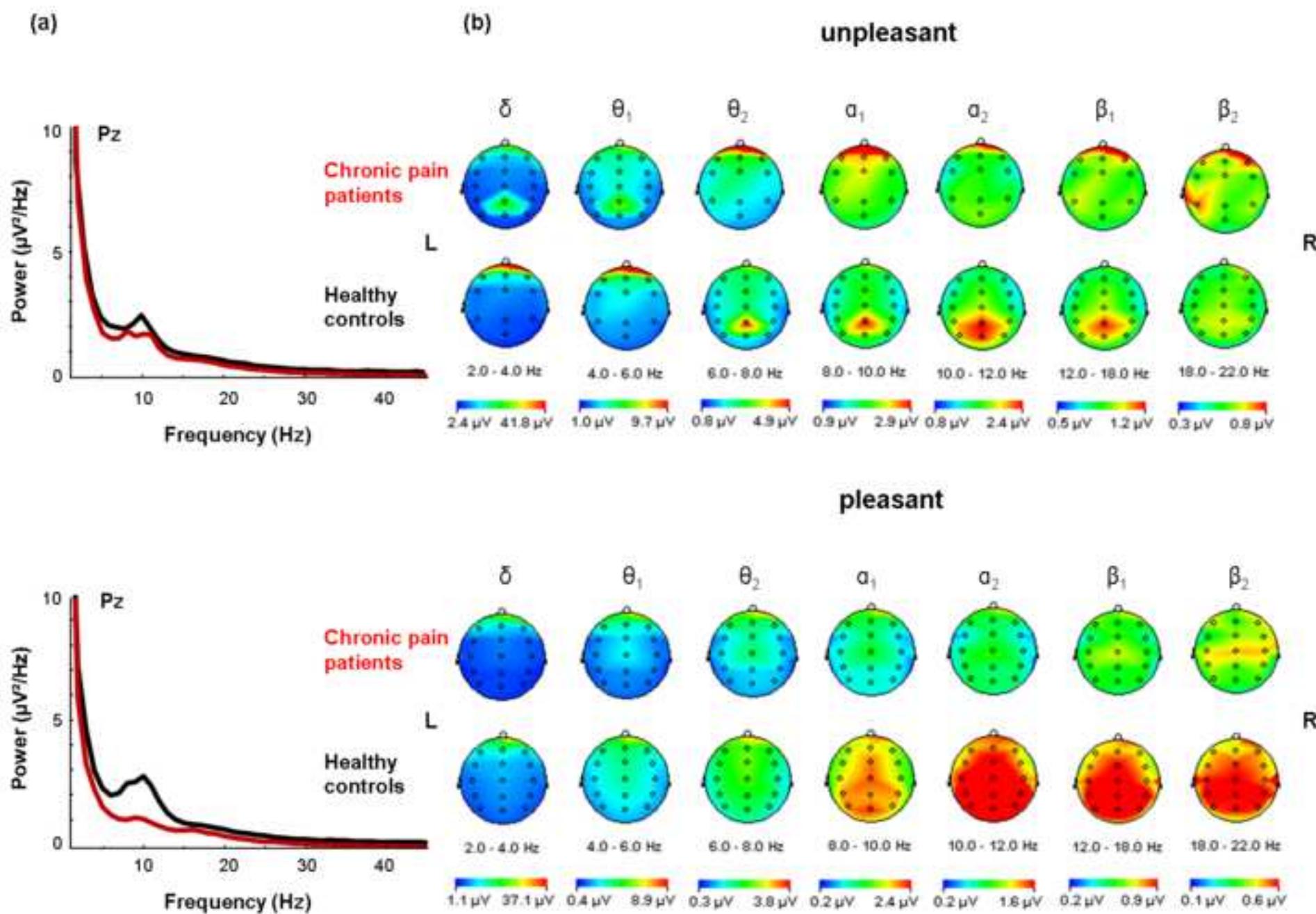


Figure 4

[Click here to download high resolution image](#)



*** Author Agreement**

This piece of the submission is being sent via mail.

4. Resultados

En Montoya, Sitges et al. (2005), los principales resultados fueron los siguientes: únicamente el grupo de pacientes con fibromialgia (FM) mostró una mayor amplitud en el primer componente positivo, P50 (20-80 ms), de los PEs somatosensoriales (PESs) en los electrodos laterales (F3, C3, P3, F4, C4, P4), mientras visualizaban la serie de imágenes desagradables (*unpleasant*), con respecto a la serie de imágenes agradables (*pleasant*). Este mismo grupo de pacientes también mostró una menor amplitud del primer componente negativo, N80 (60-110 ms), durante la presentación del estímulo infrecuente (*deviant*) mientras visualizaba la serie de imágenes desagradables, con respecto a la otra serie de imágenes agradables. No se encontró ninguna diferencia en estos dos componentes (P50, N80) en el grupo de pacientes con dolor crónico de origen orgánico (MSK), así como tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas, debidas al contexto emocional (imágenes desagradables, agradables) o al tipo de estímulo (frecuente, infrecuente), en el segundo componente positivo, P200 (135-260 ms), para ninguno de los dos grupos de pacientes. Los mapas de densidad de corriente mostraron que la distribución de dichos componentes (P50, N80) era parietal, por tanto, involucraba probablemente a la corteza somatosensorial primaria (SI), y estaban situados en el hemisferio contralateral a la zona corporal (dedo índice derecho o izquierdo) estimulada. En cuanto al nivel de dolor informado, de nuevo, únicamente el grupo de pacientes con FM mostró un incremento después de visualizar las imágenes con contenido desagradable.

Los resultados del siguiente estudio, Montoya & Sitges (2006), muestran que, en el primer componente positivo, P50 (20-80 ms), de los PESs, la serie de imágenes agradables (*pleasant*), comparada con la serie de imágenes desagradables (*unpleasant*), y el estímulo infrecuente (*deviant*), comparado con el estímulo frecuente producen una mayor amplitud. Los mapas de densidad de corriente muestran que dicho componente presenta una distribución centroparietal, contralateral a la zona corporal (dedo índice derecho o izquierdo) estimulada, con las amplitudes máximas en CP4 y C4 (es decir, en la zona centroparietal derecha, que es contralateral al dedo índice izquierdo, donde se presentaba el estímulo infrecuente). Por otro lado, también se analizó dicho componente durante el intervalo entre estímulos, en el que los sujetos no recibían estimulación visual pero seguían recibiendo estimulación táctil, y se mostró que su amplitud era mayor ante

la presentación del estímulo infrecuente en la mayoría de electrodos del hemisferio derecho (Cz, C4, Pz, P4, CPz, CP4, T4, T6, O2), pero que no había ningún efecto debido al contexto emocional, por lo que se pudo concluir que la modulación afectiva de dicho componente estaba ligada a la visualización de las series de imágenes con contenido afectivo. En cuanto al primer componente negativo, N80 (60-110 ms), únicamente se encontraron diferencias entre los PESs ante la presentación del estímulo frecuente e infrecuente, éste último de mayor amplitud; no se mostraron efectos significativos debidos al contexto emocional. Los mapas topográficos muestran una distribución de este componente en la zona centrotemporal, contralateral a la zona corporal estimulada (dedo índice izquierdo), con una amplitud máxima en el electrodo C4. Con respecto al segundo componente positivo, P200 (135-260 ms), de igual modo que en el componente anterior, tampoco se encontraron efectos significativos debidos al contexto emocional y se mostró que la presentación del estímulo infrecuente producía una amplitud mayor, en este caso en la zona centroparietal, con una amplitud máxima en Cz. Por último, se analizaron los PE visuales (PEVs) y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el componente positivo P200 (135-260 ms), que mostraban una mayor amplitud cuando se visualizaban imágenes desagradables, y que estas diferencias estaban localizadas en los electrodos P3, CP3, T5, T6 y O2.

En Montoya, Sitges et al. (2006) se muestran diferencias estadísticamente significativas entre el procesamiento del primer estímulo (*S1*) y el segundo (*S2*) en el grupo de sujetos sanos en todos los componentes analizados, P50 (~80 ms), N100 (~135 ms) y el componente positivo tardío (*LPC*, 160-360 ms), de los PESs, mostrando una reducción en la amplitud del *S2* en todos los casos. En el grupo de pacientes con FM no se muestra este efecto de habituación en *S2* ni en el componente sensorial temprano (P50) ni en el componente cognitivo tardío (*LPC*). En cuanto a los resultados obtenidos con este mismo paradigma de estímulos emparejados, pero en este caso auditivos, cabe decir que en ambos grupos de sujetos se encontró una reducción en la amplitud de *S2* en todos los componentes analizados, N100 (~155 ms) y P200 (~235 ms).

En Sitges et al. (2007) se muestra, en primer lugar, que más del 70% de las palabras afectivas y sensoriales fueron consideradas descriptivas de la experiencia del dolor para los pacientes con dolor crónico de origen orgánico (MSK) y para los pacientes con fibromialgia (FM), mientras que sólo un 37% de esas palabras fueron

consideradas como descriptores de su dolor para los pacientes sanos (sin dolor crónico). En cuanto a los tiempos de reacción, los pacientes con MSK tardan más tiempo en responder ‘sí’ ante las palabras agradables, con respecto a los descriptores afectivos; y menos tiempo para responder ‘no’ ante las palabras agradables, con respecto a los adjetivos sensoriales. Los pacientes con FM tardan menos en responder ‘no’ ante las palabras agradables, en comparación con los adjetivos sensoriales y los afectivos. Los sujetos sanos no muestran diferencias en los tiempos de reacción en ninguno de los casos. Y, en cuanto a los PEVs, en el componente P200 (~250 ms) se mostraron amplitudes significativamente mayores ante la presentación de los descriptores sensoriales, en comparación con los afectivos, sólo en el grupo de sujetos sanos. Los análisis topográficos mostraron diferencias significativas entre los descriptores sensoriales y afectivos en los electrodos frontales, centrales y centro-parietales sólo en ese grupo de sujetos. Los sujetos sanos también mostraron, en dicho componente, mayores amplitudes en los electrodos parietales en respuesta a los descriptores sensoriales, en comparación con el grupo de pacientes con MSK. En cuanto al componente LPC (500-800 ms), se mostró que las amplitudes producidas por los descriptores afectivos eran significativamente mayores que las producidas por las palabras agradables en los pacientes con MSK, y que las amplitudes debidas a los descriptores sensoriales eran mayores que las generadas por los descriptores afectivos en los sujetos sanos. Los análisis topográficos mostraron que los sujetos sanos tenían mayores amplitudes en dicho componente, en respuesta a los descriptores sensoriales, en los electrodos centrales y centro-parietales, en comparación con los pacientes con FM. Por otro lado, los sujetos sanos también mostraron mayores amplitudes en dicho componente, en respuesta a las palabras agradables, en los electrodos parietales, en comparación con los dos grupos de pacientes con dolor crónico. Por último, cabe comentar que tanto los pacientes con dolor crónico de origen orgánico (MSK) como los pacientes con FM presentaban mayores niveles de depresión y ansiedad que el grupo de sujetos sanos. Además, los pacientes con FM obtenían mayores puntuaciones en la dimensión sensorial y afectiva del *McGill Pain Questionnaire* (MPQ; Melzack, 1975), y en la escala de agarrotamiento del *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ; Burckhardt, Clark & Bennett, 1991).

En Sitges et al. (2008), tanto las técnicas de análisis lineales como las no lineales muestran diferencias entre los dos grupos de sujetos en casi todas las medidas. En primer lugar, en cuanto al índice de entropía multiescalar, únicamente

se muestran diferencias hemisféricas en los electrodos parietales (P3, P4) en el grupo de pacientes con dolor crónico. La *SampEn* en dicho grupo se muestra mayor en la zona parietal derecha (P4) que en la izquierda (P3) en cualquier factor de escala analizado (1, 5, 10, 15, 20). En segundo lugar, en cuanto a la dimensión fractal (*FD*), se mostraron mayores valores en la zona parietal derecha (P4) que en la izquierda (P3) en el grupo de pacientes con dolor crónico, únicamente en la condición en la que estaban observando imágenes desagradables. Y, en tercer lugar, en cuanto a los análisis de frecuencia, se observa que en casi todas las bandas analizadas los sujetos sanos muestran una potencia total mayor, en comparación con los pacientes con dolor crónico. Más concretamente, se observó una mayor actividad en la banda delta (2-4 Hz) en el grupo de sujetos sanos, comparado con el grupo de pacientes con dolor crónico, en los electrodos parietales (P3, P4) y en los electrodos centroparietales situados en la línea media (Cz, Pz); en general, también se observó una mayor actividad de dicha banda en el hemisferio derecho, comparado con el izquierdo, en el grupo de sujetos sanos. En cuanto a la banda theta1 (4-6 Hz), los sujetos sanos mostraron una mayor actividad en el electrodo temporal derecho (T4) que en el izquierdo; este grupo también mostró una mayor actividad en dicha banda en el electrodo central izquierdo (C3), comparado con el central derecho (C4), únicamente durante la visualización de imágenes desagradables. En cuanto a la banda alfa2 (10-12 Hz), los sujetos sanos mostraron una mayor actividad en los electrodos parietales (P3, P4, Pz), comparados con los pacientes con dolor crónico. Y, en cuanto a la banda beta1 (12-18 Hz) y beta2 (18-22 Hz), los sujetos sanos mostraron una mayor actividad en Pz, en comparación con los pacientes con dolor crónico; además, únicamente los sujetos sanos mostraron, durante la condición en la que visualizaban imágenes agradables, una mayor actividad de beta2 en el electrodo temporal derecho (T4), en comparación con el izquierdo (T3). Por otro lado, los pacientes con dolor crónico obtienen mayores puntuaciones tanto en depresión como en ansiedad, en comparación con los sujetos sanos.

5. Discusión general

A continuación, se pasarán a detallar las aportaciones y limitaciones de cada uno de los estudios, así como las futuras perspectivas que se plantean en base a los resultados obtenidos y a los intereses suscitados después de realizar estas investigaciones.

5.1. Aportaciones y limitaciones de los estudios

Los resultados del primer estudio (Montoya, Sitges et al., 2005), aportan evidencia de un procesamiento sensorial y cognitivo diferente en el grupo de pacientes con FM, con respecto al grupo de pacientes con MSK. Los pacientes con FM muestran un mecanismo perceptivo selectivo, que parece estar influenciado por factores emocionales (en este caso, por el contexto afectivo generado mediante la presentación de imágenes). El mismo paradigma llevado a cabo con sujetos sanos (Montoya & Sitges, 2006), muestra la influencia diferencial del contexto emocional sobre el procesamiento somatosensorial temprano (P50) de estímulos infrecuentes no nociceptivos y sobre el procesamiento visual más tardío (P200). Más concretamente, se pudo observar que un contexto emocional desagradable atenúa de forma significativa el componente P50, que podría interpretarse como el reflejo de un mecanismo de filtro sensorial inicial afectado por un sesgo atencional hacia estímulos aversivos (Smith et al., 2006). Por otro lado, los estímulos negativos (imágenes desagradables) provocan un PE, originado en la corteza de asociación visual, de mayor amplitud y menor latencia que el originado tras la presentación de estímulos positivos, debido a la movilización de recursos atencionales dirigidos al procesamiento de imágenes afectivas (ver Carretié et al., 2001, 2003). A pesar de no haberse tomado en cuenta a la hora de realizar los análisis estadísticos, en la *Fig 1b* de este segundo estudio se muestra un tercer componente, que diferencia a los pacientes con dolor crónico de los sujetos sanos. Se trata de un componente positivo que aparece ante la presentación del estímulo infrecuente alrededor de los 300 ms (comparar *Figure 2 (deviant)* de Montoya, Sitges et al. (2005) y *Fig 1b* de Montoya & Sitges (2006)). Probablemente, se trate de la denominada P3b (ver Polich, 2007); un componente que se relaciona con la respuesta cerebral al estímulo infrecuente, y con estructuras temporales y parietales.

Una de las limitaciones de estos estudios se ciñe a aspectos técnicos, presentes también en los otros trabajos llevados a cabo con PEs, por lo que pasarán a comentarse, de forma general, al final de este apartado. Otra de las limitaciones específicas de los dos estudios comentados anteriormente, es el hecho de que los estímulos infrecuentes siempre se aplicaron en el dedo índice de la mano izquierda (por tanto, se reflejaban a nivel cerebral en el hemisferio derecho) y, por tanto, no se pudo explorar el efecto comparativo del filtro sensorial (P50) evocado por el estímulo en la mano derecha. El siguiente trabajo intenta responder a la pregunta de

si este efecto puede generalizarse a otras localizaciones corporales y se produce utilizando otras modalidades sensoriales.

El estudio realizado utilizando un paradigma de estímulos emparejados (táctiles y auditivos) (Montoya, Sitges et al., 2006), aporta evidencia de un procesamiento sensorial y cognitivo, anómalo de los pacientes con FM, con respecto a los sujetos sanos, aunque únicamente referido a los estímulos somatosensoriales. Este efecto de atenuación de los PEs producidos por la estimulación repetitiva, que se conoce con el nombre de ‘filtro sensorial’ (Boutros & Belger, 1999; Johnson & Adler, 1993), podría reflejar una capacidad atencional cerebral para reconocer y filtrar la información redundante y/o irrelevante. El primer estímulo de la serie del paradigma de estímulos emparejados S1/S2 activaría una vía inhibitoria que suprimiría la respuesta al segundo estímulo presentado un poco después (500 ms) (Boutros & Belger, 1999). Las respuestas referidas al componente P50 representan la respuesta evocada primaria a la estimulación somática, mientras que las amplitudes de N100 se asume que están generadas en la corteza somatosensorial secundaria y están moduladas por procesos atencionales (Hari et al., 1984), y que las amplitudes del LPC (160-360 ms) estarían asociadas con un funcionamiento cognitivo más complejo, como la memoria o la evaluación de los estímulos (Polich & Herbst, 2000). Los pacientes con FM presentan un déficit en la habituación de S2 que podría estar relacionado con la codificación (P50), así como con la evaluación cognitiva (LPC), de la información somatosensorial no nociceptiva.

Una de las limitaciones de este estudio (Montoya, Sitges et al., 2006), que aparece también en muchos de los estudios realizados con pacientes, incluidos también los que se pasarán a discutir a continuación, es que los sujetos sanos no representan un buen grupo de comparación, ya que no comparten las mismas historias clínicas, farmacológicas ni sociales. En concreto, en este trabajo el grupo de pacientes con FM presentaba mayores niveles de depresión y ansiedad, en comparación con el grupo de sujetos sanos, que además se comprobó que correlacionaban positivamente con el incremento de la ratio de S2 con respecto a S1, reduciendo de este modo el efecto de habituación. Por otro lado, numerosos estudios apuntan los efectos de diversos fármacos antidepresivos (tricíclicos, bloqueadores de los receptores 5-HT₂, inhibidores de la recaptación de la serotonina) y ansiolíticos sobre diversos procesos cognitivos, como la memoria de trabajo, la atención, la detección de errores, y sus correspondientes correlatos cerebrales (PEs auditivos,

visuales) (Anderer et al., 2008; De Brujin, Hulstijn, Verkes, Ruigt & Sabbe, 2004; Jongsma et al., 1998; Riba, Rodríguez-Fornells, Münte & Barbanjo, 2005; Saletu, Anderer, Di Padova, Assandri, & Saletu-Zyhlarz, 2002; Van Laar et al., 2002; Veldhuijzen et al., 2006). Una posible solución a esta limitación sería utilizar otro grupo de pacientes, para hacer de sujetos control, con características lo más similares posibles a los pacientes con dolor crónico, como es el caso de los pacientes con depresión mayor.

En Sitges et al. (2007), se muestran diferencias en el procesamiento de palabras relacionadas con el dolor entre dos grupos de pacientes con dolor crónico (MSK, FM) y otro grupo de sujetos sanos, en cuanto al número y tipo de descriptores elegidos para describir su experiencia de dolor (crónica, en el caso de los pacientes, y aguda, en el caso de los sujetos sanos), el tiempo de reacción a la hora de elegir dichos adjetivos y el patrón de actividad cerebral mientras se llevaba a cabo la tarea de elección de dichos descriptores, que podrían deberse a una incapacidad, por parte de los pacientes con dolor crónico, para inhibir la modulación afectiva (en este caso, las palabras relacionadas con el dolor) sobre el procesamiento cognitivo, como ocurre en los dos primeros estudios con el contexto afectivo, generado mediante la presentación de imágenes agradables/desagradables, sobre el procesamiento somatosensorial. Por otro lado, cabe comentar que, a pesar de que ambos grupos de pacientes no diferían en los niveles de intensidad de dolor, ansiedad ni depresión, los pacientes con MSK mostraban un incremento de la actividad cerebral en respuesta a los descriptores de dolor de tipo afectivo, en comparación con los de tipo sensorial, mientras que los pacientes con FM no mostraron ningún efecto debido a la categoría de la palabra en las amplitudes de los PEs.

Una limitación de este estudio, aparte de la comentada anteriormente con respecto a la no comparabilidad entre grupos de pacientes y controles, es el hecho de no haber evaluado otras variables psicológicas, además de la depresión y la ansiedad, que vienen siendo consideradas como importantes, como es el caso de los pensamientos catastróficos (ver *apartado 1.3*), y que, tal vez, podrían explicar las diferencias encontradas entre los dos grupos de pacientes en este estudio, ya que el catastrofismo, parece estar asociado con la anticipación del dolor, con la atención al dolor, con aspectos emocionales del dolor y el control motor (Gracely et al., 2004).

El estudio de los PEs, tal como señala Marco-Pallarés (2005), además de las ventajas comentadas en el *apartado 2.1.1*, también presenta diversas limitaciones, que son objeto de controversia y hacen que las conclusiones a las que se llega con esta técnica sean a menudo cuestionadas. Una limitación importante del estudio de la actividad eléctrica (o magnética) es el hecho de que la *resolución espacial* que se obtiene es del orden de los centímetros y, por tanto, muy inferior a la estimada con otras técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional (*fMRI*) o la tomografía por emisión de positrones (*PET*), que es del orden de los milímetros. Por otro lado, a diferencia de estas técnicas donde se obtiene la localización y la intensidad de las fuentes del parámetro medido, la información obtenida mediante EEG/MEG no permite mostrar una información directa de la *localización de las fuentes cerebrales* que producen los potenciales, ya que los electrodos están situados en el cuero cabelludo y, por tanto, relativamente lejos de las fuentes que generan los potenciales y además están separadas por capas de material con diferentes propiedades eléctricas. La segunda limitación de los PEs está relacionada con el estudio de su *evolución temporal*. En general, la mayoría de los PEs se generan por la activación de muchas áreas cerebrales diferentes, por lo que la actividad eléctrica observada en el cuero cabelludo es el efecto de la información solapada de la actividad eléctrica procedente de muchas áreas cerebrales, cada una de las cuales con una dinámica propia y que dan como resultado un PE que a menudo tiene una estructura aparentemente unitaria. Y, la tercera gran limitación, que aparece en el estudio de los PEs, viene determinada por el *tratamiento estadístico* de los datos originales que se usan para obtenerlos, ya que se obtienen promediando un número elevado de ensayos para poder eliminar la información considerada ruido y obtener la respuesta evocada cerebral. Pero el EEG no es sólo ruido, ya que al realizar un espectro de frecuencias se puede observar que la forma principal de éste es de $1/f$ pero sobre el que aparecen picos a determinadas frecuencias, denominadas bandas.

Una primera aproximación para mejorar la resolución espacial es mediante el cálculo de la densidad de corriente en el cuero cabelludo (*SCD, Scalp Current Density*). El método global de Perrin, Pernier, Bertrand & Echallier (1989) es el más utilizado en el estudio de PEs; es el empleado también en nuestras investigaciones. Este método propone la interpolación de *splines* esféricos basados en los polinomios de Legendre. Esto permite mostrar la distribución de los PEs sobre modelos de mapas topográficos cerebrales. Aunque existen otros métodos para la mejora tanto de la

resolución espacial (*BESA*, *LORETA*) como de la evolución temporal de los PEs (*ICA*, *PCA*), que se comentarán en el siguiente apartado.

Por último, comentar que en Sitges et al. (2008), se muestran diferencias hemisféricas, con un predominio del hemisferio derecho sobre el izquierdo, debidas en parte al paradigma utilizado (ya que como se recordará los sujetos recibían más estímulos táctiles en la mano derecha (86%) que en la izquierda (14%)), tanto en las medidas no lineales de entropía muestral, en todos los factores de escala analizados, como en las de dimensión fractal, en las que obtenían mayores valores los pacientes con dolor crónico. Por otro lado, la influencia del contexto emocional también causó diferencias hemisféricas en el análisis de frecuencias, en el que los sujetos sanos obtenían una potencia más elevada en los electrodos parietales, centrales y temporales en casi la totalidad de las bandas analizadas, de modo que, las imágenes agradables causaron mayores valores de potencia en zonas temporales derechas (T4) en la banda beta2, mientras que las imágenes desagradables causaron una mayor potencia en la banda theta1 (4-6 Hz) en zonas centrales izquierdas (C3). Estos resultados concuerdan con los estudios realizados por Davidson (2004), sobre asimetrías hemisféricas cerebrales y emociones, que sugieren que el hemisferio (prefrontal) derecho estaría encargado del procesamiento de emociones positivas y el hemisferio (prefrontal) izquierdo del procesamiento de las emociones negativas. Asimismo, estos resultados también concuerdan con los datos de los estudios de Babiloni et al. (2006, 2008), en los que se muestra que los pacientes con dolor crónico muestran una supresión de la potencia de alfa antes de una estimulación incluso no dolorosa (en nuestro caso, un estímulo táctil), reflejada por la desincronización relacionada a eventos (*ERD*), exagerando, de este modo, la activación anticipatoria de la corteza sensorio-motora ante cualquier estímulo. Sería interesante registrar la línea base de estos sujetos, para conocer cómo se comportan en situaciones de reposo (con ojos abiertos y con ojos cerrados) o durante la realización de otro tipo de tareas con carga cognitiva, para poder compararlas con las realizadas en este estudio, así como ver la evolución temporal de las bandas de frecuencias, utilizando otro método más adecuado para el estudio del espectro en este tipo de paradigmas.

5.2. Futuras perspectivas

Actualmente se está considerando la aplicación de otros métodos para la mejora de la resolución espacial de los PEs, que tienen que ver con lo que se denomina solución del ‘problema inverso’, que consiste en hallar las fuentes intracraneales a partir de los potenciales obtenidos en el cuero cabelludo. Los programas matemáticos desarrollados por Scherg (1990) (*BESA, Brain Electrical Source Analysis*) y el creado por Pascual-Marqui, Michel & Lehmann (1994) (*LORETA, Low Resolution Electromagnetic Tomography*) son los más utilizados. A pesar de que con estos métodos también se puede tener acceso a la evolución temporal de los PEs, según Marco-Pallarés (2005), el problema de las fuentes múltiples y solapadas continúa, ya que, a pesar de que se tenga información sobre la dinámica de la estructura, no se puede saber si la activación de una estructura determinada se da de manera individual o conjuntamente con otra estructura. Tampoco se sabe si, dadas dos activaciones de una misma estructura, éstas pertenecen al mismo proceso o a procesos independientes. Por tanto, el problema de la evolución temporal de las estructuras no se limita a presentar la activación de la estructura en función del tiempo.

Según Marco-Pallarés (2005), un estudio de los PEs ensayo a ensayo, mediante el análisis de componentes independientes (*ICA, Independent Component Analysis*), que parte de la separación ciega de señales (*BSS, Blind Source Separation*), permitiría no sólo separar las contribuciones de diferentes componentes de los PEs, sino también considerar una teoría alternativa al *modelo evocado clásico*, que ha surgido en estos últimos años, denominada *teoría oscilatoria*, que postula que la llegada de un estímulo no produciría una respuesta evocada, sino una reorganización de la fase de los ensayos. Por otro lado, también existen técnicas para mejorar la determinación de la estructura de los PEs. Una de ellas es el análisis de componentes principales (*PCA, Principal Component Analysis*), que permite la extracción de los factores o componentes que explican la mayor parte de la variancia total y que subyacen al conjunto de puntuaciones que conforman un determinado número de variables, mediante el cálculo de las covariancias entre tales variables (Carretié e Iglesias, 1995).

Asimismo, una aproximación que permitiría representar la señal del EEG teniendo en cuenta el curso temporal, además de la frecuencia, es la transformada

wavelet. Ésta supone un método de descomposición de tiempo-frecuencia, que se ha utilizado también sobre las señales de los PEs (p.e. Ademoglu, Micheli-Tzanakou & Isteftanopoulos, 1997; Kolev, Demiralp, Yordanova, Ademoglu & Isoglu-Alkac, 1997; Yordanova, Devrim, Kolev, Ademoglu & Demiralp, 2000). La principal ventaja de la transformada *wavelet* es su propiedad de multiresolución, ya que emplea ventanas temporales más cortas para las frecuencias altas y ventanas temporales más largas para las frecuencias bajas -un atributo que se asemeja bastante a las propiedades estructurales de los PEs- (Samar, Swartz & Raghveer, 1995). Por tanto, el método de localización variable de tiempo-frecuencia toma en consideración el solapamiento de los componentes de los PEs y permite un análisis eficiente para las señales transitorias no estacionarias de los PEs. Por otro lado, se sabe que las señales de EEG tomadas del cuero cabelludo están producidas por la sincronización parcial de los potenciales de campo a escala neuronal a través de áreas corticales a escala de centímetros cuadrados, y parece cada vez más probable que esta sincronización optimiza las relaciones entre la comunicación neuronal mediada '*top-down*' y '*bottom-up*', tanto dentro como entre las áreas cerebrales (Makeig, Debener, Onton & Delorme, 2004). Según estos autores, la combinación de pre-procesamiento con el *ICA* y el método de análisis de tiempo-frecuencia tiene varios beneficios para la neuroimagen cognitiva y la neurociencia, ya que, por un lado, el *ICA* minimiza la influencia de volumen de conducción e identifica las actividades de las fuentes corticales individuales y, por otro, la combinación de ambos enfoques podría resultar para la patofisiología cerebral un índice más exacto que las medidas convencionales. Por último, comentar que existen diversas técnicas para el estudio de sincronización de series temporales multivariadas, dentro de la perspectiva de análisis no lineal, que permiten caracterizar mejor la naturaleza de los datos neurofisiológicos (a menudo, no estacionarios, cortos y ruidosos) (ver Pereda, Quian-Quiroga & Bhattacharya, 2005).

Actualmente, se están aplicando algunas de las soluciones planteadas para la mejora tanto de la resolución espacial, como de la evolución temporal de los componentes de los PEs y del EEG. Asimismo, se están llevando a cabo las correcciones del último artículo (Sitges et al., 2008), pendiente de publicar, así como el cálculo de subrogadas sobre los datos utilizados en dicho trabajo, una técnica a menudo empleada para comprobar la no linealidad de los datos experimentales y, por tanto, ofrecer validez a las técnicas no lineales empleadas. Por otro lado, paralelamente, se han estado llevando a cabo a lo largo de estos dos últimos años

estudios de resonancia magnética, que permitirán ampliar el conocimiento de la conectividad tanto estructural como funcional del cerebro de los pacientes con dolor crónico, así como estudios dirigidos a la posible aplicación clínica de técnicas, como la estimulación magnética transcraneal, en este tipo de pacientes, así como en pacientes con depresión mayor.

6. Conclusiones finales

- Los sujetos sanos muestran una atenuación del componente somatosensorial temprano (P50), así como un incremento del componente visual más tardío (P200), debidos al contexto emocional desagradable, que podría interpretarse como el reflejo de un mecanismo de filtro sensorial inicial afectado, posteriormente, por un sesgo atencional hacia estímulos aversivos. Por el contrario, los pacientes con FM muestran un incremento del componente somatosensorial temprano (P50), así como un decremento del componente N80, debido al contexto emocional desagradable, lo que indica que las imágenes desagradables parecen favorecer el procesamiento de estímulos táctiles (a pesar de no ser considerados como potencialmente dolorosos).
- Los pacientes con FM presentan un déficit en la habituación de estímulos somatosensoriales, que podría estar relacionado tanto con un procesamiento anormal de la codificación sensorial temprana (P50), así como con la evaluación cognitiva más tardía (LPC, 160-360 ms) de la información táctil no nociceptiva redundante.
- Los pacientes con dolor crónico (MSK y FM) muestran diferencias en el procesamiento de palabras relacionadas con el dolor, con respecto al grupo de pacientes sanos, en cuanto al número y tipo de descriptores elegidos para describir su experiencia de dolor, el tiempo de reacción a la hora de elegir dichos adjetivos y el patrón de actividad cerebral mientras se llevaba a cabo la tarea de elección de dichos descriptores, que podrían deberse a una incapacidad, por parte de los pacientes con dolor crónico, para inhibir la modulación afectiva sobre el procesamiento cognitivo. Por otro lado, cabe comentar que, a pesar de que ambos grupos de pacientes no diferían en los niveles de intensidad de dolor, ansiedad ni depresión, los pacientes con MSK mostraban un incremento de la actividad cerebral en respuesta a los

descriptores de dolor de tipo afectivo, en comparación con los de tipo sensorial, mientras que los pacientes con FM no mostraron ningún efecto debido a la categoría de la palabra en las amplitudes de los PEs.

- Por último, parece ser que el cerebro de los pacientes con dolor crónico (MSK) mostraría mayor nivel de complejidad, así como una mayor dependencia a las condiciones iniciales, como muestran los mayores valores obtenidos en dimensión fractal y entropía muestral en la zona parietal derecha, y ‘desincronizado’, como muestran los menores valores de potencia en casi todo el espectro de frecuencias en las zonas centrales, temporales y parietales, que el de los sujetos sanos, a la hora de participar en una tarea de procesamiento de estímulos táctiles influenciada por contextos afectivos positivos y negativos.

7. Referencias bibliográficas

- Abeles, A. M., Pillinger, M. H., Solitar, B. M. & Abeles, M. (2007). Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Annals of Internal Medicine* 146, 726-734.
- Ademoglu, A., Micheli-Tzanakou, E. & Isteftanopoulos, Y. (1997). Analysis of pattern reversal visual evoked potentials by spline wavelets. *IEEE Transactions of Biomedical Engineering* 44, 881-890.
- Adler, L. E., Olincy, A., Waldo, M., Harris, J. Q., Griffith, J., Stevens, K. et al. (1998). Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophrenia Bulletin* 24, 189-202.
- Aftanas, L. I. & Golocheikine, S. A. (2002). Non-linear dynamic complexity of the human EEG during meditation. *Neuroscience Letters* 330, 143-146.
- Aftanas, L. I., Koshkarov, V. I., Mordvinstey, Y. N. & Pokrovskaja, V. L. (1994). Dimensional analysis of human EEG during experimental affective experience. *International Journal of Psychophysiology* 18, 67-70.
- Aftanas, L. I., Lotova, N. V., Koshkarov, V. I., Makhnev, V. P., Mordvinstey, Y. N. & Popov, S. A. (1998). Non-linear dynamical complexity of the human EEG during evoked emotions. *International Journal of Psychophysiology* 28, 63-67.
- Aftanas, L. I., Lotova, N. V., Koshkarov, V. I., Pokrovskaja, V. L., Popov, S. A. & Makhnev, V. P. (1997a). Non-linear analysis of emotion EEG: calculation of Kolmogorov entropy and the principal Lyapunov exponent. *Neuroscience Letters* 226, 13-16.
- Aftanas, L. I., Lotova, N. V., Koshkarov, V. I., Popov, S. A. & Makhnev, V. P. (1997b). Nonlinear forecasting measurements of the human EEG during evoked emotions. *Brain Topography* 10, 155-162.
- Aliaga, L. y Santacana, E. (1994). *Dolor*. Madrid: IDEPSA.
- Ambrosini, A., De Pasqua, V., Áfra, J., Sandor, P. S. & Schoenen, J. (2001). Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? *Neuroscience Letters* 306, 132-134.
- American Psychiatric Association (1980). *DSM-III: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.
- American Psychiatric Association (1995). *DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.

- American Psychiatric Association (2003). *DSM-IV TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (texto revisado). Barcelona: Masson.
- Anderer, P., Saletu, B., Woltz, M., Culic, S., Assandri, A., Nannipieri, F. et al. (2008). Double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose study on the effects of ABIO-08/01, a novel anxiolytic drug, on perception and cognition, utilizing event-related potential mapping and low-resolution brain electromagnetic tomography. *Human Psychopharmacology. Clinical & Experimental* 23, 243-254.
- Apkarian, V. A., Bushnell, M. C., Treede, R-D. & Zubieta, J-K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain* 9, 463-484.
- Apkarian, V. A., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B. et al. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *The Journal of Neuroscience* 24, 10410-10415.
- Babiloni, C., Brancucci, A., Del Percio, C., Capotosto, P., Arendt-Nielsen, L., Chen, A. C. N. et al. (2006). Anticipatory electroencephalography alpha rythm predicts subjective perception of pain intensity. *The Journal of Pain* 7, 12165-12173.
- Babiloni, C., Capotosto, P., Brancucci, A., Del Percio, C., Petrini, L., Buttiglione, M. et al. (2008). Cortical alpha rythms are related to the anticipatory of sensorimotor interaction between painful stimuli and movements: A high-resolution EEG study. *The Journal of Pain* 9, 902-911.
- Baliki, M. N., Chialvo, D. R., Geha, P. Y., Levy, R. M., Harden, N., Parrish, T. B. et al. (2006). Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *The Journal of Neuroscience* 26, 12165-12173.
- Ballesteros, A. (2004). La fibromialgia. El dolor del nunca acabar. En Sociedad Científica Médica de Baleares (ed.). *Jornadas científicas sobre: "la salud mental i la dona"* (pp. 214-219). Palma de Mallorca: CIMEBAL.
- Bangert, A. S., Glass, J. M., Welsh, R. C., Crofford, L. J., Taylor, S. F. & Park, D. C. (2003). Functional magnetic resonance imaging of working memory in fibromyalgia [abstract]. *Arthritis & Rheumatism* 48, S90.
- Bantick, A. S., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M. & Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 125, 310-319.
- Başar, E. & Schürmann, M. (1996). Alpha rhythms in the brain: functional correlates. *News in Physiological Sciences* 11, 90-96.

- Başar, E., Demiralp, T., Schürmann, M., Başar-Eroglu, C. & Ademoglu, A. (1999). Oscillatory brain dynamics, wavelet analysis, and cognition. *Brain & Language* 66, 146-183.
- Başar-Eroglu, C., Başar, E., Demiralp, T. & Schürmann, M. (1992). P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *International Journal of Psychophysiology* 13, 161-179.
- Boutros, N. N. & Belger, A. (1999). Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biological Psychiatry* 45, 917-922.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 10, 287-333.
- Burckhardt, C. S., Clark, S. R. & Bennett, R. M. (1991). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and validation. *Journal of Rheumatology* 18, 728-734.
- Cailliet, R. (1995). Síndromes dolorosos. Dolor y mecanismos de manejo. México: El Manual moderno.
- Carretié, L. e Iglesias, J. (1995). Psicofisiología. Fundamentos metodológicos. Madrid: Pirámide.
- Carretié, L., Hinojosa, J. A. & Mercado, F. (2003). Cerebral patterns of attentional habituation to emotional visual stimuli. *Psychophysiology* 40, 381-388.
- Carretié, L., Martín-Lloeches, M., Hinojosa, J. A. & Mercado, F. (2001). Emotion and attention interaction studied through event-related potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience* 13, 1109-1128.
- Carrillo de la Peña, M. T., Vallet, M., Pérez, M. I. & Gómez-Perretta, C. (2006). Intensity dependence of auditory-evoked cortical potentials in fibromyalgia patients: A test of the generalized hypervigilance hypothesis. *The Journal of Pain* 7, 480-487.
- Català, E., Reig, E., Artés, M., Aliaga, L., López, J. S. & Segú, J. L. (2002). Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. *European Journal of Pain* 6, 133-140.
- Chang, P-F., Arendt-Nielsen, L., Graven-Nielsen, T. & Chen, A. C. N. (2003). Psychophysical and EEG responses to repeated experimental muscle pain in humans: Pain intensity encodes EEG activity. *Brain Research Bulletin* 59, 533-543.

- Chang, P-F., Arendt-Nielsen, L., Graven-Nielsen, T., Svensson, P. & Chen, A. C. N. (2004). Comparative EEG activation to skin pain and muscle pain induced by capsaicin injection. *International Journal of Psychophysiology* 51, 117-126.
- Chang, P-F., Arendt-Nielsen, L. & Chen, A., C. N. (2005). Comparative cerebral responses to non-painful warm vs. cold stimuli in man: EEG power spectra and coherence. *International Journal of Psychophysiology* 55, 73-86.
- Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L. & Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 52, 259-285.
- Conselleria de Sanitat i Consum (2001). *Enquesta de Salut de les Illes Balears*. Palma de Mallorca: Govern de les Illes Balears.
- Costa, M., Golberger, A. L. & Peng, C-K. (2005). Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical Review E* 71, 021906.
- Costa, M., Goldberger, A. L. & Peng, C-K. (2002). Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Physical Review Letters* 89, 068102.
- Costa, M., Peng, C-K., Goldberger, A. L. & Hausdorff, J. M. (2003). Multiscale entropy analysis of human gait dynamics. *Physica A* 330, 53-60.
- Davidson, R. J. (2004). What does the prefrontal cortex "do" in affect: perspectives on frontal EEG asymmetry research. *Biological Psychology* 67, 219-233.
- De Bruijn, E. R. A., Hulstijn, W., Verkes, R. J., Ruigt, G. S. F. & Sabbe, B. G. C. (2004). Drug-induced stimulation and suppression of action monitoring in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 177, 151-160.
- De Bruin, N. M. W. J., Ellenbroek, B. A., van Schaijk, W. J., Cools, A. R., Coenen, A. M. L. & van Luijtelaar, E. L. J. M. (2001). Sensory gating of auditory evoked potentials in rats: effects of repetitive stimulation and the interstimulus interval. *Biological Psychology* 55, 195-213.
- Demiralp, T. & Başar, E. (1992). Theta rhythmicities following expected visual and auditory targets. *International Journal of Psychophysiology* 13, 147-160.
- Demiralp, T., Ademoglu, A., Comerchero, M. & Polich, J. (2001). Wavelet analysis of P3a and P3b. *Brain Topography* 13, 251-267.
- Demiralp, T., Ademoglu, A., Schürmann, M., Başar-Eroglu, C. & Başar, E. (1999). Detection of P300 waves in single trials by the wavelet transform (WT). *Brain & Language* 66, 108-128.
- Dick, B., Eccleston, C. & Crombez, G. (2002). Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis & Rheumatism* 47, 639-644.

- Diers, M., Koeppe, C., Yolmaz, P., Thieme, K., Markela-Lerenc, J., Schiltenwolf, M. et al. (2008). Pain ratings and somatosensory evoked responses to repetitive intramuscular and intracutaneous stimulation in fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical Neurophysiology* 25, 153-160.
- Eccleston, C. (1994). Chronic pain and attention: A cognitive approach. *British Journal of Clinical Psychology* 33, 535-547.
- Eccleston, C. & Crombez, G. (1999). Pain demands attention: A cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychological Bulletin* 125, 356-366.
- Edwards, R., Bingham III, C. O., Bathon, J. & Haythornthwaite, J. A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Care & Research* 55, 325-332.
- Evers, A. W., Kraaimaat, F. W., Greenen, R., Jacobs, J. W. & Bijlsma, J. W. (2002). Longterm predictors of anxiety and depressed mood in early rheumatoid arthritis: a 3 and 5 year follow up. *Journal of Rheumatology* 29, 2327-2336.
- Flor, H. & Birbaumer, N. (1994). Acquisition of chronic pain: psychophysiological mechanisms. *American Pain Society Journal* 32, 119-127.
- Flor, H., Birbaumer, N., Schugens, M. M. & Lutzenberger, W. (1992). Symptom-specific psychophysiological responses in chronic pain patients. *Psychophysiology* 29, 452-460.
- Flor, H., Knost, B. & Birbaumer, N. (1997). Processing of pain- and body-related verbal material in chronic pain patients: central and peripheral correlates. *Pain* 73, 413-421.
- Francis, S. E. (1995). Chaotic phenomena in Psychophysiological self-regulation. Robertson, R. & Combs, A. (eds.). Chaos theory in Psychology and life sciences (pp. 253-265). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Freedman, R., Waldo, M., Bickford-Winner, P. & Nagamoto, H. T. (1991). Elementary neuronal dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 4, 233-243.
- Giovengo, S. L., Russell, I. J. & Larson, A. A. (1999). Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology* 26, 1564-1569.
- Grace, G. M., Nielson, W. R., Hopkins, M. & Berg, M. A. (1999). Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology* 21, 477-487.

- Gracely, R. H., Geisser, M. E., Giesecke, T., Grant, M. A. B., Petzke, F., Williams, D. A. et al. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 127, 835-843.
- Grachev, I. D., Fredrickson, B. E. & Apkarian, A. V. (2000). Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 89, 7-18.
- Granot, M., Buskila, D., Granovsky, Y., Sprecher, E., Neumann, L. & Yarnitsky, D. (2001). Simultaneous recording of late and ultra-late pain evoked potentials in fibromyalgia. *Clinical Neurophysiology* 112, 1881-1887.
- Grassberger, P. & Procaccia, I. (1983). Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D* 9, 189--208.
- Gratton, G., Coles, M.G.H., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 55, 468-484.
- Gray, C. M. & Singer, W. (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 86, 1698-1702.
- Grigsby, J., Rosenberg, N. L. & Busenbark, D. (1995). Chronic pain is associated with deficits in information processing. *Perceptual & Motor Skills* 81, 403-410.
- Grunwald, T., Boutros, N. N., Pezer, N., von Oertzen, J., Fernández, G., Schaller, C. et al. (2003). Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biological Psychiatry* 53, 511-519.
- Hari, R., Reinikainen, K., Kaukoranta, E., Hämäläinen, M., Ilmoniemi, R., Penttilä, A. et al. (1984). Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from SI and SII in man. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 57, 254-263.
- Hart, R. P., Martelli, M. F., & Zasler, N. D. (2000). Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychology Review* 10, 131-149.
- Heath, R. A. (2000). Nonlinear dynamics. Techniques and applications in Psychology. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior: A neuropsychological theory. New York: Wiley-Interscience.
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C. & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry* 54, 1389-1398.
- Jasper, H. A. (1958). The ten-twenty system of the International Federation. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 10, 371-375.

- Johnson, M. R. & Adler, L. E. (1993). Transient impairment in P50 auditory sensory gating induced by a cold-pressor test. *Biological Psychiatry* 33, 380-387.
- Jongsma, M. L. A., van Rijn, C. M., Setz, A., Smit, A. S., Berben, I., Dirksen, R. et al. (1998). Effects of diazepam on auditory evoked potentials (AEPS) and omissions evoked potentials (OEPS) in humans. *Sleep-Wake Research in the Netherlands* 9, 65-72.
- Kamarck, T. W., Peterman, A. H. & Raynor, D. A. (1998). The effects of the social environment on stress-related cardiovascular activation: current findings, prospects, and implications. *Annals of Behavioral Medicine* 20, 247-256.
- Karl, A., Malta, L. S. & Maercker, A. (2006). Meta-analytic review of event-related potential studies in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychology* 71, 123-147.
- Kelso, J. A. S. (1999). Dynamic patterns. The self-organization of brain and behaviour. Cambridge, Massachusetts: MIT Press/Bradford book.
- Kiriazis, A. (2004). Fibromyalgie. Das rätselhafte Rheuma. Extraído el 17 de Noviembre de 2004 de <http://www.ak-medizin.de/fibro/>
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews* 29, 169-195.
- Knight, R. T., Staines, W. R., Swick, D. & Chao, L. L. (1999). Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychologica* 101, 159-178.
- Kolev, V., Demiralp, T., Yordanova, J., Ademoglu, A. & Isoglu-Alkac, U. (1997). Time-frequency analysis reveals multiple functional components during oddball P300. *Neuroreport* 8, 2061-2065.
- Kondakor, I., Brandeis, D., Wackermann, J., Kochi, K., Koenig, T., Frei, E. et al. (1997). Multichannel EEG fields during and without visual input: frequency domain model source locations and dimensional complexities. *Neuroscience Letters* 226, 49-52.
- Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J. & Coghill, R. C. (2005). The subjective experience of pain: Where expectations become reality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 102, 12950-12955.
- Kwiatek, R., Barnden, L., Tedman, R., Jarrett, R., Chew, J., Rowe, C. et al. (2000). Regional cerebral blood flow in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* 43, 2823-2833.

- Landro, N. I., Stiles, T. C. & Sletvold, H. (1997). Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *Journal of Psychosomatic Research* 42, 297-306.
- Lang, P. J., Bradley, M. M. & Cuthbert, B. N. (1997). International Affective Picture System (IAPS): Technical manual and affective ratings. Gainesville, FL: University of Florida.
- Legrain, V., Guérin, J.-M., Bruyer, R. & Plaghki, L. (2002). Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain* 99, 21-39.
- Liu, J. Z., Yang, Q., Yao, B., Brown, R. W. & Yue, G. H. (2005). Linear correlation between fractal dimension of EEG signal and handgrip force. *Biological Cybernetics* 93, 131-140.
- Lorenz, J. (1998). Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia syndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie* 57, S2:19-22.
- Lorenz, J., Grasedyck, K. & Bromm, B. (1996). Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 100, 165-168.
- Lutzenberger, W., Flor, H. & Birbaumer, N. (1997). Enhanced dimensional complexity of the EEG during memory for personal pain in chronic pain patients. *Neuroscience Letters* 266, 167-170.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J. & Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *TRENDS in Cognitive Sciences* 8, 204-210.
- Marco-Pallarés, J. (2005). Augment de la resolució espacial i estudi de la dinàmica temporal de les fonts de corrent dels potencials evocats cerebrals. Tesis doctoral para optar al título de Doctor en Neurociencias, Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Universitat de Barcelona, España.
- Martin, J. H. (1999). Neuroanatomía. Madrid: Prentice Hall.
- Martínez-Lavín, M., Hermosillo, A. G., Rosas, M. & Soto, M. E. (1998). Circadian studies of automatic nervous balance in patients with fibromyalgia: A heart rate variability analysis. *Arthritis & Rheumatism* 41, 1966-1971.
- Martínez-Lavín, M., Vidal, M., Barbosa, R. E., Pineda, C., Casanova, J. M. & Nava, A. (2002). Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomised pilot study (ISCRTN 70707830). *BMC Musculoskeletal Disorders* 3, 1-6.

- Melzack, R. & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science 150*, 971-979.
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain 1*, 277-299.
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain 82*, S121-S126.
- Merskey, H. & Bogduk, N. (eds.) (1994). *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. Seattle: IASP Press.
- Miller, C. L. & Freedman, (1995). The activity of hippocampal interneurons and pyramidal cells during the response of the hippocampus to repeated auditory stimuli. *Neuroscience 69*, 371-381.
- Montoya, P. & Larbig, W. (2006). Abnormal somatosensory brain processing in fibromialgia: Neurophysiological and behavioral evidence. Pederson, J. A. (ed.). New research on fibromyalgia (pp.129-156). New York: Nova Science Publishers, Inc.
- Montoya, P. & Sitges, C. (2006). Affective modulation of somatosensory-evoked potentials elicited by tactile stimulation. *Brain Research 1068*, 205-212.
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Izquierdo, R., Truyols, M., Blay, N. et al. (2005). Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine 67*, 957-963.
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Izquierdo, R., Truyols, M. y Collado, D. (2006). Consideraciones acerca de las alteraciones de la actividad cerebral en pacientes con fibromialgia. *Reumatología Clínica 2*, 251-260.
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Rodríguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M. & Collado, D. (2006). Reduced brain habituation to sensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism 54*, 1995-2003.
- Nandrino, J. L., Pezard, L., Martinerie, J., el Massiou, F., Renault, B., Jouvent, R. et al. (1994). Decrease of complexity in EEG as a symptom of depression. *NeuroReport 12*, 528-530.
- Navarro, J. (2007). Dinámicas No Lineales: Algunas Técnicas de Análisis y Software Libre. Extraído el 3 de noviembre de 2008 de http://complejidad.bligoo.com/content/view/221417/Software_Libre_y_Dinamicas_Complejas.html
- Neugebauer, V., Li, W., Bird, G. C. & Han, J. S. (2004). The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist 10*, 221-234.

- Nicolau, M. C., Burcet, J. y Rial, R. V. (1995). *Manual de técnicas en electrofisiología clínica*. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears.
- Organización Mundial de la Salud (1992). Trastornos mentales y del comportamiento. En Organización Mundial de la Salud (Ed.), *Décima revisión internacional de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)*.
- Ozgocmen, S., Yoldas, T., Kamanli, A., Yildizhan, H., Yigiter, R. & Ardicoglu, O. (2003). Auditory P300 event related potentials and serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases* 62, 551-555.
- Palus, M. (1996). Coarse-grained entropy rates for characterization of complex time series. *Physica D* 93, 64-77.
- Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M. & Crofford, L. J. (2001). Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis & Rheumatism* 44, 2125-2133.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M. & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology* 18, 49-65.
- Pearce, S. A., Isherwood, S., Hrouda, D., Richardson, P.H., Erskine, A. & Skinner, J. (1990). Memory and pain: tests of mood congruity and state dependent learning in experimentally induced and clinical pain. *Pain* 43, 187-193.
- Pereda, E., Gamundí, A., Rial, R. & González, J. (1998). Non-linear behaviour of human EEG: fractal exponent versus correlation dimension in awake and sleep stages. *Neuroscience Letters* 250, 91-94.
- Pereda, E., Quian-Quiroga, R. & Bhattacharya, J. (2005). Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Progress in Neurobiology* 77, 1-37.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O. & Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72, 184-187, together with a correction in *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76 (1990), 565.
- Petersen-Felix, S. & Curatolo, M. (2002). Neuroplasticity- an important factor in acute and chronic pain. *Swiss Medical Weekly* 132, 273-278.
- Peyron, R., García-Larrea, L., Grégoire, M-C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F. et al. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans. Sensory and attentional networks. *Brain* 122, 1765-1779.
- Pezard, L., Lachaux, J-Ph., Nandrino, J-L., Adam, C., Garnero, L., Renault, B. et al. (1997). Local and global entropy quantification in neural systems. *Journal of Technical Physics* 38, 319-322.

- Pezard, L., Nandrino, J. L., Renault, B., el Massiou, F., Allilaire, F., Muller, J. et al. (1996). Depression as a dynamical disease. *Biological Psychiatry* 39, 991-999.
- Pincus, S. M. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 88, 2297-2301.
- Pincus, T. & Newman, S. (2001). Recall bias, pain, depression and cost in back pain patients. *British Journal of Clinical Psychology* 40, 143-156.
- Pincus, T., Fraser, L. & Pearce, S. (1998). Do chronic pain patients 'Stroop' on pain stimuli? *British Journal of Clinical Psychology* 37, 49-58.
- Pincus, T., Pearce, S., McClelland, A., Farley, S. & Vogel, S. (1994). Interpretation bias of ambiguous stimuli in chronic pain patients. *Journal of Psychosomatic Research* 38, 347-353.
- Polich, J. & Herbst, K. L. (2000). P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *International Journal of Psychophysiology* 38, 3-19.
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology* 118, 2128-2148.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A. S. & McNamara, J. O. (2001). Invitación a la neurociencia. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Quijano-Quiroga, R. (1998). Quantitative analysis of EEG signals: time-frequency methods and chaos theory. PhD thesis, Institute of Physiology and Institute of Signal Processing, Medical University of Lübeck, Germany.
- Reid, G. J., Lang, B. A. & McGrath, P. J. (1997). Primary juvenile fibromyalgia. Psychological adjustment, family functioning, coping, and functional disability. *Arthritis & Rheumatism* 40, 752-760.
- Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Münte, T. & Barbanjo, M. J. (2005). A neurophysiological study of the detrimental effects of alprazolam on human action monitoring. *Cognitive Brain Research* 25, 554-565.
- Richman J. S. & Moorman J. R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology: Heart & Circulatory Physiology* 278, H2039-H2049.
- Rivera, J., Alegre, C., Ballina, F. J., Carbonell, J., Carmona, L., Castel, B. et al. (2006). Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatología clínica* 2, S55-66.
- Roelofs, J., Peters, M. L., Maurice P. A. Zeegers, M. P. A. & Vlaeyen, J. W. S. (2002). The modified Stroop paradigm as a measure of selective attention towards

- pain-related stimuli among chronic pain patients: a meta-analysis. *European Journal of Pain* 6, 273-281.
- Röschke, J., Mann, K. & Fell, J. (1994). Nonlinear EEG dynamics during sleep in depression and schizophrenia. *International Journal of Neuroscience* 75, 271-84.
- Rugg, M. D. & Coles, M. G. H. (1996) (Eds.). *Electrophysiology of mind. Event-related brain potentials and cognition*. New York: Oxford University Press.
- Russell, I. J., Fletcher, E. M., Vipraio, G. A., López, Y. & Orry, M. A. (1998). Cerebrospinal fluid (CSF) substance P (SP) in fibromyalgia (FMS): Changes in CSP SP over time parallel changes in clinical activity. *Arthritis & Rheumatism* 41, S256.
- Saletu, B., Anderer, P., Di Padova, C., Assandri, A. & Saletu-Zyhlarz, G. M. (2002). Electrophysiological neuroimaging of the central effects of S-adenosyl-L-methionine by mapping of electroencephalograms and event-related potentials and low-resolution brain electromagnetic tomography. *American Journal of Clinical Nutrition* 76, 1162S-1171S.
- Samar, V. J., Swartz, K. P. & Raghveer, M. R. (1995). Multiresolution analysis of event-related potentials by wavelet decomposition. *Brain & Cognition* 27, 398-438.
- Scherg, M. (1990). Fundamentals of dipole source potential analysis. En F. Grandori, M. Hoke & G. L. Romani (Eds.), Auditory evoked magnetic fields and electric potentials. Advances in Audiology, Volume 6 (pp 40-69). Basel: Karger.
- Schmidt-Wilcke, T., Leinisch, E., Gänßbauer, S., Draganski, B., Bogdahn, U., Altmeppen, J. et al. (2006). Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain* 125, 89-97.
- Schmidt-Wilcke, T., Luerding, R., Weigand, T., Jürgens, T., Schuierer, G., Leinisch, E. et al. (2007). Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia-A voxel-based morphometry study. *Pain* 132, S109-S116.
- Schouten, J., Takens, F. & Van den Bleek, C. M. (1994). Maximum-likelihood estimation of the entropy of an attractor. *Physics Review E* 49, 126-129.
- Schürmann, M., Başar-Eroglu, C. & Başar, E. (1997). Gamma responses in the EEG: elementary signals with multiple functional correlates. *NeuroReport* 8, 531-534.

- Schürmann, M., Başar-Eroglu, C., Kolev, V. & Başar, E. (1995). A new metric for analyzing single-trial event-related potentials (ERPs): application to human visual P300 delta response. *Neuroscience Letters* 197, 167-170.
- Schürmann, M., Başar-Eroglu, C., Kolev, V. & Başar, E. (2001). Delta responses and cognitive processing: single-trial evaluations of human visual P300. *Journal of Psychophysiology* 39, 229-239.
- Schwarz, M. J., Späth, M., Müller-Bardoff, H., Pongratz, D. E., Bondy, B. & Ackenheil, M. (1999). Relationship of substance P, 5-hydroxyndole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neuroscience Letters* 259, 196-198.
- Shelhamer, M. (2007). Nonlinear dynamics in Physiology. A state-space approach. London: World Scientific.
- Sitges, C., Bornas, X., Llabrés, J., Noguera, M. & Montoya, P. (2008). Linear and nonlinear analyses of EEG dynamics during non-painful somatosensory processing in chronic pain patients. *European Journal of Pain (in review)*.
- Sitges, C., García-Herrera, M., Pericás, M., Collado, D., Truyols, M. & Montoya, P. Abnormal brain processing of affective and sensory pain descriptors in chronic pain patients. *Journal of Affective Disorders* 104, 73-82.
- Sletvold, H., Stiles, T. C. & Landro, N. I. (1995). Information processing in primary fibromyalgia, major depression and healthy controls. *Journal of Rheumatology* 22, 137-142.
- Smith, N. K., Larsen, J. T., Chartrand, T. L., Cacioppo, J. T., Katafiasz, H. A. & Moran, K. E. (2006). Being bad isn't always good: Affective context moderates the attention bias toward negative information. *Journal of Personality & Social Psychology* 90, 210-220.
- Sociedad Española del Dolor (2003). *No sufras en silencio*. Extraído el 26 de octubre, 2004 de http://www.sedolor.es/00_php/IE/sedolor.php?id=00000&cat=0&sec=1
- Stam, C.J. (2005). Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clinical Neuropsychology* 116, 2266-2301.
- Staud, R. & Domingo, M. A. (2001). Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. *Pain Medicine* 2, 208-215.
- Staud, R. & Spaeth, M. (2008). Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectrums* 13, S12-17.
- Staud, R. (2002). Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain. *Current Rheumatology Reports* 4, 299-305.

- Staud, R., Robinson, M. E., Vierck Jr., C. J., Cannon, R. C., Mauderli, A. P. & Price, D. D. (2003). Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 105, 215-222.
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P. & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 91, 165-175.
- Staud, R., Vierck, C. J., Robinson, M. E. & Price, D. D. (2006). Overall fibromyalgia pain is predicted by ratings of local pain and pain related negative affect: possible role of peripheral tissues. *Rheumatology* 45, 1409-1415.
- Stevens, A., Batra, A., Kötter, I., Bartels, M. & Schwarz, J. (2000). Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. *Psychiatry Research* 97, 237-247.
- Stucky, C. L., Gold, M. S. & Zhang, X. (2001). Mechanisms of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98, 11845-11846.
- Sullivan, M. J., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A. et al. (2001). Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The Clinical Journal of Pain* 17, 52-64.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J. & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150, 1187-1188.
- Thelen, E. & Smith, L. B. (2000). A dynamic systems approach to the development of cognition and action. Cambridge, Massachusetts: MIT Press/Bradford book.
- Torres, M. E., Anino, M. M., Gamero, L. G. & Gemignani, M.A. (2001). Automatic detection of slight changes in nonlinear dynamical systems using multiresolution entropy tools. *International Journal of Bifurcation & Chaos* 11, 967-981.
- Tortora, G. J. & Grabowski, S. R. (1998). Principios de anatomía y fisiología. Madrid: Harcourt Brace.
- Tracey, I. & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55, 377-391.
- Tracey, I. (2005). Nociceptive processing in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology* 15, 478-487.
- Urban, M. O. & Gebhart, G. F. (1999). Supraspinal contributions to hyperalgesia. *PNAS* 96, 7687-7692.
- Vallejo, M. A. (2000). Emociones y dolor. *Revista Sociedad Española del Dolor* 7, 3-5.

- Vallejo, M. A. y Comeche, M. I. (1994). *Evaluación y tratamiento psicológico del dolor crónico*. Madrid: Fundación Universidad-Empresa.
- Vallejo, M. A. y Comeche, M. I. (1999). Depresión, ansiedad y dolor crónico. En E. G. Fernández-Abascal y F. Palmero (eds.). *Emociones y salud* (pp. 279-300). Barcelona: Ariel.
- Van der Stappen, M. L. M., Schouten, J. C. & Van den Bleek, C. M. (1994). The gas-solids fluidized bed as a spatio-temporal chaotic system. *Proceedings of the First International Particle Technology Forum*, August 17-19, Part I, pp. 446-451, Denver, USA.
- Van Laar, M. W., Volkerts, E. R., Verbaten, M. N., Trooster, S., Van Megen, H. J. & Kenemans, J. L. (2002). Differential effects of amitriptyline, nefadone and paroxetine on performance and brain indices of visual selective attention and working memory. *Psychopharmacology* 162, 351-363.
- Veldhuijzen, D. S., Kenemans, J. L., van Wijck, A. J. M., Olivier, B., Kalkman, C. J. & Volkerts, E. R. (2006). Acute and subchronic effects of amitriptyline on processing capacity in neuropathic pain patients using visual event-related potentials: preliminary findings. *Psychopharmacology* 183, 462-470.
- Vicente, R. y Cuevas, S. (2001). Orden y caos en sistemas complejos. Fundamentos. Barcelona: Edicions UPC.
- Villemure, C. & Bushnell, M. C. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 95, 195-199.
- Wales, D. J. (1991). Calculating the rate of loss of information from chaotic time series by forecasting. *Nature* 350, 485-488.
- Wiech, K., Kalisch, R., Weiskopf, N., Pleger, B., Stephan, K. E. & Dolan, R. J. (2006). Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain. *Journal of Neuroscience* 26, 11501-11509.
- Wiech, K., Ploner, M. & Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in Cognitive Sciences* 12, 306-313.
- Williams, D. A. & Gracely, R. H. (2007). Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy* 8, 224-231.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L. et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis & Rheumatism* 33, 160-172.

Yordanova, J., Devrim, M., Kolev, V., Ademoglu, A. & Demiralp, T. (2000). Multiple time-frequency components account for the complex functional reactivity of P300. *NeuroReport* 11, 1097-103.