

頸部痛患者におけるカイロプラクティック施術後の局所脳代謝変化：¹⁸F-FDG-PET研究*

Regional Cerebral Metabolic Changes after Chiropractic Treatment on Patients with Cervical Pain: ¹⁸F-FDG-PET Study

小倉 毅^{*1} / 田代 学^{*1} / メヘディ マスード^{*1} / 四月朔日聖一^{*1} / 渋谷勝彦^{*2} / 谷内一彦^{*2} / 山口慶一郎^{*3} / 伊藤正敏^{*4}

Takeshi OGURA, Manabu TASHIRO, Mehedi MASUD, Shouichi WATANUKI, Katsuhiko SHIBUYA, Kazuhiko YANAI, Keiichiro YAMAGUCHI, Masatoshi ITOH

■要旨

12人の実験時に頸部痛を持つ男性被験者に対し安静後とカイロプラクティック施術後、計2回のFDG-PET撮影を実施し、画像比較を行った。また、頸部痛は精神的ストレスと関連することから、被験者のストレスレベルを評価するために主観的評価としてのアンケート（SRS-18）を実験前後に実施し、症状の度合いの指標として疼痛スケール（VAS）を施術前後に実施した。客観的評価として、施術による末梢構造への影響を評価するために筋硬度計を使用し頸部筋緊張度の計測、自律神経機能の評価として唾液アミラーゼ値の計測を実施した。加えて、PET画像解析結果と疼痛スケール値間における相関解析を行った。PET画像比較では施術後に疼痛、自律神経活動、リラクゼーション効果と関連する脳部位に糖代謝変化が検出された。被験者による主観的評価では、アンケート、疼痛スケール共に施術後のスコア減少がみられた。頸部筋硬度計測及び唾液アミラーゼ値計測においても施術後の数値減少が検出された。また、相関解析においては、小脳虫部局所糖代謝と疼痛スケールスコアとの間に正の相関がみられた。従って、カイロプラクティック施術による中枢神経系への影響が疼痛、自律神経活動、リラクゼーション効果と関連する局所脳糖代謝変化として示唆された。

◇キーワード：部痛、肩凝り、カイロプラクティック、PET、リラクゼーション

■Abstract

Twelve male subjects who had cervical pain at the time of this experiment were recruited for the PET investigation. Brain PET with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) scanning was performed twice on each subject after resting and after the chiropractic treatment. A questionnaire to evaluate subject's stress level was used for the subjective evaluation. Visual analogue scale (VAS) was also used for evaluation of subjective pain sensation. Measurements of cervical muscle tone and salivary amylase were performed as objective evaluations. Correlation analysis between brain PET images and VAS scores was also performed. FDG-PET analysis revealed significant changes in regional cerebral metabolism related to pain, activities of the autonomic nervous system, and relaxation between resting and treatment conditions. The correlation analysis revealed a positive correlation between a pain-related area in the brain and the pain scale. Therefore, it is indicated that chiropractic treatment may affect the central nervous system in terms of regional cerebral metabolic changes associated with pain, activities of the autonomic nervous system, and relaxation.

◇Keyword : Cervical pain, Stiff neck, Chiropractic, PET, Relaxation

1. はじめに

カイロプラクティックは、世界保健機関（WHO）により腰痛、頸部痛など筋骨格系疾患を対象とする代替医療の一つとして加えられており、米国をはじめ諸外国ではその有効性に関する研究が多数行われている。しかしながら日本国内におけるカイロプラクティック施術の有効性に関する科学的データは少なく、1991年、旧厚生省の報告では“カイロプラク

ティックに関する科学的データ不足のため、今後、同療法に関する医学的研究がなされるべきである。”と述べられている¹⁾。

諸外国での研究では、筋骨格系疾患に対するカイロプラクティックの有効性についての検討が多数行われている。これらの多くはケースレポートや臨床効果に関するものであり、同療法の効果の生理学的メカニズムは未解明な部分が存在する²⁾。また、自律神経系と椎骨機能不全との関連を示唆した研究報

* 日本カイロプラクティック徒手医学会第12回学術大会（平成22年9月）にて一部発表

* 1 東北大学サイクロトロン核医学研究部（〒980-0845 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6-3） * 2 東北大学機能薬理学教室（〒980-0872 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1）

* 3 仙台厚生病院先端画像医学センター（〒980-0873 宮城県仙台市青葉区広瀬町4-15） * 4 仙台画像検診クリニック（〒980-0022 宮城県仙台市青葉区五橋2-1-25）

告もなされているが、陽電子放射断層法 (PET) などの先端画像医学を用いた神経生理学的研究は未だ行われていない²⁾。神経機能画像撮影法はヒトの脳内神経活動を調べるのに適しており³⁾、その中でもPETは局所脳血流や局所脳代謝の評価をするための多くの研究に使用されている³⁻⁶⁾。他の代替医療に関するPET研究では、機能的消化不良患者に対する鍼治療による自律神経機能と関連する脳部位に代謝変化が報告されている⁷⁾。また、Duanらの研究では、ラベンダー香料を使用したアロマセラピーの効果としてリラクゼーション効果と関連する局所脳活動変化が報告されている⁸⁾。本研究は、カイロプラクティック施術による自律神経系と関連する脳部位の糖代謝変化を仮説の一つとし、実験を行った。

本研究の目的は、一回のカイロプラクティック施術による局所脳糖代謝変化を¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) を使用したPET画像解析により検討することである。

2. 方法

実験時頸部痛を有する12人の年齢21~40歳 (平均±SD: 28±6.8歳) 男性被験者で、頸部痛に対する治療を一ヶ月以上受けていない者に対し、実験に関する書面による承諾を受領した上で実験を施行した。被験者の頸部痛罹患期間は3週~10年間 (平均±SD: 35±36.8ヶ月) であった。全ての被験者は、実験実施以前に頸部MRI検査を受診し、腫瘍や頸椎椎間板ヘルニアなどの病理的要因を有するものは本実験より除外された。また、問診、整形外科検査により脊髄障害、神経根障害、その他病理的疾患の兆候を示す者も除外対象とした。また、脳活動変化の可能性を有する薬物摂取や精神神経障害を有する者も本実験より除外された。

それぞれの被験者に対し2回のPET撮影を施行した。1回の撮影は、被験者の実験開始時20分間の

休息後 (Resting Condition) に実施され、他の1回の撮影は、実験開始時20分間のカイロプラクティック施術後 (検査を含む) に実施された (Treatment Condition)。2回のPET撮影間隔は7~42日間 (平均±SD: 22.4±12.5日間) であり、2回の撮影順序は、実験順序による結果の影響を考慮し、被験者半数の順序を逆転し実験を施行することとした。実験開始時の20分間の休息及び施術後、被験者に対しFDG (平均±SD: 47.0±8.9 MBq) を左肘部静脈より投与し、被験者には投与後30分間の暗室での安静閉眼が指示された。PET撮影使用機材は、SET 2400W (島津製作所) であった。

被験者の主観的評価として、精神的ストレスレベルを評価するためにアンケート調査であるストレス反応測定尺度 (Stress Response Scale: SRS-18)⁹⁾ を本実験前後に実施した。また、疼痛スケールとしてVisual Analogue Scale (VAS 0-10)¹⁰⁾ がカイロプラクティック施術前後被験者により記入された。それぞれの主観的評価に対する統計解析にはPaired *t*-testが使用された。客観的評価として、頸部筋硬度計測 (上部僧帽筋) 及び唾液アミラーゼ値計測を実験開始時20分間の休息前後、カイロプラクティック施術前後の4点計測により施行された。それぞれの客観的評価計測値は二元配置分散分析 (two-way ANOVA) により統計解析が行われた。頸部筋硬度計測使用機材はMuscle Meter PEK 1 (イモト) であり、唾液アミラーゼ値計測にはAmylase Monitor (ニプロ) を使用した。カイロプラクティック施術には、施術の安全性を考慮し、Activator Methods (AM) Basic Scan Protocol¹¹⁾ を使用した。AMでは、椎骨矯正時Activator Adjusting Instrument (AAI) が使用され、その矯正の際、被験者は腹臥位のままであり、体幹や頸部の回旋など被験者の動作を伴わないものである。

脳PET画像解析には、局所代謝変化を調べるためにソフトウェアStatistical Parametric Mapping

(SPM 2)^{12, 13)}を使用した。統計解析は、Resting Condition-Treatment Condition間における局所脳活動の差異を検出するために、ボクセル基準のPaired *t*-testが施行された。解析時、有意閾値を $p < 0.001$ 、限界閾値を最低10ボクセルと設定した。

局所脳代謝 - 疼痛スケール (VAS) 間における相関解析をSPM 2を使用し実施した。有意閾値は $p < 0.001$ 、限界閾値は最低10ボクセルとした。また、FDG-PET解析上におけるVolume of Interest (VOI) と疼痛スケール (VAS)、SRS-18との間の相関解析も実施された。

3. 結果

FDG-PET解析においてResting Condition Treatment Condition間に局所脳代謝の有意差が検出された。Treatment Conditionにおいて、下前頭前野 (BA 47)、前帯状回 (BA 32)、中側頭回 (BA 21) に糖代謝亢進が検出され、小脳虫部、視覚連合野 (BA 19) に糖代謝低下が検出された (表 1、図 1)。

客観的評価に関する結果では、施術前後数値間に有意差がみられた。SRS-18スコアは実験前 (平均 \pm SD: 10.4 ± 8.3) と比較し、実験後 (5.2 ± 5.3)

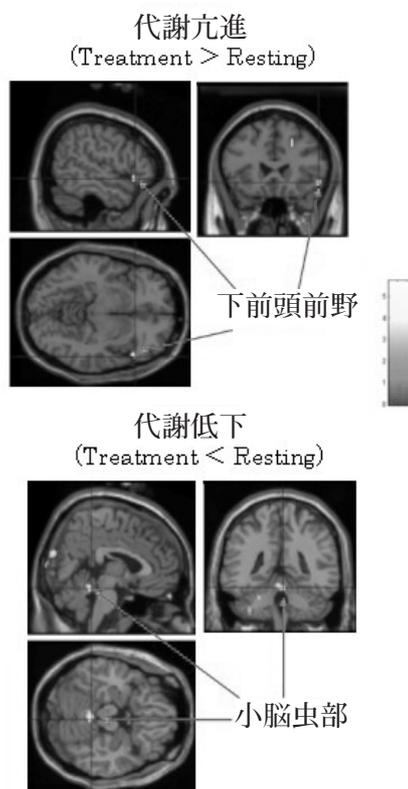


図 1 FDG-PET解析結果
有意閾値 $p < 0.001$ 、限界閾値10 ボクセル
多重比較補正無

表 1 SPM 2 によるFDG-PET比較解析結果

	脳部位	Coordinates			Brodmann Area (BA)	Cluster	Z 値
		x	y	z (mm)			
代謝亢進	IPC	54	24	-8	47	19	3.82
	MTG	-48	-36	0	21	30	3.73
	ACC	22	24	38	32	10	3.48
代謝低下	CV	4	-42	-18		121	4.62
	VAC	4	-90	24	19	46	3.64

有意閾値 $p < 0.001$ 、限界閾値10 ボクセル

SPM = Statistical Parametric Mapping、IPC= 下前頭前野、MTG= 中側頭回、ACC= 前帯状回、CV= 小脳虫部、VAC= 視覚連合野、Cluster= 画像解析結果の有意差ボクセル数、Z 値: 3.00 以上で有意差有

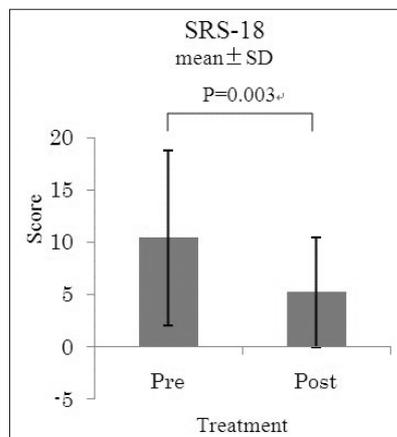


図 2 Stress Response Scale Paired t-test結果

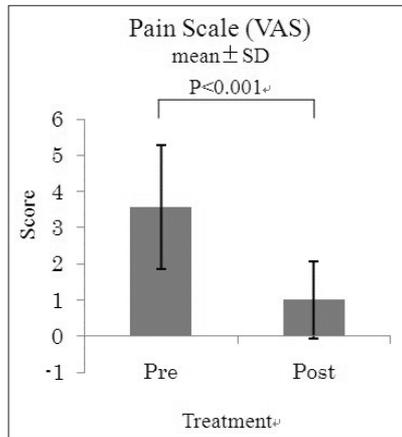


図3 疼痛スケール Paired t-test結果

にスコア減少がみられた ($p=0.003$) (図2)。VASスコアはカイロプラクティック施術前0.5~6.2 (平均 3.6 ± 1.7)、施術後0.1~3.2 (平均 1.0 ± 1.1) と、施術後にスコア減少がみられた ($p < 0.001$) (図3)。

カイロプラクティック施術における頸椎矯正部位は、C7：1人、C5：4人、C2：10人、C1：8人、Occ：4人であり、各被験者の矯正部位数は1

表2 a. 頸部筋硬度計測値分散分析表 (右)

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1024.67	47				
Pre/Post	133.33	1	133.33	8.04	0.007	4.06
Rest/Treat	65.33	1	65.33	3.94	0.05	4.06
交互作用	96.33	1	96.33	5.81	0.02	4.06
誤差変動	729.67	44	16.58			

表2 b. 頸部筋硬度計測値分散分析表 (左)

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	661	47				
Pre/Post	114.08	1	114.08	11.23	0.002	4.06
Rest/Treat	52.08	1	52.08	5.13	0.03	4.06
交互作用	48.00	1	48.00	4.73	0.04	4.06
誤差変動	446.83	44	10.16			

~4 (平均 2.3 ± 1.2) 部位であった。実験1年後の調査において、被験者の症状改善していた期間は5~90日間で、調査時の疼痛スケールスコアは0~7 (平均 2.4 ± 2.3) であった。

頸部筋硬度計測においてResting Condition Treatment Condition間に有意差が検出された。上部僧帽筋筋硬度計測値は、Resting Condition休息前、右 56.8 ± 3.7 、左 58.8 ± 2.4 であり、休息後、右 56.3 ± 3.7 、左 57.8 ± 3.0 であった (表2 a, 2b、図4 a, 4b)。Treatment Conditionにおける計測値は、施術前、右 57.3 ± 4.4 、左 58.8 ± 3.7 であり、施術後、右 51.1 ± 4.8 、左 53.7 ± 3.5 であった (表2 a, 2b、図4 a, 4b)。計測値に対する二元配置分散分析結果は良好であり、その後の検定において施術後計測値とその他の計測値との間に左右共に有意差

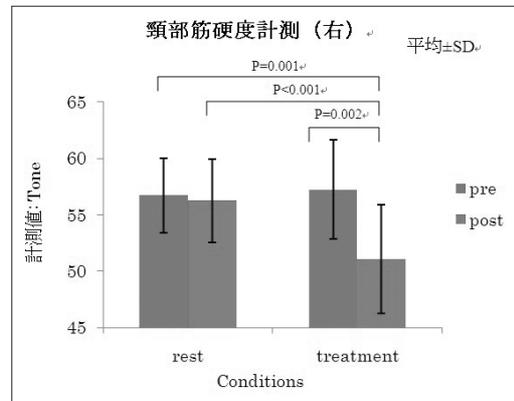


図4 a. 頸部筋硬度計測値その後の検定結果

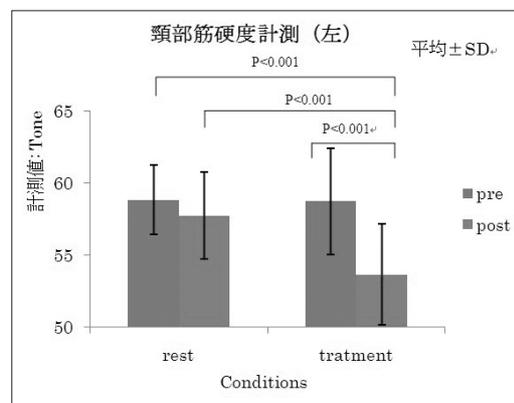


図4 b. 頸部筋硬度計測値その後の検定結果

が検出された (表 2 a, 2b, 図 4 a, 4b)。

唾液アミラーゼ計測では、カイロプラクティック施術後に計測値減少が観察された。Resting Conditionでは、休息前 32.3 ± 29.8 、休息後 43.1 ± 36.9 であり、Treatment Conditionでは、施術前 27.0 ± 19.2 、施術後 19.5 ± 12.4 であった (図 5)。計測値に対する二元配置分散分析では計測値に分散が大きく、平均値間に有意差無であったが、Pre計測値-Post計測値の差分 *t*-testにおいてCondition間に有意差が検出された (Resting Condition差: -10.8 ± 19.5 、Treatment Condition差分: 7.5 ± 17.0 、 $p < 0.04$) (図 6)。

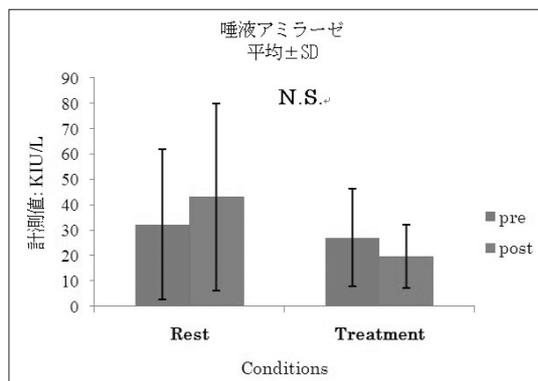


図 5 唾液アミラーゼ計測値二元配置分散分析結果

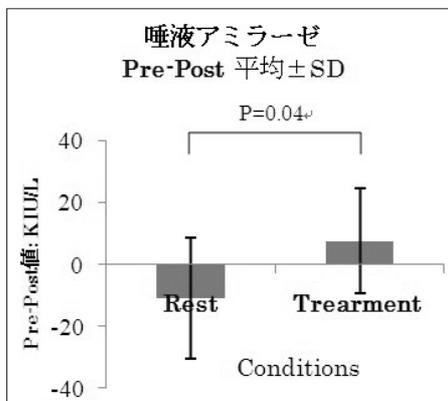


図 6 Pre-Post値、差分 *t*-test結果

相関解析では、VASスコアと眼窩前頭回、尾状核との間に正の相関が検出され、負の相関はどの脳部位とも示唆されなかった ($p < 0.001$)。また、有意閾値を $p < 0.005$ にすることでVASスコアと小脳虫部との間に正の相関が検出された。小脳虫部VOIとVASスコア間での相関解析において正の相関が検出され (相関係数: 0.59, $p = 0.002$)、小脳虫部VOIとSRS-18スコア間においても正の相関が検出された (相関係数0.58, $p = 0.008$)。

4. 考察

本研究における被験者は頸部痛を有する者としたが、頸部痛は、カイロプラクティック療法が対象とする代表的症状の一つである。頸部痛の原因の一つとして精神的ストレスが挙げられる。多くの研究者により、頸部痛の診断及び治療には精神的ストレスの状態を評価することが必要であると述べられている¹⁴⁻¹⁹⁾。また、精神的ストレスは交感神経活性の原因となるともいわれている²⁰⁻²²⁾。従って、本研究における頸部痛を有する被験者のResting ConditionとTreatment Conditionでの自律神経機能の比較検討は妥当であると考えられる。

4. 1 小脳虫部糖代謝低下

本研究PET解析において、最も大きな有意差が検出されたのはTreatment Conditionにおける小脳虫部糖代謝低下である。小脳は、疼痛受容を担う脳部位の一つであるといわれている。神経機能画像先行研究において、疼痛に対する反応とみられる小脳の賦活が報告されている²³⁻²⁵⁾。Shiraishiらの研究では、18人の局所性疼痛症候群患者中13人に小脳における糖代謝変化が報告されており²⁶⁾、他の先行研究においても疼痛に対する小脳の賦活が報告されている^{27, 28)}。本研究では、被験者の持つ頸部痛に関するVASスコアが施術後に減少しており、且つ、VASスコアと小脳虫部糖代謝との間に正の相関が

検出されている ($p < 0.005$)。また、VASスコアと小脳虫部VOI間においても正の相関が検出されている ($p < 0.001$)。従って、本研究における小脳虫部の糖代謝低下は、被験者頸部痛の軽減と関連するものと考えられる。

小脳虫部は自律神経系とも関連すると考えられている。先行研究によると、嫌悪状態での自律神経反応に参与すると述べられている^{28, 29)}。それらの研究では、ラットの小脳を摘出すると唾液分泌、心機能、呼吸機能など自律神経機能に異常が出現したと報告されている^{23, 28, 29)}。Sacchettiらは、その嫌悪状態における反応は小脳虫部におけると述べている²³⁾。従って、本研究における小脳虫部の糖代謝低下はカイロプラクティック施術による自律神経活動変化によるものと考えられる。

また、小脳虫部は精神的ストレスとの関連も示唆されている。Ploghausらは、疼痛刺激予測に対する小脳虫部及びその周囲の賦活を報告した²⁴⁾。精神的ストレスは交感神経活動を亢進し¹⁹⁻²¹⁾、ストレス関連疾患ではしばしば筋緊張を伴う交感神経活動亢進が報告されている¹⁹⁾。いくつかの先行研究では、慢性的ストレスによる交感神経活動亢進は、筋緊張による慢性緊張性頭痛や職業に関連する筋痛症の原因となると述べられている^{19, 30, 31)}。本研究では、施術後における頸部筋硬度計測値低下及びPET解析におけるTreatment Conditionでの小脳虫部の糖代謝低下が観察されている。また、相関解析結果として、小脳虫部VOI値とSRS-18スコア間に正の相関が検出されている。従って、小脳虫部は精神的ストレスにより賦活しストレス軽減により不活性化すると考えられる。

前述考察により、本研究でみられたTreatment Conditionでの小脳虫部糖代謝低下は、施術後の交感神経活動低下、リラクゼーション効果、筋緊張緩和、疼痛軽減と関連するものと考えられる。

4. 2 前帯状回及び下前頭前野の糖代謝亢進

前帯状回は、自律神経反応の発生に参与するといわれている^{19, 32, 33)}。また、先行研究において、リラクゼーションタスクによる前帯状回の賦活が報告されている³³⁾。大脳辺縁系のこの部位は、後外側前頭前野を含め、Middle Attentional Systemの一部として、認知、情動の過程に参与するといわれている³⁴⁻³⁶⁾。外側前頭前野は、休息時との比較において様々な認識課題を行うと不活性化すると報告されている³⁷⁻³⁹⁾。つまり、外側前頭前野は、リラクゼーション状態で賦活するといえるであろう。従って、本研究における前帯状回、下前頭前野の糖代謝亢進は、カイロプラクティック施術による自律神経活動変化、リラクゼーション効果に対する反応である可能性が考えられる。

4. 3 唾液アミラーゼ計測値低下

近年、ストレスに関する研究における唾液計測の重要性が増してきている⁴⁰⁾。精神的ストレスに対する反応を検査するための一つの指標として、唾液中アミラーゼ計測が使用されている⁴⁰⁻⁴⁴⁾。先行研究では精神的ストレスを受けている状態において唾液中アミラーゼが増加すると報告されている^{40, 41)}。従って、本研究でみられたカイロプラクティック施術後の唾液アミラーゼ計測値低下は、施術による精神的ストレスの軽減（リラクゼーション効果）と関連すると考えられる。また、この唾液アミラーゼ計測値低下は、主観的評価であるSRS-18スコア施術後におけるスコア減少とも一致するものである。

5. 結論

本研究は、カイロプラクティック施術効果としてFDG-PETを使用し、局所脳活動の変化を調べる初めての研究である。その結果、疼痛、精神的ストレス、自律神経系と関連する脳部位に施術効果と思われる糖代謝低下が観察された。また、施術による

リラクゼーション効果と関連する脳部位に糖代謝亢進が観察された。加えて、相関解析において、疼痛及び自律神経系と関連する脳部位糖代謝変化と疼痛スケール (VAS) スコアとの間に正の相関が示され、それは、FDG-PET解析結果と一致するものであった。従って、本研究により、カイロプラクティック施術効果として、疼痛軽減、自律神経機能改善、リラクゼーション効果、筋緊張緩和と関連する脳部位に糖代謝変化という形での中樞神経系への影響が示唆された。

今後、カイロプラクティック施術効果に関する更なる科学的検討が発表されることを切望する。

参考文献

- 1) Miura Y, Ishida H, Otani K, et al. Medical evaluations on a manual treatment of spinal disease, Japanese Ministry of Welfare, JAC web site, 1991.
- 2) Picker JG, Neurological effects of spinal manipulation, Spine J. 2002 Sep-Oct, 2(5), p.357-371.
- 3) Lystad RP, Pollard H. Functional neuroimaging, a brief overview and feasibility for use in chiropractic research, J. Can Chiropr Assoc 2009, 53(1), p.59-72.
- 4) Sestini S. The neural basis of functional neuroimaging signal with positron and single-photon emission tomography. Cell Mol Life Sci 2007, 64(14), p.1778-1784.
- 5) Kimberly TJ, Lewis SM. Understanding neuroimaging. Phys Ther 2007, 87(6), p.670-683.
- 6) Wintermark M, Sesay M, Barbier E, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging technique. Stroke 2005, 36(9), e83.
- 7) Zang Z, Wen-Zhong S, Xu-Guang L, et al. Brain areas involved in acupuncture treatment on functional dyspepsia patients: a PET study. Neuroscience Letters 2009, 456, p.6-10.
- 8) Duan X, Tashiro M, Wu D, et al. Autonomic nervous function and localization of cerebral activity during lavender aromatic immersion. Technol Health Care 2007, 15(2), p.69-78
- 9) Suzuki S, Shimada H, Sakano Y et al. Stress Response Scale Manual, Kokoro Net Co.,Ltd., 2010, p.1-18
- 10) Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scale in the measurement of clinical phenomena, Research in Nursing and Health 1990, 13, p.227-236.
- 11) Fuhr AW, Menke JM. Status of Activator Methods Chiropractic Technique, Theory, and Practice. J Manipulative Physiol Ther, 2005, 28, e1-e20.
- 12) Friston K, Ashburner J, Frith C, et al., Spatial registration and normalization of images, Human Brain Mapping, 1995, 2, p.165-189.
- 13) Friston KJ, Holmes A, Poline JB, et al., Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power, Neuroimage 1996, 2, p.223-235.
- 14) Jamison J. Stress: the chiropractic patients' self-perceptions. J manipulative Physiol Ther 1999, 22, p.395-398.
- 15) Weiser S, Cedraschi C. Psychosocial issues in the prevention of chronic low back pain-a literature review. Baillieres Clin Rheumatol 1992, 6, p.657-684.
- 16) Linton SJ. An overview of psychosocial and behavioral factors in neck-and-shoulder pain. Scand J Rehabil Med Suppl 1995, 32, p.67-77.
- 17) Minocha A, Joseph AS. Pathophysiology and management of noncardiac chest pain. J Ky Med Assoc 1995, 93, p.196-201.
- 18) Waddell G. Biophysiological analysis of low back pain. Baillieres Clin Rheumatol. 1992, 6, p.523-557.
- 19) Hasenbring M, Marienfeld G, Kuhlendahl D, et al. Risk factors of chronicity in lumbar disc patients. A prospective investigation of biologic, psychologic, and social predictors of outcome. Spine 1994, 19, p.2759-2765.
- 20) Schlindwein P, Buchholz HG, Schreckenberger M, et al. Sympathetic activity at rest and motor brain areas: FDG-PET study. Autonomic Neuroscience 2008, 143, p.27-32.
- 21) Seki S. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1997, 100, p.457-466.
- 22) Wood PB. Med. Hypotheses. 2004, 62, p.420-424.
- 23) Sacchetti B, Scelfo B, Strata P: Cerebellum and emotional behavior. Neuroscience 2009, 162, p.756-762.
- 24) Ploghaus A, Tracey I, Clare S, et al. Learning about pain: the neural substrate of prediction error for aversive events. Proc Natl Acad Sci USA 2000, 97, p.9281-9286.
- 25) Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, et al. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. Science 1999, 284, p.1979-1981.
- 26) Shiraiishi S, Kobayashi H, Nihashi T, et al. Cerebral glucose metabolism change in patients with complex regional pain

- syndrome: a PET study. *Radiat Med* 2006, 24, p.335-344.
- 27) Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain response to pain: a review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000, 30, p.263-288.
- 28) Berntson GG, Torello MW. The paleocerebellum and the integration of behavioral function. *Physiol Psychol* 1982, 10, p.2-12.
- 29) Sacchetti B, Scelfo B, Strata P. The cerebellum: synaptic changes and fear conditioning. *Neuroscientist* 2005, 11, p.217-227.
- 30) Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine* 1993, 18, p.1803-1807.
- 31) Rissen D, Melin B, Sandsjo L, et al. Eur J. Surface EMG and psychophysiological stress reactions in women during repetitive work. *Appl Physiol* 2000, 83, p.215-222.
- 32) Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* 2003, 126, p.2139-2152.
- 33) Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992, 42, p.1727-1732.
- 34) Critchley HD, Melmed RN, Featherstone E, et al. Brain activity during biofeedback relaxation. *Brain* 2001, 124, p.1003-1012.
- 35) Nobre AC, Sebestyen GN, Gitelman DR, et al. Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain* 1997, 120, p.515-533.
- 36) Mesulam MM. Spatial attention and neglect: frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos Trans Roy Soc Lond B Biol Sci* 1999, 354, p.1325-1346.
- 37) Argembeau AD, Collette F, Linden MV, et al. Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage* 2005, 25, p.616-624.
- 38) Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, et al. Conceptual processing during the conscious resting state: a functional MRI study. *J Cogn Neurosci* 1999, 11, p.80-93.
- 39) Mazoyer B, Zago L, Mellet E, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull* 2001, 54, p.287-298.
- 40) Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a noninvasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34, p.486-496.
- 41) Chatterton Jr. RT, Vogelsong KM, Lu YC, et al. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Cli Physiol* 1996, 16, p.433-448.
- 42) Nater UM, Rohleder N, Gaab J, et al. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychological stress paradigm. *Int J Psychol*, 2005, Mar, 55(3):p.333-342.
- 43) Rohleder N, Nater UM, Wolf JM, et al. Psychological stress-induced activation of salivary alpha-amylase: an indicator of sympathetic activity? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004, 1032, p.258-263.
- 44) Granger DA, Kivlighan KT, el-Sheikh M, et al. Salivary alpha-amylase in biobehavioral research: recent developments and applications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007, 1098, p.122-144.