

Intégration corticale de la douleur et apport de l'imagerie fonctionnelle

B. LAURENT, R. PEYRON

Centre anti-douleur de St Etienne, équipe de recherche EMI 0342

La connaissance du cerveau " actif ou pensant " est désormais possible grâce à l'imagerie cérébrale qui permet par l'analyse continue soit des modifications de débit (PETscan et IRM fonctionnelle) soit de l'activité électrique (potentiels évoqués) ou magnétique (MEG) d'observer la région sollicitée par l'action en cours. Depuis 10 ans, une vingtaine d'équipes dans le monde étudient les réponses cérébrales à la douleur pour tenter de répondre à des questions insolubles sans ces techniques : est ce que la réponse varie uniquement selon la qualité physique du stimulus douloureux (chaleur, électricité...) ou selon des mécanismes plus complexes qui font intervenir l'attention, l'anticipation et l'affectivité du sujet qui souffre ? Est ce que la réponse varie chez les sujets qui souffrent de douleur chronique ? Peut on voir où agissent les médicaments comme la morphine ou les techniques comme les stimulations antalgiques et l'hypnose ? Quels sont les systèmes de contrôle inhibiteur physiologique et peut on les visualiser lors de certaines situations antalgiques non médicamenteuses comme l'effet placebo ?

Les contraintes techniques

La tomographie par émission de positons (TEP) utilise une injection intra-veineuse périphérique d'un traceur radioactif émetteur de positons (9 mCi d'eau marquée à l'oxygène 15 avec une période de 2 minutes), et un appareil tomographique équipé de détecteurs de photons gamma qui permet d'établir, en une minute, une

cartographie des variations du débit sanguin cérébral (DSC) avec une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm. Cette technique permet alors une étude répétée ou séquentielle de "l'activité" cérébrale qui correspond pour l'essentiel à l'activité des terminaisons synaptiques, qu'elles soient excitatrices ou inhibitrices. La procédure expérimentale consiste à comparer par soustraction le DSC dans deux ou plusieurs états ne différant que par le carac-

tère douloureux de la stimulation. On réalise en général jusqu'à douze enregistrements du DSC par session (maximum lié à la radioactivité) pour accroître la puissance statistique. La procédure d'analyse est compliquée par la nécessité d'une analyse de groupe, les modifications hémodynamiques mesurées étant très faibles (souvent moins de 10%), non détectables à l'échelle individuelle. De plus, pour des raisons de tolérance, la stimulation douloureuse ne peut être maintenue à un niveau maximum plus de quelques secondes alors qu'un bon rapport signal / bruit exigerait une stimulation soutenue sur une ou plusieurs minutes... L'image obtenue est donc la résultante d'une minute de douleur " soutenue " pour un groupe de l'ordre de 10 sujets.

L'IRM fonctionnelle analyse aussi les modifications de débit avec une précision anatomique supérieure. Les modifications hémodynamiques sont également faibles, de 5 à 10% selon le type d'activité, et surviennent en moyenne deux secondes après l'activité neuronale. L'analyse individuelle est possible car on peut répéter de nombreuses fois la stimulation douloureuse dans des périodes de 15 à 30 secondes qui seront comparées à des périodes de repos. On peut également analyser une

stimulation douloureuse brève en IRM fonctionnelle (*single event*) mais les modifications de débit très faibles imposeront de moyenniser plusieurs stimulations. L'interprétation anatomique est complexe, car le DSC peut être modifié dans des sites de projection, à distance des structures impliquées dans la nociception, soit que ces régions anatomiques soient connectées avec le système nociceptif soit qu'elles résultent d'autres activités, cognitives ou émotionnelles, non liées directement à la douleur. De plus, une augmentation du DSC dans une voie anatomique ne permet pas d'en déterminer la nature excitatrice ou inhibitrice puisque le fonctionnement des voies inhibitrices est aussi consommateur d'énergie.

Aucune de ces deux techniques n'approche donc les performances temporelles des potentiels évoqués : les potentiels évoqués nociceptifs au laser nous apprennent que l'information nociceptive arrive au cortex pariétal (S I et/ou S II) controlatéral à la stimulation en 100-110 msec, en 110-120 msec dans le cortex homolatéral et en 250 msec dans le cortex frontal interne. Seuls les potentiels évoqués peuvent suivre les étapes temporelles d'intégration d'une douleur brève (quelques msec) avec l'électricité ou le laser. Ni la TEP ni l'IRM fonctionnelle ne peuvent analyser séparément les composantes successives du message nociceptif mais la complémentarité des techniques est évidente : l'électrophysiologie est performante en résolution temporelle et la TEP et l'IRM fonctionnelle en résolution spatiale.

Douleur aiguë expérimentale du sujet normal

Le principe de la soustraction minimum pour caractériser un phénomène neurophysiologique " pur " est classiquement utilisé : par exemple on compare une stimulation chaude sur la main en dessous du seuil douloureux (à 44° par exemple) à ce qui survient dès que l'on franchit ce seuil (48°) : on voit apparaître des

réponses spécifiques dans plusieurs régions corticales comme l'insula antérieure et postérieure, les aires pariétales S I et surtout S II qui paraît correspondre à l'entrée dans le système d'analyse de la douleur, ainsi que dans les régions cingulaires médianes (aire 24) situées dans la profondeur médiale du lobe frontal et dont le rôle est beaucoup plus complexe dans l'intégration des versants émotionnel, attentionnel, anticipatoire et cognitif de la douleur ; on peut démontrer que seules les premières réponses (S II insula) sont constantes proportionnelles à l'intensité physique de la stimulation douloureuse alors que les secondes varient davantage avec des phénomènes de subjectivité de souffrance.

Dans un travail où l'on faisait varier le niveau d'attention à la douleur, les modifications liées à l'attention se différencient clairement de celles, constantes, de la douleur (Peyron et coll 1999). Les sujets soit attendaient une douleur de la main en la cotant, soit subissaient le même stimulus mais en faisant une tâche de comptage de bruits dans des écouteurs. La stimulation douloureuse attendue sur la main droite dont l'intégration se fait dans la région pariétale gauche, s'accompagne d'une baisse d'activité dans la région pariétale droite symétrique non sollicitée : l'attention active la zone du cortex qui va traiter la stimulation douloureuse et met au repos l'aire corticale symétrique non sollicitée. Ce rhéostat. attentionnel de la douleur peut agir dans les deux sens soit en diminuant la sensation désagréable intégrée dans les aires fronto-cingulaires soit en l'augmentant. Il est intéressant de noter que les zones qui gèrent l'attention à la douleur ou le traitement du signal nociceptif sont contiguës, comme on le voit dans les réponses cingulaires (fig.1). Il est vraisemblable que l'attention au stimulus, quel qu'il soit, entraîne de façon anticipatoire une synchronisation des neurones qui vont être sollicités.

La première question posée est de savoir si l'imagerie de la douleur varie en fonction des différents types de stimuli.

Beaucoup d'auteurs ont abordé cette question. Casey a comparé des stimulations douloureuses au chaud et au froid : le réseau d'activation en TEP est très proche même si les sensations subjectives diffèrent, donc l'hypothèse est que le réseau " douleur " est relativement indépendant du type de stimulus. Le même auteur a comparé la douleur intramusculaire électrique et le laser cutané et les résultats sont proches en terme d'activation. La perception différente procède donc d'une analyse spatio-temporelle différente qui échappe à l'imagerie. Derbyshire et al. ont étudié les réponses en fonction de l'intensité douloureuse et les réponses d'EVA : l'information sur l'intensité douloureuse paraît très distribuée sans qu'une région ait un rôle spécifique à cet égard. Un effet du sexe est parfois retrouvé avec une plus forte activation métabolique du réseau douleur chez les femmes, bien corrélée aux résultats TEP.

Le réseau cortical qui intègre la douleur repose sur deux systèmes aux rôles distincts (fig. 1 et 2) :

I- La région pariétale (aires S I et S II) gère les données physiques du stimulus : cette analyse sensori-discriminative permet de localiser la stimulation et de la qualifier afin de préparer la réponse la plus adaptée. Le rôle de l'aire S II est ici déterminant et plus spécifique de la douleur alors que la région S I est plus impliquée dans l'analyse tactile somesthésique et du mouvement. Une des questions non résolues est de savoir s'il y a des neurones pariétaux spécifiques de la douleur où s'ils répondent comme les neurones de couches profondes de la moelle (WDR) à tous stimuli du tact à la douleur. L'apparition de la réponse S II dès que la douleur est perçue plaide pour la première hypothèse. Nous avons pu chez quelques malades implantés dans l'aire S II pour chirurgie de l'épilepsie confirmer par enregistrement intracérébral que les premières réponses à la stimulation laser de la main (stimulation utilisée pour les potentiels évoqués nociceptifs) apparaissent dès 110ms en S II dans la profondeur de l'insula en région S II mais ces neurones peuvent

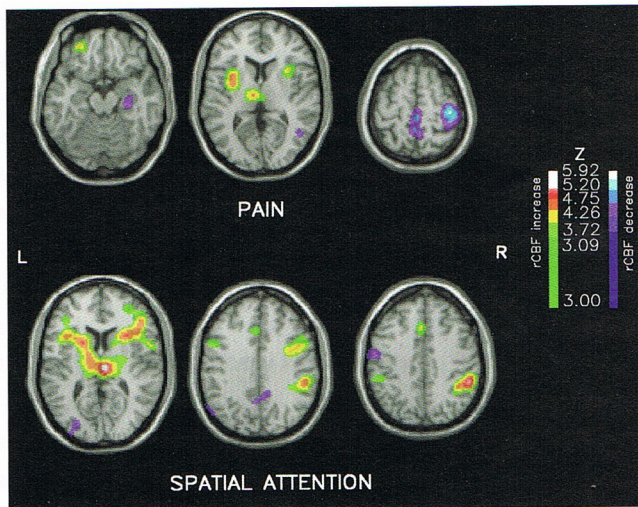
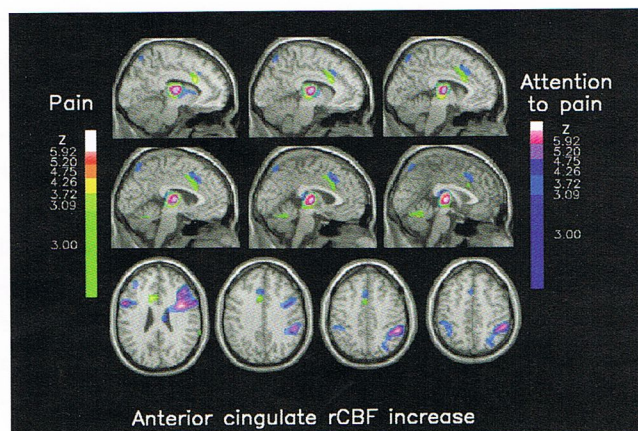


Figure 1 et 2 : Principales réponses à une douleur thermique appliquée sur le dos de la main droite en TEP : La gauche du cerveau est à la gauche du lecteur. *Noter la constance des réponses insulaires/SII et cingulaire antérieure ainsi que la bonne reproductibilité de ces réponses. On voit aussi des diminutions de débit (bleu violet) et on distingue bien ce qui relève de la douleur uniquement (haut) de l'attention à la douleur avec une activation plus vaste et notamment du gyrus cingulaire médian. Ces données suggèrent que l'activité du cortex cingulaire antérieur représente la bascule attentionnelle d'un sujet d'une tâche à l'autre ou un comportement d'alerte ou une riposte motrice face à un stimulus perturbant son activité cognitive. On voit sur la figure 2 les réponses cingulaires sur une coupe médiane où l'on peut dissocier la réponse nociceptive de l'attention/anticipation de la douleur.*



aussi répondre plus faiblement à des stimuli tactiles (Frot et al, 1999). Elle est la plus fréquente des réponses individuelles étudiées en IRM fonctionnelle (Peyron et al, Casey et al) et dans une expérience récente avec le réflexe nociceptif réalisé au cours de l'IRM fonctionnelle nous avons observé que les réponses de S II varient de façon proportionnelle à la subjectivité douloureuse exprimée par l'EVA. Le thalamus controlatéral à la stimulation est inconstamment activé mais la définition anatomique de la TEP ne permet pas de préciser les noyaux impliqués. Si l'activation thalamique est surtout controlatérale, asymétrique, elle est aussi assez souvent bilatérale, asymétrique, suggérant une projection spino-thalamique homolatérale. L'activation du noyau ventropostérolatéral semble couplée à celle de l'aire S I et ne paraît pas liée au caractère désagréable du stimulus à l'inverse du couple des noyaux médians qui se projettent sur les régions insulaires, cingulaires et préfrontales. En IRM fonctionnelle les structures profondes sont plus difficiles à étudier.

2- Les régions fronto cingulaires (fig. 1) sont impliquées dans deux types de réponses, attentionnelles et anticipatoires d'une part, indispensables à la réaction de retrait ou de fuite au niveau des aires cingulaires et émotionnelles, affectives et mnésiques d'autre part au niveau des régions basales du lobe frontal (orbito-frontales) et de la partie interne du lobe temporal qui sont la liaison du néocortex avec tout l'archéo cerveau impliqué dans les réponses végétatives (hormonales, accélération du pouls, stress...). Toute cette émotion primaire à médiation humorale et corporelle retentit sur les perceptions élaborées et il se crée au niveau amygdalien, par exemple, des conditionnements qui pourraient s'avérer déterminants dans la compréhension de certaines douleurs chroniques mal comprises et parfois abusivement appelées psychogéniques : une douleur répétée dans un certain contexte est fixée par un conditionnement associatif qui active le métabolisme amygdalien (Mitchell). La

seule survenue ultérieure du contexte réactiverait le circuit même en l'absence de stimulations douloureuses.

Comme le cortex insulaire S II, pour la dimension discriminative, l'importance du cortex cingulaire antérieur dans l'aspect attentionnel / émotionnel comportemental de l'intégration de la douleur est confirmée par tous les travaux TEP, IRM fonctionnelle et PE. Face à une stimulation douloureuse donnée, la réponse cingulaire est en effet modulée par des paramètres autres que les caractéristiques physiques du stimulus : l'hypnose qui atténue ou fait disparaître la réponse cingulaire, la suggestion qui la renforce alors que les réponses pariétales restent inchangées (Rainville et al) ; la chronicité de la douleur (Derbyshire et al), l'attention et l'anticipation douloureuses ou à l'inverse la distraction vis à vis de la stimulation douloureuse (Peyron et al) exercent leur effets à ce niveau. Il est aussi notable qu'une illusion de douleur sans support physique, puisque produite par la contiguïté de stimuli thermiques chaud et froid en deçà du seuil nocif (grill thermique), génère une réponse cingulaire antérieure (Craig et al).

3- D'autres régions sont activées dont le rôle est moins connu ou connexe : les aires motrices telles que l'aire motrice supplémentaire, le tronc cérébral et le vermis cérébelleux présentent aussi une augmentation de débit dont la signification pourrait être liée au programme de riposte motrice à la stimulation nociceptive. Le couple amygdalo-hippocampique répond parfois à la stimulation nocive : une réponse hippocampique est observée durant une stimulation douloureuse d'intensité moyenne (EVA à 6) mais pas pour une intensité supérieure... Est ce le témoin d'un conditionnement douloureux ou de l'inhibition des activités en cours du fait de la douleur ?

4- Les systèmes physiologiques de contrôle de la douleur. L'imagerie cérébrale permet également de visualiser les systèmes de contrôle descendants issus du tronc cérébral et les zones corticales qui s'y articulent : lors d'une stimulation

douloureuse forte et répétée comme la recherche du réflexe nociceptif cinq fois de suite à une seconde d'intervalle chez des sujets normaux la perception subjective est cotée à 8 d'EVA et on voit clairement apparaître une activation de la partie haute du tronc cérébral dans la région péri aqueducale (substance grise péri aqueducale) origine de la plupart des contrôles descendants. Certains travaux récents en IRM fonctionnelle ont montré que l'activation de la substance grise péri aqueducale pouvait être anticipée par rapport à l'émergence d'une stimulation douloureuse attendue.

Une autre approche consiste à visualiser les récepteurs opiacés endogènes et les neuro-médiateurs comme la sérotonine ou la noradrénaline par des ligands spécifiques et dans différentes situations de douleur et de repos. Ceci a été fait grâce au PETscan chez le sujet normal avec la IIC dynorphine marquée pour les récepteurs opiacés et avec le dextrométorphan pour les récepteurs NMDA. Toutes les régions où s'intègre la douleur "diffuse" sont riches en récepteurs opiacés : thalamus, régions cingulaires et tronc cérébral. Par contre ces récepteurs sont absents au niveau pariétal, lieu de l'analyse physique du stimulus. Cette distribution est en accord avec les données histochimiques animales et humaines post-mortem (Jones et al).

L'imagerie de la douleur en pathologie

Les techniques citées ci-dessus, peuvent être appliquées à l'étude de la pathologie, en particulier à l'étude des douleurs chroniques. Quatre études illustrent ces applications possibles et en montrent l'intérêt.

Lors d'une crise angineuse, les modifications hémodynamiques sont proches de celles observées lors d'une stimulation douloureuse expérimentale, concernent les thalamus, la substance grise péri-aqueducale et une partie du cortex cingulaire antérieur. Elles s'en distinguent par les

augmentations de DSC dans l'hypothalamus et le cortex pré-frontal latéral. Il est intéressant de noter que 15 minutes après que la crise angineuse ait cédé, une hyperactivité thalamique anormale persiste, illustrant une dissociation entre réponses nociceptives cérébrales et sensation subjective (Rosen et al).

Chez les patients présentant des douleurs faciales atypiques sans support organique ou lésionnel, la réponse nociceptive est anormale, excessive dans le cortex cingulaire antérieur, inversée dans le cortex pré-frontal. Ces données suggèrent que la situation de douleur chronique peut à elle seule modifier la réponse nociceptive dans sa partie fronto-cingulaire ("système médian"), dévolue au traitement des composantes attentionnelles et /ou émotionnelles de la perception douloureuse (Derbyshire et al).

Chez les patients présentant des douleurs neuropathiques, plusieurs études concordantes démontrent un hypodébit thalamique, soit basal (comparativement à une population de témoins, ladarola et al) soit en situation de crise douloureuse (comparativement à la situation d'antalgie par bloc anesthésique, Hsieh et al). Malgré des signes électrophysiologiques en faveur d'une hyperactivité thalamique, les douleurs par lésion thalamique ou pariétale s'accompagnent, à l'état basal, comme les douleurs neuropathiques, d'un hypométabolisme ou d'un hypodébit thalamique ipsilatéral à la lésion, la résolution spatiale de la TEP ne permettant pas de localiser de manière spécifique, le(s) noyau(x) concerné(s). Le paradoxe d'un thalamus associant une hyperactivité électrophysiologique et un hypométabolisme ou un hypodébit illustre parfaitement les difficultés d'interprétation des données TEP. Une modification des DSC reflète à plus de 80% l'activité synaptique et peut donc correspondre indifféremment à une activation de structures soit excitatrices, soit inhibitrices.

Une des possibilités pour étudier plus sélectivement les rapports entre système de sensibilité, désafférentation et douleur

était de s'intéresser aux phénomènes douloureux anormaux tels que l'allodynie. Il a été montré en SPECT dans 3 cas douloureux thalamiques (Césaro et al, 1991) une hyperactivité thalamique contemporaine de la stimulation allodymique que nous avons pu confirmer en TEP dans le syndrome de Wallenberg (Peyron et al, fig. 3). Nous avons comparé l'activité cérébrale produite par l'allodynie sur l'hémicorps malade et une douleur électrique sur l'hémicorps sain : l'allodynie déclenche une réponse excessive du thalamus et des aires pariétales sans aucune réponse cingulaire qui est une zone de contrôle indispensable de contrôle antalgique (fig. 4). Cette réponse thalamique excessive et anormale du côté de la lésion spino-thalamique, pourrait avoir un rôle amplificateur de réponses corticales impliquant le système "latéral" de la douleur (cortex pariétal et insulaires/SII). Chez ces patients, l'absence d'augmentation du DSC dans le gyrus cingulaire antérieur, traduirait un découplage entre l'hyperactivité du système "latéral" et la mise au repos du système "médian", profil qui pourrait être spécifique de la situation allodymique.

Récemment nous avons étudié les réponses allodymiques en IRL fonctionnelle de 27 patients avec douleurs neuropathiques de niveaux lésionnels variés (5 périphériques type arrachement de plexus brachial, 7 syndromes de Wallenberg et 5 syndromes thalamiques) : en comparaison de la stimulation indolore sur l'hémicorps sain, l'allodynie d'un stimulus froid en mouvement déclenche une réponse essentiellement homolatérale en terme d'hémisphère activé au niveau de SI, SII et de l'insula; les réponses motrices et pré-motrices (aires MI, SMA et BA6) de même qu'attentionnelles (pariétales postérieures) et cingulaires se distinguent clairement de la stimulation contrôle. On voit donc l'importance des phénomènes de plasticité avec les réponses homolatérales et la complexité du réseau responsable de la douleur centrale sans qu'il soit possible d'attribuer à chaque acteur cortical un rôle spécifique.

Perspectives

Ces techniques qui s'inscrivent clairement dans la recherche ont permis en moins de 10 ans de progresser dans la connaissance des réponses cérébrales à la douleur; d'en évaluer les sites, certaines modulations, mais aussi d'isoler certains dysfonctionnements en pathologie. L'aide dans la connaissance des mécanismes antalgiques de nos thérapeutiques pourrait être déterminante, notamment avec l'utilisation de la TEP et des ligands spécifiques des récepteurs (morphiniques, NMDA, GABA...). Des facteurs limitent l'interprétation des données TEP : l'activité (synaptique) enregistrée est indifféremment excitatrice ou inhibitrice; les modifications mesurées peuvent être situées très à distance des phénomènes primitifs et dépendre d'un réseau d'interconnexions synaptiques; enfin, des processus autres que ceux purement liés à la nociception, interviennent vraisemblablement (attention, émotion, mémoire). Parmi les enseignements de ces nouvelles techniques, on retiendra que la réponse insulaire antérieure/S II semble capitale, proalgique et apparaît aussi bien comme réponse physiologique à la douleur que comme réponse à la douleur neuropathique et à l'allodynie. Enfin, on soulignera la particularité de la réponse cingulaire antérieure, dépendante de l'état attentionnel du sujet et anormale dans plusieurs modèles de douleurs pathologiques. Cette zone cingulaire moyenne (partie antérieure de 24) paraît fondamentale dans la gestion des contrôles endogènes de la douleur comme un véritable rhéostat qui exerce ses effets au niveau de l'entrée douloureuse dans la moelle, donc avec une bonne spécificité anatomique et une grande précision somatotopique.

Des champs entiers restent à explorer : qu'en est-il par exemple de l'imagerie mentale de la douleur ? Beaucoup d'études dans le domaine de la motricité ou de la vision ont montré que l'imagerie mentale active les mêmes zones que celles sollicitées lors des tâches réelles. Un travail tout récent (Mackey et al) sur des sujets sains soumis à une douleur expérimentale avec une thermode sur la

main montre que les zones activées au niveau du gyrus cingulaire moyen et dans les régions insulaires le sont également en l'absence de tout stimulus nociceptif lorsque ces mêmes témoins sont soumis à la vision d'un clip vidéo montrant un sportif en train de se casser la jambe au cours d'une compétition.

Il est difficile d'imaginer mentalement une douleur physique et les souvenirs qui apparaissent sont plutôt ceux du contexte ou de l'émotion qui ont accompagné cette douleur qu'une véritable ré-évoque physique ; mais pour des douleurs chroniques comme la colopathie fonctionnelle les patients connaissent si bien la douleur qu'ils peuvent facilement l'anticiper voire même la déclencher pensent certains ; on a pu démontrer en IRM fonctionnelle que l'attente de la douleur abdominale reproduite par un ballonnet intra rectal produisait chez eux à la différence des sujets sains, une accentuation des

réponses fronto-cingulaires... " Celui qui craint la douleur souffre déjà de ce qu'il craint ", disait Montaigne.

Toutes ces études ruinent l'idée naïve d'un traitement de la douleur mécanique et stéréotypé à la façon d'un câblage électrique répondant en fonction du voltage. La douleur est comme toute stimulation sensorielle soumise aux influences de l'attention, de l'anticipation, de l'imagerie mentale, de conditionnements antérieurs... De plus on découvre que les zones fronto-cingulaires activées par les médicaments antalgiques comme la morphine par exemple ou par la stimulation corticale antalgique sont les mêmes que celles sollicitées lors d'interventions non médicamenteuses comme l'hypnose ou l'effet placebo. Ainsi se trouve encore réduite la dichotomie entre les approches anatomo-biologique et psychologique de la douleur. ●

BIBLIOGRAPHIE

- Canavero S., Pagni C.A., Castellano G., Bonicalzi V., Bello M., Duca S., Podio V. (1993), The role of cortex in central pain syndromes: preliminary results of a long term Technetium-99 Hexamethylpropylene amine oxime single photon emission computed tomography study, *Neurosurgery*, 32: 185-191.
- Casey, K.L., Minoshima, S., Morrow, T.J. and Koeppe, R.A., Comparison of human cerebral activation patterns during cutaneous warmth, heat pain and deep cold pain, *J. Neurophysiol.*, 1996;76 : 571-581.
- Casey B.J., Cohen J.D., Ocraven K., Davidson R.J., Irwin W., Nelson C.A., Noll D.C., Hu X.P., Lowe M.J., Rosen B.R., Truwitt C.L., Turski P. Reproducibility of fMRI results across four institutions using a spatial working memory task. *Neuroimage*, 1998; 8: 249-261.
- Cesaro P., Mann M.W., Moretti J.L., Defer G., Rouldès B., Nguyen J.P., Degos J.D., (1991) Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study, *Pain*, 47 : 329-336.
- Craig, A.D., Reiman, E.M., Evans, A. and Bushnell, M.C., Functional imaging of an illusion of pain, *Nature*, 1996; 384 : 258-260.
- Derbyshire, S.W.G., Jones, A.K.P., Devani, P., Friston, K.J., Feinmann, C., Harris, M., Pearce, S., Watson, J.D.G. and Frackowiak, R.S.J., Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography, *J. Neurol., Neurosurg., Psychiatry*, 1994; 57: 1166-1172.
- Derbyshire, S.W.G., Jones, A.K.P., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D. and Firestone, L.L., Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity, *Pain*, 1997; 73 : 431-445.
- Di Piero, V., Jones, A.K., Iannotti, F., Powell, M., Perani, D., Lenzi, G.L., Frackowiak, R.S., Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy, *Pain*, 1991; 46: 9-12.
- Frot, M., Rambaud, L., Guénot, M. and Mauguère, F., Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser potentials in the human second somatosensory (SII) area, *Clin. Neurophysiol.*, 1999; 110 : 133-45.
- García-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Grégoire, M.C., Costes, N., Lavenne, F., Le Bars, D., Convers, P., Mauguère, F., Sindou, M., Laurent, B., Electrical stimulation of motor cortex for pain control: A combined PET-scan and electrophysiological study, *Pain* 1999, 83: 259-273.
- Hsieh J.C., Belfrage M., Stone-Elander S., Hansson P. and Ingvar M., Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography, *Pain*, 1995; 63: 225-236.

- Iadarola M.J., Max M.B., Berman K.F., Byas-Smith M.G., Coghill R.C., Gracely R.H. and Bennett G.J., Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain, *Pain*, 1995; 63 : 55-64.
- Jones, A.K.P., Cunningham, V.J., Ha-Kawa S. et al., Changes in central opioid receptor binding in relation to inflammation and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1994; 33 : 909-916.
- Jones, A.K.P., Qi, L.Y., Fujiwara, T., Luthra, S.K., Ashburner, J., Bloomfield, P., Cunningham, V.J., Itoh, M., Fukuda, H. and Jones, T., In vivo distribution of opioid receptors in man in relation to the cortical projections of the medial and lateral pain systems measured with positron emission tomography, *Neurosci. Lett.*, 1991; 126 : 25-28.
- Mackey S.C., Ochsner K.N., Ludlow D.H., Knierim K., Hanelin J., Glover G.H. Do I feel what you feel ? a functional imaging study of empathy of pain. APS poster, Chicago 2003.
- Peyron, R., García-Larrea, L., Grégoire, M.C., Convers, P., Lavenne, F., Veyre, L., Froment, J.C., Mauguère, F., Michel, D. and Laurent, B., Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A Positron Emission Tomography (PET) study, *Brain*, 1998; 121: 345-356.
- Peyron, R., García-Larrea, L., Grégoire, M.C., Convers, P., Richard, A., Manet, L., Lavenne, F., Barral, F.G., Mauguère, F., Michel, D., and Laurent, B., Parietal and cingulate processes in central pain. A positron emission tomography (PET) study of one original case, *Pain*, 2000; 84 : 77-87.
- Petrovic P., Kalso E., Peterson K.M., Ingvar M. Placebo and opioid analgesia -imaging a shared neuronal network. *Scienceexpress* 7Feb 2002 1/10 : 1126.
- Peyron, R., García-Larrea L., M.C. Grégoire, N. Costes, P. Convers, F. Lavenne, F. Mauguère, D. Michel, B. Laurent, Haemodynamic brain responses to acute pain in humans : sensory and attentional networks, *Brain*, 1999; 122 : 1765-1779.
- Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B. and Bushnell, M.C., Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex, *Science*, 1997; 277 : 968-971.
- Rainville, P., Hofbauer R.K., Paus T., Duncan G.H., Bushnell M.C., Price, D.D., Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion, *J. of Cognitive Neuroscience*, 1999; 11 : 110-125.
- Rosen S.D., Paulesu E., Frith C.D., Frackowiak R.S.J., Davies G.J., Jones T., Camici P.G., Central nervous pathways mediating angina pectoris, *Lancet*, 1994; 344: 147-150.
- Tracey I., Ploghaus A., Gati J.S., Clare S., Smith S., Menon R.S., Matthews P.M. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *The Journal of Neurosciences* 2002, 22 (7) : 2748-2752.