



ROLE DU CORTEX OPERCULO-INSULAIRE DANS LA SOMESTHESIE ET LA DOULEUR CHEZ L'HOMME

Laure Mazzola

► To cite this version:

Laure Mazzola. ROLE DU CORTEX OPERCULO-INSULAIRE DANS LA SOMESTHESIE ET LA DOULEUR CHEZ L'HOMME. Neurosciences. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT: . tel-00793586

HAL Id: tel-00793586

<https://theses.hal.science/tel-00793586>

Submitted on 22 Feb 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

Présentée devant

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE NEUROSCIENCES COGNITIVES

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 28 octobre 2011

par

Laure MAZZOLA

TITRE :

**ROLE DU CORTEX OPERCULO-INSULAIRE DANS LA SOMESTHESIE
ET LA DOULEUR CHEZ L'HOMME**

Directeur de thèse :

Mr le Pr François Mauguière

JURY :

Mr le Pr Serge Blond

Mr le Dr Luis Garcia-Larrea

Mr le Dr Jean Isnard

Mr le Pr Jean Pascal Lefaucheur - rapporteur

Mr le Pr François Mauguière

Mr le Pr Léon Plaghki - rapporteur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. le Professeur L. Collet

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur J-F. Mornex

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur G. Annat

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur D. Simon

Secrétaire Général

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

UFR d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. Fleury

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Département GEP

Directeur : M. N. Siauve

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. Akkouche

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid
Département Physique	Directeur : Mme S. Fleck
Département Sciences de la Terre	Directeur : Mme le Professeur I. Daniel
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. C. Collignon
Observatoire de Lyon	Directeur : M. B. Guiderdoni
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1	Directeur : M. P. Fournier
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. Coulet
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. le Professeur J-C. Augros
Institut Universitaire de Formation des Maîtres	Directeur : M. R. Bernard

TITRE : Rôle du cortex operculo-insulaire dans la somesthésie et la douleur chez l'Homme

RESUME en français

Ce travail de thèse a pour objectif de préciser le rôle du cortex operculo-insulaire dans la somesthésie et la douleur chez l'Homme à l'aide d'études réalisées par stimulations électriques intracérébrales et en IRM fonctionnelle (IRMf). Deux secteurs fonctionnels distincts ont été mis en évidence; d'une part l'insula dont 60% des stimulations induisent des réponses somato-sensitives dont 10% sont douloureuses, où il existe une localisation préférentiellement postérieure des sites de stimulation donnant lieu à une réponse douloureuse et un décrement antéro-postérieur du seuil de déclenchement d'une réponse douloureuse, dont les champs récepteurs couvrent de larges surfaces cutanées, et où les réponses douloureuses ont une organisation somatotopique grossière ; d'autre part l'aire SII dont la stimulation induit quasi exclusivement des réponses somato-sensitives dont 10% sont douloureuses, sur des surfaces cutanées plus restreintes. SII et l'insula postérieure sont les deux seules régions corticales dont la stimulation est capable d'induire une sensation douloureuse. Une ségrégation fonctionnelle au sein de SII et de l'insula a été montrée en IRMf, par l'existence de patterns spécifiques d'activation pour chaque modalité sensitive, comprenant des sous-régions dont l'activation semble spécifique de la sensation douloureuse. Ceci confère à ces régions une originalité toute particulière au sein de la matrice douleur, puisqu'il semble qu'elles seules puissent activer le réseau fonctionnel des aires impliquées dans la sensation douloureuse et ainsi permettre 'l'expérience' de la douleur.

TITRE en anglais : Role of operculo-insular cortex in somesthesia and pain in Humans.

RESUME en anglais

This work aims at assessing the role of operculo-insular cortex in somesthesia and pain in Humans, using intracerebral electrical stimulations and fMRI. Two distinct functional zones were highlighted; the insular cortex on one hand, in which 60% of stimulations induced somato-sensory responses (10% painful), with a clear antero-posterior gradient in terms of localization and pain stimulation threshold, and where receptive fields were large and pain evoked sensations showed a rough somatotopic organization. The inner part of the parietal operculum (second somatosensory area SII) on the other hand, where electrical stimulation induced almost exclusively somato-sensory sensations, of which 10% were painful, in more restricted cutaneous territories. SII and posterior insula are the only cortical regions where electrical stimulation can elicit painful sensation. Functional segregation in SII and insula was found using fMRI, showing that specific patterns of activation do exist, depending on the type of somato-sensory stimulations, including sub-regions specifically activated during pain stimulation. These characteristics confer to these regions a crucial and special role, which consists in triggering the building of pain 'experience' by the pain matrix.

DISCIPLINE**Neurosciences**

MOTS-CLES**Français :** Insula, SII, Stimulations électriques intracérébrales, IRM fonctionnelle, Douleur**Anglais :** Insula, SII, intracerebral electrical stimulation, functional MRI, Pain

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

'Central Integration of Pain' Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U 1028, CNRS UMR 5292 Lyon (France), Hôpital Neurologique, 59 Bd Pinel, 69003 Lyon

TABLE DES MATIERES :

I. INTRODUCTION

II. RAPPELS

A. Rappels Anatomiques

1. L'aire somato-sensitive secondaire (SII)

- 1.1 Description
- 1.2 Localisation
- 1.3 Substratum anatomique
- 1.4 Connexions

2. L'Insula

- 2.1 Description
- 2.2 Anatomie macroscopique
- 2.3 Substratum anatomique
- 2.4 Enregistrements unitaires
- 2.5 Connexions

B. Stimulation Cérébrale profonde

- 1. Paramètres de stimulation et spécificité topographique
- 2. Implantation des électrodes
- 3. Localisation des plots de stimulation

C. L'Insula : une aire plurimodale

III. SOMESTHESIE, DOULEUR ET COMPLEXE OPERCULO-INSULAIRE

A. Stimulations électriques

B. Potentiels Evoqués Laser (PEL)

- 1. Stimulus Laser
- 2. Electro-corticographie
- 3. Enregistrements intracérébraux de SII
- 4. Enregistrements intracérébraux de l'Insula

C. Dysfonctionnement insulaire

- 1. Etude des lésions
- 2. Epilepsie insulaire

D. Imagerie fonctionnelle

IV. REPONSES SENSITIVES ET DOULOUREUSES A LA STIMULATION DU CORTEX OPERCULO-INSULAIRE

A. Topographie des réponses douloureuses après stimulation électrique du cortex chez l'Homme

1. Introduction
2. Article : « Stimulation of the human cortex and the experience of Pain : Wilder Penfield's observations revisited » (accepté dans Brain)
Laure Mazzola, Jean Isnard, Roland Peyron and François Mauguière.

B. Différences fonctionnelles lors de la stimulation électrique de SI, SII et l'Insula

1. Introduction
2. Article : « Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somato-sensory area in Humans. A comparison with SI and Insular responses » (Pain, 2006)
Laure Mazzola, Jean Isnard and François Mauguière .

C. Organisation somatotopique des réponses douloureuses après stimulation insulaire

1. Introduction
2. Article : « Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the Human insular cortex » (Cerebral Cortex, 2009)
Laure Mazzola, Jean Isnard, Roland Peyron, Marc Guénot and François Mauguière .

V. ANATOMIE FONCTIONNELLE DE L'INSULA

A. Ségrégation spatiale des informations somato-sensitives et douloureuses dans le cortex operculo-insulaire

1. Introduction
2. Article : « Spatial segregation of somato-sensory and pain activations in the human operculo-insular cortex » (soumis)
Laure Mazzola, Isabelle Faillenot, François Mauguière and Roland Peyron.

B. Anatomie fonctionnelle des réponses insulaires

1. Introduction
2. Article : "Functional anatomy of insula" (en préparation)
Jean Isnard, Laure Mazzola, and François Mauguière.

VI. DISCUSSION

VII. CONCLUSIONS

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

I. INTRODUCTION:

L'implication du complexe operculo-insulaire dans le traitement des informations somato-sensitives et douloureuses a été suggérée sur la base de nombreuses études anatomiques et micro-électrophysiologiques chez le singe (Burton et Jones, 1976 ; Robinson et Burton, 1980). Cependant, ce n'est que depuis le début des années 1990, que son rôle crucial dans le traitement des informations nociceptives a été souligné par de nombreuses études en potentiels évoqués par stimulation cutanée laser (Tarkka et Treede, 1993 ; Valeriani et al, 1996 ; 2000) et en imagerie fonctionnelle (Burton et al, 1993 ; Casey et al, 1994 ; 1996 ; 2001). Au sein d'un réseau distribué appelé « matrice douleur » (comprenant, outre le cortex operculo-insulaire, le gyrus cingulaire antérieur et médian, l'aire somato-sensitive primaire (SI), le cortex préfrontal et pariétal postérieur, l'aire motrice supplémentaire), l'activation de l'insula et de l'aire somato-sensitive secondaire (SII) en réponse à un stimulus douloureux figure parmi les plus reproductibles (pour revue voir, Peyron et al, 2000 ; Apkarian et al, 2005).

Du fait de leur localisation anatomique, enfouie derrière les épais opercules pariétal, temporal et frontal, ainsi que de la proximité des vaisseaux sylviens, l'insula et l'aire SII sont longtemps restées partiellement inaccessibles à l'exploration par stimulations corticales. Les pionniers de l'Ecole de Montréal avaient rapporté entre autres réponses, des paresthésies, parfois désagréables mais pas de véritables réponses douloureuses à la stimulation du cortex operculo-insulaire (Penfield et Jasper (1954), Penfield et Faulk (1955)). Ainsi, l'idée que la douleur ne pouvait être produite par la stimulation d'une zone focale du cortex de l'Homme a prévalu pendant de nombreuses années.

Les progrès de la neuro-imagerie, l'utilisation croissante de l'approche stéréotaxique pour explorer les épilepsies chirurgicales et la miniaturisation des électrodes d'enregistrement intracérébral, ont permis depuis la fin des années 1990, l'implantation d'électrodes trans-operculaires, traversant successivement la partie operculaire de SI et SII pour atteindre l'insula, permettant une exploration plus exhaustive de ces régions. En 2000 puis 2002, Ostrowsky et al, rapportèrent pour la première fois des réponses douloureuses après stimulation de l'insula, cohérentes avec l'enregistrement de réponses après stimulation laser au seuil douloureux sur les mêmes sites intracérébraux (Frot et al, 2001 ; Frot et Mauguière, 2003).

Nous avons eu l'opportunité d'étudier les réponses cliniques à 4160 stimulations corticales réalisées dans l'unité de Neurologie Fonctionnelle et d'Epileptologie de l'Hôpital

Neurologique de Lyon durant les 12 dernières années (de janvier 1997 à décembre 2008), dans le cadre du bilan pré-chirurgical d'épilepsies pharmaco-résistantes.

Notre première étude a consisté en l'analyse des réponses à la stimulation électriques des cortex constituant la « matrice douleur » définie en imagerie fonctionnelle, et d'établir une cartographie des seuils douloureux des régions dont la stimulation évoquait une réponse douloureuse. **La 2^{ème} étude** s'est intéressée aux différences fonctionnelles retrouvées lors de la stimulation des différentes aires somato-sensitives SI, SII et de l'insula. 486 stimulations insulaires ont pu être analysées, permettant de poser la question d'une organisation somatotopique des réponses douloureuses, ce qui fit l'objet de notre **3^{ème} étude**. Les réponses non somato-sensitives à la stimulation insulaire seront présentées dans la **4^{ème} étude**.

Enfin, nous avons complété cette approche, par une étude en IRM fonctionnelle réalisée dans le service de Neurologie de Saint Etienne (**5^{ème} étude**), utilisant les progrès récents dans la connaissance des divisions micro-architecturales de l'opercule pariétal et de l'insula, afin d'investiguer la question d'une éventuelle ségrégation fonctionnelle (modalotopie) insulaire pour les différents types de stimuli sensitifs et douloureux.

Les objectifs de ces études furent les suivants :

1/ Caractériser les réponses douloureuses à la stimulation de l'insula et de SII :

- en termes de type et de localisation
- en termes de taille des champs récepteurs et de latéralité
- établir une cartographie des seuils douloureux
- rechercher une éventuelle somatotopie.

2/ Aider à la compréhension du rôle différentiel de l'insula par rapport à SII et SI dans le traitement des informations sensitives et douloureuses.

3/ Réaliser une cartographie fonctionnelle de l'insula :

- pour les réponses somato-sensitives et douloureuses.
- plus globale, pour toutes les autres modalités de réponses cliniques.

4/ Essayer d'appréhender le rôle et les caractéristiques spécifiques de l'insula et de SII au sein de la « matrice douleur ».

II. RAPPELS :

A. Rappels Anatomiques :

1. L'aire somato-sensitive secondaire :

1.1 Description :

Le concept d'aire somato-sensitive secondaire (SII) a été introduit la première fois pour décrire une seconde représentation corticale de la patte postérieure du chat, proche de la celle précédemment décrite comme aire somato-sensitive « primaire » (Adrian, 1941). Cette aire fut ensuite décrite chez d'autres mammifères, y compris le singe (Woosley et Fairman, 1946 ; Burton, 1986 ; Krubitzer et al, 1995).

L'équipe de Penfield fut la première à démontrer l'existence d'une aire SII chez l'Homme, en rapportant les sensations perçues lors de stimulations électriques corticales réalisées au cours d'actes chirurgicaux où l'exposition de l'opercule était nécessaire (Penfield et Jasper, 1954). La stimulation électrique du cortex operculaire de la berge supérieure du sillon latéral provoquait des sensations localisées d'engourdissement de membres, de paresthésies et de mouvement de différentes parties du corps. Ces auteurs ont donc suggéré qu'il existait bien une aire somato-sensorielle individualisée différente de l'aire somato-sensitive primaire (SI).

1.2 Localisation :

Chez le singe, il a été démontré par des techniques électrophysiologiques que la berge supérieure du sillon sylvien contenait plusieurs aires corticales (Robinson et Burton, 1980a,b). Il faut donc bien différencier la « région SII » qui contient plusieurs aires somato-sensorielles (dont l'aire SII) et l'aire SII proprement dite. Au moins deux de ces aires contiennent une carte somatotopique complète de la surface cutanée : l'aire SII et l'aire pariétale ventrale PV située en avant (Krubitzer et al, 1995). Chacune de ces aires contient une représentation somatotopique complète du corps, organisée en miroir l'une de l'autre (Krubitzer et al, 1995 ; Burton et al, 1995), voir figure 1.

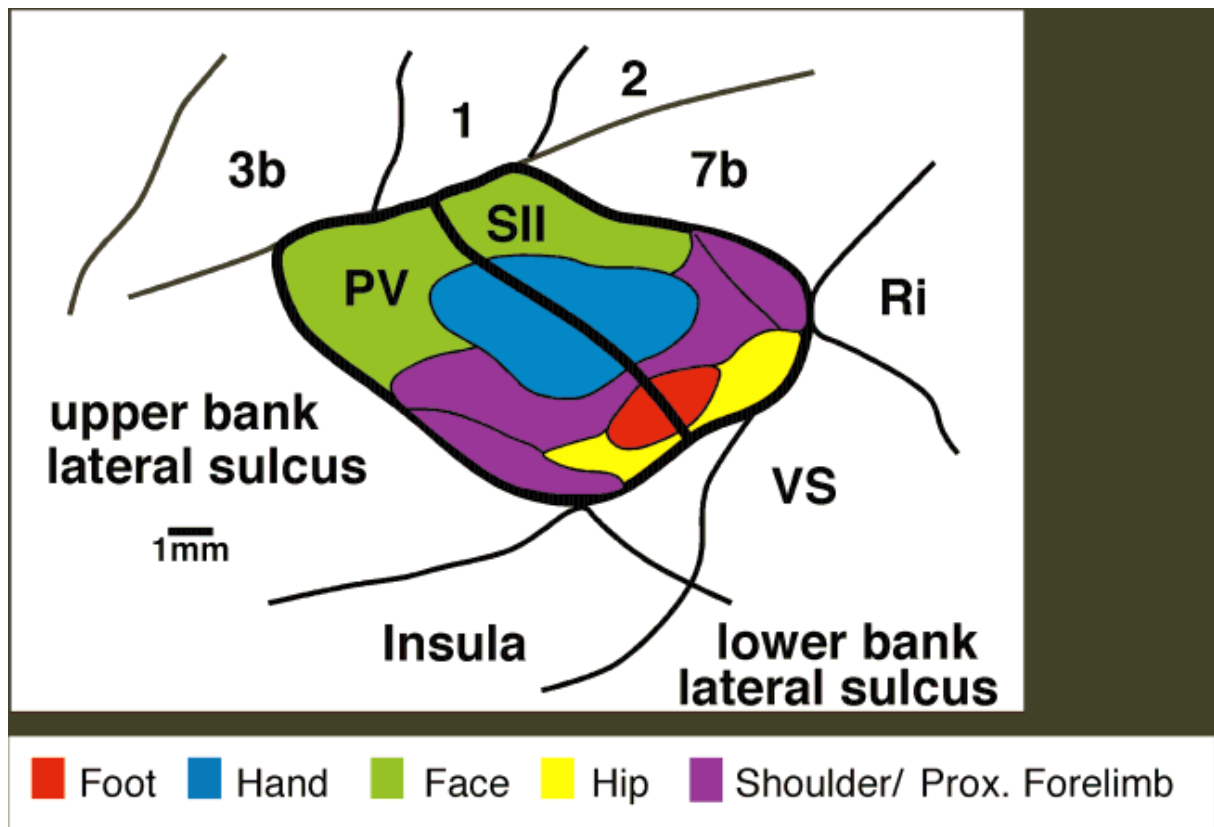


Figure 1 : Organisation somatotopique des aires SII et PV chez le singe (d'après Kubitzer et al, 1995). La représentation de la face est la plus latérale, suivie de la représentation de la main et du pied, en miroir sur la ligne médiane. La représentation des parties plus distales du corps (hanches et épaules) sont localisées plus en avant dans SII et plus en arrière dans PV. Ri : aire rétro-insulaire ; VS : aire somato-sensitive ventrale

Il a été démontré de plus, que le sillon latéral des primates contenait d'autres aires dont l'aire rétro-insulaire (Ri) en arrière de l'insula et l'aire 7b en arrière de SII (Robinson et Burton, 1980a,b ; Krubitzer et al, 1995).

65% des neurones de l'aire 7b répondent à des stimulations somatiques (vibration, brosse...). 7,5% répondent à des stimulations douloureuses thermiques ou mécaniques brèves. Ces neurones sont activés par des stimulations ipsi- ou contralatérales (Robinson et Burton, 1980a, b). Certains d'entre eux ne sont activés que par une stimulation douloureuse, les autres pouvant être activés par des stimuli nociceptifs ou non-nociceptifs. La plupart des neurones de

7b répondant à une stimulation douloureuse ont de grands champs récepteurs (les plus grands incluent le corps entier), ils ne codent ni la localisation ni l'intensité de la stimulation. Les autres neurones de 7b répondant à la stimulation douloureuse ont des champs récepteurs plus petits, ont des décharges qui s'adaptent moins vite et une réponse plus graduelle. Dong et al (1994) ont retrouvé en enregistrements unitaires que 9% des neurones de 7b répondent à des stimuli nociceptifs thermiques, soit de type nociceptifs spécifiques, soit de type Wide Dynamic Range (WDR) c'est à dire répondant à la fois à des stimulations somato-sensitives d'intensité infra- et supra-liminaire par rapport au seuil douloureux.

L'aire Ri est constituée de 74% de neurones répondant à des stimulations somatiques non-nocives, et 2,5% à une stimulation douloureuse (Robinson et Burton, 1980b). Les champs récepteurs (CR) sont identiques à ceux de SII (50% ont des CR < 10 cm²; 9% > à 100 cm²), répondant à des stimulations contralatérales (57%) ou ipsilatérales (28%).

Chez l'Homme, des sub-divisions analogues ont été démontrées en IRM fonctionnelle (IRMf), avec la mise en évidence de 3 aires, dans l'opercule pariétal, activées par des stimuli sensitifs. Pour 2 d'entre elles, une organisation somatotopique équivalente à celle retrouvée chez le singe dans les aires SII et PV est observée (Disbrow et al, 2000).

1.3 Substratum anatomique :

Sur le plan de la micro-structure anatomique, le corrélat de l'aire SII chez l'Homme n'a été précisé que très récemment. Les cartographies « classiques » des aires cérébrales de Brodmann (1909), Vogt et Vogt (1919) et von Economo et Koskinas (1925), par exemple, diffèrent grandement dans leur nomenclature, aussi bien que dans le nombre et la localisation des aires candidates (cf figure 2, extrait de Eickhoff et al, 2006). Les aires de Brodmann 40 et 43 s'étendent dans l'opercule pariétal et sont donc de bonnes candidates pour correspondre à l'aire SII. La partie operculaire de l'aire inférieure pariétale PF (appelée PFop) de von Economo et Koskinas (1925), correspond en partie à l'aire 40. La localisation de l'aire subcentrale (PFD) de ces auteurs correspond grossièrement à la localisation de l'aire 43 de Brodmann. PFop et PFD pourraient donc être le substratum anatomique de SII dans les cartes de von Economo et Koskinas. Sur la base de leurs études cytoarchitectoniques, Vogt et Vogt (1919) ont défini l'aire 72. Contrairement à BA 43 ou PFD, cette aire atteint difficilement la partie antérieure du cortex subcentral rostral au sillon central. Leur aire 88 (située sur le gyrus

supramarginal inférieur) pourrait correspondre à une partie de l'aire PFop de von Economo et Koskinas. De plus, Vogt et Vogt (1919) ont défini 2 aires dans la profondeur de la vallée sylvienne, les aires 73 (rostrale) et 74 (caudale), qui n'ont pas d'homologues dans les cartographies de Brodmann et von Economo et Koskinas.

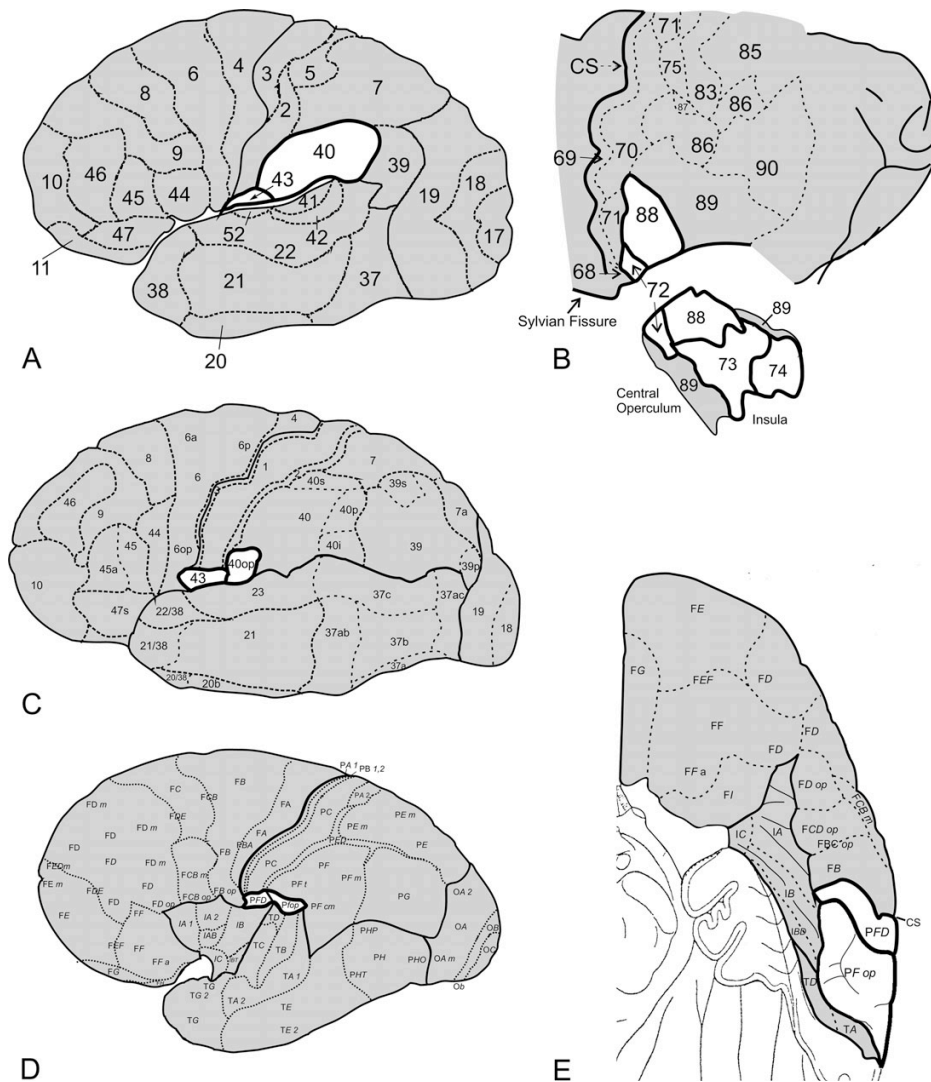


Figure 2 : Cartes cytoarchitectoniques adaptées de (A) Brodmann (1909), (B) Vogt and Vogt (1919) et (C) Sarkissov (1949). Cartes de Von Economo et Koskinas (1925) en vue latérale (D) ou ventrale de l'opercule pariétal (E). La ligne en gras délimite la région supposée contenir SII (Extrait de Eickhoff et al, 2006).

Ces différences soulignent que les cartes cytoarchitectoniques « classiques » reposent uniquement sur l'inspection visuelle des coupes histologiques. Les critères pour la définition des limites cytoarchitectoniques dépendent donc grandement de l'expérience des auteurs. Les

différences entre les critères utilisés et la variation anatomique entre les différents cerveaux examinés (en particulier du fait du faible effectif de cerveau examinés dans chacune de ces études), influencent probablement les résultats et les différences précédemment décrites.

Une étude histologique récente (Eickhoff et al, 2006) a analysé la structure cytoarchitectonique de l'opercule pariétal de 10 cerveaux humains en utilisant une méthode de détection des limites entre les aires corticales basée sur une approche indépendante de l'observateur et quantifiable statistiquement (basée sur la mesure de l'index de substance grise (GLI pour Grey Level Index)). Quatre aires corticales ont été définies sur la base de différences cytoarchitectoniques : OP1 à OP4. OP1 (caudale) et OP4 (rostrale) sont localisées plus superficiellement dans l'opercule pariétal que OP2 (caudale) et OP3 (rostrale) (voir figure 3).

On note de façon intéressante que OP2 et OP3 débordent sur le lobe insulaire pour les 20 hémisphères analysés et couvrent au maximum son tiers supérieur. La frontière avec l'insula est caractérisée par un accroissement considérable de l'épaisseur corticale, particulièrement dans les couches subgranulaires et par une chute de la densité cellulaire. Le cortex insulaire contient par ailleurs des cellules pyramidales plus grandes et proéminentes qu'OP2 et OP3 et ses limites avec la substance blanche sont plus floues.

Topographiquement, OP4 semble correspondre à l'aire PV décrite chez les primates. OP1, de localisation plus postérieure, serait ainsi l'équivalent de l'aire SII et OP3 de l'aire VS (Eickhoff et al, 2006).

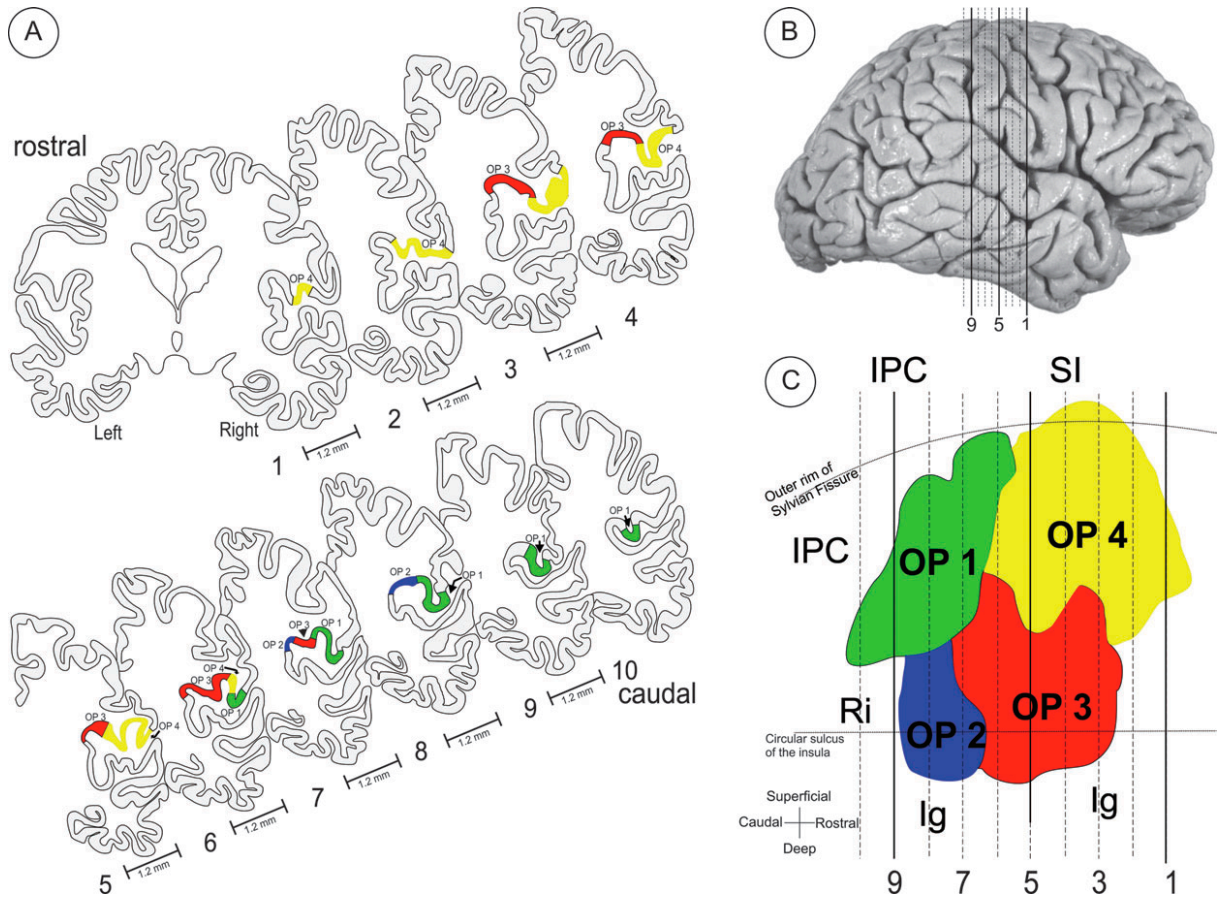


Figure 3 : Localisation des aires OP1 à OP4 dans l'hémisphère droit. (A) Schéma représentant des coupes coronales successives. Le chiffre sous chaque coupe (1 à 10) correspond au chiffre en (C), où les plans de coupe sont figurés par les lignes verticales. (C) est une représentation en deux dimensions de OP1 à OP4 (d'après Eickhoff et al, 2006).

1.4 Connexions :

Les études anatomiques ont montré que SII reçoit principalement des projections en provenance des noyaux thalamiques ventro-postéro-inférieur (VPI), ventro-postéro-latéral (VPL), centro-latéral (CL) et postérieur (PO). Les projections majeures proviennent du VPI (Friedman et al, 1986 ; Friedman and Murray, 1986; Burton and Jones, 1976; Mufson and Mesulam, 1984; Weiss et al, 2005). Concernant les relations avec les autres aires corticales chez le singe, les connexions sont particulièrement développées entre SII et l'insula (voir ci-dessous) et SI, mais aussi avec Ri et 7b (Friedman et al, 1986).

2. L'Insula :

1.1 Description :

Vicq d'Azyr (1786) semble être le premier à s'être intéressé à cette aire du cerveau humain. Il l'a décrite comme correspondant aux « circonvolutions situées entre la scissure de Sylvius et le corpus striatum ». La première véritable définition de l'insula fut celle de JC Reil (1804-1806) : « ce cortex ressemble à une île ayant une forme oblongue ». C'est à partir de cette définition que cette aire fut nommée « insula » ou « îlot de Reil », bien que de nombreux autres termes lui furent par la suite attribués (« circonvolutions supplémentaires », « lobe moyen »...) (cf Clark, 1896).

1.2 Anatomie macroscopique :

L'insula ou « cinquième lobe » est le premier qui se développe et se différencie pendant la vie fœtale, avant que le cortex adjacent s'étende et couvre la totalité du diencephale en formant les lobes cérébraux, enfouissant ainsi l'insula dans la profondeur de la vallée sylvienne, recouverte par les épais opercules (Tanriover et al, 2004). Le développement de l'insula droite est généralement en avance par rapport à celui de l'insula gauche, même si cette dernière est considérée comme plus étendue chez l'homme adulte (Clark, 1896).

La littérature présente l'insula sous forme d'une pyramide à base triangulaire (Varnavas et Grand, 1999 ; Türe et al, 1999 et 2000) et plus récemment sous la forme d'un trapèze (Afif et al, 2010). Elle est séparée des opercules temporal, pariétal et frontal, par les sillons péri-insulaires inférieur (SPI), supérieur (SPS) et antérieur (SPA) (Varnavas et Grand, 1999 ; Türe et al, 1999 et 2000) et postérieur (SPP) (Afif et al, 2010). Ces sillons forment un sillon circulaire autour de l'insula, avec une seule disjonction en bas (entre SPA et SPI), qui forme le 'limen insulae'.

L'insula est divisée par le sillon central insulaire (SCI) en deux parties, antérieure et postérieure (Türe et al, 1999 et 2000). Ce sillon se dirige d'une manière oblique, de bas en haut et d'avant en arrière, du limen de l'insula vers la région postéro-supérieure pour rejoindre le SPS. La partie antérieure contient 3 gyri courts : antérieur, médian et pré-central. La partie postérieure contient 2 gyri longs : post-central et postérieur (voir figure 4).

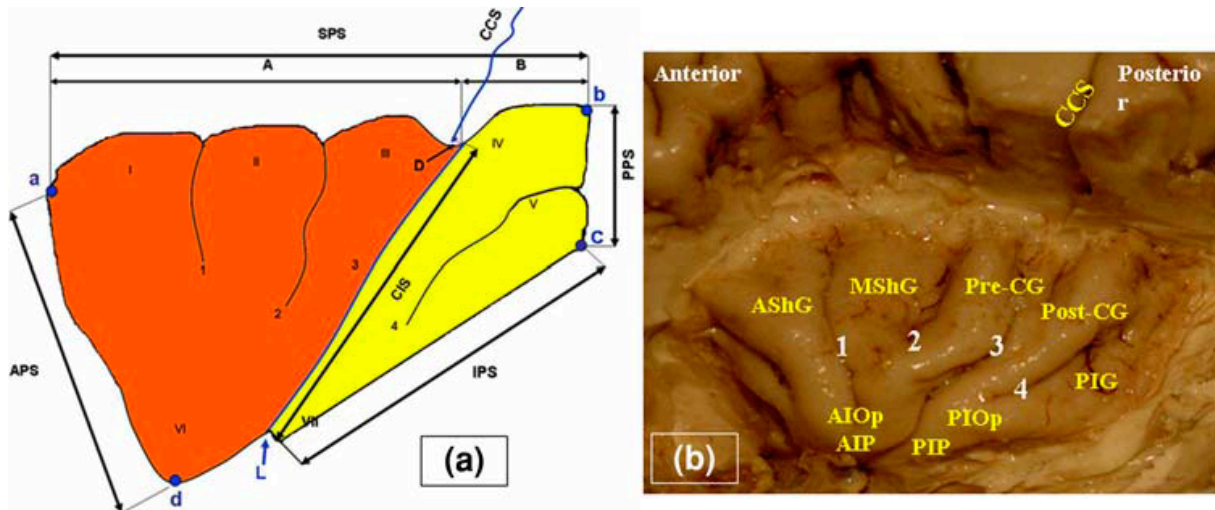


Figure 4 : Représentation schématique (a) et photographie (b) d'une insula gauche, incluant sillons et gyri. (Afif et al, 2009)

SPS : sillon (S) péri-insulaire supérieur ; APS : S péri-insulaire antérieur ; IPS : S péri-insulaire inférieur ; PPS : S péri-insulaire postérieur.

I : gyrus court antérieur ; II : gyrus court moyen ; III : gyrus pré-central ; IV : gyrus post-central ; V : insula postérieure ; VI : pôle de l'insula antérieure ; VII : pôle de l'insula postérieure.

1 : sillon insulaire antérieur ; 2 : sillon pré-central insulaire ; 3 : sillon central de l'insula (CIS) ; 4 : sillon post-central insulaire ; CCS : sillon central ; L : Limen de l'insula

La face médiane de l'insula n'est pas totalement parallèle au plan sagittal médian, mais est oblique en direction postéro-latérale.

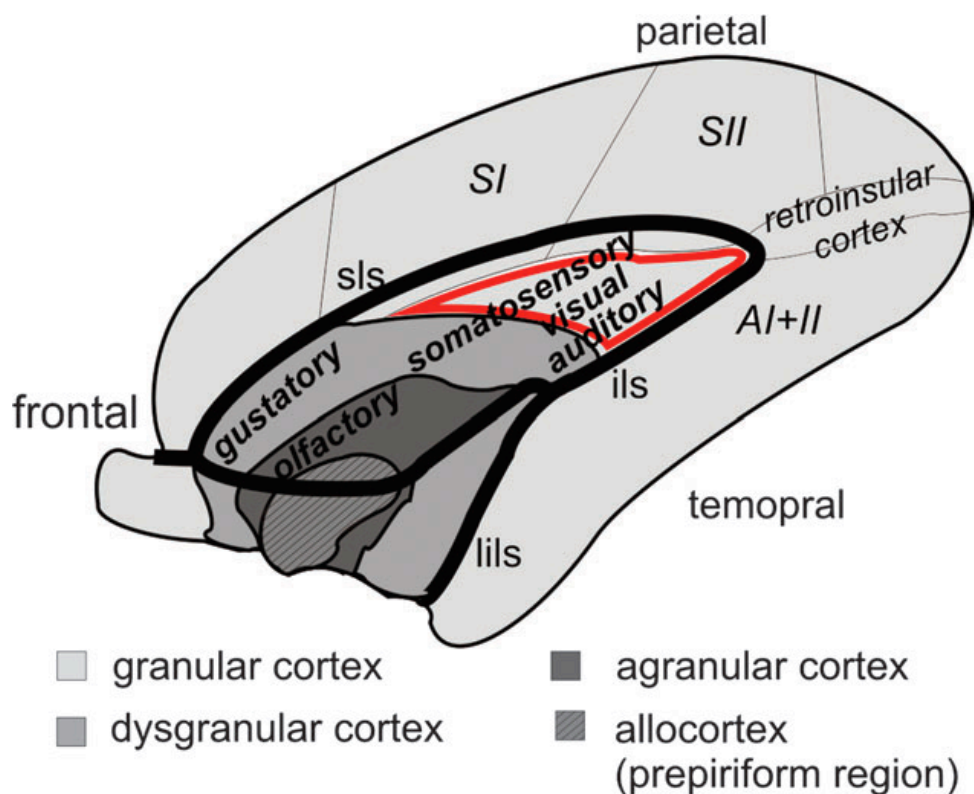


Figure 5 : Vue schématique de l'insula de macaque (modifié d'après Mesulam et Mufson 1985). AI et AII : cortex auditifs primaires et secondaires ; IIs : sillon péri-insulaire inférieur ; Sls : sillon péri-insulaire supérieur. (extrait de Kurth et al, 2010).

1.3 Substratum anatomique

L'insula comporte les aires cytoarchitectoniques 13 et 16 de Brodmann (Brodmann 1909). Elle constitue une partie des structures paralimbiques avec le cortex fronto-orbitaire, le pôle temporal, le gyrus parahippocampique, et le gyrus cingulaire. Ce cortex paralimbique est un cortex transitionnel permettant un passage progressif d'une architectonie de type allocortex vers une architectonie de type isocortex (transition de la région antérieure vers la région postérieure). L'organisation architectonique de l'insula humaine est identique à celle de l'insula des primates (Jones et Burton, 1976 ; Mesulam et Mufson, 1982 ; 1985 ; Burton, 1986 ; Krubitzer et al, 1995).

Classiquement, l'insula est composée de trois divisions cytoarchitectoniques, basées sur des différences de granularité des couches corticales II et IV et de lamination des couches en général (Burton, 1986 ; Mesulam et Mufson, 1985). Son organisation est concentrique et

centrée sur l'allocortex piriforme situé en avant et en bas, au niveau du limen insulae. Trois bandes corticales concentriques le caractérisent : (cf figure 5)

- Une division antéro-inférieure agranulaire (péri-allocortex) où le cortex est composé de deux ou trois couches de cellules agranulaires
- Une division dysgranulaire, en arrière de la partie granulaire (pro-isocortex intermédiaire) : où le cortex comporte plus de trois couches cellulaires, mais où les couches II et IV sont difficilement identifiables.
- Une division granulaire, la plus postérieure (isocortex) faite d'un cortex à six couches où les couches II et IV sont composées de cellules granulaires bien différenciées, identique au cortex operculaire.

Dans ce schéma l'organisation des trois régions cytoarchitectoniques ne recouvre donc pas celle des sillons et des gyri insulaires.

Suivant la même démarche que pour l'opercule pariétal, Kurth et al, (2010), ont analysé la structure cytoarchitectonique de l'insula postérieure de 10 cerveaux humains en utilisant une méthode de détection des limites entre les aires corticales, basée sur une approche indépendante de l'observateur et quantifiable statistiquement (basée sur la mesure de l'index de gris (GLI pour Grey Level Index)). Cette analyse a permis d'identifier 3 zones cytoarchitectoniques distinctes dans l'insula postérieure (voir figure 6) :

- Ig1 : partie de l'insula granulaire avec une couche IV bien développée, une large couche 2 et une couche 5 moins distincte.
- Ig2 : également partie de l'insula granulaire avec une couche IV bien développée, mais avec une couche II plus fine, une couche III un peu moins dense et une couche V plus dense que Ig1.
- Id1 : partie de l'insula dysgranulaire où la couche IV est « envahie » de cellules pyramidales provenant des couches III et V.

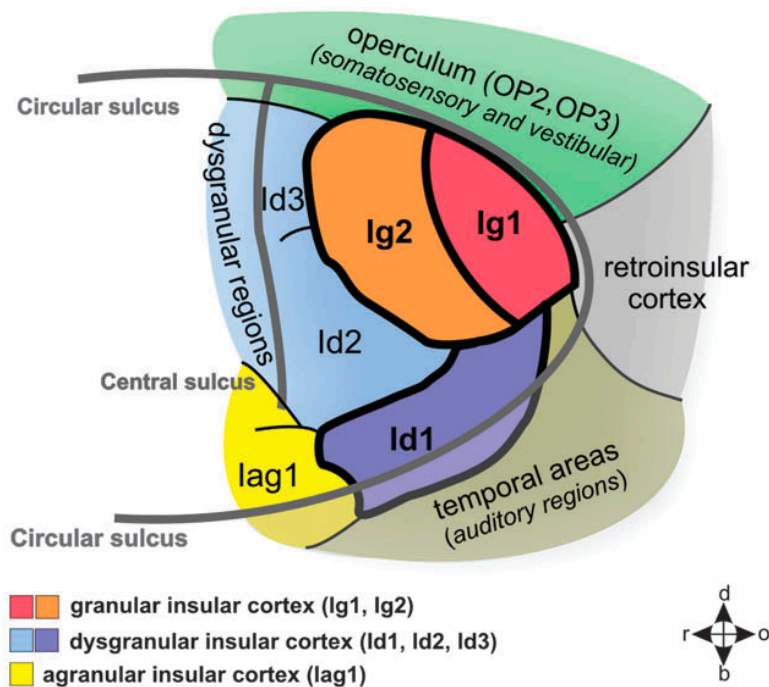


Figure 6 : Carte cytoarchitectonique de l'insula postérieure montrant la localisation de Ig1, Ig2 et Id1. (extrait de Kurth et al, 2010).

1.4 Enregistrements unitaires :

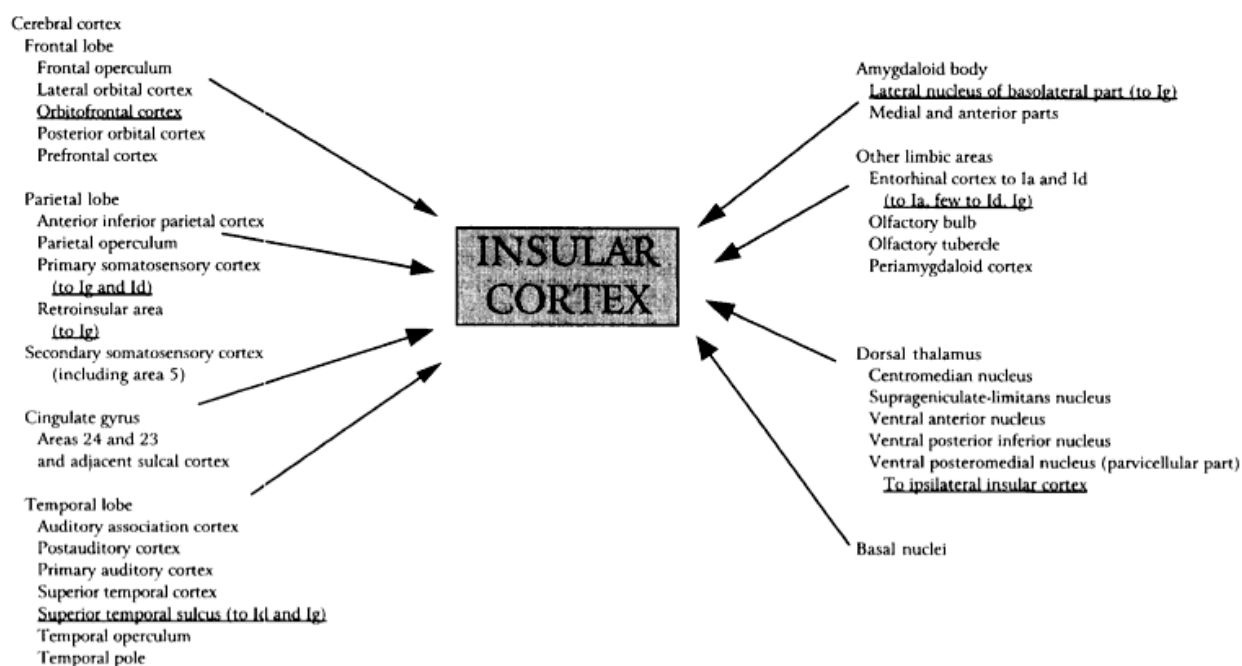
Chez le singe, la plus grande partie de l'insula granulaire (68%) est exclusivement composée de neurones répondant à des stimulations somatiques (Robinson et Burton, 1980b). Les unités neuronales ont de grands champs récepteurs, le plus souvent bilatéraux (79%). 9% des neurones de l'Ig répondant à des stimulations somatiques non douloureuses répondraient également à des stimulations douloureuses. Selon Zhang et al (1999b), 35% des neurones insulaires répondent à des stimulations douloureuses (aucune distinction n'a été faite en fonction des régions insulaires).

1.5 Connexions insulaires :

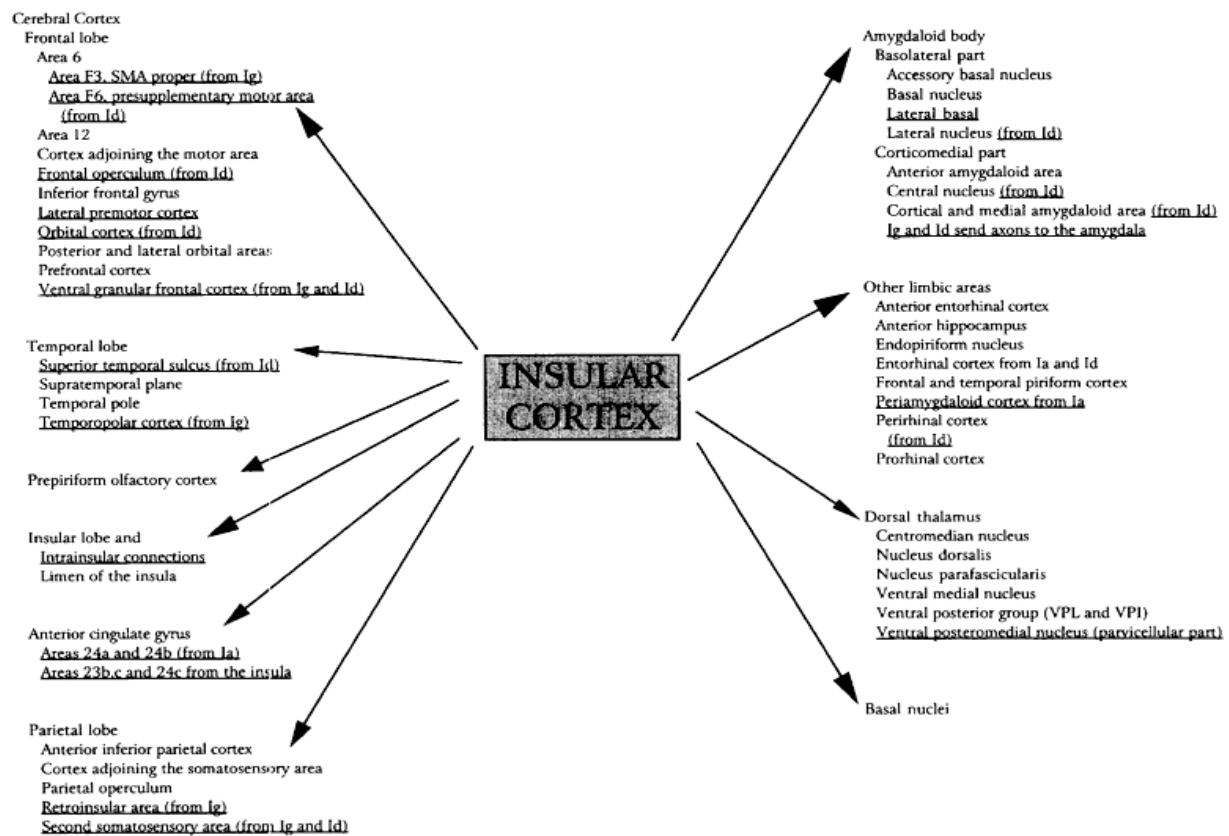
L'insula reçoit des fibres de plusieurs noyaux thalamiques avec une tendance à une organisation telle que les projections du complexe postérieur (SG, Po) et ventral postéro-inférieur (VPI) seraient dirigés vers l'insula granulaire postérieure et que la partie parvocellulaire du noyau ventro-postero-médian (VPMpc) se projetterait vers des régions plus

antérieures, incluant l'insula agranulaire (Friedman and Murray, 1986; Burton and Jones, 1976; Mufson and Mesulam, 1984; Weiss et al, 2005). Plus récemment un noyau relai spécifique du faisceau spino-thalamique pour les informations thermiques et douloureuses (VMpo) a été individualisé (Craig, 2004; Blomqvist et al, 2000), qui se projetterait avec une organisation somatotopique antéro-postérieure, sur la partie postérieure et dorsale de l'insula (Craig et al, 1995).

Les nombreuses et complexes connexions entre l'insula et les autres régions corticales sont détaillées sur la figure 7 (Mesulam et Mufson, 1982 ; Augustine, 1985, 1996).



a



b

Figure 7 : Connectivité insulaire afférente (a) et efférente (b).

Les différentes études proposent que la partie postérieure de l'insula soit plutôt dévolue aux fonctions :

- Somesthésiques (forte connectivité avec SI, SII, BA5 et 7b et le thalamus (noyau ventro-postéro-inférieur, pulvinar, noyau supra-géniculé).
- Auditives (riches connexions avec aires auditives supratemporales).
- Visuelles (zone intra-insulaire de convergence somato-visuo-auditive).
- Motrices (connexions de l'AMS, BA 6, surtout avec l'insula moyenne).
- Gustatives (surtout entre opercule précentral et insula moyenne).

La partie antérieure (agranulaire) de l'insula serait quant à elle plus interconnectée avec les structures :

- Olfactives (connexions avec cortex olfactif et noyau amygdalien)
- Paralimbiques (avec le cortex temporo-polaire paralimbique, aires pro- et périrhinales, cortex entorhinal, sillon cingulaire).

B. Stimulation Corticale Stéréotaxique

1. Paramètres de stimulation et spécificité topographique :

Nous avons utilisé des stimulations bipolaires (entre deux plots adjacents de 2mm d'une même électrode de SEEG séparés l'un de l'autre par 1,5mm), délivrées par un générateur de courant alternatif spécialement conçu pour réaliser sans risque des stimulations électriques intracérébrales (Babb et al, 1980). Les stimulations sont réalisées à basse (1 Hz) ou haute (50 Hz) fréquence, au moyen d'un courant carré fait d'impulsions dont la durée est fixée à 0,5 ms (ou plus rarement 1 ms), l'intensité variant de 0,2 à 3 mA. La stimulation électrique est appliquée par trains de 0,5 à 15 secondes. Ces paramètres ont été définis pour le matériel utilisé afin de garantir tout risque lésionnel directement lié au courant électrique (densité de charge par pulse de 0,5 ms $< 55 \mu\text{C} / \text{cm}^2$; voir Gordon et al, 1990).

Pour estimer le volume cérébral au sein duquel les éléments neuronaux les plus excitables, c'est-à-dire les axones, étaient activés, plusieurs paramètres sont à prendre en compte :

- Ranck (1975) a défini une sphère de 2 à 5 mm de diamètre après stimulation monopolaire du cortex de mammifères. Il a par ailleurs été bien démontré que la stimulation bipolaire produit un champ électrique de stimulation encore plus focal (Nathan et al, 1993).
- L'orientation des corps cellulaires et des axones par rapport au flux de courant. Pour un axone, c'est la composante du gradient électrique parallèle à la fibre, qui est la plus importante (Ranck et al, 1975 ; Manola et al, 2007).
- De même, les éléments neuronaux stimulés peuvent varier en fonction : (1) de leur position par rapport à l'électrode de stimulation (Ranck, 1975 ; Wetzl, 1970) ; (2) des

caractéristiques physiques des fibres : myélinisées ou non, leur chronaxie (durée nécessaire d'une excitation électrique afin que celle-ci puisse induire une stimulation (Ranck et al, 1975) ; (3) des différences de conductance entre substance blanche et substance grise (Ranck et al, 1975).

L'ensemble de ces paramètres ne pouvant être contrôlés dans nos conditions de stimulation, nous avons estimé au vu des données expérimentales (Ranck, 1975 ; Nathan et al, 1993), le volume maximal de tissu stimulé à une sphère de 5 mm de diamètre.

Ces critères physiques ne permettent pas à eux seuls de garantir la spécificité topographique des stimulations électriques. Il est possible en effet que la réponse évoquée par la stimulation soit produite par une région située à distance, soit en raison d'un effet direct de la stimulation électrique par diffusion au-delà du champ dipolaire estimé, soit par l'effet d'une post-décharge qui pourrait se propager le long des fibres de connexion à distance du champs de stimulation, soit enfin par l'activation physiologique de secteurs corticaux situés à distance mais connectés et fonctionnellement couplés aux aires stimulées. S'il n'y pas de réponse formelle fondée sur une expérimentation quant au degré de spécificité topographique de la stimulation, un faisceau d'arguments plaide en faveur d'une bonne focalisation des effets physiologiques de nos stimulations électriques corticales (arguments développés dans la Thèse de Isnard J, 2004) : 1) l'expérience de la cartographie corticale par stimulation focale qui a permis de tracer, depuis les premiers travaux de l'école de Montréal (Penfield et Jasper, 1954), des cartes fonctionnelles précises; 2) la possibilité d'obtenir des réponses cliniques distinctes en stimulant deux couples de plots adjacents (Mazzola et al, 2006) ; 3) le volume très limité des lésions de thermo-coagulation qui sont réalisées en appliquant entre deux plots adjacents un courant de radiofréquence de haute intensité (cavitations ovalaires de cinq millimètres de grand axe maximum, centrées sur le site de la coagulation dipolaire [Guénot et al, 2004]) ; 4) le fait que nous avons exclu de l'analyse toutes les stimulations ayant entraîné des post-décharges diffusant au voisinage ou à distance du site de stimulation.

2. Implantation des électrodes :

La méthode d'exploration invasive utilisée dans l'unité d'exploration préchirurgicale des épilepsies pharmacorésistantes de l'Hôpital Neurologique à Lyon est décrite en détail

dans les articles présentés dans cette thèse (Mazzola et al, 2006 ; 2009). Elle est en tout point conforme aux principes d'exploration SEEG définis par Talairach et Bancaud (1973) et utilisée en routine à Lyon depuis 1995. Les données analysées ont été recueillies entre janvier 1997 et décembre 2008. Durant cette période, les implantations stéréotaxiques d'électrodes, en particulier celles explorant le cortex operculo-insulaire, ont été réalisées selon une trajectoire trans-operculaire, de façon **orthogonale au plan sagittal médian** (voir figure 8).

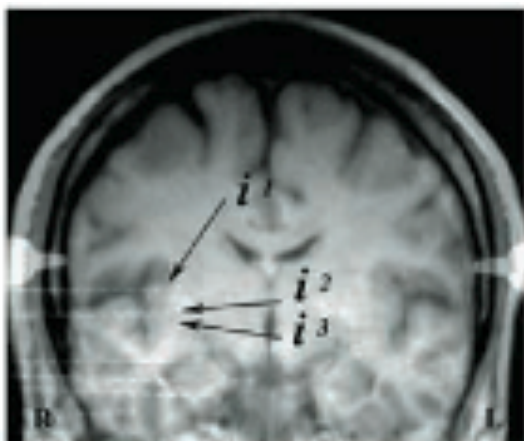


Figure 8 : implantation orthogonale des électrodes, avec un trajet trans-operculaire pariétal pour i1, temporal pour i2 et i3, avant d'atteindre l'insula.

Certaines équipes utilisent des électrodes insulaires implantées de façon oblique, avec une trajectoire tranfrontale ou transpariétale (voir figure 9).

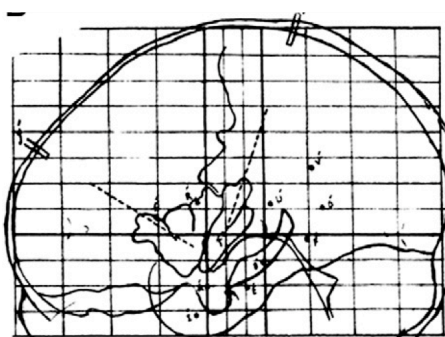


Figure 9 : Implantation oblique des électrodes insulaires : sont représentées sur le schéma individuel d'un patient, une électrode trans-frontale et une trans-pariétale, atteignant l'insula (Afif et al, 2008).

L'intérêt de ce type d'implantation oblique est d'éviter de traverser lors de l'implantation le dense réseau vasculaire sylvien, ainsi que de pouvoir positionner de plus nombreux plots

insulaire chez un même patient et donc d'obtenir un meilleur échantillonnage spatial. Cependant, ce type d'implantation présente également quelques inconvénients :

- d'une part, en termes d'échantillonnage car le trajet des électrodes n'est pas parallèle à la surface du cortex insulaire dans la mesure où l'insula n'est pas une structure plane ;
- d'autre part, en termes de structures explorées, cette approche ne permet pas la stimulation de l'opercule pariétal et de SII en particulier ;
- enfin, comme cela a été décrit ci-dessus, les données expérimentales sur la stimulation bipolaire ont montré que la réponse par hyper- ou dépolarisation des différentes structures neuronales dépend de leur position respective (parallèle ou perpendiculaire) par rapport celle du champ de courant généré par la stimulation dipolaire. La différence d'orientation des dipôles de courant lors de la stimulation électrique pourrait ainsi modifier la réponse clinique. Même si cette éventualité n'est pas totalement écartée en implantation orthogonale, celle-ci présente néanmoins le mérite d'une orientation du dipôle de stimulation parallèle à l'axe des cellules pyramidales et perpendiculaire aux différentes couches cellulaires corticales et à la surface corticale pour la plupart des trajectoires explorées.

Très récemment, Surbeck et al (2011) ont proposé deux méthodes d'implantation pour l'investigation des épilepsies insulaires et périsylviennes qui combinent des électrodes profondes et des électrodes sous-durales. La première méthode (type 1) consiste en une craniotomie puis insertion des électrodes insulaires après micro-dissection de la vallée sylvienne, implantation orthogonale d'électrodes dans les structures mésio-temporales à l'aide de la neuronavigation, et couverture des lobes adjacents avec des électrodes sous-durales (figure 10A). La seconde méthode (type 2), combine une implantation oblique des électrodes insulaires et une insertion sous-durale d'électrodes pour couvrir les lobes adjacents (figure 10B). Ces procédures semblent plus invasives que celle utilisée dans nos études.

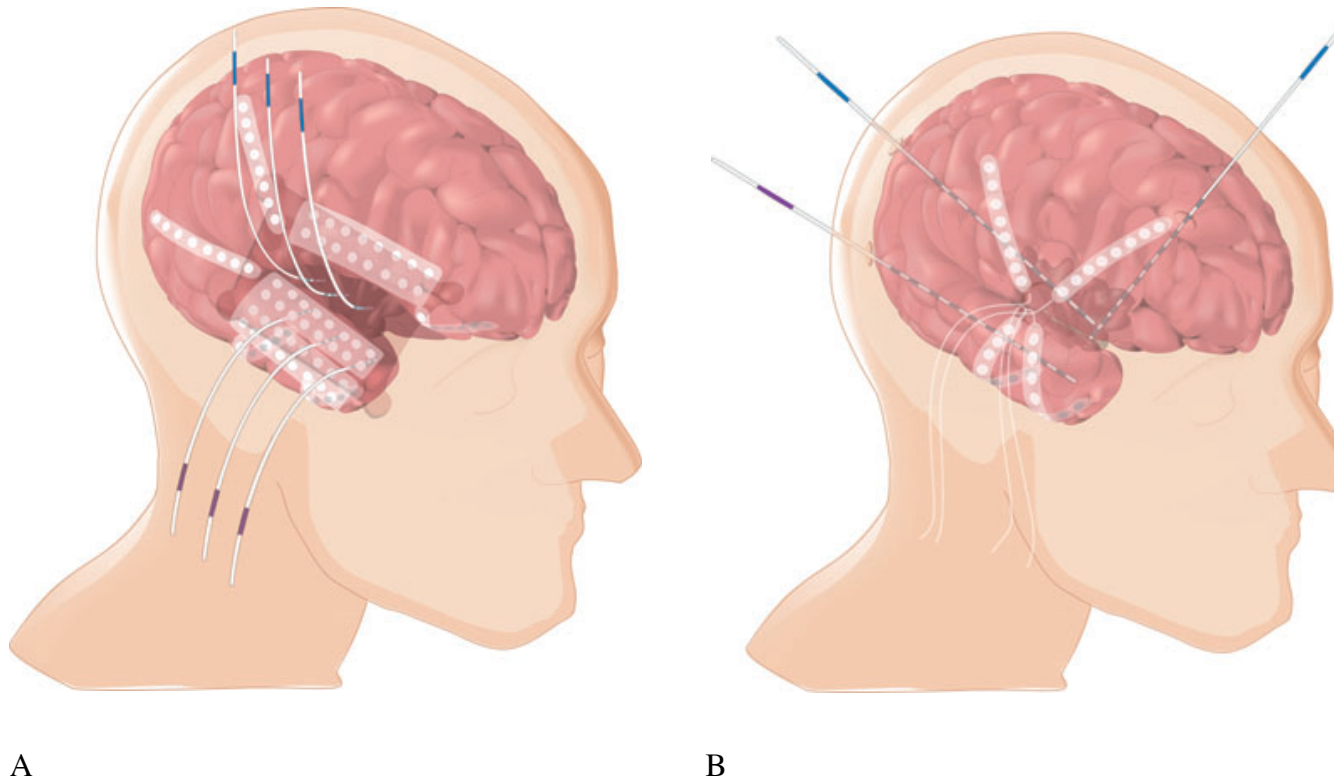


Figure 10 : Méthodes combinées d'implantation des électrodes pour l'évaluation des épilepsies insulaires et péri-sylviennes ; A : type 1 ; B : type 2.

3. Localisation des plots de stimulation :

Dans notre approche une radiographie de face du crâne était réalisée à l'échelle 1 dans les suites de l'implantation des électrodes, et superposée à la coupe coronale IRM correspondant à chaque trajet d'électrode en séquence T1 pour chaque patient, afin de déterminer individuellement la localisation anatomique précise de chaque plot. Par ailleurs, pour 17 des 52 patients chez lesquels la stimulation électrique de SII et/ou de l'insula a évoqué une sensation douloureuse, nous avons pu vérifier que les contacts où nous avons évoqué une douleur étaient également ceux où avaient été enregistrées des réponses évoquées, spécifiques en latence pour SII et pour l'insula, après stimulation douloureuse par laser CO₂ (Frot et Mauguière, 1999 ; 2003 ; Mazzola et al, 2011).

Pour les plots situés dans SI, SII et dans l'insula, les coordonnées x, y et z dans l'espace de Talairach étaient déterminées. Ensuite, la distance CA-CP était normalisée afin de pouvoir grouper les sites de stimulations des différents patients dans un même espace stéréotaxique.

Dans l'idéal, la réalisation d'une cartographie fonctionnelle devrait se réaliser en explorant par de multiples électrodes l'insula d'un seul et même patient, si possible réparties de façon homogène sur l'ensemble de la surface insulaire et chez un patient ne souffrant pas d'une épilepsie affectant cette région. Du fait de problématiques éthiques évidentes liées au caractère invasif de ces explorations, cette configuration optimale est irréalisable chez l'Homme. La normalisation que nous avons réalisée de la distance CA-CP de chaque patient est une tentative de modélisation de l'espace insulaire qui est partiellement satisfaisante. En estimant à $\pm 0,5$ mm l'erreur liée à l'épaisseur des coupes IRM, à ± 1 mm celle liée à la superposition de la coupe IRM à l'image radiographique crânienne et à $\pm 0,5$ mm celle liée au calcul des coordonnées stéréotaxique lui-même, ce qui est très conservatoire, on peut estimer à 2,17 mm l'erreur euclidienne de mesure des coordonnées stéréotaxiques de chaque plot dans l'espace tri-dimensionnel (voir Rosenberg et al, 2009 pour le détail de ce calcul). L'analyse des données de stimulation a été réalisée à partir de 1997, date à laquelle la réalisation d'une IRM post-implantatoire avec les électrodes en place était impossible du fait de la nature ferromagnétique de ces dernières. Si nous devions débiter le même type d'étude aujourd'hui en utilisant des électrodes non ferromagnétiques IRM-compatibles, ce que nous avons fait pour toutes les explorations SEEG réalisées depuis 2009, la solution la plus satisfaisante serait de normaliser les IRM 'post-implantation' individuelles de chaque sujet dans l'espace de référence défini par le Montréal Neurological Institut (MNI) et d'y superposer les sous-divisions cytoarchitectoniques dont on dispose sur une image moyenne créée dans l'espace MNI et mise à disposition en ligne (Eickhoff et al, 2006 ; Kurth et al, 2010). De cette façon, on pourrait à la fois grouper les données des patients et savoir précisément dans quelle sous-région cytoarchitectonique chaque plot se situe.

C. L'Insula : une aire plurimodale :

Notre travail de thèse se focalisera essentiellement sur les réponses somato-sensitives et douloureuses de l'insula. Cependant, une littérature très abondante montre l'implication de cette structure dans de nombreuses autres fonctions :

- L'émotion : activation lors de l'induction, l'imagination ou le rappel d'émotion de joie, peur, anxiété, colère, tristesse ou dégoût (Adolphs et al, 2002 ; Dupont et al, 2003 ; Krolack-Salmon et al, 2003)
- L'empathie : dans la plupart des paradigmes, les sujets devaient juger de la valence émotionnelle des expressions faciales (Philipps et al, 2003) ou assister à la douleur d'un tiers (Singer et al, 2004 ; Jackson et al, 2006).
- L'olfaction et la gustation (Kringelbach et al, 2004 ; Cereda et al, 2002 ; Pritchard et al, 1999)
- L'interoception : sensations viscérales, faim/soif, sexualité (Binkofski et al, 1998)
- La motricité (Showers et Lawers, 1961 ; Kuriki et al, 1999)
- L'attention/la mémoire : mémoire de travail et tâches attentionnelles (Mayer et al, 2007 ; Soros et al, 2007)
- Le langage (Price et al, 2000 ; Riecker et al, 2000)
- L'audition (Bamiou et al, 2003 ; Lewis et al, 2000)

Kurth et al (2010) ont récemment réalisé une méta-analyse basée sur une analyse voxel à voxel (Voxel-based meta-analysis) portant sur 1768 études en imagerie fonctionnelle activant l'insula, en utilisant une technique d'estimation de la probabilité d'activation (ALE : Activation-Likelihood-Estimation). Quatre zones fonctionnellement distinctes ont pu être individualisées (voir figure 11) :

- L'insula antérieure et en particulier antéro-ventrale semble impliquée dans le traitement des informations émotionnelles (joie, peur, anxiété, colère, tristesse ou dégoût) et de l'empathie.

- L'insula centrale serait impliquée dans les tâches olfactives et gustatives.
- L'insula postérieure médiane dans les tâches sensori-motrice.
- L'insula antérieure dorsale dans les tâches cognitives.

Une analyse de conjonction parmi ces domaines a révélé qu'hormis les phénomènes sensori-moteurs, toutes les fonctions testées se superposaient au niveau de la partie antéro-dorsale de l'insula. Il est proposé dans cet article que cette zone de convergence pourrait constituer le corrélat anatomique permettant l'intégration fonctionnelle de plusieurs systèmes fonctionnels différents.

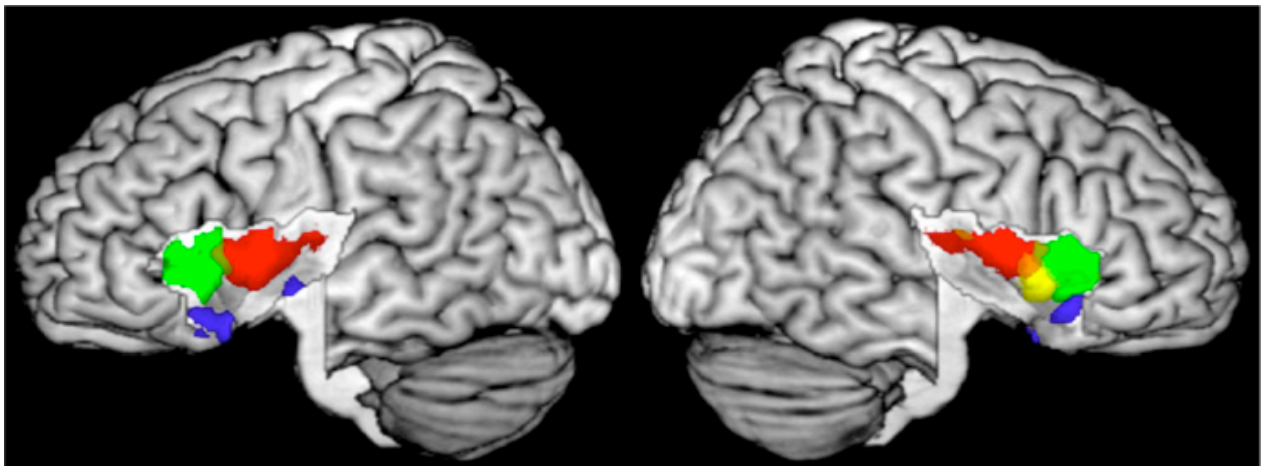


Figure 11 : Organisation fonctionnelle de l'insula (méta-analyse de Kurth et al, 2010)

■ Sensori-moteur ;
 ■ Cognition ;
 ■ Social-Emotion ;
 ■ Olfaction-Gustation

III. Somesthésie, douleur et complexe operculo-insulaire

Le rôle du complexe operculo-insulaire dans le traitement des informations sensibles et douloureuses est désormais bien établi sur la base de nombreux arguments, s'ajoutant aux arguments cytoarchitectoniques et de connexions anatomiques détaillés dans la partie « Rappels » :

A. Stimulations électriques :

W. Penfield et ses collaborateurs (Penfield and Faulk 1955) furent les premiers à utiliser la stimulation électrique directe du cortex de l'Homme afin d'en établir une cartographie fonctionnelle. Ces stimulations étaient réalisées par des électrodes posées à la surface du cortex, chez des patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante, sous anesthésie locale au cours de la chirurgie de l'épilepsie. Penfield eut l'occasion de stimuler le cortex insulaire après ablation de l'opercule temporal, soit à la fin d'une lobectomie temporale, soit lors d'une reprise chirurgicale chez des patients dont les crises épileptiques continuaient à se répéter au décours d'une lobectomie temporale. La stimulation électrique de l'insula a permis d'évoquer des symptômes essentiellement viscéro- ou somato-sensitifs décrits comme des « picotements », « chaleur », « engourdissements », « serrements », « vibrations », « des chocs » ou simplement des « sensations » dans différentes zones de projection somatique (voir figure 12) le plus souvent controlatérales à la stimulation mais pouvant également être ipsi- ou bilatérales.

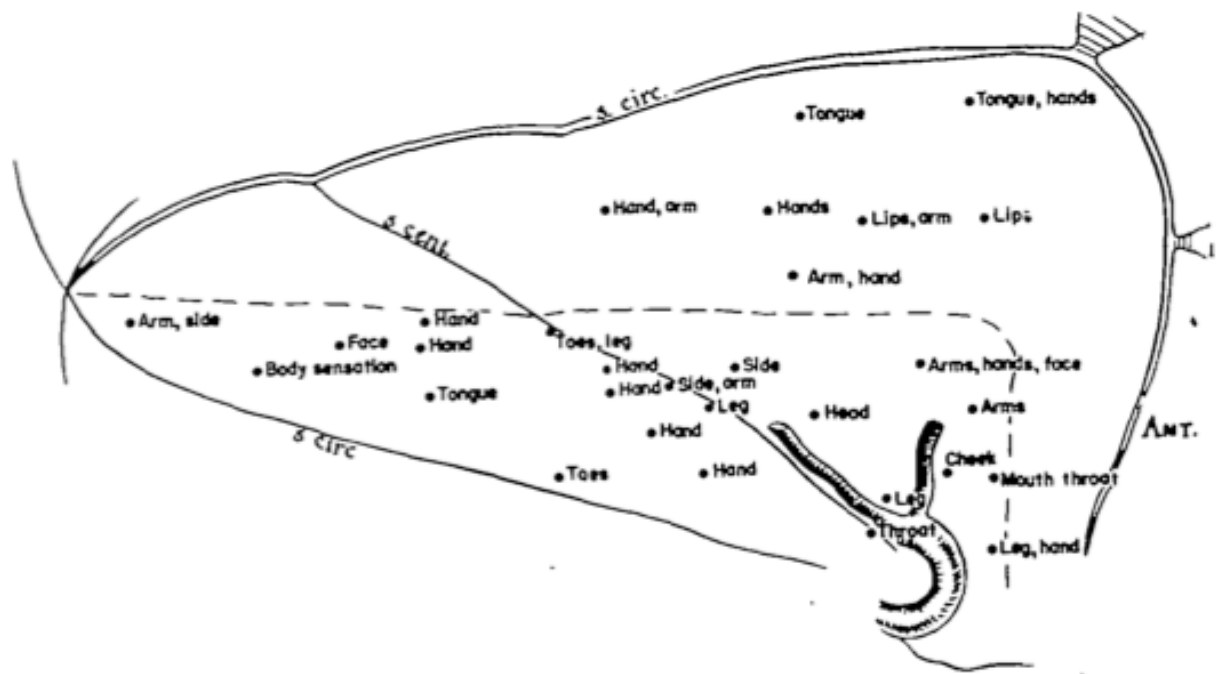


Figure 12 : Localisation des réponses cliniques **somato-sensitives** évoquées par la stimulation électrique du cortex insulaire. (Penfield and Faulk, 1955).

Il est important de noter qu'aucune sensation douloureuse n'a été rapportée par Penfield et ses collaborateurs après stimulation de SI, SII ou, en particulier, de l'insula (Penfield and Faulk, 1955). Penfield et Jasper (1954) ont décrit des sensations de picotements rapportées comme « désagréables » après stimulations des cortex somesthésiques et insulaires, mais ont considéré que le « degré de douleur était si faible que l'on pouvait s'interroger sur l'utilisation du terme 'douleur' ». Cependant, seuls la partie inférieure et le quadrant antéro-supérieur de l'insula furent explorés de façon relativement exhaustive par Penfield et ses collaborateurs du fait des problèmes d'accessibilité (figure 12).

Depuis ces premiers travaux de l'École de Montréal, la région operculo-insulaire est restée pendant longtemps peu explorée par des électrodes intracérébrales profondes du fait de la proximité anatomique des vaisseaux sylviens. Ce n'est que relativement récemment, du fait des progrès de la neuro-imagerie et de la miniaturisation des électrodes, que l'implantation d'électrodes dans ces régions est devenue possible sans risque de lésion vasculaire. En 2000 et 2002, Ostrowsky et collaborateurs rapportèrent pour la première fois des réponses douloureuses après stimulation de la partie postéro-supérieure de l'insula. Ces résultats seront confirmés par Isnard et al, (2004) qui, sur un total de 139 stimulations électriques insulaires, ont obtenu neuf réponses douloureuses, dix sensations de chaleur et 39 réponses à type de paresthésies non douloureuses. Cette étude souligna également le caractère multi-modalitaire du cortex insulaire où furent également observées des réponses viscéro-sensitives ou viscéro-

motrices de localisation plutôt antérieure (34 réponses dont la moitié correspondait à une impression de striction laryngée), des réponses auditives dans la partie postéro-inférieure (n=14), de la dysarthrie (n=9), des réponses olfacto-gustatives (n=3) et vestibulaires (n=6).

Par la suite, Afif et al (2008), ont rapporté huit réponses douloureuses sur 83 stimulations insulaires, localisées dans la partie supérieure du gyrus court moyen, donc plutôt situé dans l'insula antérieure. Cependant, il s'agissait d'un petit nombre de stimulations, dont seulement 4/8 ont évoqué une douleur 'somatique', les quatre autres ayant entraîné des céphalées. Enfin, il s'agissait d'implantation oblique d'électrodes dont les possibles différences d'orientation de dipôles lors de la stimulation électrique peuvent modifier la réponse clinique. En 2010, la même équipe (Afif et al, 2010) a rapporté, en plus de ces huit réponses douloureuses, d'autres types de sensations évoqués, confirmant la multimodalité des réponses insulaires à la stimulation électrique.

De même, Nguyen et al (2009) ont décrit les réponses à 96 stimulations insulaires assez largement réparties sur la surface insulaire dont 62% ont évoqué une réponse somato-sensitive, mais aucune une réponse douloureuse. Le reste des stimulations a induit des réponses viscérales (6%) à type de nausée, sensation abdominale ; gustatives (6%) ; motrices (12%) ; auditives (9%) ; vertiges (3%) ; arrêt du langage (3%).

Enfin, récemment Stephani et al (2011) ont proposé une cartographie fonctionnelle de l'insula après stimulation de 113 contacts insulaires mais avec une implantation privilégiant de façon très nette l'insula postérieure. Seuls 10 plots de stimulation étaient implantés dans l'insula antérieure dont aucun n'a évoqué une réponse clinique malgré des intensités de stimulation très élevées et supérieures à celle utilisées dans notre équipe (jusqu'à 14 mA ; $9,15 \pm 2,2$ mA en moyenne). Quatre réponses douloureuses furent rapportées par ces auteurs, localisées dans la partie postéro-supérieure de l'insula auxquelles s'ajoutent six sensations de chaud obtenues également par stimulation de l'insula postérieure. Les autres symptômes décrits étaient viscéro-sensitifs avec un sous-groupe gustatif.

B. Potentiels Evoqués par stimulation cutanée au Laser (PEL) :

1. Stimulus Laser

La plupart des études sur les réponses évoquées à la douleur chez les sujets normaux et chez les patients utilisent un faisceau laser (CO2 pour la plupart) appliqué à la surface de la peau comme stimulus. Le laser CO2 est connu pour stimuler les terminaisons des fibres nerveuses C et A delta (Bromm et Treede, 1984). Quand la puissance de sortie est fixée, la quantité d'énergie thermique délivrée dépend de la durée de l'impulsion qui est de l'ordre de quelques millisecondes et permet ainsi une bonne précision dans l'analyse temporelle des réponses à cette stimulation. La densité d'énergie du laser est exprimée en milli-joules par mm² de surface cutanée. Le seuil douloureux montre de larges variations inter-individuelles entre 30 et 40 mJmm⁻² en utilisant le laser CO2. Dans la plupart des études, la sensation est celle d'une pique 'aigüe' sans douleur post-stimulus, considérée comme caractéristique des douleurs produites par la stimulation des fibres A delta. Bien que les sujets puissent coter leur douleur sur une échelle visuelle analogique (VAS) (habituellement entre 4 et 7 sur 10 avec un seuil de douleur fixé à 4), ils n'identifient pas cette douleur comme comparable à une douleur déjà connue. En effet, aucune douleur naturelle n'est produite par une activation élective des fibres A delta. La stimulation par laser CO2 est ainsi considérée comme un bon modèle pour l'étude du codage de intensité d'un stimulus douloureux, mais n'est pas optimal pour étudier la valence émotionnelle de la douleur.

1. Electrocorticographie

Lenz et al, (1998) furent les premiers à enregistrer les PEL laser CO2 sur la surface de l'opercule pariétal à l'aide de matrices d'électrodes sous-durales. Ils enregistrèrent des réponses culminant à une latence de 160 et 340 ms et dont la distribution spatiale sur la surface du cortex péri-sylvien a été considéré comme compatible avec des générateurs situés dans l'opercule pariétal et/ou l'insula. Cependant, ces enregistrements de surface ne permettent pas l'enregistrement direct ni de la berge supérieure du cortex supra-sylvien, ni du cortex insulaire.

2. Enregistrements intracérébraux de SII

Chez l'Homme, on enregistre dans l'opercule suprasylvien, correspondant à l'aire SII, des réponses aux stimulations laser douloureuses ou non douloureuses (Frot et al, 2001). Ces réponses ne sont pas enregistrées dans les autres aires le plus souvent explorées dans le cadre

du bilan préchirurgical de l'épilepsie comme l'amygdale, l'hippocampe ou le cortex orbito-frontal.

Ces réponses présentent une forme biphasique négative-positive survenant à une latence de 137 ± 13 ms (N140) et 172 ± 11 ms (P170) après stimulation de la main controlatérale (figure 13). Des réponses similaires sont également enregistrées dans le cortex homologue ipsilatéral à la stimulation avec un délai de 15 ms environ.

L'amplitude des PEL dans SII montre une augmentation significative dès que l'intensité du stimulus atteint le seuil sensitif. Il en est de même entre le seuil sensitif et le seuil douloureux, alors que l'amplitude de la réponse atteint rapidement un plateau pour les intensités de stimulation au dessus du seuil douloureux (Frot et al, 2007 ; voir figure 14).

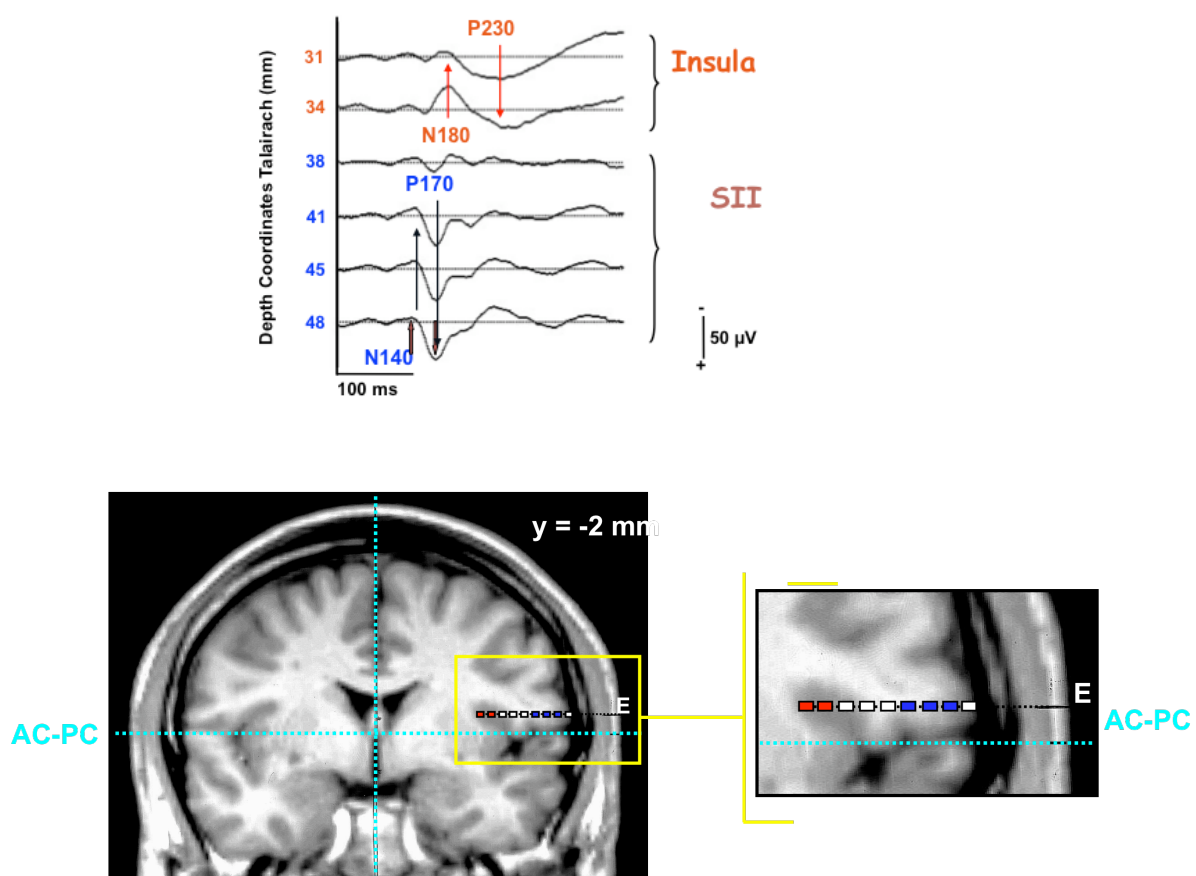


Figure 13 : PEL à la stimulation du dos de la main controlatérale au niveau de SII et de l'insula. Les réponses sont distinctes dans ces 2 aires, avec une latence de 50 ms (d'après Frot et Mauguière, 2003)

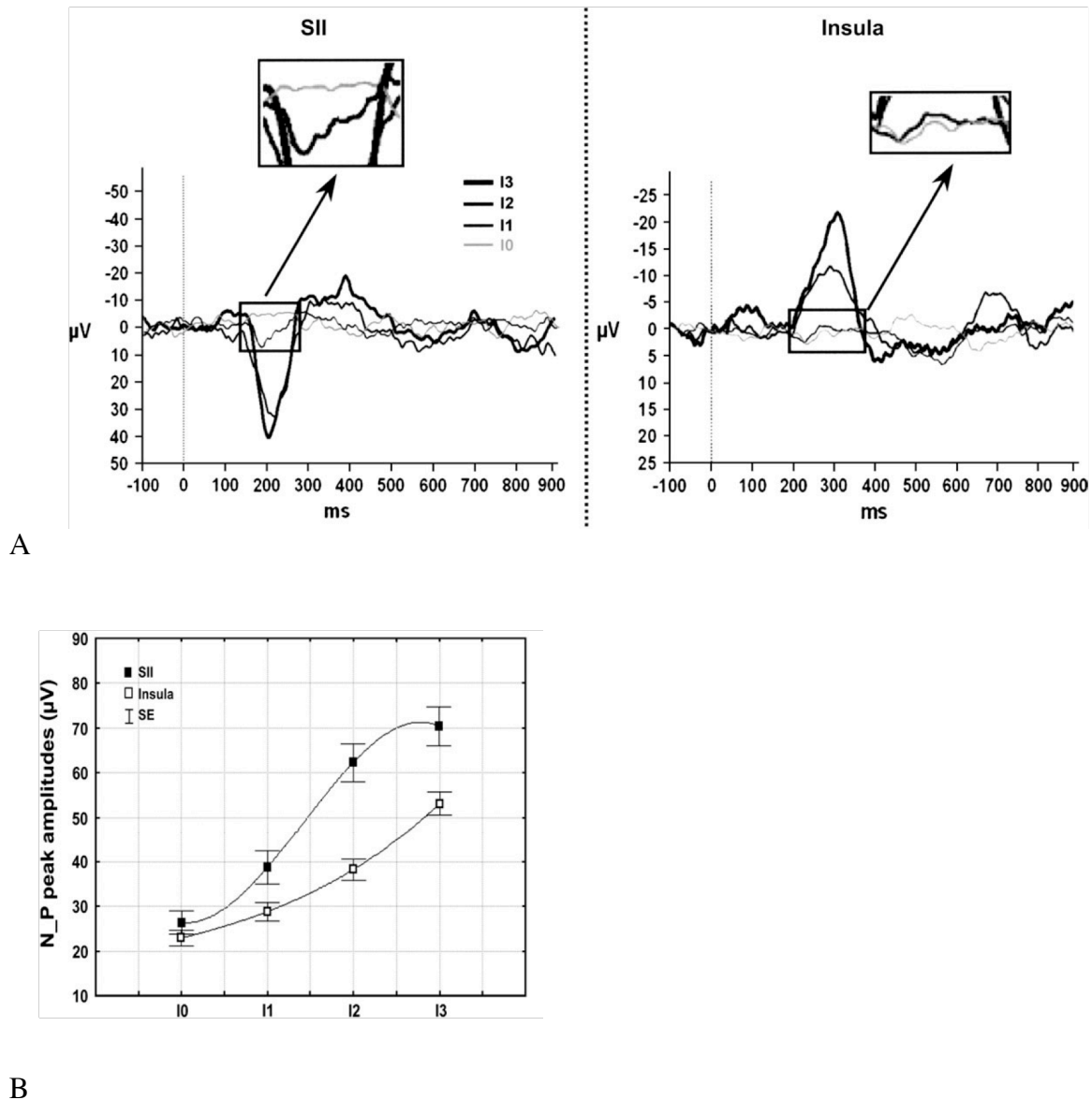


Figure 14 : Effet de l'intensité du stimulus sur l'amplitude des PEL enregistrés dans SII et dans l'insula. **A** : Courbes des PEL dans SII et dans l'insula après 4 intensités de stimulation différentes (I0 : sous le seuil sensitif ; I1 : au-dessus du seuil sensitif ; I2 : seuil douloureux ; I3 : 20% au-dessus du seuil douloureux). **B** : Courbes de régression de l'amplitude de la réponse des PEL dans SII et dans l'insula en fonction de l'intensité du stimulus

Pour SII, une augmentation significative de l'amplitude de la réponse est présente dès que le stimulus atteint le seuil sensitif (entre I0 et I1), de même qu'entre le seuil sensitif et douloureux (entre I1 et I2). Par contre, l'amplitude atteint un plateau pour les intensités au-dessus du seuil douloureux (pas de différence d'amplitude significative entre I2 et I3). Pour

l'insula, il n'y a pas de différence significative d'amplitude pour les faibles intensités de stimulation (entre I0 et I1), puis l'amplitude augmente entre le seuil sensitif et douloureux (I1 et I2) et continue d'augmenter au-delà du seuil douloureux (entre I2 et I3) (Frot et al, 2007).

4. Enregistrements intracérébraux de l'insula

Les PEL enregistrés dans le cortex insulaire contralatéral à la stimulation consistent en une réponse négative N180 (latence : $180 \pm 16,5$ ms) suivi d'une positivité P230 (latence : 226 ± 16 ms) (Figure 13 ; Frot et Mauguière, 2003). Comme pour SII, les PEL ipsilatéraux à la stimulation surviennent environ 15 ms plus tard, délai compatible avec une transmission calleuse. Leur amplitude augmente entre le seuil sensitif et le seuil douloureux, mais contrairement à ce qui est observé dans SII, continue d'augmenter de façon significative aux intensités supérieures au seuil douloureux (Figure 14).

Les raisons du délai de 50 ms entre les réponses de SII et de l'insula à la stimulation douloureuse restent douteuses. Ce délai paraît trop long pour une transmission monosynaptique de SII à l'insula. Sachant que l'aire SII et l'insula reçoivent l'une et l'autre des projections directes du thalamus (Augustine et al, 1996), l'explication pourrait être que l'insula soit activée par des fibres thalamo-corticales de conduction plus lente que celles qui activent SII. Cependant, aucune démonstration électrophysiologique de cette hypothèse n'est actuellement disponible. Une troisième hypothèse pourrait être que le cortex operculaire et l'insula soient activés par des voies d'entrée sous-tendues par des fibres périphériques avec différentes vitesses de conduction. Certaines études ont estimé que la vitesse de conduction des fibres A delta varie dans un large intervalle compris entre 7 et 20 m/s, ce qui suggère l'existence de plusieurs sous-populations avec différentes vitesses de conduction.

C. Dysfonctionnements insulaires

1. Etude des lésions

L'étude des lésions a été largement utilisée en neurosciences, et l'insula a également été étudiée par cette approche méthodologique. Trois principaux types de lésions ont fait l'objet d'études : vasculaires, tumorales ou traumatiques. Ces différentes pathologies entraînent des lésions de forme, de taille et de topographie variables, posant problème quant à

la comparabilité entre les études. Les lésions restreintes à l'insula sont rares, évaluées par exemple à quatre cas sur 4800 patients consécutifs ayant présenté un premier accident vasculaire cérébral (Cereda et al, 2002). La plupart des études concernent de petits nombres de patients, le plus souvent avec des lésions plus étendues que la seule insula. Par ailleurs, même chez les patients avec une lésion strictement insulaire, on ne peut exclure que les symptômes rapportés puissent être en lien avec des effets à distance par déconnexion du riche réseau de connectivité insulaire.

La littérature est abondante, et de multiples symptômes ont été rapportés après lésion insulaire (pour une revue, voir Ibanez et al, 2010 ; Jones et al, 2011) :

- Système autonome: risque augmenté de tachycardie sinusale, extrasystoles, modifications de segment ST (Christiansen et al, 2005) et de mort subite (Cheung et Hatchinski, 2000). Cependant, certaines études ne rapportent pas ces anomalies (Fink et al, 2005). Un effet de latéralité a parfois été rapporté avec une insula gauche associée à des bradycardies et des effets vaso-dépresseurs, alors que l'insula droite serait plutôt associée à des tachycardies et réponses tensionnelles augmentées (Oppenheimer et al, 1992). De même, un gradient insulaire rostro-caudal de ces effets autonomiques a été rapporté chez l'animal (Yasui et al, 1991).
- Olfaction et gustation: des agueusies ipsilatérales à la lésion insulaire ont été rapportées (Cereda et al, 2002 ; Pritchard et al, 1999) ainsi que des anosmies (Mak et al, 2005).
- Audition: déficit dans la résolution temporelle (Zattore et al, 2001)
- Equilibre - système vestibulaire: vertiges, instabilité, chutes (Cereda et al, 2002)
- Langage: perte de la mémoire verbale à long terme, aphasie non fluente, dysarthrie dans les lésions gauches (Shuren, 1993 ; Marshall et al, 1996 ; Manes et al, 1999 ; Carota et al, 2007)
- Emotion et humeur: altération de la reconnaissance faciale de l'expression de dégoût (Adolphs et al, 2002 : 1 cas de lésion insulaire bilatérale ; Calder et al, 2000 : 1 cas de lésion gauche) ; fatigue, hypoactivité, dépression (Manes et al, 1999 : lésion de l'insula droite chez 6 patients).
- Addiction : perte du besoin de fumer après lésion insulaire (Navqui et al, 2007).

- Prise de décisions émotionnelles : augmentation ou diminution des prises de risques lors de jeux d'argent (Clark et al, 2008)

Concernant la sensibilité et la douleur, plusieurs observations ont été rapportées après lésion insulaire : déficit sensitif dans toutes les modalités y compris la graphesthésie et la stéréognosie après lésions de l'insula (Cereda et al, 2002 ; Bottini et al, 2002), agnosie tactile (Bohlhalter et al, 2002 ; Caselli et al, 1991), mais souvent avec des lésions concernant également le cortex pariétal postérieur ; hallucinations somato-sensitives, somato-paraphrénie (Roper et al, 1993) ; troubles de la conscience du corps (bodily awareness) après lésion droite (Karnath et al, 2005) ainsi que des phénomènes d'héminégligence (Manes et al, 1999).

D'autres études rapportent des déficits sensitifs uniquement ou très prédominant sur la perception douloureuse ou thermique, après lésion de l'insula postérieure et de la partie interne de l'opercule pariétal (Greenspan et al, 1999 ; Bowsher et al, 2006). Les lésions concernant exclusivement l'insula antérieure ne semblent pas associées à un déficit thermo-algique (Greenspan et al, 1999). Les syndromes douloureux associés à des lésions des régions operculo-insulaires ont souvent été rapportés comme 'pseudo-thalamiques' (Cereda et al, 2002 ; pour revue voir Boivie, 2006). Récemment, Garcia-Larrea et al (2010), ont proposé le concept de 'douleur operculo-insulaire' comme une entité distincte de douleur centrale. Ils rapportent, sur une série de 270 patients consécutifs investigués pour des troubles somato-sensitives, cinq patients présentant une douleur centrale et un déficit sensitif thermo-algique pur (confirmé par les explorations électro-physiologiques) controlatéral à un accident vasculaire cérébral cortical. Tous les patients présentaient une implication de l'insula postérieure et de la partie interne de l'opercule pariétal. Le terme de 'douleur pseudo-thalamique' paraît inadapté à ces auteurs dans la mesure où la plupart des patients avec des douleurs liées à une lésion thalamique présentent un déficit sensitif spino-thalamique, mais également lemniscal associé.

Des asymbolies à la douleur, c'est-à-dire une perte des réactions motrices et émotionnelles adaptées à la douleur, ont été décrites après lésion insulaire (Berthier et al, 1988). Certaines lésions insulaires très circonscrites pourraient réduire les effets de la douleur et les réactions « appropriées » à la douleur, sans influencer le seuil douloureux directement (Schnitzler et Ploner, 2000). Ceci semble confirmé par une étude très récente chez le rat, qui montre un soulagement des manifestations allodymiques par de petites lésions du cortex granulaire

caudal de l'insula, soit avant soit après, une lésion constrictive chronique du nerf sciatique, sans modifier le seuil douloureux (Benison et al, 2011).

Coffeen et al (2011) ont analysé l'effet de lésions par radiofréquence du cortex rostral agrulaire de l'insula, dans 3 modèles de douleur chez le rat. Alors que les réactions à la douleur aiguë n'étaient pas modifiées, une diminution significative de ces réactions était notée dans les douleurs inflammatoires et neuropathiques, quelle que soit la latéralisation de la lésion insulaire (droite, gauche ou bilatérale). Cette étude suggère donc que l'insula antérieure joue un rôle important de modulation des douleurs inflammatoires et neuropathiques.

2. Epilepsie insulaire

L'idée que des crises naissant dans le lobe de l'insula puissent se présenter comme des crises temporales ou que le lobe insulaire participe à la genèse de certains des symptômes observés dans les crises temporo-mésiales avait été évoquée dès le début des années 1950, à la fois par les équipes de l'Hôpital Saint-Anne en France (Guillaume et Mazar, 1949) et par celles du Montréal Neurological Institute au Canada (Penfield et Jasper, 1954) de façon indépendante. Du fait des difficultés anatomiques déjà décrites, le lobe de l'insula est resté peu accessible aux explorations SEEG de l'époque. Ainsi, la question de l'épilepsie insulaire ne fut réellement étudiée jusqu'à une période très récente où plusieurs auteurs vont souligner son importance (Isnard et al, 2000 ; 2004 ; 2011 ; Ryvlin et al, 2006 ; Nguyen et al, 2009).

Plusieurs études montrent que des crises à point de départ insulaire peuvent s'inscrire dans un réseau épileptique insulo-temporal (Isnard et al, 2000 ; 2004), insulo-pariétal (Isnard et al, 2004 ; 2011) et même insulo-frontal (Ryvlin et al, 2006). Si aucun symptôme n'est spécifique d'une participation insulaire, la séquence clinique suivante en est évocatrice : gêne laryngée oppressante avec dyspnée, manifestations sensitives désagréables voire douloureuses centrées sur la région péri-orale et/ou intéressant de vastes secteurs cutanés, association avec une dysphonie ou une dysarthrie, poursuite de la crise par l'éventuelle installation de postures dystoniques de l'hémicorps controlatéral à l'hémisphère concerné.

Enfin, plusieurs crises d'épilepsie dont le symptôme cardinal est une sensation douloureuse ont été rapportées, montrant toujours une implication des régions operculo-insulaires (Siegel et al, 1999 ; Isnard et al, 2011).

Isnard et al (2011), on récemment rapporté le cas d'un patient présentant une dysplasie corticale focale de l'insula postérieure, qui présentait des crises d'épilepsies spontanées dont le principal symptôme était une douleur intense. La présence dans la région de la lésion, d'une activité tonique de bas voltage ou d'une répétition de pointes, produisait une sensation douloureuse qui pouvait être reproduite par la stimulation électrique de cette zone. De façon intéressante, durant les crises douloureuses de ce patient, l'énergie du signal à haute fréquence (≥ 40 Hz) enregistrée par les électrodes intra-corticales, augmentait dans l'opercule pariétal et le gyrus cingulaire moyen, et les pointes dans l'insula postérieure précédaient de 80 ms celles enregistrées dans ces deux régions. Cette observation suggère que 'l'expérience' douleur peut être initiée dans l'insula postérieure mais dépend également de l'activation séquentielle du réseau cortical systématiquement activé en imagerie fonctionnelle par les stimuli douloureux.

D. Imagerie fonctionnelle

De très nombreuses études en IRMf et en TEP montrent l'implication de l'insula dans le traitement des informations sensibles et douloureuses. Les études concernant chaque modalité sensitive (froid, chaud, douleur, toucher, proprioception) ainsi que leur organisation en termes de somatotopie, sont détaillées dans la discussion des articles présentés dans ce travail de thèse.

Peyron et al (2000) ont montré dans une méta-analyse, puis en 2002 dans une approche multimodale (TEP, IRMf, PEL intracérébraux, modélisation dipolaire de PEL), que l'activation la plus reproductible après stimulation douloureuse concerne l'insula et SII, sous la forme d'une activation de la partie antéro-inférieure de l'insula et de la partie postéro-supérieure de l'insula et du cortex limitrophe de SII. Ces activations sont le plus souvent bilatérales, et la difficulté à dissocier les activations spécifiques à SII et à l'insula postérieure du fait de la limite anatomique floue entre ces deux structures fut soulignée par les auteurs. D'autres méta-analyses sont venues confirmer ces résultats (Treede et al, 2000 ; Apkarian et

al, 2005). La plus récente (Kurth et al, 2010), retrouve une activation insulaire étendue après stimulation douloureuse, concernant presque l'ensemble de l'insula et s'étendant à la partie interne de l'opercule pariétal. Après analyse de l'effet spécifique, l'activation concernait la partie centrale et postérieure de l'insula (voir figure 15a). Les activations liées à des tâches somato-sensitives intéressent la partie centrale de l'insula gauche et la partie antéro-dorsale de l'insula droite avec une activation spécifique de la partie centrale de l'insula gauche (figure 15b). Cependant, la majorité des études ayant été réalisées après stimulation de la main droite, cette latéralisation doit être considérée avec précautions et nécessite d'autres études confirmatives.

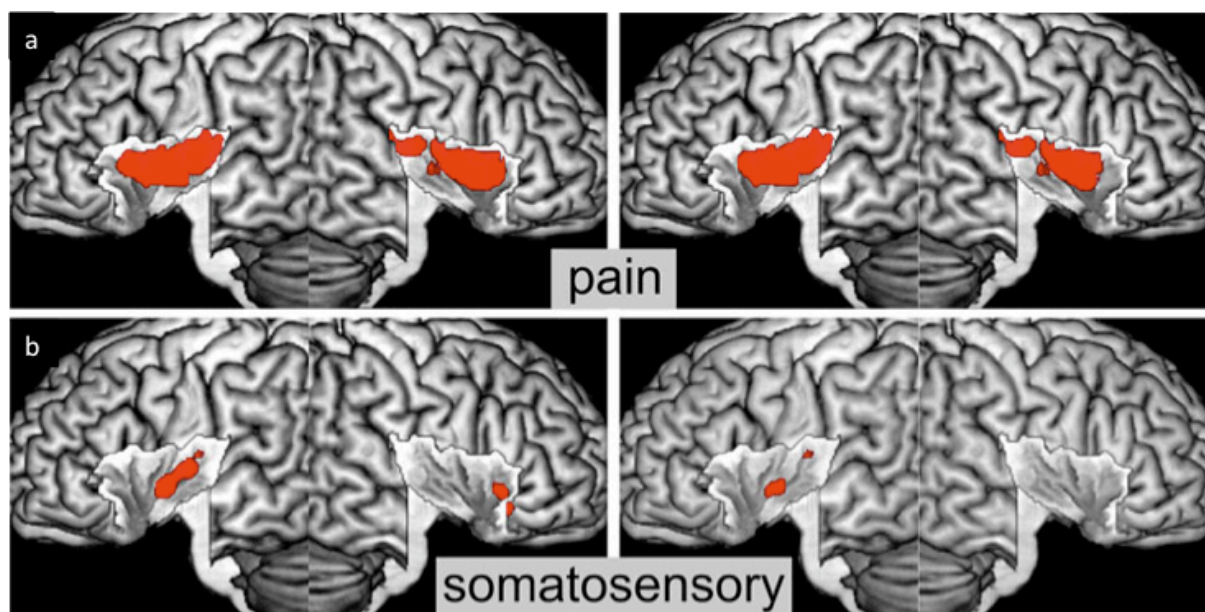


Figure 15 : Activations insulaires après stimulation douloureuse (a) ou somato-sensitive (b). A gauche sont représentés les résultats conventionnels c'est-à-dire l'ensemble des régions activées par le type de stimulus appliqué (y compris les régions intégratives, multimodales), à droite sont présentés les résultats spécifiques c'est-à-dire les régions spécifiquement activées par le stimulus (les régions activées par des stimuli de multiples catégories fonctionnelles ayant été retirées).

IV. REPONSES SOMESTHESIQUES ET DOULOUREUSES A LA STIMULATION DU CORTEX OPERCULO-INSULAIRE

A. Topographie des réponses douloureuses après stimulation électrique du cortex chez l'Homme

1. Introduction

Notre étude rapporte les résultats de 4160 stimulations cérébrales réparties sur l'ensemble du cortex, réalisées dans le cadre du bilan préchirurgical d'épilepsies pharmaco-résistantes. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux réponses douloureuses et aux réponses des cortex définis en imagerie fonctionnelle comme appartenant à la « matrice douleur ». Il s'agit d'un réseau distribué comprenant le gyrus cingulaire antérieur et médian, l'aire somato-sensitive primaire (SI), le cortex préfrontal et pariétal postérieur, l'aire motrice supplémentaire ainsi que l'insula et SII (pour revue voir, Peyron et al, 2000 ; Apkarian et al, 2005). Ces régions sont en général considérées comme formant un réseau intégrant les différentes dimensions de la douleur, comme le codage de l'intensité, la localisation de la douleur, les réactions émotionnelles, végétatives, motrices ou attentionnelles à un stimulus douloureux.

Les principaux résultats sont les suivants :

- Les réponses douloureuses à la stimulation du cortex cérébral sont rares (1,4% ; n = 60/4160) (voir p60)
- Elles ne sont observées que dans SII (12% des réponses ; n = 11/86) et l'insula (10,4% ; n = 49/472). (voir p 60 et figure 1C–D p78)
- Dans l'insula, la localisation des sites de stimulation évoquant une réponse douloureuse est préférentiellement postérieure (voir p60 et figure 2B p80). Chez les patients explorés par plusieurs contacts insulaires c'est quasiment toujours (n = 23/25) la stimulation du site le plus postérieur ou postéro-supérieur qui évoquait une réponse douloureuse (voir p61 et figure 3 p81). La cartographie des seuils douloureux dans l'insula a montré une décroissance significative du seuil le long d'un axe antéro-postérieur (voir p61 et figure 2A p79).
- Aucune stimulation au niveau des autres aires cérébrales appartenant à la 'matrice douleur' n'a évoqué de réponse douloureuse (voir p61, figure 1 p78 et Tableau 1 p84).

Cette étude souligne en premier lieu la singularité des cortex insulaire et de SII, seuls capables d'initier, après stimulation électrique, l'activation du réseau cortical impliqué

dans la douleur et ainsi d'évoquer l'expérience 'douleur'. Ceci pourrait plaider en faveur de fonctions plus élémentaires, plus 'primaires' (sensori-discriminatives ?) de ces structures dans l'élaboration de la sensation douloureuse, les autres aires du réseau 'douleur' étant possiblement plus impliquées dans des fonctions associées (émotion, attention...).

Par ailleurs, la localisation des plots où la stimulation évoque une réponse douloureuse et l'existence d'un gradient antéro-postérieur des seuils douloureux confirment l'implication préférentielle de l'insula postérieure et postéro-supérieure dans le traitement des informations douloureuses. Ces résultats sont cohérents avec les données anatomiques, notamment la localisation du cortex granulaire (Mesulam et Mufson, 1985), et les données de connectivité (Augustine et al, 1996 ; Craig et al, 1995 ; Blomqvist et al, 2000 ; Craig, 2004 ; Weiss et al, 2005). Enfin, cette localisation préférentielle postéro-supérieure explique pourquoi les pionniers de la stimulation cérébrale, qui ont réalisé une cartographie fonctionnelle précise des différentes aires cérébrales (Penfield, 1968) n'ont jamais pu évoquer de réponses douloureuses à la stimulation corticale (Penfield et Jasper, 1954 ; Penfield et Faulk, 1955). En effet, réalisées à la surface du cortex, sous anesthésie locale, soit après ablation de l'opercule temporal, soit à la fin d'une lobectomie temporale, la plupart des stimulations insulaires étaient pratiquées dans la partie inférieure et antéro-supérieure de l'insula.

2. Article : (accepté dans Brain)

« Stimulation of the human cortex and the experience of Pain : Wilder Penfield's observations revisited »

Laure Mazzola, Jean Isnard, Roland Peyron and François Mauguière.

Stimulation of the human cortex and the experience of Pain:

Wilder Penfield's observations revisited.

Laure Mazzola^{1,3,5}, Jean Isnard^{2,3,4}, Roland Peyron^{1,3,5} and François Mauguière^{2,3,4}

¹Neurology Department, University Hospital, St-Etienne (France);

²Functional Neurology and Epilepsy Department, Neurological Hospital, Hospices Civils de Lyon; Lyon (France)

³Team 'Central Integration of Pain' Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U 1028, CNRS UMR 5292 Lyon (France);

⁴Claude Bernard University Lyon 1 (France);

⁵ Jean Monnet University St-Etienne (France)

Address correspondence to:

François Mauguière :

Functional Neurology and Epilepsy Department, Hôpital Neurologique
59 boulevard Pinel 69677 Bron cedex France.

Phone : 00 33 (0) 4 72 35 79 00; Fax : 00 33 (0) 4 72 35 73 97;

Mobile Phone : 00 33 (0) 6 09 26 42 88

e-mail: mauguieres@univ-lyon1.fr

Total word count : 5696 words

Word count excluding references, tables and figure legends : 4036 words

Key words : Penfield, pain, electrical stimulation, human cortex, insula, parietal operculum.

ABSTRACT

Thanks to the seminal work of W. Penfield at the Montreal Neurological Institute, electrical stimulation is used worldwide to localize the epileptogenic cortex and to map the functionally eloquent areas in the context of epilepsy surgery or lesion resections. In the functional map of elementary and experiential responses he described through more than 20 years of careful exploration of the human cortex via stimulation of the cortical surface, W. Penfield did not identify any ‘pain cortical area’.

We reinvestigated this issue by analyzing subjective and videotaped behavioural responses to 4160 cortical stimulations using intra-cerebral electrodes implanted in all cortical lobes that were carried out over 12 years during the presurgical evaluation of epilepsy in 164 consecutive patients. Pain responses were scarce (1,4%) and concentrated in the medial part of the parietal operculum and neighbouring posterior insula where pain thresholds showed a rostro-caudal decrement. This deep cortical region remained largely inaccessible to the intraoperative stimulation of the cortical surface carried out by W. Penfield after resection of the parietal operculum. It differs also from primary sensory areas described by Penfield et al. in the sense that, with our stimulation paradigm, pain represented only 10% of responses.

Like Penfield et al. we obtained no pain response anywhere else in the cortex, including in regions consistently activated by pain in most functional imaging studies, i.e. the first somatosensory area (SI), the lateral part of the secondary somatosensory area (SII), anterior and mid-cingulate gyrus (MCC), anterior frontal, posterior parietal and supplementary motor areas. The medial parietal operculum and posterior insula are thus the only areas where electrical stimulation is able to trigger activation of the pain cortical network and thus the experience of somatic pain.

INTRODUCTION

Wilfred Graves Penfield and his colleagues were the first to use direct cortical stimulation for intraoperative cortical functional mapping in the context of epilepsy surgery. Between his first descriptions of the functional organization of the sensory-motor strip (Penfield and Boldrey 1937, Rasmussen and Penfield, 1947) and his last published Gold Medal lecture given at the Royal Society of Medicine in 1968, W. Penfield produced an exhaustive functional map of the human cortex based on electrical stimulation while patients are conscious (Penfield, 1968). He distinguished motor, sensory and speech areas, where stimulation produces responses that can be seen as distortions or caricatures of the normal specialized function of each stimulated area, from lateral temporal lobe areas, the stimulation of which produces ‘experiential responses’ combining complex auditory or visual hallucinations, sometimes reported by the subject as a recollection of a past personal experience in an experiential flash-back and/or in an interpretive signalling context (Penfield and Jasper, 1954; Penfield and Perot, 1963). It is noteworthy that somatic pain was absent both from the list of elementary responses to stimulation of the somatosensory cortex, including the primary (SI) and secondary (SII) somatosensory areas and the insula (Penfield and Faulk, 1955), and from that of the ‘experiential responses’ reported by the Montreal School. Penfield and Jasper (1954) noted that some pricking or tingling sensations evoked by stimulation of the somatosensory areas were exceptionally reported as ‘unpleasant’ but considered that ‘the degree of pain was so slight as to cause one to wonder if the use of the term is not a misnomer’.

More recently functional imaging studies have identified several cortical areas activated by painful stimuli. These brain regions, which are often referred to as the ‘pain matrix’ in the literature, include the insula, the secondary somatosensory area (SII) located in the suprasylvian parietal operculum, the anterior and mid-cingulate cortex (MCC), the

primary somatosensory area (SI), the anterior frontal and posterior parietal cortices, and the supplementary motor area (SMA) (Peyron *et al.*, 2000; Apkarian *et al.*, 2005). They are generally considered as forming a network that integrates several pain-associated functions such as pain intensity coding, pain localization, emotional and vegetative reaction, and motor withdrawal from a painful stimulus.

The notion that pain cannot be produced by focal stimulation of a localizable area of the human cortex, which has prevailed for years since the seminal studies of the Montreal School, and the complexity of the cortical network activated by painful stimuli brought into question the very existence of a ‘primary pain area’ receiving specific pain inputs from the periphery that could play the same role as other primary sensory areas for visual, auditory or non-painful somatic sensations. Because recent stimulation and evoked potential studies, which will be discussed later in this article, have suggested that the deep parietal operculum and posterior insular cortex might be involved in the primary processing of pain inputs, we undertook the task of revisiting the observations of W. Penfield by reviewing the responses we have obtained over the past 12 years in the context of epilepsy surgery using intra-cortical electrical stimulations covering the entire human cortical mantle.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Subjective and videotaped behavioural responses to 4160 cortical stimulations from 164 consecutive epileptic patients were carefully analyzed. Patients who reported pain sensations during their spontaneous epileptic seizures, patients with defined lesions of the pain system on brain MRI (spinothalamic tract, thalamus and/or cortical pain matrix), and patients receiving opioid therapy had been previously excluded from this group.

All patients (81 females, 83 males; age range 21–59 years) included in this study had undergone intracortical depth recordings using the stereo-electroencephalographic procedure (SEEG) for presurgical evaluation of their drug refractory epilepsy over the 12 years period between January 1997 and December 2008. During this period 1116 multi-contacts electrodes were implanted in our Epilepsy Department for mapping the epileptogenic and functionally eloquent cortical areas, 440 in the left hemisphere and 676 in the right. Analysis of the data was carried out between January 2009 and December 2010.

As the aim of depth electrode implantation was to locate the epileptogenic and functionally eloquent areas in various types of partial epilepsies, the set of stimulation sites as a whole was distributed all over the cortical mantle (Figure 1A-B, Table 1).

Insert Table 1 near here

All patients were fully informed of the aims of the SEEG recording and stimulations procedures and gave their written informed consent in agreement with the declaration of Helsinki.

Stereotactic electrode implantation

The stereotactic implantation procedure was adapted from that first described by Talairach and Bancaud (1973) and is detailed in Ostrowsky *et al.*, (2002).

A cerebral angiogram was first performed in stereotactic conditions using an X-ray source 4.85m away from the patient's head, to eliminate the linear enlargement due to X-ray divergence. In order to reach the eloquent cortical target, the stereotactic coordinates (Talairach and Tournoux, 1988) of each electrode were calculated preoperatively on the individual cerebral MRI previously enlarged at scale 1. Cerebral MR and angiographic images were superimposed to visualise vessel positions in order to minimise the risk of vascular injury during implantation. Electrodes were implanted perpendicular to the mid-sagittal plane and were left *in situ* 7 to 15 days. The electrodes had a diameter of 0.8 mm and 5 to 15 recording contacts, depending on their length. Contacts were 2 mm long and separated from one another by 1.5 mm. In order to check for the final position of each electrode with respect to the targeted anatomical structures, a post-implantation frontal X-ray was performed and superimposed on MR images.

Stimulation paradigm

During the stimulation session, patients were sitting in bed and were asked to relax. Electrical stimulations were produced by a current-regulated neurostimulator designed for a safe diagnostic stimulation of the human brain (Babb *et al.*, 1980), according to the routine procedure used in our department to map functionally eloquent and epileptogenic areas (Isnard *et al.*, 2004). Square pulses of current were applied between two adjacent contacts (bipolar stimulation). Only pairs of contacts located in the gray matter were used for stimulation.

Stimulations characteristics were as follows: frequency of 50 Hz, pulse duration of 0.5 ms,

train duration of 5 s, intensity between 0.2 and 4 mA. These parameters were used to avoid any tissue injury [charge density per square pulse $< 55 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ (Gordon *et al.*, 1990)]. This stimulation paradigm, along with the bipolar mode of stimulation using adjacent contacts, ensured a good spatial specificity with respect to the desired structures to be stimulated (Nathan *et al.*, 1993). Stimulus intensity was raised from 0.2 mA by steps of 0.4 mA up to obtain a clinical response. We defined the efficient stimulation threshold as the minimal intensity necessary to elicit a clinical response. No stimulation was delivered at supra-threshold values.

During the 5s stimulations trains, contacts of the stimulated electrode were disconnected from amplifiers but the EEG activity could be monitored on all other recorded sites. Stimulation contacts were reconnected within 1 second after the end of the stimulations train. The test-retest reliability when stimulating the same electrode at different times in the same patient, with respect to the consistency of subjective reports, was very good for non-painful evoked sensations, except for stimulations evoking a diffusing post-discharge that were excluded from analysis. However, painful stimulations were not replicated for ethical reasons.

Collection and processing of data

Analysis of clinical responses was performed using the video-taped recordings of stimulation sessions. Concerning somatosensory responses, spontaneous reports by the patients and their answers to a standardized questionnaire were used to classify the evoked sensation into pain, temperature sensation, non-painful paresthesiae or other types of response. For each of these categories, a list of words was proposed to the patient in order to characterize the sensation. Behavioural manifestations evoked by the stimulation were also carefully studied on videotaped recordings, in particular to assess motor, visceral and pain responses.

The territories of evoked somatosensory pain responses were drawn on a body sketch and quantified as a percentage of body surface (Mazzola *et al.*, 2009), using the standardized Lund and Browder scale (Miller *et al.*, 1991). To compare the size of cutaneous projections of pain responses after SII and Insula stimulations, we used a non-parametric test (Mann-Whitney test).

Since 2003, the study has been prospective and when painful sensations were evoked, patients were additionally asked to evaluate pain intensity by a visual analogue scale from 0 to 10.

The stimulation sites were determined through Talairach x, y and z coordinates along lateral-medial, rostro-caudal and superior-inferior axes respectively (Talairach and Tournoux, 1988). We checked on individual brain MRI that contacts were located in the targeted structure, for each patient. The AC–PC distance was normalized for each patient, and for illustrations the stereotactic positions of contacts were projected onto a standardized T1 weighted MRI used as a template in the Statistical Parametric Mapping (SPM2) software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, London, UK). Each contact was represented as a cube (1mm³). Cubes were mapped onto the MRI volume using a home made software (Display slices) developed in Matlab. Then sagittal and coronal reconstructions were computed.

To make visual representation easier, all insular contacts were projected onto a single plane (x = 40 mm from the midline sagittal plane), passing through the whole rostro-caudal extent of insular cortex in Figure 1D. This explains why some of the contacts may not strictly match with the chosen anatomical slice of insula in this Figure. Likewise, painful contacts located in the SII area were projected onto three coronal planes (y = -16; -17; -18) for illustration (Figure 1D).

As described in a previous work the suprasylvian (SI), parietal opercular (SII) and

insular cortex can be differentiated using trans-opercular electrodes for stimulating the cortex (see Mazzola et al., 2006). The type of clinical responses, the size and lateralization of skin projection fields of evoked sensations, clearly differentiate these three cortical areas showing distinct somatosensory maps in the three of them, and separate pain representations in SII and insular cortex. The depth (x) coordinates showed no overlap between these three target areas. Moreover the stereotactic coordinates of the SI, SII and insular stimulation sites were included in the separate clusters of sites where somatosensory responses are evoked by electric stimulation of the median nerve, with latencies of 20-22 ms in SI, 60-90 ms in SII and, 110-165 ms in the insula (Frot and Mauguière, 1999 ; Frot *et al.*, 2001 ; Frot and Mauguière, 2003). Based on numerous source modeling studies of evoked potentials and magnetic fields (see Hari *et al.*, 1993 and Mauguière *et al.*, 1997 for a review) somatosensory responses peaking at about 20 ms and 70 ms are commonly accepted to originate from SI and SII areas, respectively. Similarly the distinction between SII and insular stimulation sites was based on latency differences that we observed between the two areas for responses evoked by CO2 Laser skin stimulation (Frot and Mauguière, 2003) and in 17 of the 52 patients in whom stimulation evoked a pain sensation in SII or in the insula we checked that contacts where we produced pain by electrical stimulations were the same as those where we recorded Laser pain EPs. Lastly we also checked the position of contacts on individual MRI (see paragraph ‘Collection and processing of data’) with the limitation that the anatomical border between the granular cortex of the inner part of the parietal operculum and the posterior granular insular cortex cannot be precisely delineated on visual analysis of MRI slices.

RESULTS

The most salient and original observations stemming from our systematic review of the clinical effects of cortical stimulation on pain sensations are the following:

- A pain response occurs very rarely after intra-cortical stimulation. A painful somatic sensation was evoked by cortical stimulation in only 60 of the 4160 stimulated sites (1.4%) without hemispheric dominance (51% in the right and 49% in the left hemisphere)
- Sites where stimulation produced pain were exclusively concentrated in the medial part of the SII area or in the posterior and upper part of the insular cortex, which are anatomically contiguous, (Figure 1C-D). The percentage of pain responses was low in both SII and insular cortex: 12.8% (11/86) for SII stimulation, and 10.4% (49/472) for insular stimulation. All patients who reported a painful sensation also had spontaneous behavioural manifestations of pain including facial expression of pain, verbal complaints including shouts and cries, movements to avoid the stimulus or vegetative changes such as facial pallor or rubefaction (see a representative video in the supplementary material, S1). Non painful paresthesiae represented 35% of responses to insular stimulation (n=151) and were described as “tingling”, “feeling of pulsation”, “feeling of vibration”, “feeling of numbness” or unpleasant non-painful paresthesiae such as pins and needles or slight electric current. Numbness represented 6.6% of non-painful somatic responses (n=10).
- On pooled data, the pain-threshold stimulation intensity decreased along the rostro-caudal axis of the insula (Figure 2A), with a significant correlation between pain threshold intensities and the rostro-caudal (y) coordinates of the stimulation sites ($p = 0.01$; $R = 0.46$). As illustrated in Figure 2B, all contacts where pain responses were obtained at very low current intensities (0.2-0.9 mA) were concentrated in the upper and caudal quadrant of the insular

cortex. Individual analysis of responses in the 25 patients with more than one electrode (2 – 4) implanted in the insular cortex also showed that pain was most often (23/25) evoked by stimulating the most superior and posterior sites (see Figure 3). Due to the low number of pain responses obtained in SII (n = 11) we were unable to show a similar rostro-caudal gradient of pain threshold in the parietal operculum.

- As shown in Table 1 and illustrated in Figure 1, no somatic pain sensation was ever collected after any of the 3602 stimulations performed outside of SII and the insular cortex. We did not include as pain responses 14 sensations of headache (0.3%) ipsilateral to stimulation in sites located close to the surface of temporal pole or temporo-basal cortex, considering that headache was likely to result from meningeal current leak in these cases, and five abdominal auras (0.1%) reported as ‘unpleasant’ after stimulation of amygdala, anterior hippocampus, or entorhinal cortex.

- None of the somatosensory responses to stimulation of the cortical areas involved in painful sensations in functional imaging studies, other than SII and insular cortex, were painful. 75% of SI stimulations evoked non-painful paresthesiae in restricted body areas that were exclusively contralateral to stimulations in the limbs and mostly bilateral (69%) in the face or trunk. 108 stimulations were performed in the anterior cingulate cortex. No clinical sensation was evoked in 97.2% (n=105). Two of the three remaining stimulations evoked paresthesiae and one an indefinable cephalic feeling. Of 184 stimulations of the lateral pre-motor frontal cortex, four produced an epigastric sensation. Lastly no somatic sensation was obtained after any of the 64 stimulations delivered to the supplementary motor area.

This retrospective review of our database also confirmed, in a much larger set of data and now covering the entire brain, our previous observations regarding the features of pain sensations produced by stimulation of the SII-insular cortex (Ostrowsky *et al.*, 2002; Mazzola *et al.*, 2006; 2009):

- Pain was elicited at similar low current intensities of 0.9 ± 0.3 mA in SII and 1.4 ± 0.9 mA in the insula (no significant difference)
- In both areas the descriptive terms used by the patients for qualifying their pain were similar: burning, painful sensation of electricity, or electric shock; stinging, painful pins and needles, crushing or cramp sensation without visible movement.
- No significant difference was observed between SII and insula in terms of pain intensity. VAS mean scores were 7/10 in SII (range 5–9/10) and 6.4/10 in the insula (range 4–9/10).
- In both areas pain was most often contralateral to stimulation but could also be bilateral or ipsilateral to stimulus when the painful sensation concerned parts of the body close to midline, such as face or trunk.
- In spite of large pain projection areas on the body surface, a somatotopic organization of painful responses was found in the caudal insula, the face area being rostral to the upper limb area, and the latter being located above the lower limb representation.

DISCUSSION

This review of our experience of cortical stimulation provides some clues for understanding why Penfield and his collaborators failed to elicit pain responses by stimulating the human cortex. The first is that their surgical access to the areas where we obtained pain responses, which are deeply located in the cortical fissures and buried under the dense wall of sylvian vessels, was limited both in time and space. The limitation in time pertains to the fact

that Penfield et al. could stimulate the cortical surface only for a few minutes during the surgical procedure. This short access minimized their chances to obtain pain responses that we observed so rarely, despite stimulating patients chronically implanted with depth electrodes on the ward, which allowed repeated testing over several days if required. The main limitation, however, was spatial in that they had access to the insula and neighbouring parietal opercular cortex only after surgical removal of the temporal operculum or, more exceptionally, after removal of the outer part of the fronto-parietal operculum. Thus the map of insular somatosensory responses drawn using cortical stimulations through surface electrodes by Penfield and Faulk (1955), which did not include a pain representation, shows that most of the stimulation sites were located in the lower half of the insula (Figure 4) thus leaving unexplored the upper and caudal part of the insula where we obtained most of our pain responses using intra-cortical electrodes implanted stereotactically for stimulation. This part of the insula was also that where we found the lowest pain thresholds, compared to those measured in more rostral and inferior insular sites (Figure 2A and B).

A second and intriguing reason for the failure of Penfield's team to produce pain by stimulating the cortex is the low frequency of pain responses obtained following stimulation of the operculo-insular cortex, which remains largely unexplained but clearly differentiates this cortical region from primary sensory cortical areas which readily produce corresponding sensations when stimulated, as observed in this study after stimulation of the SI area. The stimulations we have used were set at threshold intensities and did not aim at producing pain responses; thus our stimulation parameters were not necessarily optimal for activation of clusters of insular cortical projection neurons. Therefore the rate of painful responses (10.8%) that we observed in the insular cortex, although consistent with other recently published stimulation data (9.6% in Afif *et al.*, 2010), might be underestimated compared to that theoretically obtainable. Furthermore our study reveals that the pain threshold is not

homogeneous in the insular cortex and is lower in the posterior insula, so that pain responses might have been more frequent if higher stimulus intensities had been used when exploring the whole extent of the granular insular cortex. Moreover, for obvious ethical reasons, we never increased the stimulus current intensity over response threshold in sites where non-painful somatic sensations had been obtained. One of the reasons for the variation of pain threshold along the rostrocaudal axis of the insula might be the cyto-architectonic heterogeneity of the operculo-insular cortex. The SII region is known to include at least four distinct cortical areas identified by somatotopic mapping and connectivity in monkeys (Robinson *et al.*, 1980; Krubitzer *et al.*, 1995) and by cytoarchitectonic and fMRI studies in humans (Disbrow *et al.*, 2000; Eickhoff *et al.*, 2006 a,b). Similarly, recent data (Kurth *et al.*, 2010) showed three distinct areas in the posterior insula. These sub-regions are probably differently involved in the processing of pain, explaining why not all stimulations in SII and posterior insula are able to evoke a pain sensation. The existence of some somatotopic organization of pain responses to stimulation of the posterior insular cortex (Mazzola *et al.*, 2009) in spite of large and overlapping pain projection fields on the skin surface was confirmed in this study, in agreement with pain laser evoked potentials (Vogel *et al.* 2003, Baumgärtner *et al.* 2006) and functional imaging studies (Brooks *et al.*, 2005; Henderson *et al.*, 2010; 2007; Bjornsdotter *et al.*, 2009). These converging data, in spite of some non confirmative fMRI studies (Bingel *et al.* 2004, Ferretti *et al.* 2004) favour the view that the insular cortex might contain a single somatotopic representation of pain in spite of its cyto-architectonic heterogeneity. Since the somatotopic representation was obtained in our study by pooling, at the group level, pain responses in patients who each had a very limited number of insular contacts, increasing the spatial sampling of insular stimulation sites in the same individual could theoretically solve this apparent contradiction between multiple cyto-architectonic areas and a single somatotopic pain map. The use of oblique implantation tracts

parallel to the surface of the insular cortex, as recently proposed (Afif *et al.*, 2010; Stephani *et al.*, 2010), might help to clarify this issue without increasing the number of implanted electrodes above that strictly needed for pre-surgical exploration. However, the parietal operculum is not explored with this type of electrode trajectory.

Interestingly we also obtained thermal sensations after stimulation of the posterior part of the insula [warmth (n=52) and cold (n=15)] and deep parietal opercular cortex [warmth (n=6) and cold (n=3)], where pain responses could be elicited, this suggesting that this cortical region may be the site of a primary representation of ‘protopathic’ feelings sub-serving interoception (Craig 2002). The finding that the medial part of the parietal opercular cortex and the posterior insula are the only areas where electrical stimulation is able evoke either pain or thermal sensations is consistent with; (1) the existence of a specific spino-thalamic relay nucleus for pain and temperature (Craig, 2004; Blomqvist *et al.*, 2000) that projects to the posterior insula in monkeys and humans (Craig, 1995); (2) the clinical observation that lesions in the posterior insula and the inner parietal operculum can be associated with an increase of cold, warm and pain detection thresholds but also with spontaneous pain and allodynia (Schmahmann and Liefer, 1992; Greenspan *et al.*, 1999; Birklein *et al.*, 2005; Garcia-Larrea *et al.*, 2010); (3) the data from a PET study showing a linear increase of posterior and dorsal insular activation with increasing cold levels of stimulation (Craig *et al.*, 2000) and those of Hua *et al.* (2005) showing that, as pain responses, the representation of cold sensations, as assessed by fMRI, is somatotopically organized (see above),

Another explanation for the rarity of pain responses to cortical stimulation might be that focal cortical stimulation of the operculo-insular region is *per se* insufficient to consistently reproduce the global ‘experience’ of pain but can only initiate the aversive

sensation qualified as ‘pain’ in some privileged circumstances. We have recently reported the case of a patient with a cortical dysplasia of the posterior insula who experienced spontaneous painful epileptic seizures, and in whom ictal fast low voltage activity and repetitive spiking in the lesion area produced a pain sensation that could be reproduced by focal stimulation (Isnard *et al.*, 2011). Interestingly, in this patient and during painful seizures, the high frequency (≥ 40 Hz) energy of the signal recorded by intracortical electrodes increased in parietal operculum and mid-cingulate gyrus, and spikes in the posterior insula preceded by 80 ms those recorded in these two regions. This observation suggests that the ‘experience’ of pain can be triggered in the posterior insular cortex but also depends on the subsequent activation of the network of cortical areas most consistently reported as activated by external painful stimuli. The fact that clinical responses to cortical stimulation reflect activation of distributed cortical areas distant from, but interconnected with, the stimulation site was first proposed by W. Penfield to explain what he called ‘experiential responses’ (Penfield 1968). However the reason why stimulation of the posterior-insular cortex may, or may not, reproduce such a pain experience remains unknown.

Our finding that pain could not be elicited by cortical stimulation anywhere else than in the operculo-insular cortex corroborates the opinion of W. Penfield and colleagues who, for the reasons discussed above, missed the operculo-insular pain responses and concluded that stimulating the human cortex in awake patients is not painful. This statement holds in particular for all cortical regions of the ‘pain matrix’, including SI, SMA, anterior frontal and posterior parietal cortices. A paradigmatic case is that of the mid-cingulate cortex (MCC, Vogt, 2005), which is consistently activated by pain in functional imaging studies (see Peyron *et al.*, 2000 for a review) and is included in all source-imaging models of pain-evoked electrical potentials or magnetic fields (see Garcia-Larrea *et al.*, 2003 for a review). The MCC and the operculo-insular region have in common to receive pain inputs from the periphery.

Both regions receive fibres from thalamic nuclei relaying spino-thalamic inputs in monkeys, namely the central lateral and centro-median parafascicular complex for MCC (Baleydier and Mauguière 1980; Hatanaka *et al.*, 2003; Vogt *et al.*, 2005); the ventral posterior complex for parietal operculum and insula (Friedman and Murray 1986; Burton and Jones 1976; Mufson and Mesulam 1984; see also Weiss *et al.*, (2005) for projections to insula in humans); and the posterior part of the ventromedial nucleus of the thalamus (VMpo) for dorsal posterior insula (Craig, 1995; Craig *et al.*, 1994; Craig, 2003). Moreover, pain evoked responses were recorded after skin laser stimulation using intracortical recordings of the human brain with latencies of the first negative peak that are similar in parietal operculum and MCC (120-140 ms) and 40 ms longer (180 ± 16 ms) in the insula (Frot and Mauguière, 2003; Frot *et al.*, 2008). In spite of these similarities and contrary to what we observed in the operculo-insular cortex, there is no report in the literature of any pain response to stimulation of the cingulate gyrus including the MCC, although this area has been explored and stimulated for years in the context of epilepsy surgery.

Hutchinson *et al.* (1999), who recorded and stimulated the MCC in awake humans using microelectrodes, were also surprised to observe that electrical stimulation even with high currents failed to elicit painful or unpleasant sensations at sites in the MCC where they had recorded pain sensitive neurons. In fact our data show that this dissociation between activation by pain and absence of pain response to direct stimulation is not an exception but is the rule in all cortical areas involved in building the ‘experience of pain’, except for the posterior insular cortex and the deep part of the parietal operculum. Whether W. Penfield and his colleagues, had they had easier access to this cryptic region of the brain which will remain as a missing piece in their functional map of the human cortex, would have considered it as a ‘primary cortical pain area’ or would have classified the evoked pain as an ‘experiential’ response is a conjectural issue that remains debated among pain physiologists and clinicians.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank all medical and paramedical members of the Epilepsy surgery department of the Lyon University Neurological Hospital (France), in particular Prof. Marc Guénot who carried out all stereotactic implantations of intra-cerebral electrodes, Dr. Catherine Fischer and Prof. Philippe Ryvlin who gave us access to the video-SEEG recordings of their patients. Thanks are also due to Dr Isabelle Faillenot and FB Pomares for their help on figures working-out, and Dr. Luis Garcia-Larrea and Prof. Alexander Hammers for review and discussion of the manuscript.

The study did not receive any private or institutional financial support. The authors declare no conflict of interest for the present study.

References:

Afif A, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Anatomofunctional organization of the insular cortex using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia* 2010; 51: 2305-2315.

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, and Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9: 463-484.

Babb TL, Mariani E, Seidner KA, Mutafyan G, Halgren E, Wilson CL, Crandall PH. A circuit for safe diagnostic electrical stimulation of the human brain. *Neurol Res* 1980 ; 2: 181-97.

Baleydier C and Mauguière F. The duality of cingulate gyrus in monkey. *Neuroanatomical study and functional hypothesis. Brain* 1980; 103: 525-554.

Baumgärtner U, Tiede W, Treede RD, Craig AD. Laser-evoked potentials are graded and somatotopically organized anteroposteriorly in the operculoinsular cortex of anesthetized monkeys. *J Neurophysiol* 2006; 96: 2802-2808.

Bingel U, Lorenz J, Glauche V, Knab R, Glascher J, Weiller C. Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *NeuroImage* 2004; 23: 224-232.

Birklein F, Rolke R, Müller-Forell W. Isolated insular infarction eliminates contralateral cold, cold pain, and pinprick perception. *Neurology* 2005 ; Nov 8;65(9): 1381.

Blomqvist A, Zhang ET, Craig AD. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain* 2000; 123: 601-619.

Björnsdotter M, Löken L, Olausson H, Vallbo A, Wessberg J. Somatotopic organization of gentle touch processing in the posterior insular cortex. *J Neurosci.* 2009 ; Jul 22;29(29): 9314-20.

Brooks JCW, Zambreanu L, Godinez A, Craig AD, Tracey I. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage* 2005; 27: 201-209.

Burton H, and Jones EG. The posterior thalamic region and its cortical projection in new world and old world monkeys. *J. Comp. Neurol.* 1976 ; 168: 249-302.

Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 1994; 372: 770-773.

Craig AD. Supraspinal projections of lamina I neurons. In *Forebrain areas involved in pain processing*, JM Guilbaud, G Ollat, ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 1995. p. 13–26.

Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 2000 ; 3(2): 184-90.

Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002 ; 3(8): 655-66.

Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 1-30.

Craig AD. Distribution of trigeminothalamic and spinothalamic lamina I terminations in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 2004; 477: 119-148.

Disbrow E, Roberts T, Krubitzer L. Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV. *J Comp Neurol* 2000 ; 418:1-21.

Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex* 2006a; 16:254-267.

Eickhoff SB, Amunts K, Mohlberg H and Karl Zilles. The Human parietal operculum II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cerebral Cortex* 2006b; 16: 268-279.

Ferretti A, Del Gratta C, Babiloni C, Caulo M, Arienzo D, Tartaro A, Rossini PM, Romani GL. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimulation of median and tibial nerve: an fMRI study. *Neuroimage* 2004; 23: 1217-1225.

Friedman DP, Murray EA. Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the Macaque. *J. Comp Neurol.* 1986; 252: 348-373.

Frot M, and Mauguière F. Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the sylvian fissure SII area in humans. *Cereb Cortex* 1999; 9: 854-863.

Frot M, García-Larrea L, Guenot M and Mauguère F. Responses of the supra-sylvian SII cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intra-cerebral recordings. *Pain* 2001; 94: 65-73.

Frot M and Mauguère F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 2003; 126: 438-450.

Frot M, Mauguère F, Magnin M, Garcia-Larrea L. Parallel processing of nociceptive A δ inputs in SII and midcingulate cortex in humans. *J. Neurosci.* 2008; 28: 944-952.

Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin* 2003; 33(6): 279-92.

Garcia-Larrea L, Perchet C, Creac'h C, Convers P, Peyron R, Laurent B, Mauguère F, Magnin M. Operculo-insular pain (parasyylvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain* 2010 ; 133(9): 2528-39.

Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyylvian cortex. *Pain* 1999; 81: 273-282.

Gordon B, Lesser RP, Rance NE, Hart JJr, Webber R, Uematsu S, Fisher RS. Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75: 371-377.

Hari R, Karhu J, Hämäläinen M, Knuutila J, Salonen O, Sams M, Vilkmann V. Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Eur J Neurosci.* 1993 ; Jun 1;5(6): 724-34.

Hatanaka N, Tokonu H, Hamada I, Inase M, Ito Y, Imanishi M, Hasegawa M, Akasawa T, Nambu A, Takada M. Thalamocortical and intracortical connections of monkey cingulate motor areas. *J. Comp. Neur.* 2003; 462: 121-138.

Henderson LA, Gandevia SC, Macefield VG. Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex: a single-trial fMRI study. *Pain* 2007 ; 128(1-2): 20-30.

Henderson LA, Rubin TK, Macefield VG. Within-limb somatotopic representation of acute muscle pain in the human contralateral dorsal posterior insula. *Hum Brain Mapp.* 2010 ; Sep 15. doi: 10.1002/hbm.21131.

Hua LH, Strigo IA, Baxter L, Johnson SC, Craig AD. Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R319-R325.

Hutchinson WD, Davis KD, Lozano AM, Tasker RR, Dostrowsky JO. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nature Neurosci.* 1999; 2: 403-405.

Isnard J, Guénot M, Sindou M, Mauguière F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 2004; 45:1079-1090.

Isnard J, Magnin M, Jung J, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Does the insula tell our brain that we are in pain? *Pain* 2011; 152: 946-951.

Krubitzer L, Clarey J, Tweedale R, Elston G, Calford M (1995) A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *J Neurosci* 15:3821-39.

Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 2010; 214 519-534.

Mauguière F, Merlet I, Forss N, Vanni S, Jousmäki V, Adeleine P, Hari R. Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. Part I: Location and activation timing of SEF sources. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997; 104 : 281-289.

Mazzola L, Isnard J, Mauguière F. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex* 2006; 16: 960-968.

Mazzola L, Isnard J, Peyron R, Guenot M, Mauguiere F. Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex. *Pain* 2009; 146: 99-104.

Miller SF, Finley RK, Waltman M, Lincks J. Burn size estimate reliability: a study. *J Burn Care Rehabil* 1991; 12:546-59.

Mufson EG and Mesulam MM. Thalamic connections of the insula in the rhesus monkey and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus. *J Comp. Neurol.* 1984; 227: 109-120.

Nathan SS, Sinha SR, Gordon B, Lesser RP, Thakor NV. Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86: 183-192.

Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, and Mauguière F. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb. Cortex* 2002; 12: 376-385.

Penfield W. and Boldrey E. Somatic motor and sensory representations in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60: 389-443.

Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Brown L; 1954.

Penfield W, Faulk M. The insula, further observation on its function. *Brain* 1955; 78: 445-470.

Penfield W and Perot P. The brain's record of auditory and visual experience. A final summary and discussion. *Brain*. 1963; 86: 595-696.

Penfield W. Engrams in the human brain: Mechanisms of memory. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1968; 61: 831-840.

Peyron R, Laurent B, and Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 263-288.

Robinson CJ, Burton H. Somatic submodality distribution within the second somatosensory SII, 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of M. fascicularis. *J Comp Neurol* 1980; 192: 93-108.

Rasmussen T, Penfield W. Further studies of the sensory and motor cerebral cortex of man. *Fed Proc* 1947; 6: 452-460.

Schmahmann JD, Leifer D. Parietal pseudothalamic pain syndrome: clinical features and anatomic correlates. *Arch Neurol* 1992; 49: 1032-37.

Stephani C, Fernandez-Baca Vaca G, Maciunas R, Koubeissi M, Lüders H. Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Struct Funct* 2010 Dec 14 (Epub ahead of print)

Talairach J, and Bancaud J. Stereotactic approach to epilepsy: methodology of anatomic-functional stereotaxic investigations. *Prog Neurol Surg* 1973; 5:297–354.

Talairach J, Tournoux P. Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme ; 1988.

Vogel H, Port JD, Lenz FA, Solaiyappan M, Krauss G, Treede RD. Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasyllvian cortex in humans. *J Neurophysiol* 2003; 89: 3051–3060.

Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Rev Neurosci*. 2005; 6: 533-544.

Weiss N, Lawson C, Greenspan J, Ohara S, Lenz FA. Studies of the human ascending pain pathways. *Thalamus Relat. Syst.* 2005; 3: 71-86.

FIGURES AND LEGENDS

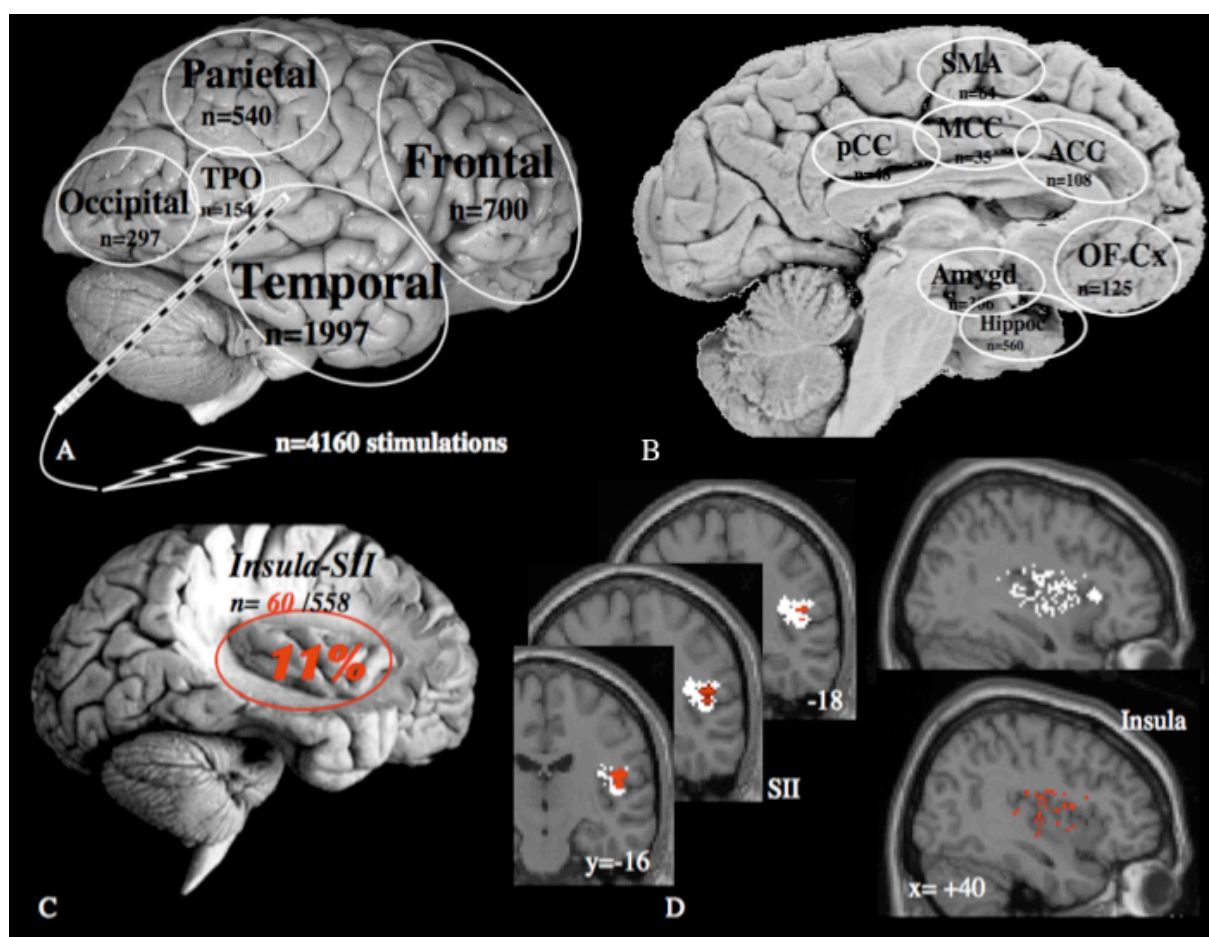


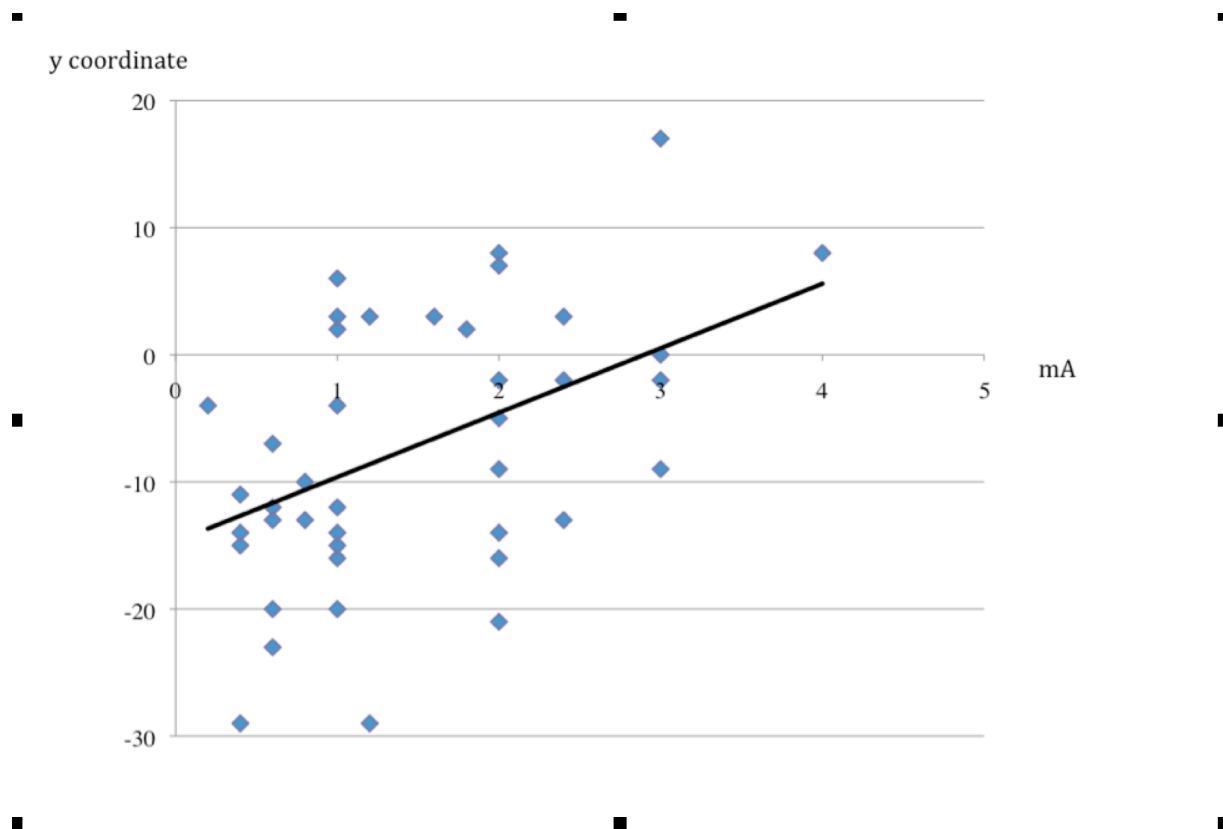
Figure 1: Cortical sampling of electrodes

A-C: Cortical sampling of electrodes (diameter: 0.8 mm, 5–15 recording contacts per electrode), implanted perpendicular to the mid-sagittal plane (A: convexity, B: medial wall). Contacts (2 mm long) were separated by 1.5 mm from one another. **C.** Pain sensations were exclusively obtained by stimulations in the SII and insular cortex ($n = 60/558$, incidence of pain = 10.8%). **D.** Normalized 3D-representation of contacts whose stimulation did (red) or did not (white) induce pain sensations. Coordinates: x: lateral/medial, y: anterior/posterior, z: top/bottom. n: number of stimulations.

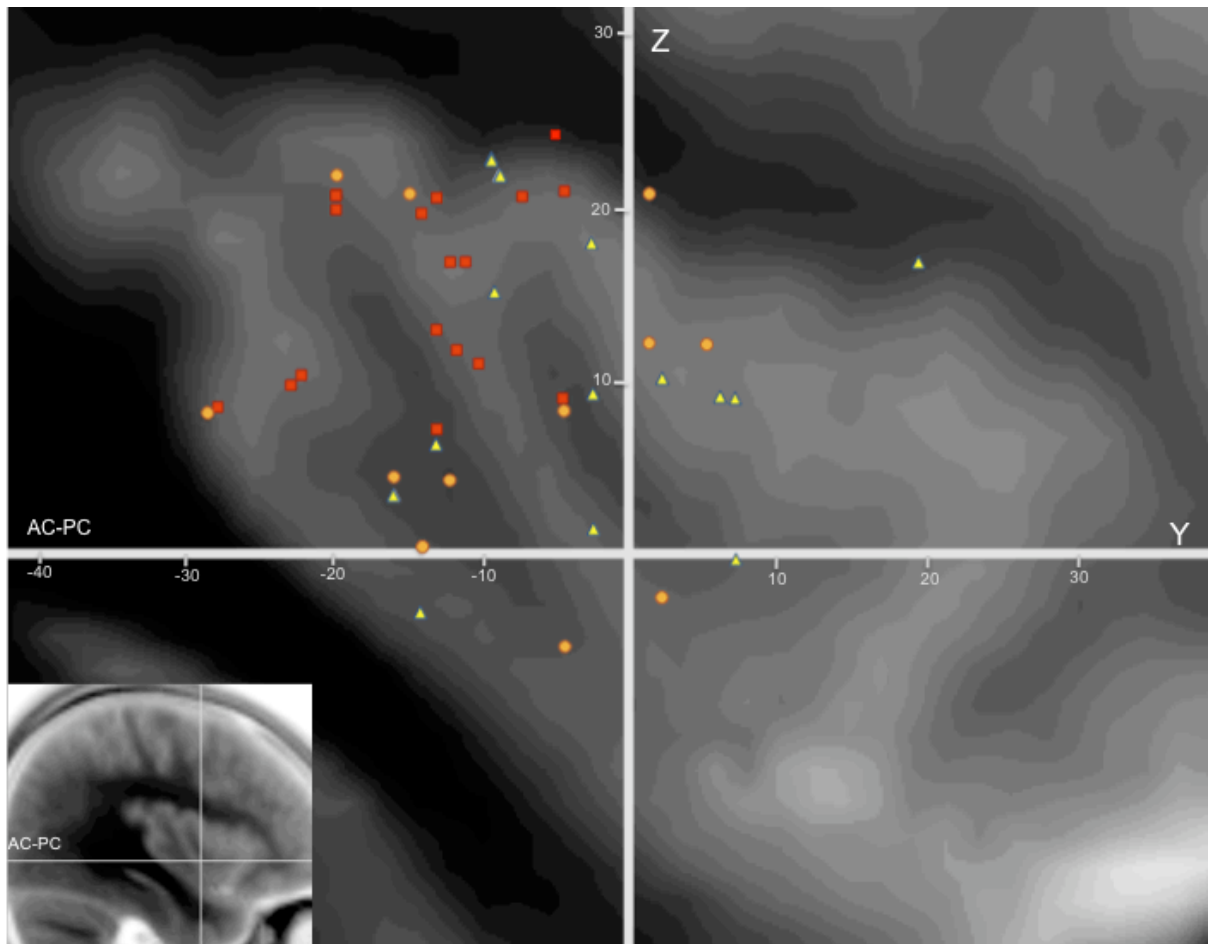
Abbreviations; SMA: Supplementary Motor Area; pCC: posterior Cingulate Cortex; MCC: Mid-Cingulate Cortex; OF: Orbito-Frontal cortex; Amygd: Amygdala; Hippoc:

Hippocampus; TPO: Temporo-Parieto-Occipital cortex.

Figure 2: Antero-posterior pain threshold gradient in insular cortex:



A: Correlation between pain threshold stimulus intensity (mA) and y coordinates of the stimulation sites in the insular cortex ($p = 0.01$; $R = 0.46$). The more caudal is the stimulation site in the insula, the lower is the pain threshold stimulus intensity.



B: Distribution of pain thresholds in the insula according to their Y and Z coordinates.

The Y axis is the projection of the Anterior Commissure (AC)-Posterior Commissure (PC) horizontal plane; the Z axis is the projection of the coronal plane passing through AC and perpendicular to the AC-PC horizontal plane in Talairach and Tournoux (1988) stereotactic system of coordinates. To make easier visual representation and to illustrate the interindividual variation of insular projection in the stereotactic system of coordinates, a sagittal insular mean image (MNI space), averaged from 24 subjects, acquired in our group was superimposed to the spatial distribution of stimulation sites stereotactic coordinates. The pain stimulation threshold was between 0.2 and 0.9 mA (red cubes), 1-1.9 mA (orange diamonds), and 2-3 mA (yellow triangles). The distribution of low pain threshold sites (red cubes) in the insula is to be compared with that of somatosensory response sites drawn by Penfield and Faulk (1955) reproduced in Figure 4.

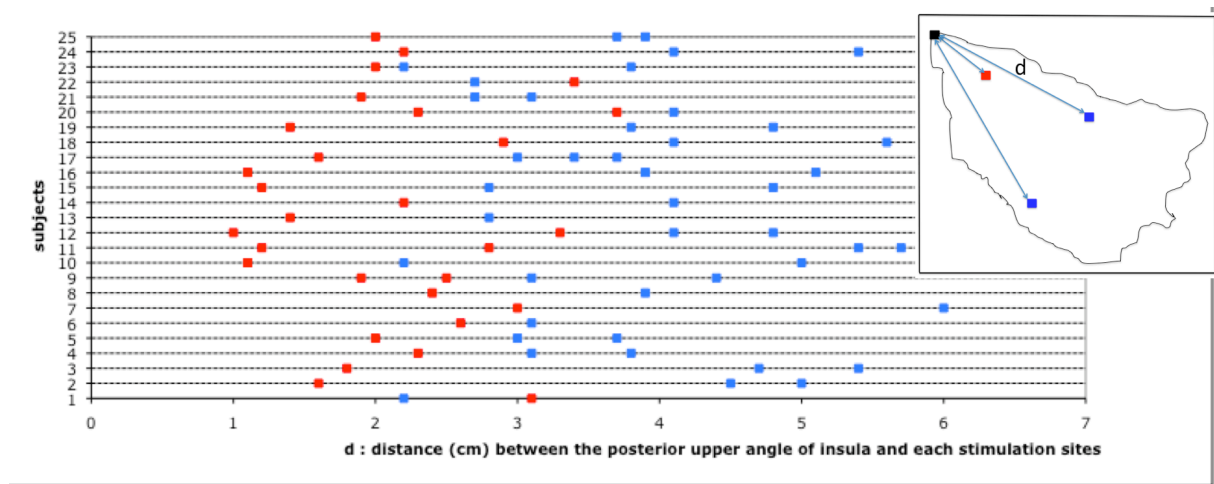


Figure 3: Location of painful stimulation sites in patients implanted with several insular electrodes:

This figure shows for the 25 patients in whom several electrodes were implanted in the insula the distance in cm between the posterior upper angle of the insula and each of the stimulation sites in the same individual subject. The more this distance is short, the more the stimulation site is located in the postero-superior part of insula.

sites where stimulation evoked pain; sites where stimulation evoked a non painful response.

With the exception of patients 1 and 22 (ordinates axis), the site where stimulation produced a pain sensation was the one most posteriorly located in the insula.

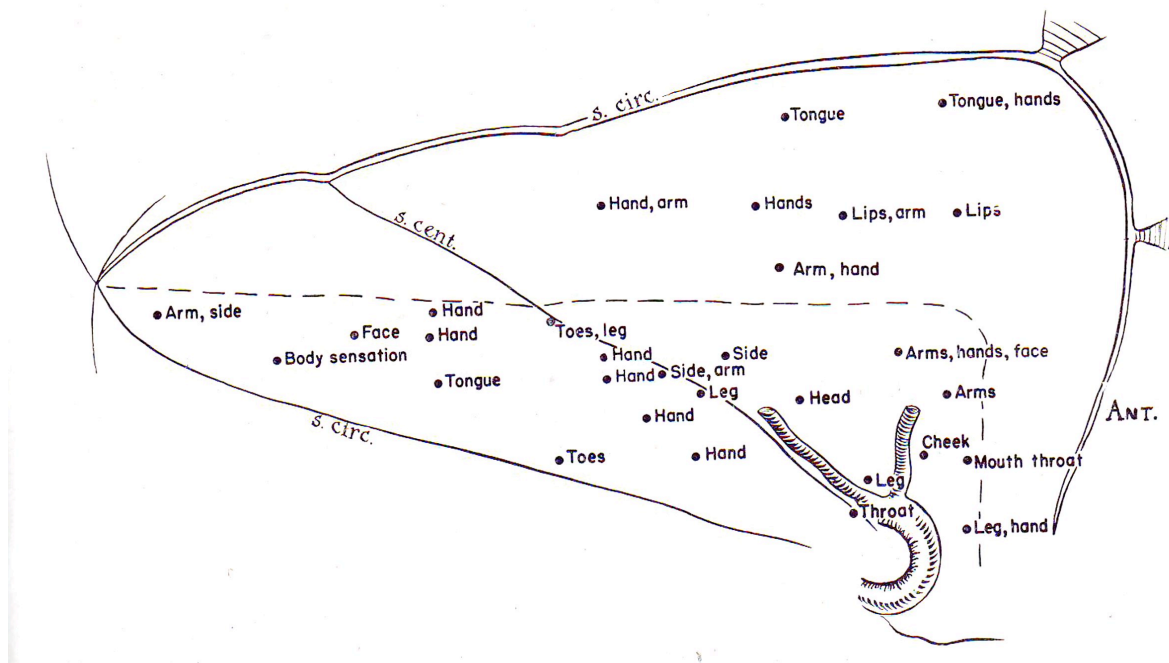


Figure 4: Map of somatosensory responses in the insula drawn by Penfield and Faulk (1955).

In their article entitled: “The insula: further observation on its function” published in Brain in 1955 Penfield and Faulk described the somatosensory responses to stimulation of the insular cortex as follows: “The sensations produced by stimulation of the insula were variously described by the patients as "tingling," "warmth," "numbness," "tightness," "vibration," "shock," and simply as "sensation." These sensations were usually contralateral, but were on occasion ipsilateral or bilateral. The quality of somatic sensation produced by stimulation of the insula does not differ very much from that elicited from Rolandic and supra-Sylvian sensory areas.”

According to the authors “The broken line separates the portion of the insula covered by the parietal and frontal opercula, above and in front, from the portion covered by temporal operculum below”.

Although the orientation of the insula in this drawing differs from that represented using stereotactic coordinates in Figure 2B it appears clearly that no somatosensory responses were obtained by Penfield and Faulk in the upper and posterior quadrant of the insular cortex, where we found the lowest pain response thresholds. The reason for this unexpected finding is that this region remained unexplored in most cases reported by Penfield and Faulk who themselves regretted that their analysis was "greatly handicapped by the fact that the superior portion of the insula has been so rarely exposed.

	electrodes	stimulated contacts
FRONTAL LOBE	n= 292	n=700
frontal pole	n=24	n=59
orbitofrontal region	n=40	n=125
anterior cingulate gyrus	n=49	n=108
medium cingulate gyrus	n=21	n=35
posterior cingulate gyrus	n=28	n=48
SMA	n=34	n=64
others	n=80	n=222
TEMPORAL LOBE	n=519	n=1997
amygdala	n=86	n=306
hippocampus	n=149	n=560
temporal pole	n=51	n=174
others	n=233	n=957
PARIETAL LOBE	n=170	n=540
SI	n=89	n=128
SII	(n=78)	n=86
		pain=11 (12.8%) right sided stimulation contacts (8/11; 73%)
		characteristics of evoked pain : contralateral (7/11; 64%) bilateral (4/11; 36%)
		Extent=7% (1-50%) of the skin surface* VAS=7/10 (range 5-9)
others	n=81	n=326
INSULA	(n=273)	n=472
		pain=49 (10.4%) right sided stimulation (25/49; 51%)
		contralateral (26/49; 53%) bilateral (14/49; 29%) ipilateral (6/49; 12%) undefined (3/49; 6%)
		Extent=13% (0.5-50%) of the skin surface* VAS=6.4/10 (range 4-9)
OCCIPITAL LOBE	n=73	n=297
TEMPORO-PARIETO-OCCIPITAL JUNCTION	n=62	n=154
TOTAL	n=1116	n=4160

Table 1: Distribution of implanted electrodes and stimulated contacts. Yellow colour

refers to the “pain matrix”. * : p=0.02.

B. Différences fonctionnelles lors de la stimulation électrique de SI, SII et l'Insula

1. Introduction

L'implication de SI, SII et de l'insula dans le traitement des informations somato-sensitives et/ou douloureuses est démontrée par de nombreuses études, sans que le rôle différentiel de ces trois aires somato-sensorielles ne soit très clairement établi. L'utilisation d'électrodes trans-operculaires, implantées de façon orthogonale à l'axe médian limite l'échantillonnage insulaire chez un même individu, mais permet d'explorer le long du trajet d'une seule électrode la partie inférieure de SI, SII et l'insula. Nous avons dans cette étude, comparé les réponses de ces trois aires corticales à la stimulation électrique afin de mettre en évidence leurs similitudes et différences fonctionnelles.

Les résultats principaux sont les suivants :

- Les réponses à la stimulation de SI et SII sont très majoritairement somato-sensitives (respectivement 93 et 83% des réponses) alors que la stimulation de l'insula évoque des réponses « multimodales », bien que les réponses somato-sensitives soient les plus représentées (64%) (voir p90, Tableau 1 p89).
- Aucune réponse douloureuse n'a pu être évoquée par la stimulation de SI. Respectivement 10,3% et 9,2% de réponses obtenues après stimulation de SII et de l'insula sont douloureuses. Le type de la douleur et son intensité sont très similaires et ne peuvent être distingués selon le siège operculaire ou insulaire de la stimulation (voir p90).
- La latéralisation des réponses évoquées permet de distinguer SI et le « complexe SII-Insula ». Pour le premier secteur, en dehors de rares sensations affectant la face de façon bilatérale, les symptômes évoqués intéressent toujours l'hémicorps controlatéral à l'hémisphère stimulé. Des réponses homolatérales ou bilatérales (en dehors de symptômes rapportés à la face) ne sont obtenues que pour des stimulations de SII ou de l'insula (voir p90 et 91 ; Tableau 3 p91).
- La taille des champs somatotopiques de projection des sensations évoquées par stimulation corticale est vaste et intègre des secteurs non nécessairement contigus dans l'insula, très restreinte dans SI et segmentée selon l'organisation non proportionnelle décrite par Penfield, et intermédiaire entre ces deux extrêmes dans SII

(voir p91 et Figure 3 p90). Ces grains différents des représentations somatotopiques suggèrent une capacité de discrimination spatiale plus importante dans SI que dans SII et dans SII que dans l'insula.

2. Article : (Cerebral Cortex, 2006)

« Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somato-sensory area in Humans. A comparison with SI and Insular responses ».

Laure Mazzola, Jean Isnard and François Mauguière.

Somatosensory and Pain Responses to Stimulation of the Second Somatosensory Area (SII) in Humans. A Comparison with SI and Insular Responses

L. Mazzola, J. Isnard and F. Mauguière

Department of Functional Neurology and Epileptology,
Federative Institute of Neurosciences, Hôpital Neurologique,
Lyon, France

Somatosensory and pain responses to direct intracerebral stimulations of the SII area were obtained in 14 patients referred for epilepsy surgery. Stimulations were delivered using transopercular electrodes exploring the parietal opercular cortex (SII area), the suprasylvian parietal cortex (SI area) and the insular cortex. SII responses were compared to those from adjacent SI and insular cortex. In the three areas we elicited mostly somatosensory responses, including paresthesiae, temperature and pain sensations. The rate of painful sensations (10%) was similar in SII and in the insula, while no painful sensation was evoked in SI. A few non-somatosensory responses were evoked by SII stimulation. Conversely various types of non-somatosensory responses (auditory, vegetative, vestibular, olfacto-gustatory, etc.) were evoked only by insular stimulation, confirming that SII, like SI, are mostly devoted to the processing of somatosensory inputs whereas the insular cortex is a polymodal area. We also found differences in size and lateralization of skin projection fields of evoked sensations between the three studied areas, showing a spatial resolution of the somatotopic map in SII intermediate between those found in SI and insula. This study shows the existence of three distinct somatosensory maps in the suprasylvian, opercular and insular regions, and separate pain representations in SII and insular cortex.

Keywords: insula, intracerebral stimulation, pain, second somatosensory area, somesthesia

Introduction

The involvement of suprasylvian opercular and insular cortex in the processing of painful and non-painful somatosensory inputs is supported by numerous data including: anatomical and microelectrodes studies in monkeys (Burton, 1986; Burton *et al.*, 1995; Krubitzer *et al.*, 1995), cortical stimulations (Penfield and Brodley, 1937; Penfield and Jasper, 1954; Penfield and Faulk, 1955; Penfield and Rasmussen, 1957), functional imaging (Casey *et al.*, 1994, 1996; Coghill *et al.*, 1994; Craig *et al.*, 1996; Baron *et al.*, 1999) and scalp recordings of electric and magnetic somatosensory evoked responses in humans (Allison *et al.*, 1989; Kakigi *et al.*, 1989; Valeriani *et al.*, 1996; Mauguière *et al.*, 1997). These studies suggest a replication of somatosensory and pain representations in parietal opercular cortex (SII area), the suprasylvian parietal cortex (SI area) and the insula. Although they combine excellent spatial and temporal resolution, intracerebral depth electrodes have rarely been used to explore the suprasylvian, opercular and insular cortex. Technologic improvements in the stereotactic implantation of depth electrodes using magnetic resonance imaging (MRI) imaging now permit prolonged electrophysiological recordings and direct deep stimulation of SII and insular cortex using transopercular electrodes. This is achieved in patients referred for epilepsy

surgery whose seizures are suspected to originate from the perisylvian and insular cortex (Isnard *et al.*, 2000, 2004). In these patients, the intracerebral recording of electrical potentials evoked by painful and non-painful skin stimulations in these regions has recently shown that SII and insular cortex respond to painful and non-painful stimulations with different latencies (Frot and Mauguière, 1999, 2003a,b; Frot *et al.*, 2001). Clinical responses to direct intracerebral stimulation confirmed that the insular cortex is involved in the processing of somatosensory and pain inputs (Ostrowsky *et al.*, 2000, 2002). However, clinical responses to the stimulation of the SII area in the parietal opercular cortex were not detailed in these previous studies. In this study SII stimulations were delivered through contacts of transopercular electrodes which explored, along a single track, SII, the suprasylvian part of SI and the insular cortex, so that it has been possible to compare responses of SII with those of the adjacent SI and insular cortex.

Materials and Methods

Patients

The 14 patients included in this study were stimulated in the SII area. They were selected from a group of 48 patients who underwent a stereo-electroencephalographic (SEEG) exploration of the perisylvian area at the Neurological Hospital of Lyon between March 1997 and May 2003 for presurgical evaluation of drug-resistant epilepsy. The choice of SEEG targets was based on video-EEG recordings of seizures, interictal fluorodeoxyglucose Positron emission tomography (PET), interictal and ictal single photon tomography and cerebral MRI data. The decision to implant insular and opercular cortices was justified by the presence of ictal symptoms suggesting an early ictal involvement of the suprasylvian or insular cortex, such as lips and face paresthesiae, gustatory hallucinations, laryngeal contraction, hypersalivation, facial motor symptoms or facial post-ictal paresis (Isnard *et al.*, 2000, 2004). There were five women and nine men, of whom 11 had electrodes implanted in the right hemisphere and three in the left hemisphere. All subjects understood the purpose of the study, the risks involved, and gave their written consent.

The stimulation sites were determined through x , y and z coordinates. The x -coordinate defined the medio-lateral axis, $x = 0$ being the coordinate of the sagittal interhemispheric plane; the y coordinate defined the rostro-caudal axis, $y = 0$ being the coordinate of the frontal plane passing through the vertical anterior commissure (VAC). The z coordinate defined the vertical axis, $z = 0$ being the coordinate of the horizontal plane passing through the anterior and posterior commissure (AC-PC plane). Stimulations were delivered: (i) in the suprasylvian parietal cortex ($48 < x < 63$ mm; $-20 < y < +12$ mm; $8 < z < 14$ mm); (ii) in the parietal operculum ($38 < x < 46$ mm; $-20 < y < +12$ mm; $8 < z < 14$ mm); and (iii) in the insular cortex ($27 < x < 36$ mm; $-22 < y < -3$ mm; $1 < z < 20$ mm). Furthermore we checked on individual brain MRI that contacts were located in either SI, SII or the insula for each patient. For illustrations (Figs 1, 2, 6 and 7) stereotactic positions of contacts were projected onto a standardized T1 weighted MRI used as a template on the SPM2 software (Statistical Parametric

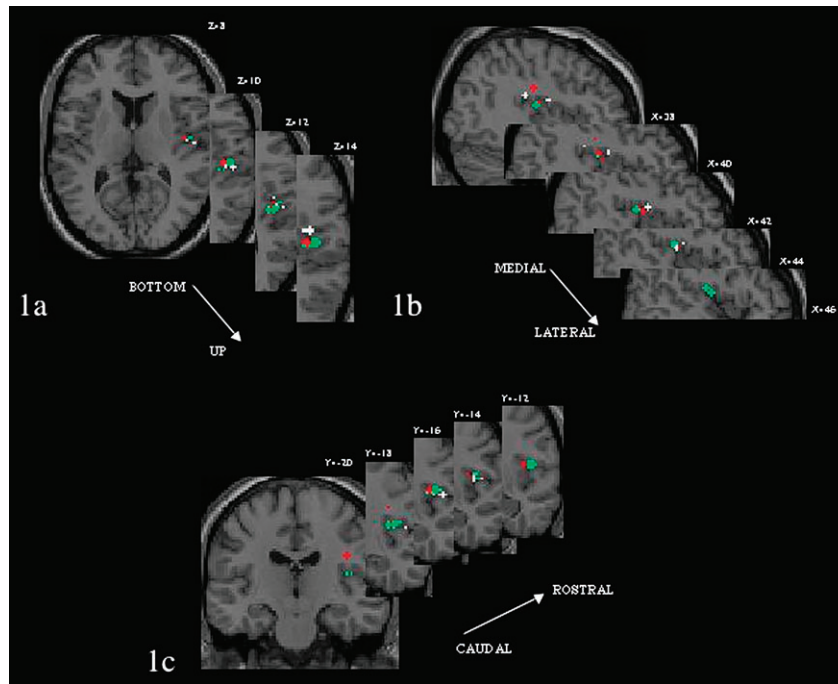


Figure 1. Functional mapping of the SII area obtained by pooling the 30 stimulations of SII in the 14 patients of this study. Stimulation sites were plotted using their x , y and z stereotactic coordinates on a standardized MRI. Each stimulation site is symbolized by a cross: red, painful sensations; green, temperature sensations; white, paresthesiae. Horizontal (a), sagittal (b) and coronal (c) reconstructed MRI slices are represented.

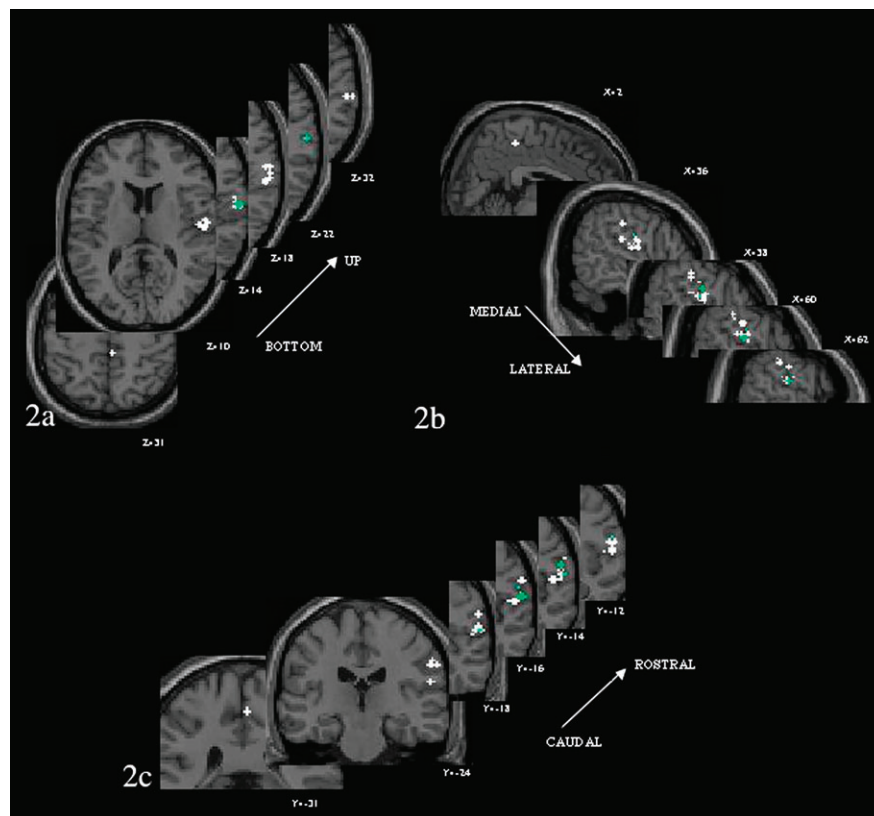


Figure 2. Functional mapping of the SI area obtained by pooling all 45 stimulations of SI. Stimulation sites were plotted using their x , y and z stereotactic coordinates on a standardized MRI. Each stimulation site is symbolized by a cross: green, temperature sensations; white, paresthesiae. Horizontal (a), sagittal (b) and coronal (c) reconstructed MRI slices are represented.

Mapping). Each contact was represented as a sphere (diameter 1 mm). Spheres were introduced into the MRI volume using a home made software (Multifusion) developed with Matlab. Then sagittal, coronal and transversal reconstructions were computed. This explains why, due to inter-individual anatomical differences, some of the contacts may not strictly match with the anatomical structures as represented on standardized brain MRI in illustrations.

The depth (*x*) coordinates showed no overlap between the three target areas. Moreover the stereotactic coordinates of these targets were the same as those of cortical areas where we have previously recorded intracerebral somatosensory evoked potentials (SEPs) to electric stimulation of median nerve at wrist, with respective latencies of ~20–22, 60–90 and 110–165 ms (Frot and Mauguière, 1999a, 2003; Frot *et al.*, 2001). Based on numerous source modelling studies of evoked potentials and magnetic fields (for reviews, see Hari *et al.*, 1993; Mauguière *et al.*, 1997), somatosensory cortical responses peaking at ~20 and 70 ms are commonly accepted to originate from SI and SII areas, respectively. Thus, in the absence of any systematic mapping study describing the borders between these areas in the human brain, we considered on the basis of our SEP data that the suprasylvian parietal and parietal opercular stimulation sites were located in SI and SII areas, respectively. Similarly the distinction between SII and insular stimulation sites was based on latency differences that we observed between the two areas for responses evoked by CO₂ laser skin stimulation (Frot and Mauguière 2003) since the exact anatomical border between the granular cortex of the inner part of parietal operculum and that of posterior insula cannot be traced on individual human brain MR images.

SII stimulations were performed in 14 patients: 11 patients were stimulated in SII, SI and the insular cortex, three in SII and insula. In this group of 14 patients, 30 stimulations were performed in SII, 22 in SI and 79 in the insular cortex.

SI and/or insular stimulation data in the 34 patients with no SII stimulation were used for a comparative group study of the three areas, including 23 SI stimulations and 141 insular stimulations. Since a single stimulation could evoke either no clinical response or several sensations (e.g. paresthesiae in the left hemibody and speech arrest), the total number of evoked sensations is different from the total number of stimulations. The total number of sensations evoked by stimulations in each of the three areas is given in Table 1 ('Total responses').

Electrodes Stereotactic Implantation

The stereotactic implantation procedure was derived from that first described by Talairach and Bancaud (1973) and is detailed in Ostrowsky *et al.* (2002). A cerebral angiogram was first performed in stereotactic conditions using an X-ray source 4.85 m away from the patient's head, to eliminate the linear enlargement due to X-ray divergence. In order to reach the eloquent cortical target, the stereotactic coordinates (Talairach and Tournoux, 1988) of each electrode were calculated pre-operatively on the individual cerebral MRI previously enlarged at scale 1. Cerebral MR and angiographic images were superimposed to avoid any risk of vascular injury during implantation. Electrodes were implanted perpendicular to the mid-sagittal plane and could be left in place chronically for up to 15 days. The electrodes had a diameter of 0.8 mm and 5–15 recording contacts, depending on their length. Contacts were 2 mm long and separated by 1.5 mm from one another. At the end of the surgery, a post-implantation frontal X-ray was performed and superimposed on MR images to check for the final position of each electrode

with respect to the targeted anatomical structures. Therefore, contacts could be localized along the tract of transopercular electrodes in the outer and inner aspects of the parietal operculum and in the insular cortex, respectively.

Stimulation Paradigm

During this session, patients were sitting in bed and were asked to relax. Electrical stimulations were produced by a current regulated neuro-stimulator designed for a safe diagnostic stimulation of the human brain (Babb *et al.*, 1980), according to the routine procedure used in our department to map functionally eloquent and epileptogenic areas (Ostrowsky *et al.*, 2000, 2002; Isnard *et al.*, 2004). Square pulses of current were applied between two adjacent contacts (bipolar stimulation). Stimulations characteristics were as follows: frequency of 50 Hz, pulse duration of 0.5 ms, train duration of 5 s, intensity 0.8–6 mA. These parameters were used to avoid any tissue injury [charge density per square pulse < 55 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ (Gordon *et al.*, 1990)]. This stimulation paradigm, along with the bipolar mode of stimulation using adjacent contacts, ensured a good spatial specificity with respect to the desired structures to be stimulated. The study of current densities in the cortex for bipolar stimulation with 10 mA stimulating current shows that the peak current density occurs in the region immediately beneath the bipolar electrodes (0.05 A/cm²) and declines rapidly to 0.02 A/cm² 0.5 cm away, and that the current density decreases in relation to the square of the distance into the cortex (Nathan *et al.*, 1993). Stimulus intensity was raised from 0.2 mA in steps of 0.4 mA until a clinical response was obtained. We defined efficient stimulation threshold as the minimal intensity necessary to elicit a clinical response. This threshold was 1.87 ± 1.05 mA, 1.6 ± 0.86 and 1.97 ± 1.04 in SI, SII and insula, respectively. No stimulation was delivered at suprathreshold values. These intensities are less than one-fifth of those used in the experiment by Nathan *et al.* (1993) so that there is virtually no current spread out of the stimulation current dipole as defined by the distance of 5.5 mm between the outer and inner limits of the superficial and deep stimulating contacts, respectively (see fig. 4A in Ostrowsky *et al.* 2002).

During the 5 s of stimulations trains, contacts of the transopercular electrode were disconnected from amplifiers but the EEG activity could be monitored on all other recording sites. Stimulation contacts were reconnected within 1 s after the end of the stimulations train. Electrical stimulations producing an after-discharge that spread out of the stimulation site were excluded from analysis.

Collection and Processing of Data

Analysis of clinical responses was performed using the video-taped recordings of stimulation sessions. To estimate and classify the somatosensory responses to electrical stimulation, we analyzed on videotapes spontaneous behavioral manifestations including: (i) facial expression (pain or fear); (ii) verbal complaint (cry, shout, etc.); and (iii) stimulus eviction movements, as well as vegetative changes such as facial pallor or rubefaction. We also collected spontaneous patients' reports and a standardized questionnaire was used to classify the somatosensory responses. Four keywords were proposed to the patient for describing the evoked sensation: (i) pain; (ii) temperature; (iii) non-painful skin sensation; or (iv) 'other type' of sensation. For each of these categories, a list of words was proposed to the patient to further characterize the sensation (pain could be: electric shock, burning, stinging, squeezing, cramp, crushing or pinching; temperature sensation could be warm or cold; non-painful sensation could be: tingling, slight touch, numbness or 'complex', this last category including various individual reports, such as liquid stream, displacement of a limb, that were observed exclusively following insular stimulation (see Isnard *et al.*, 2004). For each of these sensations we asked the patients to evaluate their pleasant or unpleasant nature on a visual analogic scale from 1 (neutral) to 10 (pain). We observed, during stimulation as well as retrospectively on videotapes of the stimulation session, that all responses described by the patient as painful were associated with a facial expression of pain.

The territories of evoked somatosensory responses were drawn on a body sketch and quantified as a percentage of body surface, using a standardized scale (Lund and Browder scale; Miller *et al.*, 1991).

Table 1
Characteristics and type of sensations evoked by SI, SII and insular stimulations

	SI (n)	SII (n)	Insula (n)
Total responses	31	29	207
Somatosensory responses (SSR)	29 (93.5%)	24 (83%)	132 (64%)
Cutaneous paresthesiae	25 (80.6%)	14 (48.3%)	85 (41.5%)
Temperature sensations			
warm	3 (9.7%)	3 (10.3%)	20 (9.7%)
cold	1 (3.2%)	4 (13.8%)	8 (3.8%)
Painful sensations	0 (0%)	3 (10.3%)	19 (9.2%)
Non-somatosensory responses (NSR)	2 (6.5%)	5 (17%)	75 (36%)

For illustrations, each stimulation site was plotted using its stereotactic coordinates on a standardized MRI.

Group comparisons were done using the χ^2 -square, Fischer's exact test or Student's *t*-test. To compare the size of cutaneous projections of somatosensory responses between SI, SII and insular stimulations, we use a non-parametric test (Kruskal-Wallis test).

Results

The rate of ineffective stimulations (i.e. producing no clinical response) in SII was <17% and very similar to that of insular stimulations (18%) while it was slightly higher in SI (31%), though the difference was not significant. Conversely, the mean response threshold was similar in the three areas and ranged between 1.3 and 2 mA, with a high SD/mean ratio (0.64 in SI, 0.66 in SII and 0.5 in insula).

Somatosensory Responses (Table 1)

Whatever the region stimulated, evoked responses were preferentially somatosensory (SSR), including paresthesiae, temperature sensations (heat or cold) and pains. However, percentages of SSR in SI (93.5%) and SII (83.0%) were significantly higher than that observed in the insula (64.0%) ($P = 0.03$).

Cutaneous Paresthesiae

They were mostly reported as neutral or as unpleasant sensations of tingling, light touch or slight electric current. In SII, these sensations were evoked mostly by stimulating the anterior part of the post-central opercular cortex (Fig. 1), while they were more widely distributed in the insula and SI (Fig. 2).

Temperature Sensations

As shown in Table 1, the SII area was that showing the highest rate of temperature responses with a majority of cold sensations, but, due to the small numbers, these findings do not reach statistical significance. Anatomically, the stimulation sites eliciting temperature sensations in SII were caudal and lateral to those producing cutaneous paresthesiae (Fig. 1).

Painful Sensations

Pains of mild to intolerable intensity were elicited by SII stimulation in three patients after right hemisphere stimulation. The first patient felt painful tingling in the superior part of face, bilaterally but predominating on the left side. The second reported a painful cramp and electric current sensation on the left half of his body and the third felt painful tingling and cramp in his left cheek spreading rapidly to the left half of his body. The degree of pain was independent of stimulation intensity. Anatomically, pain responses in SII seemed mostly evoked after stimulating contacts located more deeply and superiorly than contacts evoking paresthesiae and temperature responses (Fig. 1). The stereotactic coordinates of contacts where paresthesiae, temperature and pain responses were evoked in SII area are reported in Table 2. No statistical difference in the location of contacts evoking pain vs contacts evoking paresthesiae or temperature responses could be evidenced, this might be due to the small number of pain responses (Student's *t*-test: 0.16, 0.83 and 0.22 for *x*, *y* and *z* coordinates respectively).

While the rate of painful responses was equivalent in SII (10.3%) and in the insula (9.2%), no painful sensation was ever elicited by stimulating the SI cortex. Painful responses evoked by Insula stimulation were mostly evoked in its upper-posterior part. They were described as somatosensory (73.7%), including

burning sensations, electrical discharges and stinging sensations. The remaining painful sensations (26.3%) were cramps (15.8%), headaches (5.3%) and abdominal pain (5.3%). No difference in pain rating or facial expression of pain sensation could be evidenced between SII and insula.

Non-somatosensory Responses

In SII, only a few non-somatosensory responses (NSR) were obtained, including mostly pharyngo-laryngeal constriction (10.3%) and sudden interruption of speech (6.9%). This contrasts with the multiple types of NSR that were obtained only in the insula, including viscerosensitive responses, auditory responses, speech disturbances, vestibular sensations such as vertigo or horizontal rotation of the body, fear, sensations of unreality and olfacto-gustatory responses. During SI stimulation, we evoked two NSR that were a vertigo and a speech arrest.

Cutaneous Projections of SSR

In Figure 3, sizes of all cutaneous projections of SSR are plotted showing differences between SI, SII and the insula. The size of skin territories involved by SII responses were intermediate between those of SI and insular responses, the latter ones being the larger. A non-parametric Kruskal-Wallis test showed that differences between the three groups were significant ($P < 0.0001$).

In 7 of the 11 patients in whom SII, SI and the insula were explored, the evoked responses shared a common cutaneous projection, thus offering the opportunity to assess comparatively the somatotopic representations of the same body area in the three structures.

In four of these seven patients, symptoms were perceived in the face area and the extent of the somatotopic representation

Table 2

Stereotactic coordinates (mean $\pm$ SD) of the contacts (mm) located in SII area where paresthesiae, temperature and pain responses were evoked (Talairach and Tournoux, 1988)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Paresthesiae	43.7 $\pm$ 3.4	-12.2 $\pm$ 6.7	15.1 $\pm$ 3.7
Temperature	45.5 $\pm$ 3.6	-12.0 $\pm$ 1.8	13.7 $\pm$ 1.8
Pain	41.3 $\pm$ 2.5	-12.6 $\pm$ 3.0	17.7 $\pm$ 7.4

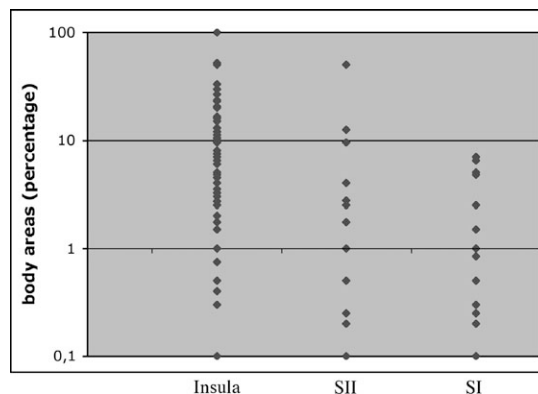


Figure 3. Sizes of all cutaneous projection of somatosensory responses were quantified as a percentage of body surface and plotted respectively for all SI, SII and insular stimulations. The size of skin territories involved by SII responses were intermediate between those of SI and insular responses, the latter ones being the larger. Logarithmic scale.

of the face in SII was intermediate between those in SI and the insula (Fig. 4).

Patient 1 was stimulated in the right hemisphere; he reported an unpleasant tingling of the palate during SI stimulation. During SII stimulation, he felt a very unpleasant and painful tingling in the superior part of face, bilaterally but predominating on the left side. Insular stimulation provoked a discomfort due to a sensation of slight electric current in the throat, mouth and left arm.

Patient 2 also underwent a right-sided stimulation. SI stimulations provoked a cool liquid sensation in the mouth. When SII was stimulated, this cool sensation was felt to be ascending from the sternum up to the throat, whereas insular stimulations evoked a sensation of light touch coming from the left hand and spreading to left arm, with a simultaneous feeling of cool liquid flowing into the throat.

Patient 3 was stimulated in the left hemisphere. A slight touch sensation in the throat was produced by SI stimulations, while SII stimulations provoked an unusual feeling of softening of his tongue, which felt as if it were glued to his palate. Insular stimulation induced a warm shudder going through his throat and whole mouth.

Patient 4 was stimulated in the left hemisphere. SI stimulations evoked tingling in the upper lip on the right side whereas SII stimulation induced a cool liquid sensation flowing into the mouth and on the right upper and lower lips. Insular stimulation induced a strange indefinable sensation on the right side of the face.

In the other three patients, symptoms were perceived in the hand during the three stimulations and the extent of the evoked sensation gradually extended outside the hand area as stimulation moved from SI to SII and to the insular cortex (Fig. 5).

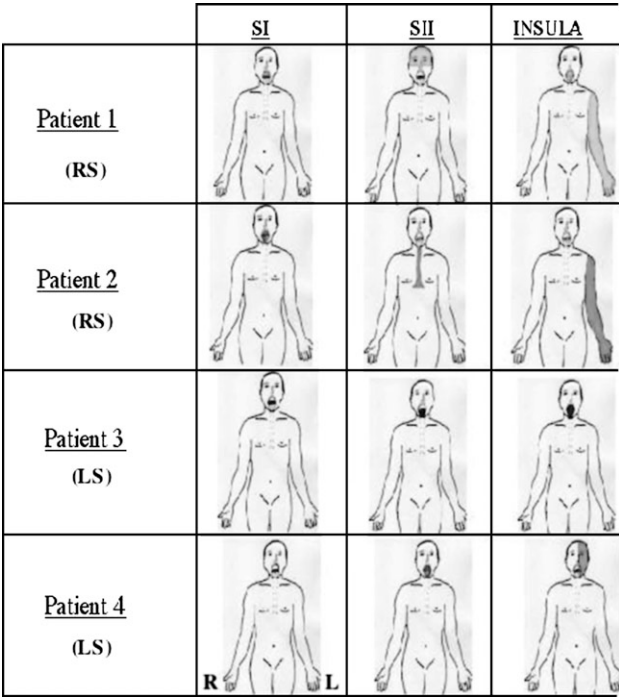


Figure 4. Skin territories involved by evoked sensations in the four patients in whom SI, SII and insular stimulation induced a sensation in the face. The extent of the evoked sensation gradually encompassed the face area as stimulation moved from SI to SII and to the insular cortex. R = right; L = left; RS = stimulation on the right; LS = stimulation on the left.

Patient 1 was stimulated in the right hemisphere. He reported the sensation of a slight electric current in his left hand during SI stimulation. During SII stimulation, he felt a painful cramp and electric current on the left half of his body. Stimulation of the insula produced tingling all over his body.

Patient 2 underwent a left-sided stimulation. SI stimulations induced tingling of the right hand. SII stimulations evoked a warm sensation in his right hand and leg whereas insular stimulations provoked a painful twitching on the right side of his body.

Patient 3 reported a slight electric current in his index and middle fingers during right-sided SI stimulations, while SII stimulations evoked electric current sensation in his left hand. When his insula was stimulated, he felt an electric current in his left arm and face, with an unpleasant feeling of being thrown backward.

Lateralization of Evoked Sensations (Table 3)

Evoked responses affecting limbs were exclusively contralateral to stimulation in SI but could also be bilateral or ipsilateral

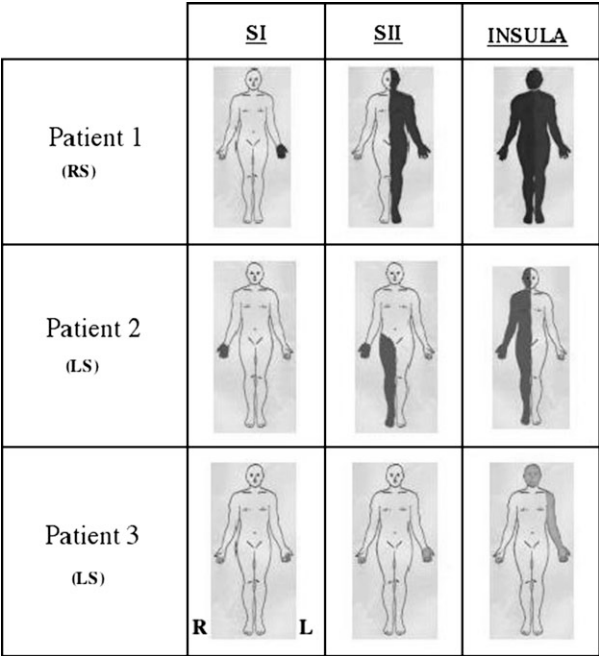


Figure 5. Skin territories involved by evoked sensations in the three patients in whom SI, SII and insular stimulation induced a sensation in the hand. The extent of the evoked sensation gradually encompassed the hand area as stimulation moved from SI to SII and to the insular cortex. R = right; L = left; RS = stimulation on the right; LS = stimulation on the left.

Table 3

Lateralization of evoked somatosensory sensations in SI, SII and insular stimulations

	Bilateral (n)	Contralateral (n)	Ipsilateral (n)
Face or trunk			
SI (n = 16)	11	5	0
SII (n = 11)	8	3	0
Insula (n = 66)	45	16	5
Limbs			
SI (n = 13)	0	13	0
SII (n = 13)	2	9	2
Insula (n = 66)	2	62	2

during stimulations of either SII or the insula. The highest percentage of ipsilateral or bilateral responses was observed after SII stimulation ($P = 0.057$). When the evoked sensation involved the midline part of the body (face or trunk), they were mostly bilateral regardless of the stimulated region. Response lateralization was similar for left and right stimulation.

Somatotopic Organization in SII, SI and Insula

The topography of evoked paresthesiae was used to map the somatotopic representation in SII, SI and the insula. In SII we found that face and hand were over-represented, as compared with other parts of the body, since most of evoked sensations (47% and 33% respectively) were localized in these two areas. The hand area was found to be rostral to the face area while the lower limb representation was located in the upper part of SII (Fig. 6). In SI the somatotopic map reproduced the classical bottom up representations of face, hand and upper limb (Fig. 7). In the insula, face, nose and throat representations were located in the lower posterior part; hand, upper-limb and trunk areas prevailed in the anterior part; and lastly, a representation of the contralateral ear was found in the lower posterior part.

Discussion

The human SII area has rarely been investigated using cortical electrical stimulations because of its anatomical location in the upper bank of the sylvian fissure. Using cortical surface electrodes, Penfield and Jasper (1954) and Penfield and Rasmussen (1957) reported localized feeling of numbness, paresthesiae and movement sensations. Likewise, Lüders (1985) reported 'paralyzing' feelings, inhibition of alternative movements, tingling and speech arrest using subdural electrodes in an area clearly anterior to the parietal suprasylvian cortex. Stimulations in these previous studies were done using surface electrodes; thus,

to our knowledge, our study is the first one describing clinical responses to a direct intracortical stimulation of SII in humans.

A first finding of our study is that stimulation of the parietal opercular SII cortex produces almost exclusively somatosensory and pain responses if one includes in this category the 10% of unpleasant pharyngo-laryngeal strangling sensation that we observed when stimulating this area. Indeed, only 6% of our SII responses were clearly non-somatosensory and represented by transient speech disturbances during stimulation. This is very different to what we reported for the insula, which behaves as a polymodal area (Ostrowsky *et al.*, 2000; Isnard *et al.*, 2004). It is noteworthy that a similar percentage of speech disturbances was also observed during insular stimulation.

Although intracerebral stimulations are more focal than those delivered through surface electrodes placed on the cortical surface, the anatomical closeness between the opercular part of SI, SII and the insula, and similarities in stimulation thresholds and response rates between these three structures raise a question about the specificity of our responses according to the stimulated area. Moreover, the possibility that unrecorded or undetected activity in other cortical or subcortical areas may have mediated the elaboration of clinical responses cannot be definitely discarded. However, the stimulation parameters and the bipolar mode of stimulation that we used ensure a satisfying spatial specificity (Nathan *et al.*, 1993; Ostrowsky *et al.*, 2002), and the recording of intracerebral activity during the stimulation increases the specificity of our responses by providing the possibility of detecting diffusing after-discharges that were discarded from analysis. If responses were due to contiguity diffusion of electrical stimulation between SI, SII and the insula, the probability would be very high that we would obtain similar responses by stimulating these three areas. On the other hand, percentages of SSR were different between SI/SII and the insular cortex, pain was elicited in SII and the insula but not in SI, and

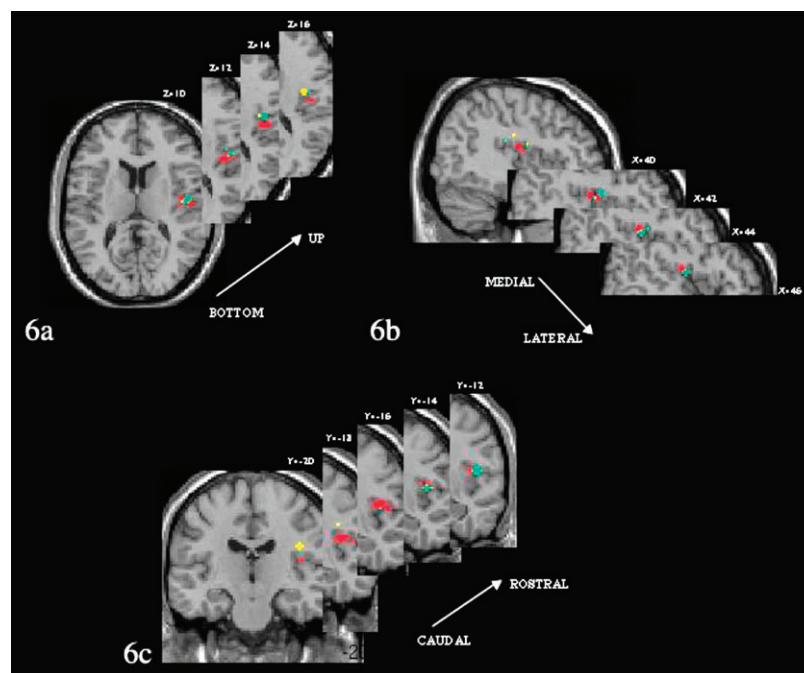


Figure 6. Somatotopic distribution of SII responses obtained by pooling the 30 stimulations of SII in the 14 patients of this study. Stimulation sites were plotted using their x, y and z stereotactic coordinates on a standardized MRI. Each stimulation site is symbolized by a cross: red, face; green, hand; yellow, lower limb. Horizontal (a), sagittal (b) and coronal (c) reconstructed MRI slices are represented.

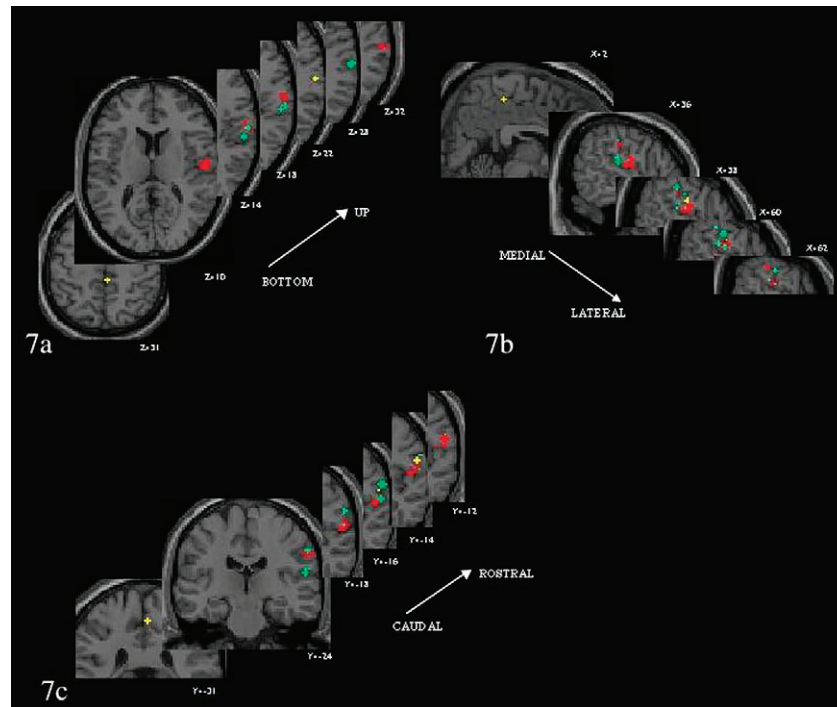


Figure 7. Somatotopic distribution of SI responses obtained by pooling the 45 stimulations of SI. Stimulation sites were plotted using their x , y and z stereotactic coordinates on a standardized MRI. Each stimulation site is symbolized by a cross: red, face; green, hand; yellow, lower limb. Horizontal (*a*), sagittal (*b*) and coronal (*c*) reconstructed MRI slices are represented.

the cutaneous projections of evoked sensations were different in the three explored areas. Moreover, no visceromotor, auditory, fear, vestibular or olfacto-gustatory responses, which represented one-third of insular responses, were elicited in SI or SII, suggesting a good spatial specificity of our stimulations. Lastly, sensations evoked by electrical stimulation of SI were consistent with current knowledge of this area in terms of: (i) type of sensations: evoked sensations were principally somatosensory, rarely thermal and never painful (Penfield and Brodley, 1937; Coghill *et al.*, 1994); (ii) lateralization: evoked sensations were mainly contralateral except for face representation (Lamour *et al.*, 1983); and (iii) somatotopic map: localization of evoked responses were consistent with Penfield's homunculus (Penfield and Rasmussen, 1957).

Intracerebral stimulation of SII allowed to address the question of the somatotopic organization of this cortical area in humans. In monkeys, Krubitzer *et al.* (1995) showed the existence of somatosensory maps in lateral parietal cortex. Face representation was located in the superior part. Hand, upper limb, lower limb and trunk were represented in a rostro-caudal sequence in the depth of sylvian fissure. In humans, studies performed in functional MRI and magnetoencephalography suggest a somatotopic organization of SII with the upper limb areas located more anteriorly and more inferiorly than the lower limbs areas (Maeda *et al.*, 1999; Del Gratta *et al.*, 2000). Our results are overall in agreement with these studies although our number of stimulations remains insufficient for a full exploration of SII. As in SI, somatotopic mapping in SII seems disproportionate with an over-representation of face and hand. Eventhough this statement has been matter of debate (Nelson *et al.*, 1980), this finding has already been noticed by Adrian (1941). Because somatotopy was assessed in this study by inter-individual pooling of a limited number of stimulations

we were unable to show the latero-medial organization of face, hand, forelimb-shoulder, hip and foot representations in SII, as demonstrated by electrophysiological recording techniques in monkeys and functional imaging in humans (for a review, see Disbrow *et al.*, 2000). Similarly, due to the small number of stimulation sites in the same individual, it was not possible to assess whether the same somatotopic field was represented in multiple distinct areas in the suprasylvian cortex. In the upper bank of monkeys lateral sulcus two adjacent somatosensory areas, one rostral [parieto-ventral (PV) or rostral SII] and the other caudal (SII) contain mirror symmetric maps of the whole body surface, which share a common boundary at the representation of the face, hands and feet (Krubitzer *et al.*, 1995). In humans fMRI studies have suggested a similar organization of somatosensory areas in the upper bank of the sylvian fissure and identified additional somatotopic representations rostral and caudal (possibly area 7b) to the SII-PV area, which are activated less consistently by stimulating large skin areas using moving stimuli (Disbrow *et al.* 2000). In our study SII stimulus sites were scattered between -20 mm and $+12$ mm along the rostro-caudal axis (y Talairach's coordinate) so that one can be sure to have explored the SII-PV area of which center of mass is located between -17.2 ± 1.3 mm (mean $\pm$ SD) and -24.4 ± 8 mm according to available human fMRI activation studies (for a review, see Özcan *et al.* 2005). Our explored area also covers the rostral somatotopic representation identified by Disbrow *et al.* (2000), which is located at -15.0 ± 5.4 mm along the y -axis. However, in the study by Disbrow *et al.* (2000), only 10 of 16 subjects showed activation of this area of which center of mass overlaps with that of SII/PV in some other fMRI activation studies (Pleger *et al.*, 2003; Özcan *et al.*, 2005). Lastly no firm conclusion can be made as to whether some of our stimulations were located in the somatosensory area caudal to SII/PV

that showed very inconsistent activation (5 of 16 subjects) in the study by Disbrow *et al.* (2000). This possibility remains however unlikely considering the coordinates of this area, which show considerable inter-individual variations along the y-axis (-26.1 ± 13.9 mm in Disbrow *et al.*, 2000).

Our data show a significant gradient in the size of sensations evoked on the skin by the stimulation of SI, SII and insular cortex. This observation suggests differences in size of receptive fields between the three cortices, with a lower spatial resolution in insula than in SII, and in SII than in SI. Thus, SII looks less specifically dedicated to spatial discrimination than SI even if spatial analysis is nevertheless possible in this area, especially when hands or face are concerned. This conclusion converges with the observation that, contrary to what is observed for SI, stimuli moved across the skin of large surface areas prove more effective than punctuate stimuli applied to small skin areas in eliciting cortical activation in the lateral sulcus somatosensory areas (Disbrow *et al.*, 2000). Responses to SI stimulations were mostly contralateral (except for face or trunk representation), whereas responses to SII and insular cortex stimulations were more often bilateral. These differences in terms of size and lateralization of receptive fields are in agreement with microelectrodes studies describing SI receptive fields as small and mainly contralateral to stimulus (Lamour *et al.*, 1983) whereas SII and insular receptive fields are larger and more often bilateral (Robinson and Burton, 1980a,b).

Functionally, our data suggest that SII is involved in the processing of both painful and non-painful inputs. The existence of truly painful responses during electrical stimulations of the cortex has been described recently during insular stimulations (Ostrowsky *et al.*, 2000, 2002). In this early study we mentioned that we had been unable to obtain pain responses to SII stimulation, but no systematic sampling of SII responses had been undertaken at that time, so that we missed the 10% of pain responses to stimulation of this area. The present study suggests that the SII area is actually the second cerebral region where pain can be elicited by direct electric stimulation (in addition to the insula). This is concordant with the existence of pain-evoked responses in this area (Frot and Mauguière, 2003) and with anatomical data in monkeys showing that SII cortex receives inputs from both posterior columns (Mufson and Mesulam, 1982; Augustine *et al.*, 1996) and spinothalamic pathways (Stevens *et al.*, 1993). At a given site of stimulation, when pain was elicited in SII, it was the first sensation reported by the subject. We never observed paresthesiae changing into pain when increasing stimulus intensity. This suggests that SII neurons involved in pain responses might behave as a population of nociceptive specific neurons (NS). Single cell recordings demonstrated that SII area contains not only wide dynamic range (WDR) neurons that respond to both nociceptive and non-nociceptive inputs, but also NS neurons (Robinson and Burton, 1980; Cusick *et al.*, 1989), which might be responsible for the pain responses that we observed in our study. However, this question deserves to be addressed by the recording of intracortical potentials evoked by peripheral pain stimulation, which would allow the correlation of the voltage of responses with stimulus intensity and subjective pain rating separately in both SII and the insula.

Thus, our results support the existence of two distinct representations of pain in the operculo-insular region, the first in SII and the second in the insular cortex, while SI stimulation produced only innocuous sensations. Numerous PET and functional MRI studies have shown bilateral pain-related activation

in the parietal operculum and the insula (for a review, see Peyron *et al.*, 2000). These studies have highlighted two distinct sites of activation in this region, located in the vicinity of the anterior insular cortex and, more caudally, in the parietal operculum. Moreover, a very recent meta-analysis of 22 PET and 25 fMRI studies of activation by hand somatosensory stimulation suggested that pain responses in the parietal operculum were mostly localized in the OP1 cyto-architectonic subdivision of SII, which is located in the caudal and lateral part of this area (Eickhoff *et al.*, 2005). Lastly, intracerebral recordings of electrical potentials evoked in these regions by painful and non-painful skin stimulations allowed the separation in time and space of SII and insular cortex responses (Frot and Mauguière, 1999a,b, 2003; Frot *et al.*, 2001). Pain responses were shown to peak at 140–170 and 180–230 ms in SII and in the insular cortex, respectively. In this study, although pain could be elicited by stimulation of both areas, it was impossible to distinguish a qualitative difference between painful sensations evoked by SII and insular stimulations, respectively. This raises the question of redundancy and functional specificity of pain representations in SII and insular cortices.

Notes

Authors are thankful to Roland Peyron for his valuable help and advices for the processing and computation of stimulation sites in MRI slices.

Address correspondence to F. Mauguière, Department of Functional Neurology and Epileptology, Federative Institute of Neurosciences, Hôpital Neurologique, Lyon, France. Email: mauguier@univ-lyon1.fr.

References

- Adrian ED (1941) Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs. *J Physiol (Lond)* 100:159–191.
- Allison T, McCarty G, Wood CC, Williamson PD, Spencer DD (1989) Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. II. Cytoarchitectonic areas generating long-latency activity. *J Neurophysiol* 62:711–722.
- Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev* 22:229–244.
- Babb TL, Mariani E, Seidner KA, Mutafyan G, Halgren E, Wilson CL, Crandall PH (1980) A circuit for safe diagnostic electrical stimulation of the human brain. *Neurol Res* 2:181–197.
- Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts TP (1999) Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia. A functional MRI study. *Neurology* 53:548–57.
- Burton H (1986) Second somatosensory cortex and related areas. In: *Cerebral cortex*, Vol. 5. Sensory-motor areas and aspects of cortical connectivity (Peters A, Jones EG, eds), pp. 31–98. New York: Plenum Press.
- Burton H, Fabri M, Alloway K (1995) Cortical areas within the lateral sulcus connected to cutaneous representations in areas 3b and 1: a revised interpretation of the second somato-sensory area in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 355:539–62.
- Casey KL, Minoshima S, Beger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA (1994) Positron tomographic analysis of cerebral structures activated specially by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 71:802–807.
- Casey KL, Minoshima S, Morrow JT, Koeppe RA (1996) Comparison of human cerebral activation patterns during cutaneous warmth, heat and deep cold pain. *J Neurophysiol* 76:571–581.
- Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, A, Bushnell MC, Duncan GH (1994) Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 14:4095–4108.
- Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC (1996) Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 384:258–260.
- Cusick CG, Wall JT, Felleman DJ, Kaas JH (1989) Somatotopic organisation of the lateral sulcus of owl monkeys: area 3b, S II, and a ventral somatosensory area. *J Comp Neurol* 282:169–190.

- Del Gratta C, Della Penna S, Tartaro A, Ferretti A, Torquati K, Bonomo L, Romani GL, Rossini PM (2000) Topographic organization of the human primary and secondary somatosensory area; an fMRI study. *Neuroreport* 11:2035–2043.
- Disbrow E, Roberts T, Krubitzer L (2000) Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of homo sapiens: evidence for SII and PV. *J Comp Neurol* 418:1–21.
- Eickhoff S, Amunts K, Zilles K (2005) The cytoarchitectonic correlates of the functionally defined human SII: A meta-analysis. *Neuroimage* Toronto: 1394 WPM.
- Frot M, Mauguière F (1999a) Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the sylvian fissure SII area in humans. *Cereb Cortex* 9:854–863.
- Frot M, Mauguière F (1999b) Operculo-insular responses to nociceptive skin stimulation in humans. A review of the literature. *J Neurophysiol Clin* 29:401–410.
- Frot M, Mauguière F (2003) Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 126:438–450.
- Frot M, García-Larrea L, Guenot M, Mauguière F (2001) Responses of the supra-sylvian SII cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intra-cerebral recordings. *Pain* 94:65–73.
- Gordon B, Lesser RP, Rance NE, Hart J Jr, Webber R, Uematsu S, Fisher RS (1990) Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75:371–377.
- Hari R, Karhu J, Hämäläinen M, Knuutila J, Salonen O, Sams M, Vilkmann V (1993) Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Eur J Neurosci* 5:724–734.
- Isnard J, Guenot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguière F (2000) The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 48:614–623.
- Isnard J, Guenot M, Sindou M, Mauguière F (2004) Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 45:1079–1090.
- Kakigi R, Shibasaki H, Ikeda (1989) Pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74:139–146.
- Krubitzer L, Clarey J, Tweeddale R, Elston G, Calford M (1995) A re-definition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *J Neurosci* 348:55–72.
- Lamour Y, Willer JC, Guilbaud G (1983) Rat somatosensory (Sml) cortex. I. Characteristics of neuronal responses to noxious stimulation and comparison with responses to non-noxious stimulation. *Exp Brain Res* 49:35–4945.
- Lüders H, Lesser LP, Dinner DS, Hahn JF, Salanga V, Morris HH (1985) The second sensory area in humans: evoked potentials and electrical stimulation studies. *Ann Neurol* 17:177–184.
- Maeda K, Kakigi R, Hoshiyama M and Koyama S (1999) Topography of the secondary somatosensory cortex in humans: a magnetoencephalographic study. *Neuroreport* 10:301–306.
- Mauguière F, Merlet I, Forss N, Vanni S, Jousmaki V, Adeleine P, Hari R (1997) Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. I. Location and activation timing of SEF sources. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 104:281–289.
- Miller SF, Finley RK, Waltman M, Lincks J (1991) Burn size estimate reliability: a study. *J Burn Care Rehabil* 12:546–559.
- Mufson EJ, Mesulam MM (1982) Insula of the old world monkey. II. Afferent cortical input and comments on the claustrum. *J Comp Neurol* 212:23–37.
- Nathan SS, Sinha SR, Gordon B, Lesser RP, Thakor NV (1993) Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86:183–192.
- Nelson RJ, Sur M, Felleman DJ, Kaas JH (1980) Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol* 192:611–643.
- Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, Guenot M, Fisher C, Mauguière F (2000) Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 41:681–686.
- Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M and Mauguière F (2002) Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* 12:376–85.
- Özcan M, Baumgärtner U, Vucurevic G, Stoeter P, Treede RD (2005) Spatial resolution of fMRI in the human parasyllian cortex: comparison of somatosensory and auditory activation. *Neuroimage* 25:877–87.
- Penfield W, Brodley E (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60:389–443.
- Penfield W, Faulk M (1955) The insula, further observation on its function. *Brain* 78:445–470.
- Penfield W, Jasper H (1954) Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston, MA: Little Brown.
- Penfield W, Rassmussen T (1957) The cerebral cortex of man: a clinical study of localization. New York: Macmillan.
- Peyron R, Laurent B, García-Larrea L (2000) Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis 2000. *Neurophysiol Clin* 30:263–288.
- Pleger B, Foerster AF, Ragert P, Dinse HR, Scwenkreis P, Malin JP, Nicolas V, Tegenthoff M (2003) Functional imaging of perceptual learning in human primary and secondary somatosensory cortex. *Neuron* 40:643–653.
- Robinson CJ, Burton H (1980a) Somatic submodality distribution within the second somatosensory SII, 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of *M. fascicularis*. *J Comp Neurol* 192:93–108.
- Robinson CJ, Burton H (1980b) Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retroinsula, postauditory and granular insula of *M. fascicularis*. *J Comp Neurol* 192:69–92.
- Stevens RT, London SM, Apkarian AV (1993) Spinothalamocortical projections to the secondary somatosensory cortex (SII) in squirrel monkey. *Brain Res* 631:241–246.
- Talairach J, Bancaud J (1973) Stereotactic approach to epilepsy: methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations. *Prog Neurol Surg* 5:297–354.
- Talairach J, Tournoux P (1988) Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme.
- Tarkka IM, Treede RD (1993) Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO₂ laser. *J Clin Neurophysiol* 10:513–519.
- Valeriani M, Rambaud L, Mauguière F (1996) Scalp topography and dipole source modelling of potentials evoked by CO₂ laser stimulation of the hand. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100:343–353.

C. Organisation somatotopique des réponses douloureuses après stimulation insulaire

1. Introduction

La capacité de localiser précisément une stimulation douloureuse est fondamentale pour élaborer une réaction de retrait adaptée. De nombreuses études psycho-physiques ou électrophysiologiques ont démontré la capacité de l'Homme à localiser de façon très précise un stimulus douloureux (Kanda et al, 1999). Par ailleurs, certaines lésions restreintes du cortex operculo-insulaire peuvent altérer la perception douloureuse dans des territoires cutanés restreints (Bowsher et al, 2004 ; Greenspan et al, 1999).

Cette étude aborde la question d'une éventuelle organisation somatotopique des réponses douloureuses dans l'insula. Les neurones nociceptifs de la moelle présentent une organisation somatotopique, ils se projettent sur la portion postérieure du noyau ventro-médian du thalamus (VMPo) et les neurones du VMPo se projettent à leur tour sur la partie postéro-dorsale de l'insula (Craig et al, 1994 ; 1995). Cette organisation somatotopique pourrait donc être conservée au niveau insulaire. Cependant, il a été montré que les champs récepteurs de l'insula sont de grande taille et le plus souvent bilatéraux (Robinson et Burton, 1980).

Nous avons analysé la distribution somatotopique de 49 réponses douloureuses après stimulation de l'insula. Les résultats principaux sont les suivants :

- 55% des réponses douloureuses (n = 27) étaient localisées à une partie restreinte du corps : l'extrémité céphalique, le membre supérieur ou le membre inférieur. Les autres stimulations ont produit des douleurs s'étendant à plusieurs de ces segments, jusqu'à la totalité d'un hémicorps (voir p100, Figure 2 p100).
- Une organisation somatotopique des réponses douloureuses focales a pu être mise en évidence dans l'axe rostro-caudal de l'insula : la représentation de la face étant rostrale à celles du membre supérieur et du membre inférieur, et celle du membre supérieur étant située au-dessus de celle du membre inférieur (voir p101, Figure 3 p101).

Malgré des projections de réponses douloureuses parfois très étendues, ces résultats plaident donc pour un certain degré d'organisation somatotopique de la douleur dans l'insula, même s'il s'agit d'une organisation plus floue que celle retrouvée dans SI pour les réponses somato-sensitives non douloureuses.

2. Article : (Pain, 2009)

« Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the Human insular cortex »

Laure Mazzola, Jean Isnard, Roland Peyron, Marc Guénot and François Mauguière .



Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex

L. Mazzola^{a,c,e,*}, J. Isnard^{a,b,e}, R. Peyron^{a,c,e}, M. Guénot^{a,d,e}, F. Mauguière^{a,b,e}

^aINSERM U 879 (Central Integration of Pain), Lyon, St. Etienne, France

^bEpilepsy Department, Neurological Hospital, Lyon, France

^cNeurology Department, University Hospital, St. Etienne, France

^dNeurosurgery Department, Neurological Hospital, Lyon, France

^eLyon Institute of Neuroscience, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 April 2009

Received in revised form 26 June 2009

Accepted 13 July 2009

Available online xxxxx

Keywords:

Electrical stimulations

Insula

Pain

Somatotopy

Stereotactic electro-encephalography (SEEG)

ABSTRACT

The question whether pain encoding in the human insula shows some somatotopic organization is still pending. We studied 142 patients undergoing depth stereotactic EEG (SEEG) exploration of the insular cortex for pre-surgical evaluation of epilepsy. 472 insular electrical stimulations were delivered, of which only 49 (10.5%) elicited a painful sensation in 38 patients (27%). Most sites where low intensity electric stimulation produced pain, without after-discharge or concomitant visually detectable change in EEG activity outside the insula, were located in the posterior two thirds of the insula. Pain was located in a body area restricted to face, upper limb or lower limb for 27 stimulations (55%) and affected more than one of these regions for all others. The insular cortex being oriented parallel to the medial sagittal plane we found no significant difference between body segment representations in the medio-lateral axis. Conversely a somatotopic organization of sites where stimulation produced pain was observed along the rostro-caudal and vertical axis of the insula, showing a face representation rostral to those of upper and lower limbs, with an upper limb representation located above that of the lower limb. These data suggest that, in spite of large and often bilateral receptive fields, pain representation shows some degree of somatotopic organization in the human insula.

© 2009 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The involvement of insular cortex in the processing of painful inputs is now well established on the basis of converging studies based on various experimental approaches. Anatomical and micro-electrode studies in monkeys have demonstrated that the insula contains pain responsive neurons and receives afferent fibers from the spino-thalamic target nuclei of the posterior thalamus [8,30,31,39,40]. Functional imaging studies using Positron Emission Tomography (PET) and functional MRI (fMRI) have confirmed the involvement of the insular cortex in the processing of painful inputs by showing bilateral pain-related activation of the insula and the second somatosensory area (SII). Two distinct pain activated regions were highlighted, the first, located in the anterior insular cortex and the second, at the boundary between the posterior insula and the SII area [3,9,37]. Anatomical vicinity between SII and posterior insula and limitations due to spatial resolution of

these techniques preclude a clear distinction between these two structures so that this region is often labelled “operculo-insular cortex” in the literature [37]. Only the posterior part of insula, which corresponds to the granular insular cortex and receives direct thalamic afferents from the posterior thalamic nuclei [30], is considered as involved in the sensory discriminative processing of pain inputs.

Scalp recordings of pain-evoked potentials in humans have localized in the operculo-insular cortex, bilateral sources for responses to painful CO₂ laser skin stimulus peaking in the 160 and 200 ms latency range [21]. Intracerebral recordings have validated this finding by showing specific insular responses to laser pain stimulus peaking at a latency of 180–230 ms, that are distinct in time and space from the suprasylvian operculum pain responses [19]. Recently, intracerebral recordings have also shown that the insula is able to code for CO₂ laser stimulus intensities at painful levels, whereas responses of the suprasylvian opercular cortex show a ceiling effect close to pain threshold [20]. Lastly deep brain electrical stimulations in the human insula proved able to elicit painful sensations [1,26,28,35].

Besides these converging data favoring a role of the insula in the encoding of pain inputs the question whether this encoding shows

* Corresponding author. Address: INSERM U 879 (Central Integration of Pain), Neurology Department, Hôpital Nord, CHU de St. Etienne, 42055 Cedex2, France. Tel.: +33 (0) 4 77 12 77 33; fax: +33 (0) 4 77 12 05 43. E-mail address: lauremazzola@yahoo.fr (L. Mazzola).

a somatotopic organization is still pending. The somatotopic organization of spinal pain neurons projecting to the posterior portion of the ventromedial thalamic nucleus (VMpo) and of VMpo neurons projecting to the dorsal posterior insula [10,12], is likely to be preserved at the insular level [11]. However, insular somatosensory receptive fields are known to be large and often bilateral [39,40], similarly sensations evoked by insular stimulation often cover large skin surfaces [28]. A few fMRI studies [5,7] suggested that pain representation could be somatotopically organized in the human insula. Due to the limited number of patients in published series, this finding has not yet been confirmed by direct stimulation of the insular cortex. In this study we have investigated whether painful responses to direct electric stimulations of the insular cortex show a somatotopic organization, in a large number of patients undergoing depth stereotactic EEG (SEEG) recording and stimulation procedures for pre-surgical evaluation of drug refractory partial epilepsy.

2. Patients and methods

2.1. Patients

The 142 patients included in this study underwent a SEEG exploration of the perisylvian and insular cortex in our Epilepsy Department between March 1997 and May 2007, with the aim to localize their epileptogenic area before surgery. The choice of SEEG targets was based on the video-EEG recordings of seizures, interictal fluorodeoxyglucose PET, interictal and ictal Single Photon Tomography (SPECT) and cerebral MRI data. The decision to implant electrodes in the insular and fronto-parietal opercular cortices was justified by the presence in the clinical seizure sequence of symptoms suggesting an ictal involvement of the suprasylvian or insular cortex, such as lips and face paresthesiae, gustatory hallucinations, laryngeal contraction, hypersalivation, facial motor symptoms or facial post-ictal paresis [25,26]. There were 69 women and 73 men (mean age 34 years, range 21–59 years). Recording of spontaneous seizures and electrical stimulation of the cortex are both parts of the routine SEEG procedure, which aims at evaluating the epileptic threshold in the epileptogenic area and at mapping the functionality of the explored cortical areas. All patients were fully informed of the purpose and risks of the SEEG procedure and gave their written consent.

2.2. Electrodes stereotactic implantation and insular sites location

The stereotactic implantation procedure was derived from that first described by Talairach and Bancaud [41] and is detailed elsewhere [35]. A cerebral angiogram was first performed in stereotactic conditions using an X-ray source 4.85 m away from the

patient's head, to eliminate the linear enlargement due to X-ray divergence. In order to reach the eloquent cortical target, the stereotactic coordinates [42] of each electrode were calculated preoperatively on the individual cerebral MRI previously enlarged at scale 1. Cerebral MR and angiographic images were superimposed to avoid any risk of vascular injury during implantation. Electrodes were implanted perpendicular to the mid-sagittal plane and could be left in place chronically up to 15 days. The electrodes had a diameter of 0.8 mm and 5–15 recording contacts, depending on their length. Contacts were 2 mm long and separated by 1.5 mm from one another.

At the end of the surgery, a post-implantation frontal X-ray at scale 1 was performed and superimposed on individual T1-weighted brain MRI to check for the final position of each electrode with respect to the targeted anatomical structures and to individualize contacts located in the insula. The stimulation sites were determined in the Talairach's space using x , y and z coordinates for medio-lateral, rostro-caudal and vertical axis, respectively. In this stereotactic space $x = 0$ is the coordinate of the sagittal interhemispheric plane, $y = 0$ that of the frontal plane passing through the vertical anterior commissure (VAC) and $z = 0$ that of the horizontal plane passing through the anterior and posterior commissure (AC–PC plane). AC–PC distance has been normalized for each patient. We determined stimulation sites localization by considering stereotactic coordinates of the point located at midway between the two adjacent contacts used for bipolar stimulation (corresponding to the center of the sphere of neural elements activated by electrical stimulation).

Fig. 1 illustrates the stereotactic positions of stimulation sites projected onto a standardized T1-weighted MRI used as a template in the SPM2 software (Statistical Parametric Mapping). Each site was modeled as a cubic volume of 1 mm^3 and plotted into the MRI volume using a home-made software (Display slices) developed with Matlab. Then sagittal reconstructions were computed. The thickness of insula being limited in the x axis all insular stimulation sites were projected onto a single sagittal plane ($x = 38$) to make easier visual representation. This explains why some of them may not strictly match with the insular limits in this figure.

The coordinates of the insular contacts were $29 < x < 41 \text{ mm}$, $-30 < y < 0 \text{ mm}$ and $0 < z < 22 \text{ mm}$ and are the same as those of the contacts where we have recorded evoked potentials to electric stimulation of median nerve at wrist and to skin CO₂ Laser pain stimulation [16–19]. The exact anatomical border between the granular cortex of the inner part of parietal operculum and that of posterior insula cannot be traced on individual human brain MR images. Therefore the distinction between SII and insular stimulation sites was based on the latency differences that we observed between the two areas for responses evoked by CO₂ Laser skin stimulation [19].

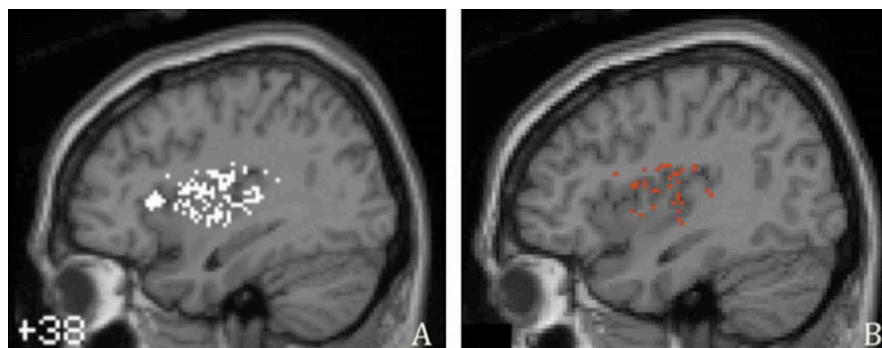


Fig. 1. Sagittal view of insular stimulation sites projected onto a single plane ($x = 38$) illustrating all the insular stimulation sites (A) and those where electrical stimulation elicited pain (B). (see text for comments).

2.3. Stimulation paradigm

During this session, patients were seated on bed and asked to relax. Electrical stimulations were produced by a current-regulated neurostimulator designed for a safe diagnostic stimulation of the human brain [2], according to the routine procedure used in our department to map functionally eloquent and epileptogenic areas [26,34,35]. Square pulses of current were applied between two adjacent contacts (bipolar stimulation). Stimulation characteristics were as follows: frequency of 50 Hz, pulse duration of 0.5 ms, and train duration of 5 s. Pulse intensity was raised from 0.2 mA by steps of 0.4 mA up to obtain a clinical manifestation. We defined the efficient stimulation threshold as the minimal intensity necessary to elicit a clinical response. This threshold was 1.8 ± 1.1 mA. When pain was evoked, it was the first clinical sensation obtained under electrical stimulation and then, the stimulation procedure for these contacts was interrupted. No stimulation was delivered at suprathreshold values. These intensities are far below those entailing the risk of tissue injury [charge density per square pulse $<55 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ [22]]. Electrical stimulations producing an after-discharge spreading out of the stimulation site and those delivered in the epileptogenic cortex were excluded from analysis. The EEG activity recorded at all intracerebral contacts located outside the stimulation site in the insula, the fronto-parietal operculum, the opercular, lateral and mesial temporal cortex and the cingulate gyrus was monitored during stimulation and did not show any visually detectable change.

This stimulation paradigm using adjacent contacts ensured a good spatial specificity with respect to the structures targeted for stimulation. Ranck [38] showed that using monopolar stimulation, the brain tissue volume in which neural elements are activated can be modeled as a sphere of 2–5 mm radius. We used bipolar stimulation known to produce a more focused electrical field thus leading to more accurate anatomical localization of less than 5 mm centered on the stimulated dipole [32]. Moreover, the intensities of current we used were less than one-fifth of those used in the experiment by Nathan et al. [32]. Therefore there is virtually no risk of current spread out of the stimulation current dipole of 5.5 mm length between the inner limit of the superficial contact and the outer one of the deep contact used for stimulation.

2.4. Collection and processing of data

Analysis of pain responses was performed using the videotaped recordings of stimulation sessions. We analyzed spontaneous behavioral manifestations including: (1) facial expression of pain; (2) verbal complaint (cry, shout...); (3) stimulus-evoked movements, as well as vegetative changes such as facial pallor and flushing. We also collected patients' spontaneous report and then, a standardized questionnaire was administered consisting of a list of words to further characterize the sensation. Pain could be: electric shock, burning, stinging, squeezing, cramp, crushing or pinching. During stimulation, we observed that all responses described as painful were associated with a facial expression of pain. Patients investigated since January 2003 and experiencing pain during stimulation ($n = 19$) were asked to evaluate the intensity of pain on a visual analogical scale (VAS). The VAS scale consisted of a horizontal segment, 10 cm in length, anchored by word descriptors at each end (from «no pain» to «very severe pain»). Patients were instructed to mark on the segment the point reflecting their sensation level of the evoked pain. The VAS score was determined by measuring in centimeters the distance from the left end of the segment to the point marked by the patient (from 0 to 10 cm).

Location and lateralization of evoked pain were carefully drawn on a body sketch. The extent of the pain skin territory was quanti-

fied as a percentage of the total skin surface using a standardized scale (Lund and Browder scale; [29]). The extent of the skin territories involved in response to cortical stimulation [28], and the size of somatosensory receptive fields [39,40] are known to be larger in the insula than in the primary (SI) or secondary (SII) somatosensory cortex. So, to address the question of the somatotopic organization of pain in the insula, we considered pain responses affecting only one body segment: face, upper limb or lower limb. Pains extending to several parts of the body (face and trunk, leg and trunk, whole body half...) were removed from analysis (see results section for details). We used non parametric Wilcoxon and Kruskal–Wallis tests to compare the coordinates of stimulation sites evoking pain in the different somatotopic locations.

3. Results

A total of 273 electrodes were implanted in the insular cortex of the 142 included patients. Four-hundred and seventy-two insular electrical stimulations were delivered, 269 in the right insula (57%) and 203 in the left one (43%). Only 10.5% ($n = 49$) of stimulations elicited a painful sensation in 38 patients. Most of these stimulations were delivered in the posterior two thirds of the insula (see Fig. 1). Fifty-one percent of pain responses were obtained after right insula stimulation.

When scored by VAS (19 patients) the mean pain intensity was 6.4/10, varying from 4/10 to 9/10. The pain was reported as burning ($n = 9$), painful electricity or electric shocks ($n = 12$), stinging ($n = 7$), pins and needles ($n = 6$), muscle pain such as crushing or cramp sensation (no movement seen) ($n = 5$) and headache ($n = 5$). Two stimulations evoked complex sensations (feeling that “something wants to get out through my chest” and “my skin tears up”). Patients were unable to precisely characterize three of the evoked pain sensations, even with the help of the standardized questionnaire that was proposed. Non painful responses after insula stimulations were: paresthesiae (35%), warmth (10.1%), laryngeal constriction (7.3%), auditory sensations (6%), cold (3%), vertigo (4%), dysarthria (2.8%), hypersalivation/nausea (2.6%), fear/anxiety (2.4%), and gustatory sensations (2.4%). 13.8% of stimulations did not evoke any clinical response.

The skin surface involved by painful sensations varied from 0.5% to 50% of total skin surface (Fig. 2). It could considerably differ from a subject to another but also for a single subject from one stimulation site to another. The mean size of pain skin area was 13% of the total skin surface; and $2.3 \pm 2\%$, $7.5 \pm 5\%$ and $23.7 \pm 18\%$ in face, upper limb and lower limb, respectively. Moreover, as shown in

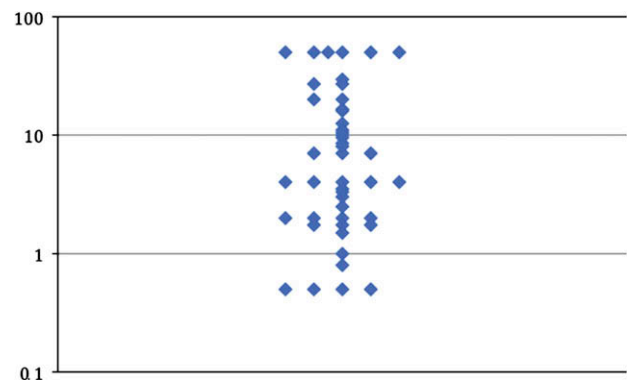


Fig. 2. Skin surface (in % of the total body surface) affected by pain sensations evoked by insular stimulations (logarithmic scale for ordinates; each point represents an evoked painful sensation). These areas varied between 0.5% of total skin surface (when pain concerned the superior lip for example), and 50% when pain spread to a whole body-half.

Table 1

Pain lateralization after insular stimulation, according to the body segment where pain was evoked. Pains in the limbs were mostly contralateral to the stimulated hemisphere, while facial pains were mostly ipsi- or bilateral.

	Total <i>n</i> = 49	Face <i>n</i> = 12	Upper limb <i>n</i> = 10	Lower limb <i>n</i> = 5	Others <i>n</i> = 22
Contralateral	53% <i>n</i> = 26	33% <i>n</i> = 4	80% <i>n</i> = 8	80% <i>n</i> = 4	45% <i>n</i> = 10
Bilateral	29% <i>n</i> = 14	42% <i>n</i> = 5	20% <i>n</i> = 2	0% <i>n</i> = 0	32% <i>n</i> = 7
Ipsilateral	12% <i>n</i> = 6	25% <i>n</i> = 3	0% <i>n</i> = 0	20% <i>n</i> = 1	9% <i>n</i> = 2
Undefined	6% <i>n</i> = 3				14% <i>n</i> = 3

Table 1, pain in the limbs was mostly contralateral to the stimulated hemisphere, while facial pains were mostly ipsi- or bilateral.

Pain was restricted to a single somatotopic region (face, upper limb or lower limb) in response to 27 (55%) of the 49 painful stimulations: face (*n* = 12), upper limb (*n* = 10) or lower limb (*n* = 5). 14 stimulations induced pain in large skin areas covering several body segments: whole body half including face (*n* = 5), trunk and upper and/or lower limb (*n* = 6), face and upper limb (*n* = 1), face and lower limb (*n* = 2). Five pain responses were located in various parts of the trunk: abdomen (*n* = 2), chest (*n* = 1), and low back (*n* = 2). Lastly three stimulations evoked pain that could not be localized precisely by patients. To assess the pain somatotopy we focused our analysis on stimulations that produced pain restricted to face, upper or lower limb. There was no significant difference in current stimulation threshold between pain responses involving only one of the body areas as defined above, or several of them (1.7 ± 1.3 mA and 1.9 ± 1.1 mA, respectively). Including in this study pains that involved more than one of these three body parts was found to cause a blurring of the somatotopic organization. Conversely pains located in various parts of the trunk were too few to allow the tracing of a somatotopic map of this body area.

Table 2

Talairach's stereotactic coordinates (mean $\pm$ SD) of the insular contacts where electrical stimulation evoked a painful sensation restricted to face, upper limb and lower limb, respectively.

	x	y	z
Face	35 ± 4	-6.4 ± 6	11 ± 8
Upper limb	34 ± 4	-13 ± 6	18 ± 6
Lower limb	36 ± 5	-19 ± 11	8 ± 3

The spatial distribution of the 27 sites where stimulation induced pain in a single body segment is represented in Fig. 3. Their stereotactic coordinates normalized using individual AC–PC distance are given in Table 2. As expected due to the orientation of the insular cortex there was no significant difference between the coordinates of body segment representations in the medio-lateral axis ($p = 0.96$). Conversely a somatotopic map of painful responses was observed along the antero-posterior axis ($p = 0.02$) and there was a trend toward somatotopic organization along the vertical axis with a p value of 0.08. Representation of the face was rostral to that of the upper limb ($p = 0.05$) and lower limb ($p = 0.02$). Furthermore the upper limb representation was located above that of the lower limb ($p = 0.04$).

4. Discussion

The ability to localize pain is crucial for the individual to elaborate an escape behavior, which requires spatially oriented withdrawal actions. Previous psychophysical and electrophysiological data demonstrated an impressive ability to localize nociceptive stimuli [27,33]. Moreover, small-sized lesions in the operculo-insular cortex can impair pain perception in restricted body areas [6,23] fitting with the anatomical evidence in monkey that noxious and thermal inputs are conveyed to dorsal posterior insula by spino-thalamo-cortical pathways that are somatotopically organized along the rostro-caudal direction [12]. These data suggest a

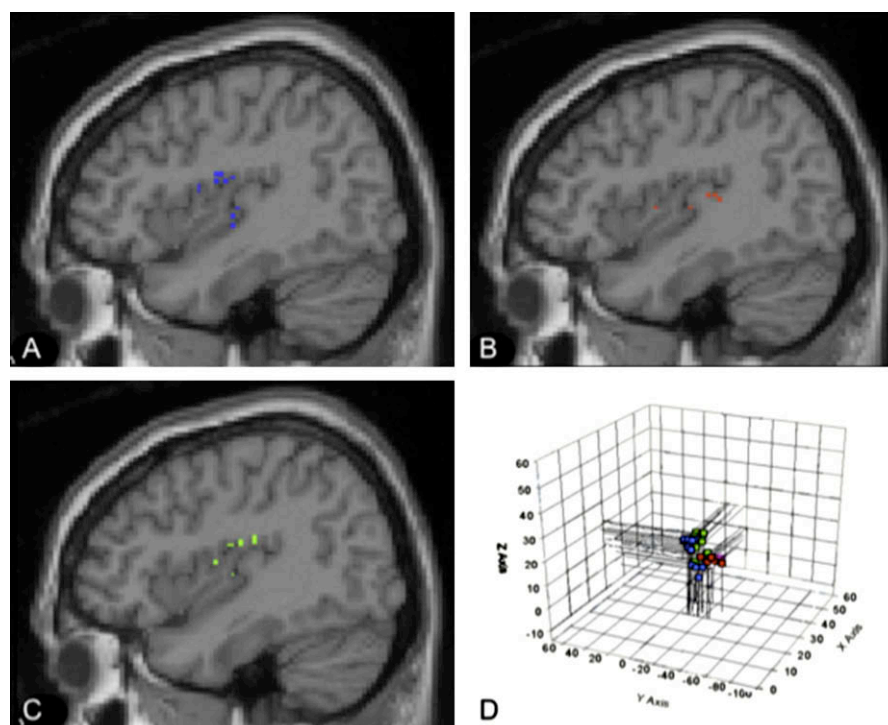


Fig. 3. Localization of the 27 insular sites, where stimulation produced pain into a single somatotopic zone (face, upper limb, lower limb), projected into a sagittal insular MRI slice (x:38 mm): ■ face (3A), ■ lower limb (3B) and ■ upper limb (3C). In 3D, all these insular stimulation sites are projected into the three-dimensional Talairach's space. Representation of the face is rostral to those of the upper and lower limbs. The upper limb representation is located above that of the lower limb.

somatotopic organization of pain inputs processing in the insular cortex, similar to that previously demonstrated in both SI and SII areas for non painful somatosensory inputs [13,14,36].

If one assumes that the skin distribution of pain in response to insular stimulation reflects that of pain representation in the insular cortex, our study suggests a somatotopic organization of pain within insular cortex with face being represented anterior to the upper and lower limbs, and upper limb above lower limb in the caudal part of the insula.

Ostrowsky et al. [35] first reported of pain-evoked sensation after a direct electrical stimulation of the insula suggesting that this cortical region was actually involved in pain processing by the human brain. They also suggested that the insular representation of pain could be somatotopically organized. In agreement with what is reported in the present study they noted that pains in the limbs were produced by stimulation of caudal insula while face pain was provoked at more rostral insular sites. However, because of a small number of pain-evoked sensations, no firm conclusions could be drawn regarding such a somatotopic organization. The group from Grenoble (Afif et al. [1]) has reported of four painful sensations in the cephalic extremity evoked by stimulation of insular sites, of which stereotaxic coordinates are consistent with those of face representation in our study (see Table 3). They also obtained in two stimulation sites pinprick sensations in the upper limb that were described by the patients as unpleasant rather than really painful. Due to the small number of pain-evoked responses, the question of somatotopic organization of painful responses in the insula was not addressed in this study. Our study reporting on 49 insular stimulation sites where pain could be evoked (27 of which were restricted to a restricted somatotopic area) is thus the first able to address specifically the question of the somatotopic organization of painful responses after direct electrical stimulation of the insular cortex.

Electrophysiological studies also attempted to investigate this issue, with diverging conclusions. Valeriani et al. [43] failed to demonstrate distinct sources of scalp-recorded pain laser-evoked potentials (LEPs) for hand and foot stimulation. Conversely, Vogel et al. [44] recording pain LEPS in the operculo-insular cortex with a grid of subdural electrodes in three patients, succeeded in showing in a single patient, that responses to stimulation of the face were located anterior to that reported in the literature for hand and foot stimulations. To overcome the limitations of human studies in terms of localization of LEP sources, Baumgärtner et al. [4] used a primate model in which the localization of main LEP generators in the operculo-insular region as modeled by dipole source analysis could be checked using invasive recording methods. In three anesthetized monkeys they could show that LEPS have deep

sources within the operculo-insular region. Moreover, LEPS elicited from leg, arm and ear showed a global somatotopic organization along the rostro-caudal (arm and ear rostral, leg caudal).

Recent fMRI studies have investigated the somatotopic organization of pain in the human insula. Brooks et al. [7] using painful thermal stimuli delivered to face, hand and foot in 14 healthy subjects reported that the area activated by face stimulation was anterior to those activated by hand and foot stimulations within the posterior insula. In this study the area activated by foot stimulation was located medially in the circular sulcus. Though slightly shifted backwards this fMRI somatotopic map had the same organization as that drawn by our insular stimulations. Hua et al. [24] observed activation in the dorsal posterior insula by graded cooling stimuli applied to the hand and neck, and reported that the neck was represented rostral to the hand, a finding that is also consistent with our findings, assuming that neck representation is likely to be located between those of face and upper limb. However, other fMRI studies did not find pain-related somatotopy in operculo-insular cortex [5,15]. Thus fMRI and electrophysiological reports for the somatotopic organization of pain-related responses in the insular region show some degree of discrepancy, mainly because of limitations in spatial resolution. Moreover some fMRI studies have failed to discriminate between SII and posterior insula pain representations because of the vicinity of these two structures [37].

Likewise, although intracerebral stimulations are much more focal than those delivered through surface electrodes placed on the cortical surface, in particular with the electrode tracks perpendicular to the insular surface that we have used, the anatomical closeness between the opercular part of SII and the insula, which show very similar response thresholds and rates [28], raise the question of the spatial specificity of our stimulations. Both the low stimulus intensities and the bipolar mode of stimulation that were used in our study ensure a satisfying spatial specificity [32]. The possibility that activation of the neighboring parietal opercular cortex may have contributed to the evoked pain sensation looks unlikely because the intracerebral activity could be monitored in this area, thus providing with the possibility of detecting the spreading of after-discharges that were discarded from analysis. Moreover, in a previous study using the same methodology we were able to identify numerous differences between responses obtained after opercular (SII) and insular stimulations, speaking for a good spatial specificity of our electrical stimulations [28]. The fact that we did not observe visually detectable changes of EEG activity outside the stimulated area during insular stimulation does not definitely eliminate the possibility of subtle changes in remote areas connected with the insular cortex via *trans*-synaptic activation. Signal processing, such as time–frequency analysis, might have been able to detect such changes. However, even if the experience of pain in response to insular stimulation is likely to involve areas of the cortical pain matrix other than the insula, it remains that pain intensity coding [20] and somatotopy of pain responses to cortical stimulation have never been observed outside the operculo-insular cortex.

The sampling of electrodes and the exclusion of pain-evoked sensation involving large skin representation of the analysis must be considered in the interpretation of our results. Firstly, electrodes implantation was planned for mapping the epileptogenic zone and not specifically dedicated to the study of pain somatotopy. So, only a small number of insular electrodes were implanted per patient (maximum 4). Secondly, the variability in the size of the cutaneous projection of the evoked pain (from 0.5% to 50% of total body area) confirms that somatotopy in insula, as that reported previously by us in the SII area [28], is blurred compared to that found in the primary somatosensory area (SI), in agreement with microelectrode studies in monkey showing large somatosensory receptive fields in the granular insular cortex [39,40]. Due to this spatial

Table 3

Mean coordinates of pain somatotopic areas in the insular cortex available in the literature. All the coordinates were converted into the stereotaxic Talairach system.

	Type of study	Somatotopic zone	x	y	z
Present study	SEEG	Face	35	−6.4	11
		Upper limb	34	−13	18
		Lower limb	36	−19	8
Afif et al. [1]	SEEG	Face	36.5	5.4	21
		Upper limb	37.2	5.25	6.75
Vogel et al. [44]	LEPs	Face	42.6	6.6	4.3
		Face	39.6	−15	10.8
Brooks et al. [7]	fMRI	Upper limb	39.6	−17.7	13.8
		Lower limb	34.6	−19.8	11.1
Hua et al. [24]	fMRI	Face	38	−22	14
		Upper limb	38	−15	14

Abbreviations: SEEG, direct stimulation through depth electrodes; LEPS, subdural recordings of modeling of responses to pain Laser skin stimulation; fMRI, BOLD response to peripheral painful stimulations.

overlapping of pain receptive fields we had to exclude from analysis pains that were not restricted to either face, upper limb or lower limb in order to draw a sketch of pain somatotopic representation in the insula. This sampling bias minimizes the fact that insular pain somatotopy is likely to be even more fuzzy than that reported here. The question remains open as to whether this reflects the somatotopic organization of thalamic afferent fibers or spatial convergence of pain inputs from the SII area, the stimulation of which is also able to produce pain [28].

Conflicts of interest

No conflicts of interest have to be considered for the present study.

Acknowledgements

The authors thank all medical and paramedical members of Epilepsy Surgery Department in the University Hospital of Lyon (France). The study did not receive any private or institutional financial support.

References

- [1] Afif A, Hoffmann D, Minotti L, Benabid AL, Kahane P. Middle short gyrus of the insula implicated in pain processing. *Pain* 2008;138:546–55.
- [2] Babb TL, Mariani E, Seidner KA, Mutafyan G, Halgren E, Wilson CL, Crandall PH. A circuit for safe diagnostic electrical stimulation of the human brain. *Neurol Res* 1980;2:181–97.
- [3] Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts TP. Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia. A functional MRI study. *Neurology* 1999;53:548–57.
- [4] Baumgärtner U, Tiede W, Treede RD, Craig AD. Laser-evoked potentials are graded and somatotopically organized anteroposteriorly in the operculoinsular cortex of anesthetized monkeys. *J Neurophysiol* 2006;96:2802–8.
- [5] Bingel U, Lorenz J, Glauche V, Knab R, Glascher J, Weiller C. Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *NeuroImage* 2004;23:224–32.
- [6] Bowsher D, Brooks J, Enevoldson P. Central representation of somatic sensations in the parietal operculum (SII) and insula. *Eur Neurol* 2004;52: 211–25.
- [7] Brooks JCW, Zambreau L, Godinez A, Craig AD, Tracey I. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *NeuroImage* 2005;27:201–9.
- [8] Burton H, Jones EG. The posterior thalamic region and its cortical projection in the New World and Old World monkeys. *J Comp Neurol* 1976;168:249–301.
- [9] Casey KL, Minoshima S, Beger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron tomographic analysis of cerebral structures activated specially by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 1994;71:802–7.
- [10] Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 1994;372:770–3.
- [11] Craig AD. Supraspinal projections of lamina I neurons. In: Guilbaud JM, Ollat G, editors. Forebrain areas involved in pain processing. Montrouge: John Libbey Eurotext; 1995. p. 13–26.
- [12] Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:1–30.
- [13] Disbrow E, Roberts T, Krubitzer L. Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of hominids: evidence for SII and PV. *J Comp Neurol* 2000;418:1–21.
- [14] Eickhoff S, Grefkes C, Zilles K, Fink G. The somatotopic organization of cytoarchitectonic areas on the human parietal operculum. *Cereb Cortex* 2007;17:1800–11.
- [15] Ferretti A, Del Gratta C, Babiloni C, Caulo M, Arienzo D, Tartaro A, Rossini PM, Romani GL. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimulation of median and tibial nerve: an fMRI study. *NeuroImage* 2004;23:1217–25.
- [16] Frot M, Mauguière F. Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the sylvian fissure SII area in humans. *Cereb Cortex* 1999;9:854–63.
- [17] Frot M, Mauguière F. Operculo-insular responses to nociceptive skin stimulation in humans. A review of the literature. *J Neurophysiol Clin* 1999;29:401–10.
- [18] Frot M, García-Larrea L, Guenot M, Mauguière F. Responses of the suprasylvian SII cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intra-cerebral recordings. *Pain* 2001;94:65–73.
- [19] Frot M, Mauguière F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 2003;126:438–50.
- [20] Frot M, Magnin M, Mauguière F, García-Larrea L. Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cereb Cortex* 2007;17:610–20.
- [21] García-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin* 2003;33:279–92.
- [22] Gordon B, Lesser RP, Rance Jr NE, Hart J, Webber R, Uematsu S, Fisher RS. Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:371–7.
- [23] Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex. *Pain* 1999;81:273–82.
- [24] Hua LH, Strigo IA, Baxter L, Johnson SC, Craig AD. Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289:R319–25.
- [25] Isnard J, Guenot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguière F. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48:614–23.
- [26] Isnard J, Guenot M, Sindou M, Mauguière F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 2004;45: 1079–90.
- [27] Kanda M, Shindo K, Xu X, Fujiwara N, Ikeda A, Nagamine T, Shibasaki H. Cortical mechanisms underlying point localization of pain spot as studied by event-related potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Exp Brain Res* 1999;127:131–40.
- [28] Mazzola L, Isnard J, Mauguière F. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex* 2006;16:960–8.
- [29] Miller SF, Finley RK, Waltman M, Lincks J. Burn size estimate reliability: a study. *J Burn Care Rehabil* 1991;12:546–59.
- [30] Mufson EJ, Mesulam MM. Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum. *J Comp Neurol* 1982;212:23–37.
- [31] Mufson EJ, Mesulam MM. Thalamic connections of the insula in the rhesus monkeys and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus. *J Comp Neurol* 1984;227:109–20.
- [32] Nathan SS, Sinha SR, Gordon B, Lesser RP, Thakor NV. Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;86:183–92.
- [33] Ochoa J, Torebjörk E. Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *J Physiol* 1989;415:583–99.
- [34] Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, Guenot M, Fisher C, Mauguière F. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:681–6.
- [35] Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, Mauguière F. Representation of pain and somatic sensation in the human Insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* 2002;12: 376–85.
- [36] Penfield W, Brodley E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60: 389–443.
- [37] Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis 2000. *Neurophysiol Clin* 2000;30:263–88.
- [38] Rance JB. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* 1975;98:417–40.
- [39] Robinson CJ, Burton H. Somatic submodality distribution within the second somatosensory SII, 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of *M. fascicularis*. *J Comp Neurol* 1980;192:93–108.
- [40] Robinson CJ, Burton H. Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retroinsular, postauditory and granular insula of *M. fascicularis*. *J Comp Neurol* 1980;192:69–92.
- [41] Talairach J, Bancaud J. Stereotactic approach to epilepsy: methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations. *Prog Neurol Surg* 1973;5: 297–354.
- [42] Talairach J, Tournoux P. Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme; 1988.
- [43] Valeriani M, Restuccia D, Barba C, Le Pera D, Tonali P, Mauguière F. Sources of cortical responses to painful CO₂ laser skin stimulation of the hand and foot in the human brain. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1103–12.
- [44] Vogel H, Port JD, Lenz FA, Solaiyappan M, Krauss G, Treede RD. Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasyllian cortex in humans. *J Neurophysiol* 2003;89:3051–60.

V. ANATOMIE FONCTIONNELLE DE L'INSULA

A. Ségrégation spatiale des informations somato-sensitives et douloureuses dans le cortex operculo-insulaire

1. Introduction

Une littérature très abondante démontre l'implication de l'opercule pariétal dans le traitement des informations sensibles lemniscales (toucher, proprioception) et spinothalamiques (froid, chaud, douleur). Cependant, les études réalisées en imagerie fonctionnelle montrent un important chevauchement de ces différentes activations, douloureuses ou non, à l'intérieur de SII et de l'insula. Par ailleurs, la localisation de l'aire SII est souvent variable selon les études, et la différenciation des propriétés fonctionnelles de SII et de la partie postérieure de l'insula est difficile, la plupart des études considérant même l'ensemble « SII-Insula postérieure » comme une seule unité fonctionnelle homogène.

Récemment, Eickhoff et al (2006) et Kurth et al (2010) ont identifié des sous-régions cyto-architectoniques distinctes à l'intérieur de l'opercule pariétal et de la partie postérieure de l'insula (voir ci-dessus chapitre II, section A.2.3). Ces études reposent sur une méthode de détection des limites entre les aires corticales, basées sur une approche indépendante de l'observateur et quantifiable statistiquement. Les coordonnées statistiques de ces différentes aires cyto-architectoniques sont disponibles dans l'espace MNI.

Notre étude a été réalisée en IRMf, pour investiguer la cohérence entre ces sous-divisions anatomiques et les fonctions somato-sensitives, y compris la douleur (voir figure 1 p131). Nous avons appliqué cinq types de stimuli sensitifs sur la main gauche de 25 volontaires sains (toucher, mouvement passif, froid, chaud et douleur au chaud).

Les résultats montrent que :

- Pour chaque type de stimulus, il existe un pattern d'activation original, correspondant à la co-activation spécifique de plusieurs sous-régions de SII et de l'insula.
- La partie antérieure de SII (OP4) et la partie postéro-médiane de l'insula (Ig1-Ig2) semblent activées spécifiquement par les stimuli douloureux, renforçant l'hypothèse que ces deux sous-régions pourraient être le substratum anatomique du traitement sensori-discriminatif de l'information douloureuse thermique (voir p118 et Figure 3 p133).

2. Article : (soumis)

« Spatial segregation of somato-sensory and pain activations in the human operculo-insular cortex »

Laure Mazzola, Isabelle Faillenot, François Mauguière and Roland Peyron.

Spatial segregation of somato-sensory and pain activations in the human operculo-insular cortex.

Laure Mazzola^{a,d,e,f,g}, Isabelle Faillenot^{b,d,e,f,g}, Fabrice-Guy Barral^{b,f,g}, François Mauguière^{c,d,e,f,g}, Roland Peyron^{a,d,e,f,g}

^aNeurology Department, University Hospital, St-Etienne (France)

^bRadiology Department, University Hospital, St-Etienne (France)

^cFunctional Neurology and Epilepsy Department, Neurological Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon (France)

^dTeam ‘Central Integration of Pain’ Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U 1028, CNRS UMR 5292 Lyon (France)

^eClaude Bernard University Lyon 1, Lyon (France)

^fJean Monnet University St-Etienne (France), F-42023

^gPole of Research & University Teaching (PRES) Lyon (France)

Address correspondence to Mazzola Laure, INSERM U 879, Neurology Department, Hôpital Nord, CHU de St Etienne, 42055 Cedex2, France. Tel.: +33 (0) 4 77 12 77 33; Fax: +33 (0) 4 77 12 05 43. Email: lauremazzola@yahoo.fr.

Key words: pain, functional MRI, insula, secondary somatosensitive area (SII), somato-sensory stimuli.

Abstract :

The role of operculo-insular region in the processing of somato-sensory inputs, painful or not, is now well established. However, available maps from previous literature show a substantial overlap of cortical areas activated by these stimuli, and the region referred to as the “secondary somato-sensitive area (SII)” is widely distributed in the parietal operculum. Differentiating SII from posterior insula cortex, which are anatomically contiguous, is uneasy, explaining why the “operculo-insular” label has been introduced to describe these activations. Thanks to the recent cyto-architectural description of the human insular/SII cortices (Eickhoff et al., 2006, Kurth et al., 2010), the present study investigates with functional MRI (fMRI), whether these structural subdivisions could subserve distinct aspects of discriminative somato-sensory functions, including pain. Responses to 5 types of stimuli applied on the left hand of 25 healthy volunteers were considered: i/ tactile sensations, ii/ passive movements, iii/ innocuous cold stimuli, iv/ non-noxious warm and v/ heat pain.

Our results show different patterns of activation depending on the type of somato-sensory stimulation. The posterior part of SII (OP1 area), contralateral to stimuli, was the only sub-region activated by all type of stimuli and might therefore be a common cortical target for different types of somato-sensory inputs. Proprioceptive stimulation by passive finger movements activated the posterior part of SII (OP1 sub-region) bilaterally and the contralateral median part of insula (PreCG and MSG). Innocuous cooling induced the smallest activation, which was restricted to the contralateral posterior part of SII (OP1) and the dorsal posterior part of insula (OP2). Pain stimuli induced the most widespread and intense activation that was bilateral in SII (OP1, OP4) and distributed to all sub-regions of contralateral insula and to the anterior part of the ipsilateral insula (PreCG, MSG, ASG). However, the posterior-median part of insula contralateral to stimulus (Ig1/Ig2 areas) and the anterior part of SII bilaterally (OP4) were specifically activated during pain stimulation. This

raises the question whether these latter areas could be the anatomical substrate of sensory-discriminative aspects of thermal pain processes.

Highlights :

- Five different somatosensory stimuli were applied on the left hand of 25 volunteers.
- fMRI activations were described in the operculo-insular (OI) cortex.
- Somato-sensory functions were consistent with structural subdivisions.
- Each type of stimuli evoked a specific co-activation of several sub-regions.
- Spatial segregation of somatosensory and pain activations were found in the OI cortex

Abbreviations : (see figure 1)

- OP1, OP2, OP3, OP4 : the four cyto-architectonic sub-divisions of parietal operculum
- Ig1, Ig2 : granular sub-divisions of the posterior insula
- Id1 : dysgranular sub-division of the posterior insula
- PostCG : post-central insular gyrus
- PreCG : pre-central insular gyrus
- MSG : middle short insular gyrus
- ASG : anterior short insular gyrus

INTRODUCTION

The role of operculo-insular cortices in the processing of painful sensations is now well established on the basis of various experimental approaches, such as single unit recordings (Robinson and Burton 1980a, 1980b), anatomical studies in monkeys (Burton and Jones 1976; Mesulam and Mufson, 1982; Mufson and Mesulam, 1984; Craig, 1995), laser evoked potentials in humans, as recorded on the scalp (Valeriani et al., 2000; Vogel et al., 2003) or with intra-cerebral electrodes (Frot and Mauguiere, 2003), and direct electrical stimulations of the human cortex with depth-intracerebral electrodes (Ostrowsky et al., 2002; Mazzola et al., 2006; Afif et al., 2008; Nguyen et al., 2009, Stephani et al., 2010).

Functional imaging studies carried out in humans in the recent years, consistently reported that the cortical regions located in the upper bank of the lateral sulcus, including the second somatosensory area (SII), and the insular cortex are activated by nociceptive stimuli (reviews in Peyron et al., 2000; Treede et al., 2000; Garcia-Larrea et al., 2002; Vogel et al., 2003; Apkarian et al., 2005). These two supra-sylvian pain areas are also involved in the processing of innocuous somato-sensory inputs such as cold (Craig and al., 2000; Hua et al., 2005), warm (Moulton et al., 2005; Tseng et al., 2010), tickling (Carlsson et al., 2000), non-painful cutaneous stimuli (Ferretti et al., 2004) or passive movements (Mima et al., 1999; Alary et al., 2002; Druschky et al., 2003).

However, functional imaging studies showed a substantial overlap in all these activations, noxious or not, within SII or insula (Coghill et al., 1994). In addition, differentiation between the functional properties of the contiguous SII and posterior insular cortices proved very difficult in both functional imaging and electrophysiological studies. Since the exact anatomical border between the granular cortex of the inner part of the operculum and the posterior granular insular cortex cannot be delineated on individual MRI, the SII/insular region (especially in its posterior extent), has been considered as a single

functional entity in most pain imaging studies (for reviews, see Peyron et al., 2000; Apkarian et al., 2005).

Using an observer-independent approach, Eickhoff et al. (2006a, b) and Kurth et al. (2010) solved this anatomical limitation by identifying distinct cytoarchitectonic areas in the human parietal operculum and posterior insula. Although this new scheme does not contradict previous classification of SII or insular cortex based on its granularity, it further develops these maps by demonstrating the existence of several individual areas within these major zones. Given the variety of functions ascribed to the SII-insula cortices based on functional imaging studies and connectivity, it seems reasonable to hypothesize that these subdivisions based on anatomical substrates might reflect a diversified mosaic of structurally and functionally distinct areas in the human operculo-insular cortex. Since these cyto-architectonic probabilistic maps have been computed in standard MNI space, the present study was carried out to investigate with functional MRI (fMRI), whether these structural subdivisions could subserve distinct aspects of discriminative somato-sensory functions, including pain. We therefore investigated responses to i/ heat pain in comparison to ii/ non-noxious warm and iii/ innocuous cold stimuli, iv/ tactile sensations and v/ passive movements, taking into account the recent advances in insular and SII structural anatomy. Since recent studies showed some degree of somatotopic organization both in SII (Krubitzer et al., 1995) and in insula (Brooks et al., 2005; Mazzola et al., 2009), all types of stimuli were strictly applied on the same body area (the left hand) to avoid topographic changes of activation location due to somatotopic organization.

SUBJECTS AND METHODS

1. Subjects

Twenty-five healthy volunteers (12 male, 13 female, mean age 30.5 years, range 19-39 years) participated in this study, which was approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from each subject prior to investigations.

2. Stimulation procedures

Volunteers laid supine inside the MRI scanner. Paradigm alternated a resting condition without any stimulation and five distinct activation conditions made of application of somato-sensory stimuli (tactile; cold; warm; heat pain, passive finger movement). All stimuli were applied of their left hand, on its dorsum for cutaneous stimuli. Passive movements were applied to the 2nd finger, so that they concerned the same somatotopic territory for all modalities. Tactile stimulation was obtained by rubbing a soft brush back and forth from proximal to distal (0.5 Hz). Non-noxious cold sensation was induced by an ice pack. Warm and heat pain were delivered by hand heaters prepared at 37°C and 47°C respectively. Stability of temperature was verified for cold, warm and heat pain at the beginning and at the end of the sessions, (mean temperature $\pm$ SD = 1.8° $\pm$ 2.4; 36.8° $\pm$ 0.3 and 47.9° $\pm$ 0.2 respectively). Passive flexor and extensor movements of the metacarpo-phalangeal joint were applied mechanically by the experimenter and were paced at a frequency of 0.5 Hz. The intensity of pain in conditions was assessed individually before and after the experiment by a visual analogic scale (VAS). Each session was made of 24 blocks of 7 seconds during which one of the 5 stimulations was delivered. Rest blocks had a randomized duration from 5s to 25s (mean= 15s; SD= 6.7s). The order of the sessions (i.e. of the stimulations) was arranged in a randomized order.

3. Acquisitions

MRI images were acquired in a 1.5 Tesla scanner (Symphony Maestro Class, Siemens, Erlangen, Germany). For functional images, an EPI (Echo Planar) sequence was used with

following parameters: 28 slices 4 mm thick with a 64x64 matrix, without gap and a 256x256 mm² field of view (FOV); TR/TE = 2700/55 ms. Each subject had 5 EPI runs of 200 images each (9 min 5s) corresponding to the five types of stimuli. Anatomic scans were acquired using a 3D T1 sequence (MPRAGE) including 160 sagittal slices and the following sequence parameters: TI/TR/TE; 920/1700/4.35 ms, matrix = 256x256 voxels, FOV= 256x256 mm².

4. Image analysis

fMRI data were analyzed using Statistical Parametric Mapping (SPM8 - Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) and some SPM compatible toolboxes : MarsBar (Brett et al., 2002), Anatomy (Eickhoff et al., 2005) and WFU_PickAtlas (Maldjian et al., 2003). Moreover, in order to build anatomical Regions of Interest (ROI), MRICroN (<http://www.cabiatl.com/mricro/>) and AAL regions (Automated Anatomical Labels; Tzourio et al., 2002) were used.

4.1 Preprocessing

The two first volumes of each run were discarded. To correct for subject's movements, all scans of each individual were realigned each other in a two pass procedure: they were first aligned to the first image and then, to the mean image. Data from all subjects showed motion corrections during each run less than 2.3 mm and 2°. A mean functional volume was constructed for each subject from the realigned images. This image was coregistered on the anatomical image and then transformation parameters applied to all EPI images. The anatomical image was normalized to the MNI template brain image using the segmentation step. The parameters estimated from this normalization process were then applied to all functional images and smoothed using an isotropic Gaussian kernel (FWHM = 6 mm). The resulting voxel size in standard stereotaxic coordinates was 2x2x2 mm³. For localization

purpose, the anatomical images of all subjects were averaged.

4.2 ROI definition

Since the aim of the present study was to investigate specifically the operculo-insular responses to different noxious and non-noxious stimuli, we did not consider the results of SPM analysis outside the under defined ROIs. SII and insula were investigated with a template of ROIs that were defined within the MNI space (Eickhoff et al., 2006b; Kurth et al., 2010) and their localization was checked on the averaged anatomical image of all subjects (Figure 1).

4.2.1 Insula

The insula region was defined as the union of the AAL's (Automated Anatomical Labels; Tzourio et al., 2002) insula and the post-insula of the Anatomy toolbox (Id1, Ig1 and Ig2). When superimposed on the mean image of the group, the right insula provided in AAL needed to be 2 mm-shifted towards the left and 2D-dilated of 2 mm in both direction. After unification of ROIs in order to build the insula ROI, 7 sub-regions were defined inside each insular cortex. The insular central sulcus was drawn on the mean T1 image, separating the anterior from the posterior insula. Inside the posterior insula four sub-regions were delimited: Id1, Ig1, Ig2 (Kurth et al., 2010) and the Post Central Gyrus (PostCG) caudal to the central sulcus. Within the anterior insula, the anterior insular sulcus and the precentral insular sulcus were drawn thus defining three gyri: anterior short gyrus (ASG), middle short gyrus (MSG) and precentral insular gyrus (PreCG) (figure 1).

4.2.2 Parietal opercular cortex

The opercular cortex was defined as the sum of the four sub-regions described by Eickhoff et

al., (2006a, b): OP1, OP2, OP3 and OP4. Actually, the OP2 and OP3 anatomical subdivisions of the opercular cortex include part of the postero-superior part of the insular cortex, covering at maximum its upper third. Therefore we considered them as part of posterior insula and assimilated the OP1 and OP4 cytoarchitectonic regions as anatomical homologue of the functionally defined human SII area (Eickhoff et al., 2006b) (figure 1).

A global opercular-insular ROI was build including all of the pre-cited insular and opercular ROIs.

5. Statistics

First level analysis (individual level) used a general linear model (GLM, Friston et al., 1995). Then, two random analyses were performed at the group level. Both studies were limited to SII and insula areas on both sides, after having checked in a standard random-effect analysis that the global activation profile in response to heat pain stimuli met the standard of what has been described as the “pain matrix” in previous pain fMRI studies in terms of anatomical distribution and BOLD effect levels (Peyron et al., 2000).

5.1 Individual analysis

The functional MRI signal in response to stimulation was modeled using a general linear model approach. The regressors of interest were constructed by convolving the stimulus input function with a canonical hemodynamic response function (HRF) and its time derivative. The estimated time courses of the head motion parameters were included as covariates of no interest to further control for the artefacts linked to subject movements. Data were high-pass filtered (cut-off period was set to 128 s). Serial correlations were corrected using an autoregressive model. Individual contrast images were obtained for each subject and each run

for the canonical HRF regressor, reflecting the contrasts of interest (stimulation vs rest). These individual contrast images were entered into second level (random-effects) analyses to study group activations.

5.2 Voxel wise group analysis

In order to describe the within group activations for each condition inside the SII-insula region, a one-sample t-test was performed using SPM8 on the contrast images of each stimulation within the global operculo-insular ROI. Statistical results were reported with an uncorrected threshold ($p < 0.001$) at the voxel level, and a FWE corrected threshold ($p < 0.05$) at the cluster level.

5.3 ROI group analysis

In order to describe the within group activation in each of the 24 regions of interest, a one-sample t-test was performed using MarsBar on the contrast images for the 5 conditions. For each condition, the value of the voxels of each ROI was extracted, the median was calculated and the t-test was performed. ROI were considered as significantly activated if their associated p-value was < 0.1 after Bonferroni correction for the 22 comparisons.

In order to compare the activation during the different conditions, an ANOVA was performed using SPSS on the median values extracted for each sub-region of SII and insula. In ROI where there was a condition effect ($p < 0.05$), a post-hoc test (Scheffe) was applied looking for different effect between conditions ($p < 0.05$).

In order to look for correlations between activations and pain intensity, the mean VAS score of each volunteer was correlated to the magnitude of activation for each ROI, after noxious stimulation. Significant correlations were reported if the Spearman (non-parametric) test p value was < 0.05 .

RESULTS

1. Psychophysics

Not surprisingly, brush, warm, cold and passive movements stimuli were scored nil on pain VAS scale (VAS = 0), while noxious heat was scored 6.7 ± 1.1 and 6.9 ± 1.3 , respectively before and after experiment, showing both a rather intense pain sensation and a stability of pain perception during the whole session.

2. Cortical activations

All types of stimuli applied on the left hand led to statistically significant increases in fMRI signal intensity in several cortical areas.

2.1 Voxel wise group analysis (see figure 2; Table 1s)

For non-painful stimulations, skin brushing was associated with the largest activation in the contra- and ipsilateral SII and in the posterior part of the contralateral insula. Passive movement of fingers activated the contra- and ipsilateral SII and the middle-anterior part of contralateral insula. After cold stimulations, only the contralateral SII and the extreme posterior part of contralateral insula (at the boundary with SII cortex) were activated. Warm activated the contralateral SII and bilateral insula predominantly in the anterior part. Heat pain resulted in a broad activation of bilateral SII and insular cortex.

2.2 ROI analyses (see Figure 3)

Statistics for significantly activated ROI are shown in Table 1.

Brush stimulation activated predominantly SII (bilateral OP1), contralateral OP2-OP3 and PreCG insula region. Passive movements of fingers activated only the bilateral OP1 part of SII, and the PreCG and MSG of contralateral insula. Cold stimulations activated only OP1-OP2 contralateral sub-regions. Warm activated contralateral OP1 SII sub-region, the anterior half of the contralateral insula (PostCG, PreCG, MSG, ASG) and the medium-anterior part of the ipsilateral insula (PreCG, MSG). Heat pain induced an activation of bilateral OP1/OP4, all sub-regions of contralateral insula except Id1 (OP2, OP3, Ig1, Ig2, PostCG, PreCG, MSG, ASG) and the anterior part of the ipsilateral insula (PreCG, MSG, ASG).

3. Magnitude of BOLD response for each ROI and correlations with pain (see figure 4; Table 2s)

In all sub-regions of SII and insula (except OP2), activation was more intense after pain stimulation, especially for OP4 and the anterior part of insula (PreCG, MSG, ASG), in which pain related activation was statistically significantly more intense than for all other modalities of stimulation. For passive movements of fingers, OP1 activation was more intense than for brush, warm and cold stimulation.

The mean pain VAS score of each volunteer correlated to the intensity of activation of the contralateral OP4 only ($p = 0.035$; $r = 0.45$).

DISCUSSION

All of the somato-sensory stimulations tested here activated at least one region in SII and insula cortex. Using an approach based on cytoarchitectonic subdivisions of these areas, our results show that it does exist different patterns of activation, suggesting that several different networks of sub-regions in the SII-insula cortex are activated depending upon the nature of somato-sensory stimulation. Contralateral OP1, corresponding to the posterior part of SII, was the only sub-region to be activated by all type of stimuli and might therefore be a common unspecific cortical target for different types of somato-sensory inputs.

Proprioceptive stimulation by passive finger movements also activated the contralateral OP1 sub-region in addition to ipsilateral OP1 and the contralateral median part of insula (PreCG and MSG). Previous functional imaging studies have shown that passive movement activates an extensive cortical somatosensory network, including SI and SII regions (Mima et al., 1999; Alary et al., 2002; Druschky et al., 2003). The involvement of insula is less described although some studies mentioned the role of perisylvian regions (Druschky et al., 2003; Kavounoudias et al., 2008). This implication of the median part of insula is consistent with anatomical connections of this region with both sensory (especially SII) and motor (BA6, SMA) areas (Mesulam and Mufson, 1982). Interestingly, brush and passive movements recruited a similar pattern of activation including bilateral OP1, and contralateral PreCG. This reminds of similarities in the two stimuli in terms of stimulated peripheral fibers (large myelinated fibers), but also suggest that discrimination between the two stimuli may be integrated in contralateral MSG and in the medial subdivision of SII (i.e. OP2 and OP3).

Innocuous cooling induced the smallest activation in this study, which was restricted to the contralateral posterior part of SII (OP1) and the dorsal posterior part of insula (OP2).

This finding fits well functional anatomy in monkeys indicating that dedicated thalamic nucleus (VMpo) relays topographic, discriminative thermoreceptive-specific spino-thalamic projections to the dorsal margin of middle/posterior insular cortex (Craig et al., 1995). Likewise, cold allodynia can occur in subjects with isolated ischemic lesions of the posterior insular/retroinsular cortex (Veldhuijzen et al., 2010). This region has already been reported to be activated using Positron Emission Tomography (PET) after graded innocuous cooling stimuli in humans (Craig et al., 2000) and a rostro-caudally organized somatotopic map of innocuous cooling activation was also described using fMRI in the dorsal posterior insular cortex (Hua et al., 2005). So, this region corresponding to the cytoarchitectonic OP2 operculo-insular sub-region seems to be reliably and consistently activated by cold stimuli suggesting a possible primary cortex for cold sensations.

Consistent with our results, non-noxious thermal and noxious heat stimuli have been shown to activate SII and insula cortices (Casey et al., 1996; Craig et al., 2000; Peyron et al., 2000; Hua et al., 2005). Warm and heat pain conditions had bilateral representations, in the contralateral but also the ipsilateral insula. Pain largely outlasts the representation of warm both in the posterior contralateral insula (OP2, OP3, Ig1, Ig2) and in the ipsilateral anterior insula (ASG). These findings are in agreement with several functional imaging studies comparing activations in processing innocuous versus noxious contact heat revealing responses to noxious but not to innocuous stimuli in the contralateral posterior insula (Moulton et al., 2005; Tseng et al., 2010) or increased activation during noxious compared to innocuous thermal stimuli in bilateral anterior insula and contralateral posterior insula (Peltz et al., 2011).

Pain stimuli induced the most widespread and intense activation bilaterally in SII (OP1, OP4), contralaterally to stimulus in all sub-regions of insula and ipsilateral to stimulus in the anterior part of insula (PreCG, MSG, ASG). The extent of these activations probably

represents different features of sensory processing. Posterior insula was activated only after pain stimulation and especially Ig1 and Ig2 sub-regions that seem to be specific of the pain condition as they were not activated by any of the others stimuli. Interestingly, this finding fits well functional anatomy in monkeys indicating that dedicated thalamic nucleus (posterior part of the ventral medial nucleus VMpo) relays topographic, discriminative nociceptive-specific lamina I spino and trigemino-thalamic projections to the dorsal margin of middle/posterior insular cortex (Craig et al., 1995). Likewise, direct electrical stimulation of posterior insula can elicit pain in restricted parts of the body (Ostrowsky et al., 2002; Mazzola et al., 2006) with a certain degree of somatotopic organization (Mazzola et al., 2009; Brooks et al., 2005). A recent study found that cortical stimulation sites where electrical stimulation elicited pain sensation were located in Ig1-Ig2 insula sub-regions, fitting with our results (Stephani et al., 2010). Considering human models of lesions, it has been recently shown that a selective lesion in the posterior insula and the inner parietal operculum could be associated with an increase of cold and warm detection thresholds but also with spontaneous pain and allodynia (Garcia-Larrea et al., 2010).

In agreement with intracerebral LEPs recordings (Frot et al., 2007), recent functional imaging studies suggested that posterior insula is involved in the encoding of pain intensity (Bornhövd et al., 2002), and/or stimulus intensity (Craig et al., 2000; Moayed et al., 2009; Owen et al., 2010). Even though the experimental paradigm was not designed to assess this question (only one intensity of pain was delivered for each patient), the finding that inter-individual VAS scores correlated with activity in OP4 sub-region (ie the anterior part of SII) suggests that this subdivision plays an important role in pain intensity processing. Very recently, functional connectivity studies have shown that during noxious thermal stimulation, posterior insula is strongly connected to areas known as being involved in sensory-discriminative processing such as S1 (Petzl et al., 2010). All these data converge on a sensory

discriminative role of the posterior insular cortex in pain processing, mainly in Ig1 and Ig2 cytoarchitectonic sub-regions, and of the anterior part of SII (OP4 sub-region).

Cutaneous warmth and heat pain were the only stimuli associated with the activation of the very anterior part of insula (ASG). Interestingly, warm and pain are known to be associated with emotional and affective components often related to the anterior insula whereas activations of posterior insula were shown to be correlated with the intensity but not with the pleasantness/unpleasantness of the thermal stimuli (Schreckenberger et al., 2005; Carlsson et al., 2006; Rolls et al., 2008; Owen et al., 2010). Most of the recent imaging studies report a simultaneous co-activation of anterior insula and anterior cingulate cortex or/and prefrontal cortex, postulating complementary limbic sensory and motor processing functions (Craig et al., 2000; 2009; Oshiro et al., 2009; Petzl et al., 2010). This functional segregation between a posterior insula supporting sensory-discriminative functions and a rather emotional and cognitive anterior insula is also supported by studies assessing the empathy for pain. Using fMRI, Singer et al. (2004) investigated pain without self-stimulation (ie: pain inflicted to a beloved person) compared to self-pain. They found that bilateral anterior insula was activated both when subjects received pain and when viewing a loved one experiencing pain. In contrast, activity in the posterior insula (and SII) was specific to painful self-sensation. Thus, activation of the anterior insula occurs in a pain context but does not need a self-experience of pain while the posterior insula and SII are involved in self-pain intensity coding (Singer et al., 2004; Apkarian et al., 2005; Botvinick et al., 2005; Jackson et al., 2006).

In a fMRI study Ferretti et al. (2004) found a functional topography of SII cortex for non-painful and painful stimulation of median and tibial nerve. Contrary to our results, they suggested that the posterior region within SII could be more specifically involved in the processing of noxious stimuli. In their recent meta-analysis, Eickhoff et al. (2006b) compared

the functionally defined SII region (in fMRI and PET studies) to their cytoarchitectonic map of the parietal operculum, showing a good fit with OP1 and OP4 sub-regions. They suggested that pain-related activations might be more caudal than non-pain related activations. However, they also emphasized the wide distribution the region referred as the “SII region” in the parietal operculum, and the difficulty in differentiating contiguous SII and posterior insula cortices in functional imaging studies. Spatial discrepancies between the different studies raise doubt about whether they indeed reflect activations of the same area, so that no definite conclusion can be drawn regarding functional segregation (Eickhoff et al., 2006b). The present study, designed to answer specifically this question argues against such a posterior localization of nociceptive relative to other activities in SII. Whereas the posterior part of SII (OP1) is activated by all type of somato-sensory inputs, the activation of its anterior part (OP4 sub-region) seems to be specific to pain stimuli.

Therefore, our results argue in favor of a modality dependant activation by somatosensory and pain stimuli within the SII-insula cortices. By studying for the first time five distinct modalities of somatosensory stimulations in the same group of subjects we identified different patterns of activation, as the co-activation of several sub-regions in the SII-insula cortex, depending on the type of somato-sensory stimulation. Pain-related activations consisted of a wide SII and insula activation but OP4 and Ig1/Ig2 areas seem to be specifically activated during pain stimulation. This may raise the question whether these areas could be the anatomical substrate of thermal pain sensory-discrimination.

REFERENCES :

- Afif, A., Hoffmann, D., Minotti, L., Benabid, A.L., Kahane, P., 2008. Middle short gyrus of the insula implicated in pain processing. *Pain* 138, 546-555.
- Alary, F., Simões, C., Jousmäki, V., Forss, N., Hari, R., 2002. Cortical activation associated with passive movements of the human index finger: an MEG study. *Neuroimage* 15(3), 691-6.
- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.-D., Zubieta, J.-K., 2005. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain* 9, 463–484.
- Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Büchel, C., 2002. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 125(Pt 6), 1326-36.
- Botvinick, M., Jha, A.P., Bylsma, L.M., Fabian, S.A., Solomon, P.E., Prkachin, K.M., 2005. Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *Neuroimage* 25(1), 312-9.
- Brett, M., Anton, J.L., Valabregue, R., Poline, J.B., 2002. Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, Sendai, Japan. Available on CD-ROM in *NeuroImage*, Vol 16, No 2.
- Brooks, J.C.W., Zambreanu, L., Godinez, A., Craig, A.D., Tracey, I., 2005. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage* 27, 201-209.
- Burton, H., Jones, E.G., 1976. The posterior thalamic region and its cortical projection in the New World and Old World monkeys. *J. Comp. Neurol.* 168, 249-301.
- Carlsson, K., Petrovic, P., Skare, S., Petersson, K.M., Ingvar, M., 2000. Tickling expectations: neural processing in anticipation of a sensory stimulus. *J. Cogn. Neurosci.* 12(4), 691-703.

- Carlsson, K., Andersson, J., Petrovic, P., Petersson, K.M., Ohman, A., Ingvar, M., 2006. Predictability modulates the affective and sensory-discriminative neural processing of pain. *Neuroimage* 1;32(4), 1804-14.
- Casey, K.L., Minoshima, S., Morrow, T.J., Koeppe, R.A., 1996. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J. Neurophysiol.* 76(1), 571-81.
- Coghill, R.C., Talbot, J.D., Evans, A.C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M.C., Duncan, G.H., 1994. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J. Neurosci.* 14(7), 4095-108.
- Craig, A.D., 1995. Supraspinal projections of lamina I neurons. In *Forebrain areas involved in pain processing*, JM Guilbaud, G Ollat, ed. (Montrouge: John Libbey Eurotext), 13–26.
- Craig, A.D., Chen, K., Bandy, D., Reiman, E.M., 2000. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat. Neurosci.* 3(2), 184-90.
- Craig, A.D., 2009. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev. Neurosci.* 10(1), 59-70.
- Druschky, K., Kaltenhäuser, M., Hummel, C., Druschky, A., Huk, W.J., Neundörfer, B., Stefan, H., 2003. Somatosensory evoked magnetic fields following passive movement compared with tactile stimulation of the index finger. *Exp. Brain. Res.* 148(2), 186-95.
- Eickhoff, S.B., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., Zilles, K., 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 1;25(4), 1325-35.
- Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K., 2006 a. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb. Cortex* 16(2), 254-67.

- Eickhoff, S.B., Amunts, K., Mohlberg, H., Zilles, K., 2006 b. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb. Cortex* 16(2), 268-79.
- Ferretti, A., Del Gratta, C., Babiloni, C., Caulo, M., Arienzo, D., Tartaro, A., Rossini, P.M., Romani, G.L., 2004. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimulation of median and tibial nerve: an fMRI study. *Neuroimage* 23, 1217-1225.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.P., Frackowiak, R.S.J., 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum. Brain. Mapp.* 2:189– 210.
- Frot, M. and Mauguière, F., 2003. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 126, 438-450.
- Frot, M., Magnin, M., Mauguière, F., Garcia-Larrea, L., 2007. Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cereb. Cortex.* 17(3), 610-20.
- Garcia-Larrea, L., Convers, P., Magnin, M., André-Obadia, N., Peyron, R., Laurent, B., Mauguière, F., 2002. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain* 125(Pt 12), 2766-81.
- Garcia-Larrea, L., Perchet, C., Creac'h, C., Convers, P., Peyron, R., Laurent, B., Mauguière, F., Magnin, M., 2010. Operculo-insular pain (parasyylvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain* 133(9), 2528-39.
- Hua, L.H., Strigo, I.A., Baxter, L., Johnson, S.C., Craig, A.D., 2005. Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 289, R319-R325.
- Isnard, J., Guénot, M., Sindou, M., Mauguière, F., 2004. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 45(9), 1079-1090.

- Jackson, P.L., Rainville, P., Decety, J., 2006. To what extent do we share the pain of others? Insight from the neural bases of pain empathy. *Pain* 125(1-2), 5-9.
- Kavounoudias, A., Roll, J.P., Anton, J.L., Nazarian, B., Roth, M., Roll, R., 2008. Proprio-tactile integration for kinesthetic perception: an fMRI study. *Neuropsychologia* 31;46(2), 567-75.
- Krubitzer, L., Clarey, J., Tweedale, R., Elston, G., Calford, M., 1995. A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *J. Neurosci.* 15(5 Pt 2), 3821-39.
- Kurth, F., Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Hoemke, L., Zilles, K., Amunts, K., 2010. Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cereb. Cortex* 20(6), 1448-61.
- Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Burdette, J.B., Kraft, R.A., 2003. An Automated Method for Neuroanatomic and Cytoarchitectonic Atlas-based Interrogation of fMRI Data Sets. *NeuroImage* 19, 1233-1239.
- Mazzola, L., Isnard, J., Mauguière, F., 2006. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex* 16, 960-968.
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., Guénot, M., Mauguière, F., 2009. Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex. *Pain* 146(1-2), 99-104.
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J., 1982. Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J. Comp. Neurol.* 20;212(1), 38-52.
- Mima T, Sadato N, Yazawa S, Hanakawa T, Fukuyama H, Yonekura Y, Shibasaki H., 1999 . Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain* 122, 1989-97.

- Moayedi, M., Weissman-Fogel, I., 2009. Is the insula the "how much" intensity coder? *J. Neurophysiol.* 102(3), 1345-7.
- Moulton, E.A., Keaser, M.L., Gullapalli, R.P., Greenspan, J.D., 2005. Regional intensive and temporal patterns of functional MRI activation distinguishing noxious and innocuous contact heat. *J Neurophysiol.* 93(4), 2183-93.
- Mufson, E.J., Mesulam, M.M., 1984. Thalamic connections of the insula in the rhesus monkeys and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus. *J. Comp. Neurol.* 227, 109-120.
- Nguyen, D.K., Nguyen, D.B., Malak, R., Leroux, J.M., Carmant, L., Saint-Hilaire, J.M., Giard, N., Cossette, P., Bouthillier, A., 2009. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 50(3), 510-20.
- Oshiro, Y., Quevedo, A.S., McHaffie, J.G., Kraft, R.A., Coghill, R.C., 2009. Brain mechanisms supporting discrimination of sensory features of pain: a new model. *J. Neurosci.* 29(47), 14924-31.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., and Mauguière, F., 2002. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb. Cortex* 12, 376-385.
- Owen, D.G., Clarke, C.F., Ganapathy, S., Prato, F.S., St Lawrence, K.S., 2010. Using perfusion MRI to measure the dynamic changes in neural activation associated with tonic muscular pain. *Pain* 148(3), 375-86.
- Peltz, E., Seifert, F., DeCol, R., Dörfler, A., Schwab, S., Maihöfner, C., 2011. Functional connectivity of the human insular cortex during noxious and innocuous thermal stimulation. *Neuroimage* 54(2), 1324-35.
- Peyron, R., Laurent, B., and Garcia-Larrea, L., 2000. Functional imaging of brain

responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 30, 263-288.

Robinson, C.J., Burton, H., 1980a. Somatic submodality distribution within the second somatosensory SII, 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of M. fascicularis. *J Comp Neurol* 192, 93-108.

Robinson, C.J. and Burton, H., 1980b. Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retroInsula, postauditory and granular Insula of M. fascicularis. *J. Comp. Neurol.* 192, 69-92.

Rolls, E.T., Grabenhorst, F., Parris, B.A., 2008. Warm pleasant feelings in the brain. *Neuroimage* 15;41(4), 1504-13.

Schreckenberger, M., Siessmeier, T., Viertmann, A., Landvogt, C., Buchholz, H.G., Rolke, R., Treede, R.D., Bartenstein, P., Birklein, F., 2005. The unpleasantness of tonic pain is encoded by the insular cortex. *Neurology* 12;64(7), 1175-83.

Stephani C, Fernandez-Baca Vaca G, Maciunas R, Koubeissi M, Lüders HO., 2010.

Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Struct Funct*, Dec 14.

Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J., Frith, C.D., 2004. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 20;303(5661), 1157-62.

Treede, R.D., Apkarian, A.V., Bromm, B., Greenspan, J.D., Lenz, F.A., 2000. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 87(2), 113-9.

Tseng, M.T., Tseng, W.Y., Chao, C.C., Lin, H.E., Hsieh, S.T., 2010. Distinct and shared cerebral activations in processing innocuous versus noxious contact heat revealed by functional magnetic resonance imaging. *Hum. Brain. Mapp.* 31(5), 743-57.

Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labelling of activations in spm using a

macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single subject brain. *Neuroimage* 15, 273-289.

Valeriani, M., Restuccia, D., Barba, C., Le Pera, D., Tonali, P., Mauguiere, F., 2000. Sources of cortical responses to painful CO₂ laser skin stimulation of the hand and foot in the human brain. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1103-1112.

Veldhuijzen, D.S., Greenspan, J.D., Kim, J.H., Lenz, F.A., 2010. Altered pain and thermal sensation in subjects with isolated parietal and insular cortical lesions. *Eur. J. Pain.* 14(5), 535.

Vogel, H., Port, J.D., Lenz, F.A., Solaiyappan, M., Krauss, G., Treede, R.D., 2003. Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasylvian cortex in humans. *J. Neurophysiol.* 89, 3051–3060.

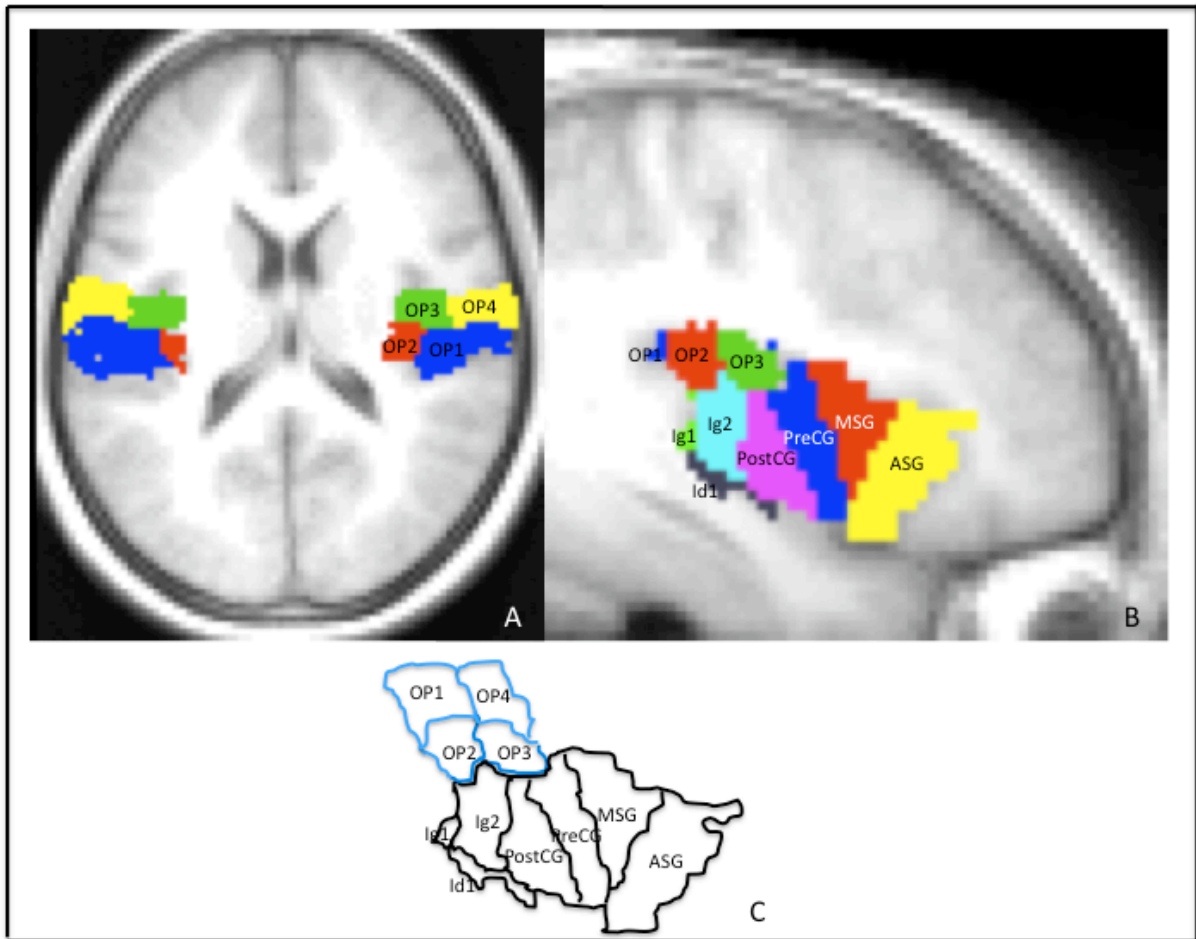


Figure 1: Axial (A) and sagittal (B) representation of the different ROIs individualized in the insula and superimposed on the group averaged anatomical image.

Posterior insula includes Ig1, Ig2, Id1 and the post-central gyrus (PostCG) according to the probabilistic maps based on cytoarchitectonic data and defined within the MNI space (Kurth et al, 10). The anterior insular sulcus and the precentral insular sulcus were identified and drawn on the averaged MRI of the subjects, defining 3 gyri within the **anterior insular cortex**: anterior short gyrus (ASG), middle short gyrus (MSG) and precentral insular gyrus (PreCG). OP2 and OP3 are located at the boundary between SII and insula, they were considered here as parts of the insular cortex. OP1 and OP4 were considered as corresponding to SII sub-divisions. A schematic mask of these ROI was drawn (C) and was superimposed to our results to make the visual analysis of figure 4 easier.

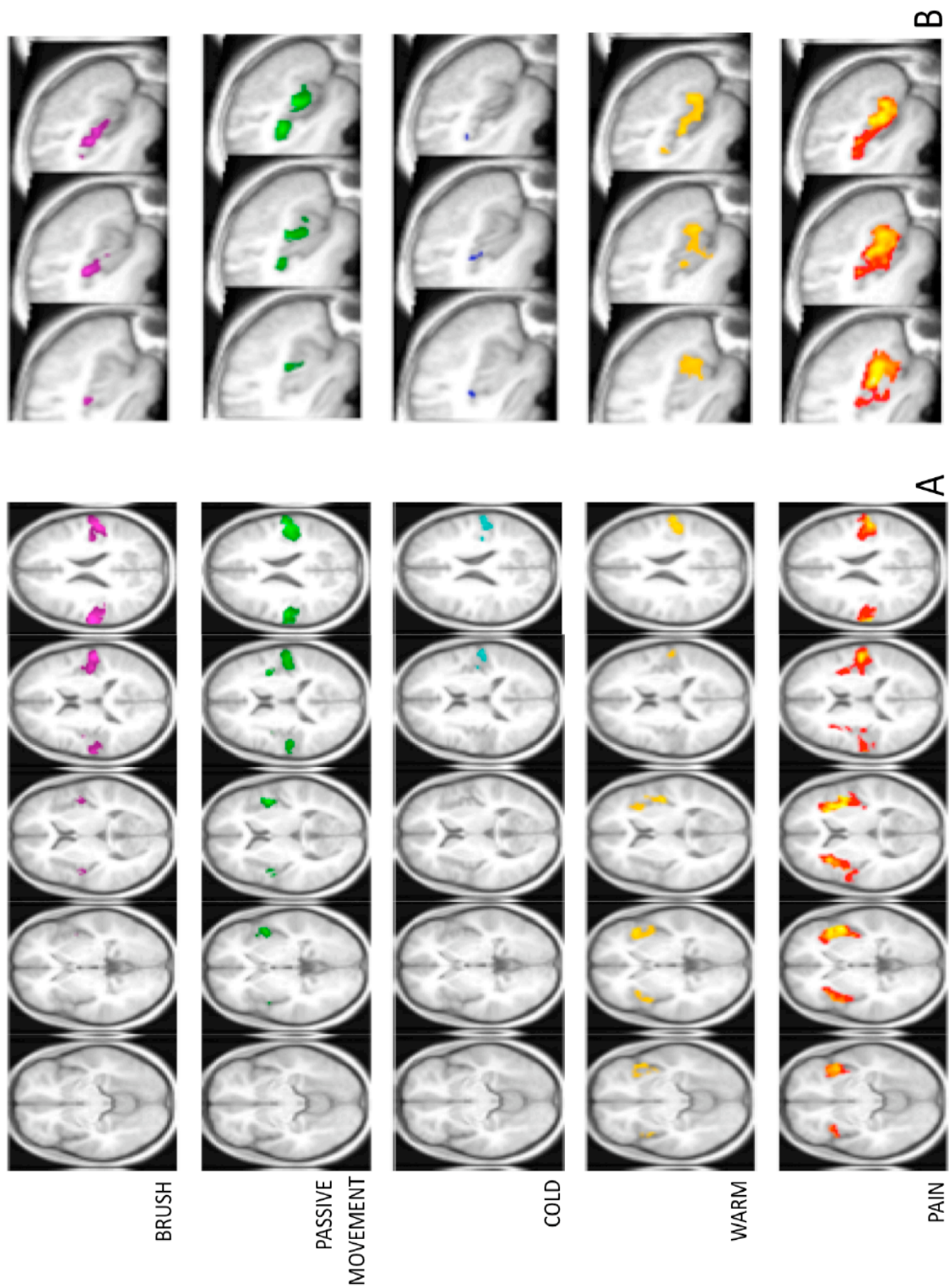


Figure 2: Voxel wise group analysis. A: In the axial plane, for each type of stimulation applied on the left hand, in the global operculo-insular ROI, where the right hemisphere is represented on the right side of each slice. B: Sagittal slices of the right insula. (voxel threshold $p < 0.001$; corrected cluster threshold $p < 0.05$).

	CONTRALATERAL SII/INSULA		IPSILATERAL SII/INSULA	
BRUSH		OP1, OP2, OP3, PreCG		OP1
PASSIVE MOVEMENT		OP1, PreCG, MSG		OP1
COLD		OP1, OP2		No activation
WARM		OP1, PostCG, PreCG, MSG, ASG		PreCG, MSG
PAIN		OP1, OP2, OP3, OP4, Ig1, Ig2, PostCP, PreCG, MSG, ASG		OP1, OP4, PreCG, MSG, ASG

Figure 3: Group activation maps after stimulation of the left hand.

A functional segregation (modalotopy) within SII and insula depending on the type of stimulation can be observed. Analysis was done using the ROI defined in SII and insula (see material and method). Colored areas represented ROI (named on the right) in which median values were significantly different from rest (Stimulation > Rest, p corrected for multiple comparisons < 0.1).

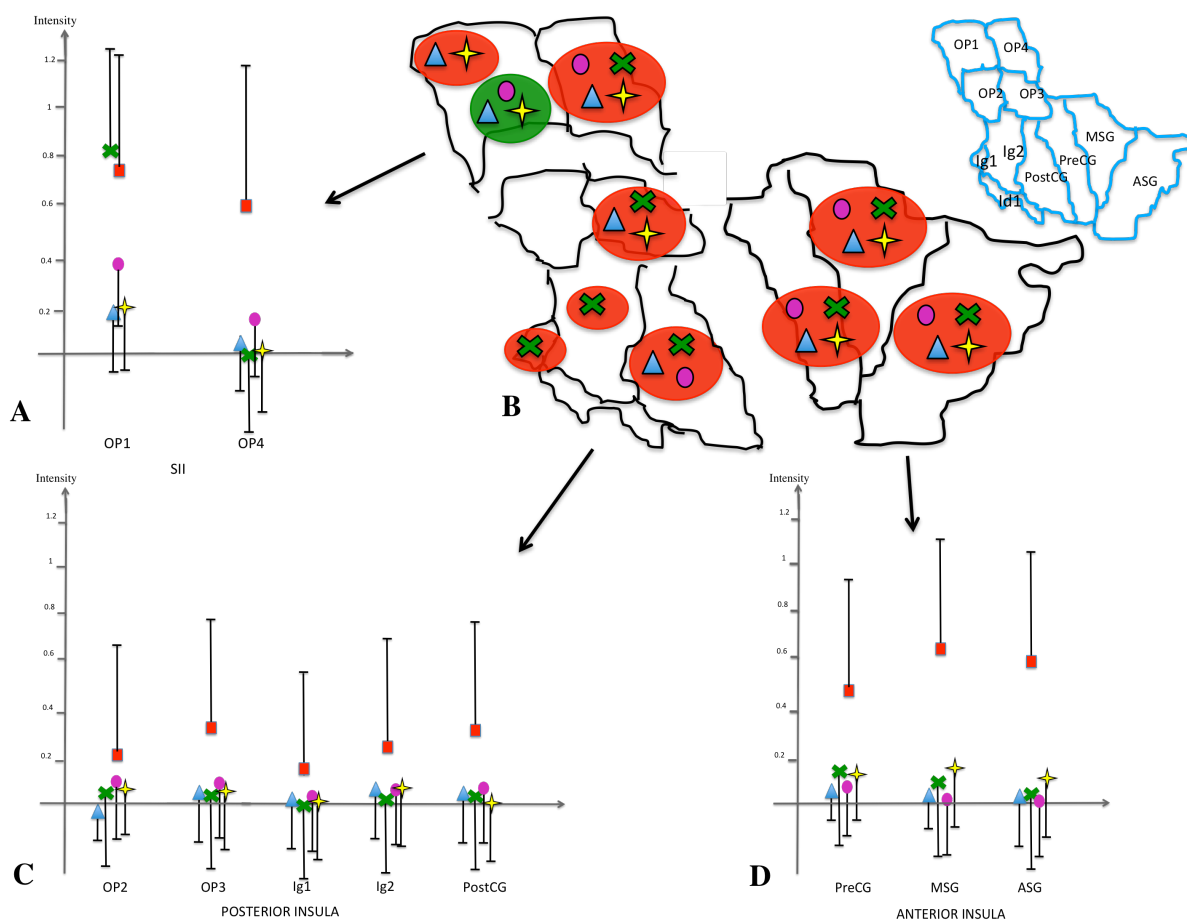


Figure 4: Magnitude of BOLD response.

Differences of Bold response magnitude between different types of stimulation, for each right ROIs, in SII (A), posterior (C) and anterior (D) insula. Vertical bars represent $\pm$ SD. B. is a schematic representation for each ROI : the red (or green) ovoids indicate that pain (or passive movement) induced a significantly stronger increase in BOLD signal compared to the stimulations represented by symbols inside the oval ($p < 0.05$). The only linear correlation between mean VAS score across subjects and intensity of activation was found in the contralateral OP4 ($p = 0.035$; $r = 0.45$).

■ Pain; ★ Warm; ▲ Cold; ● Brush; ✕ Passive Movement

ROI	BRUSH	Passive MOVEMENT	COLD	WARM	PAIN
Right hemisphere					
OP1	7.41 / <0.0001	8.16 / <0.0001	4.48 / 0.002	4.67 / 0.0021	6.6 / <0.0001
OP2	3.49 / 0.0236	NS	3.06 / 0.061	NS	3.18 / 0.053
OP3	4.14 / 0.0047	NS	NS	NS	4.65 / 0.0019
OP4	NS	NS	NS	NS	4.11 / 0.0066
Ig1	NS	NS	NS	NS	3.06 / 0.068
Ig2	NS	NS	NS	NS	3.78 / 0.0137
postCP	NS	NS	NS	3.93 / 0.0107	4.38 / 0.0035
preCG	2.99 / 0.071	4.63 / 0.0016	NS	3.90 / 0.0115	6.16 / <0.0001
MSG	NS	3.79 / 0.0118	NS	4.35 / 0.0043	8.39 / <0.0001
ASG	NS	NS	NS	5.20 / 0.0007	7.09 / <0.0001
Left hemisphere					
OP1	4.81 / 0.0009	4.60 / 0.0017	NS	NS	4.19 / 0.0055
OP4	NS	NS	NS	NS	3.60 / 0.0209
preCG	NS	NS	NS	3.33 / 0.0402	4.39 / 0.0035
MSG	NS	NS	NS	3.78 / 0.0149	5.87 / 0.0001
ASG	NS	NS	NS	NS	5.67 / 0.0002

Table 1: T and P values for activated ROI showing a p-value < 0.1 after Bonferroni correction for multiple comparisons. NS = Non Significant.

	Number of voxels	peaks coordinates			t-value
		x	y	z	
BRUSH					
Cluster 1	482	-66	-18	22	8.69
(p<0.0001)		-58	-16	24	8.01
		-54	-30	20	5.59
Cluster 2	732	58	-22	18	8.68
(p<0.0001)		42	-18	18	6.95
		60	-18	26	6.83
Cluster 3	48	-44	-6	6	5.71
(p=0.017)		-44	-8	16	5.24
PASSIVE MOVEMENT					
Cluster 1	678	58	-18	20	8.72
(p<0.0001)		52	-24	20	8.36
		44	-24	18	8.19
Cluster 2	226	44	2	8	8.00
(p<0.0001)		42	-4	14	4.78
		38	2	18	4.75
Cluster 3	397	-56	-20	22	7.68
(p<0.0001)		-66	-18	24	5.86
		-66	-26	22	4.96
Cluster 4	91	-46	-2	4	6.33
(p=0.002)					
COLD					
Cluster 1	219	58	-22	20	4.98
(p<0.0001)		58	-20	10	4.90
		46	-30	26	4.23
Cluster 2	29	38	-20	20	4.39
(p=0.049)					
WARM					
Cluster 1	492	42	-10	6	6.55
(p<0.0001)		32	16	2	5.61
		38	20	-2	5.26
Cluster 2	313	64	-22	22	6.17
(p<0.0001)		50	-28	20	5.60
		54	-18	10	3.71
Cluster 3	202	-44	4	-4	5.69
(p<0.0001)		-44	12	-8	5.03
		-36	18	0	4.81
PAIN					
Cluster 1	2126	28	22	4	9.33
(p<0.0001)		52	-14	16	9.26
		36	6	6	9.16
Cluster 2	1584	-32	20	8	8.34
(p<0.0001)		-66	-26	20	7.46
		-44	14	-8	7.30

Table 1s: Local maxima of significant clusters of activation during each type of stimulation in the SII and Insula ROIs ($p < 0.05$; FWE corrected for multiple comparisons). Only the tree most significant peaks are shown. Coordinates are given in MNI space.

ROI	Pain - Brush	pain - cold	pain - warm	pain - movement	movement - warm	movement - brush	movement - cold
Right hemisphere							
OP1	NS	0.38 / 0.008	0.35 / 0.033	NS	0.52 / <0.001	0.36 / 0.014	0.55 / <0.001
OP3	NS	0.27 / 0.002	0.27 / 0.005	0.26 / 0.004	NS	NS	NS
OP4	0.32 / 0.034	0.41 / 0.002	0.37 / 0.014	0.41 / 0.003	NS	NS	NS
Ig2	NS	NS	NS	0.22 / 0.023	NS	NS	NS
Id1	NS	NS	NS	0.22 / 0.007	NS	NS	NS
postCP	0.23 / 0.012	0.25 / 0.007	NS	0.25 / 0.006	NS	NS	NS
preCG	0.36 / <0.001	0.39 / <0.001	0.29 / 0.003	0.24 / 0.016	NS	NS	NS
MSG	0.55 / <0.001	0.52 / <0.001	0.35 / <0.001	0.40 / <0.001	NS	NS	NS
ASG	0.51 / <0.001	0.48 / <0.001	0.33 / <0.001	0.46 / <0.001	NS	NS	NS
Left hemisphere							
OP1	NS	0.34 / 0.003	0.4 / 0.002	NS	0.28 / 0.028	NS	0.26 / 0.034
OP2	NS	NS	NS	0.34 / <0.001	NS	-0.21 / 0.021	NS
OP3	NS	0.18 / 0.014	0.16 / 0.046	0.24 / <0.001	NS	NS	NS
OP4	0.23 / 0.037	0.33 / <0.001	0.30 / 0.004	0.32 / 0.001	NS	NS	NS
Ig1	NS	NS	NS	0.23 / 0.001	NS	NS	NS
Ig2	NS	NS	NS	0.29 / <0.001	NS	NS	NS
Id1	NS	NS	NS	0.27 / <0.001	-0.19 / 0.035	NS	NS
postCP	NS	NS	NS	0.30 / 0.001	NS	NS	NS
preCG	0.30 / 0.001	0.32 / <0.001	0.23 / 0.031	0.24 / 0.015	NS	NS	NS
MSG	0.41 / <0.001	0.39 / <0.001	0.28 / 0.001	0.38 / <0.001	NS	NS	NS
ASG	0.35 / <0.001	0.31 / <0.001	0.27 / <0.001	0.37 / <0.001	NS	NS	NS

Table 2s: Mean difference of BOLD response magnitude between different types of stimulation for each ROIs. Significant differences ($p < 0.05$) are reported.

B. Anatomie fonctionnelle du lobe de l'Insula

L'écriture de ce travail en vue d'une publication est en cours, en voici les principaux résultats :

Notre étude a pour but de préciser l'anatomie fonctionnelle de l'insula grâce aux stimulations électriques intracérébrales. Les explorations ont concerné 173 patients, présentant au total 505 sites insulaires exploitables pour les stimulations (figure 16).

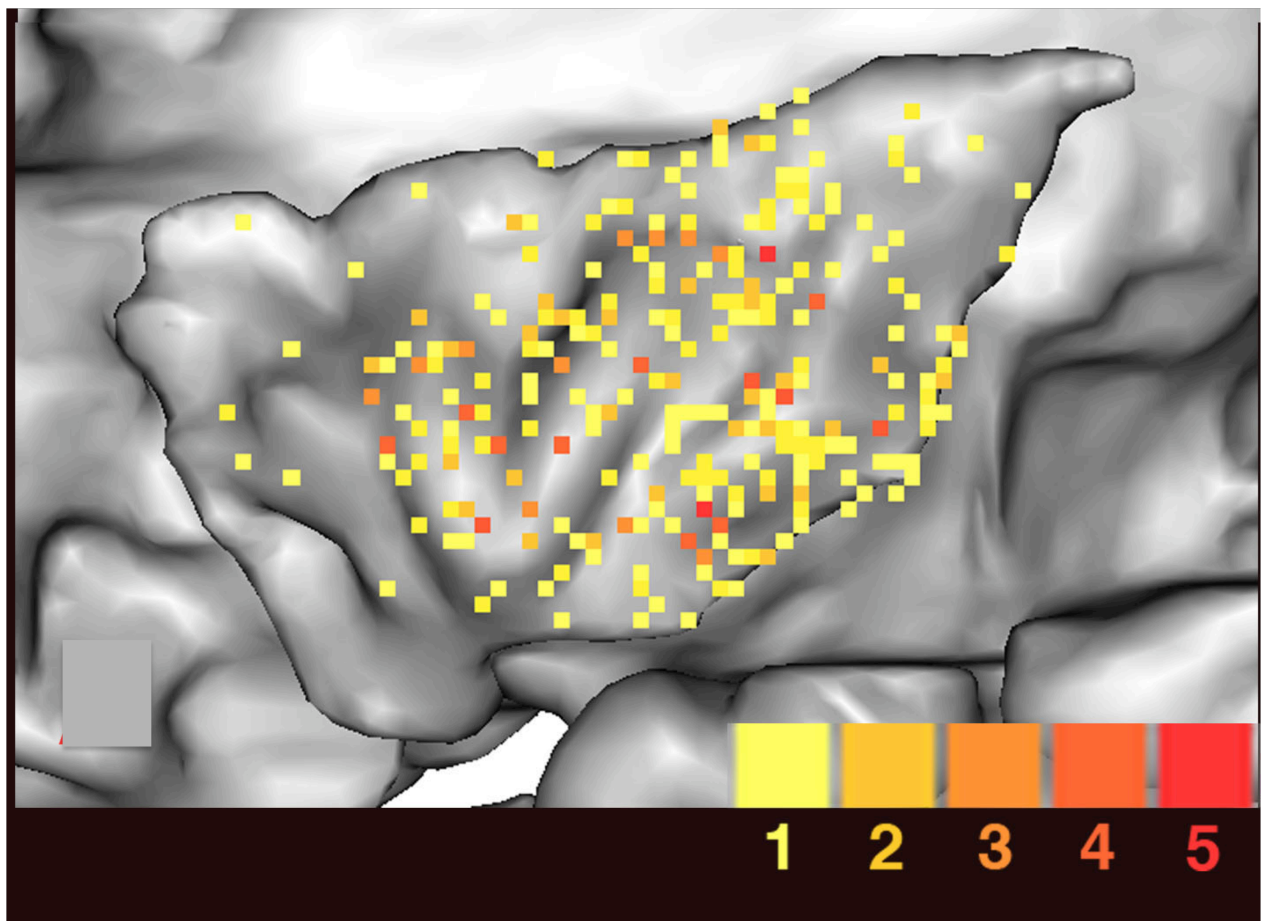


Figure 16 : Localisations des 505 sites insulaires stimulés. La couleur du carré symbolisant le contact stimulé représente le nombre de stimulations réalisées sur ce site.

- 73 stimulations n'ont pas entraîné de réponse clinique (15%) ; 18 autres (3%) ont été exclues de l'analyse du fait d'une post-décharge.
- 414 stimulations ont donc permis d'évoquer des symptômes, que l'on peut subdiviser en deux catégories principales : somato-sensitives et douloureuses d'une part (n = 273) et viscéro-sensitives d'autre part (n = 64). Cinq autres catégories d'effectif plus faible ont pu être individualisées : symptômes auditifs, perturbation de la représentation du corps dans l'espace, dysarthrie/trouble phasique, symptômes gustatifs et phénomènes végétatifs.
- Les réponses somato-sensitives représentent 63% (n = 273) des réponses évoquées, principalement après stimulation des 2/3 postérieurs de l'insula (figure 17). Elles se répartissent en 3 sous-groupes fonctionnels :
 - les paresthésies (n = 151 ; 35%) rapportées comme des picotements, des sensations de pulsation, d'engourdissement, de vibration, d'électricité (figure 17a);
 - les sensations thermiques (n = 67 ; 15%) avec 52 sensations de chaleur et 15 sensations de froid (figure 17b) ;
 - les sensations douloureuses (n = 55 ; 13%) décrites comme des sensations de décharge électrique, de brûlure ou de piqure (figure 17c) ;

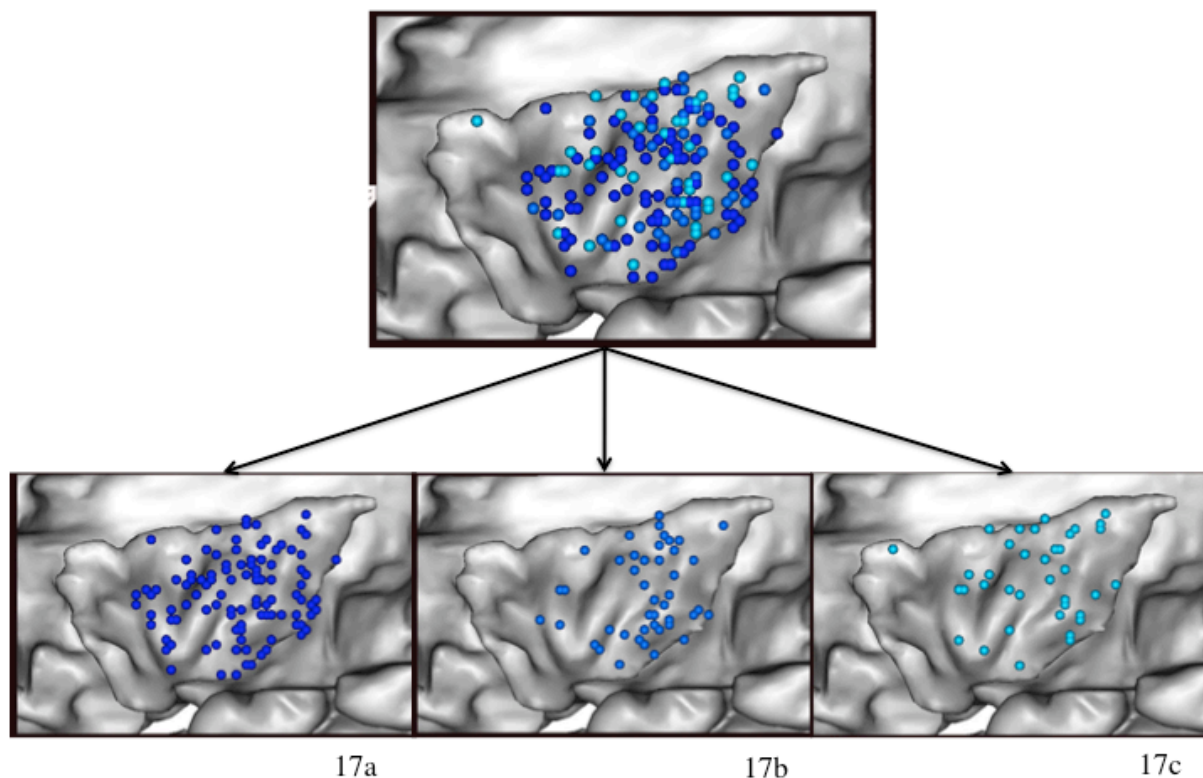


Figure 17 : Réponses somato-sensitives comprenant des paresthésies (17a), des sensations thermiques (17b) et des sensations douloureuses (17c).

- Les réponses viscéro-motrices et viscéro-sensitives représentent 15% ($n = 64$) des réponses évoquées, principalement après stimulation de la partie moyenne de l'insula (figure 18). Trois sous-groupes fonctionnels peuvent être identifiés :
 - Sensations proches de celles rapportées au début des crises méso-temporales (constriction thoracique, sensation épigastrique ou retro-sternale ascendante, nausée) ou évoquant des « mouvements » viscéraux (borborygmes, vibrations dans l'estomac ou dans la gorge) ($n = 32$; 7%) (figure 18a) ;
 - Sensations d'étouffement ou de strangulation ($n = 18$; 4%) (figure 18b) ;

- Sensations de pesanteur épigastrique le plus souvent associée à de l'anxiété (n = 14 ; 3%) (figure 18c)

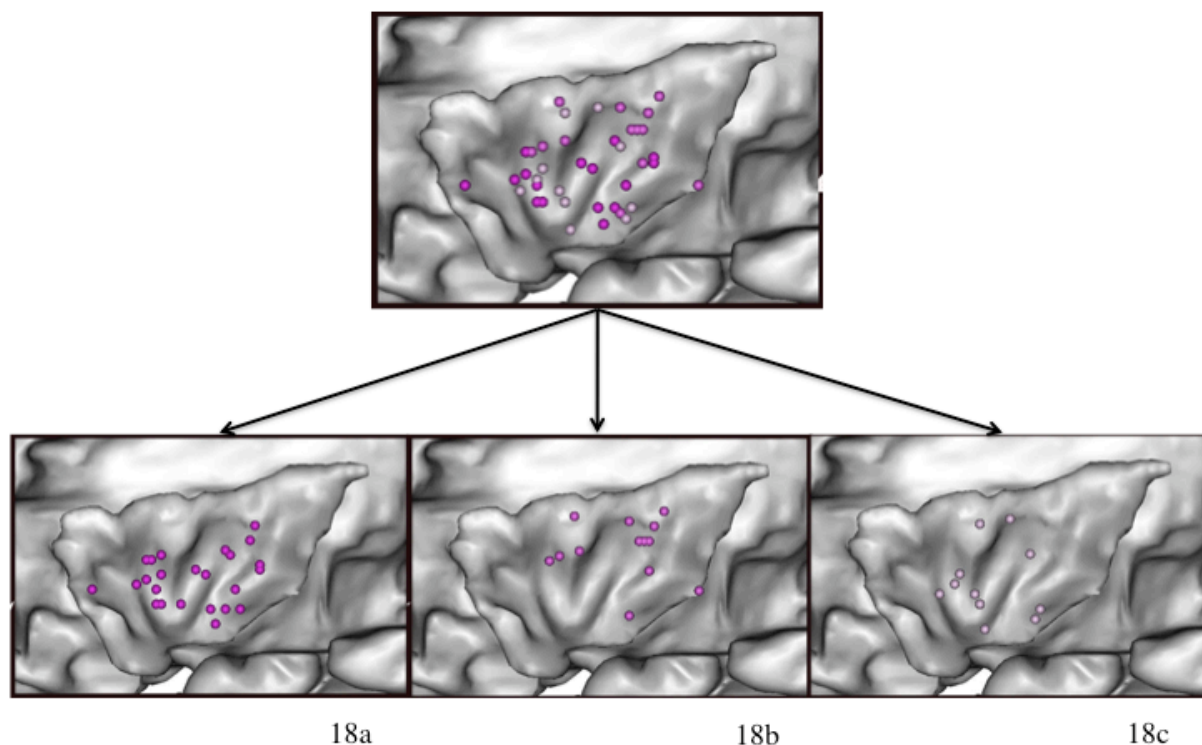


Figure 18 : Réponses viscéro-motrices et viscéro-sensitives, comprenant des symptômes proches de ceux rapportés au début des crises méso-temporales (18a), des sensations d'étouffement ou de strangulation (18b) et des sensation de pesanteur épigastrique (18c).

- Les réponses auditives représentent 8% des réponses évoquées (n = 33). A **six** reprises ont été rapportés des illusions complexes décrites soit comme une modification générale des perceptions sonores (sonorité ambiante étrange, absence ou excès d'écho) (n = 4) ou une hallucination étrange associant réponses auditive et somatosensitive et décrites comme « l'impression qu'un son s'écoule par une oreille » (n = 4). Dans les autres cas (n = 25), la réponse auditive correspondait à un bourdonnement ou à un sifflement, soit diffus, soit provenant de l'espace controlatéral à l'hémisphère stimulé. (voir figure 19a)
- Des sensations vestibulaires ou de perturbations de la représentation du corps dans l'espace ont été observés à 22 reprises (5% de l'ensemble des réponses) (figure 19b).

Les patients rapportaient des sensations de déplacement de leur corps dans l'espace, comme une projection rapide vers l'avant, une rotation horizontale ou verticale de leur corps parfois terrifiante (impression de basculer dans un précipice situé au bord du lit) ou une sensation de lévitation.

- Manque du mot et dysarthrie ont été rapportés dans 4% des stimulations (n = 16), survenant lors de tâches de comptage ou de lecture (figure 19c). Les patients interrompaient leur tâche sans pouvoir en expliquer la raison ou bien rapportaient une sensation de blocage de la mâchoire. Aucune paraphasie n'a été évoquée. Ces perturbations ont été obtenues 10 fois après stimulation de l'hémisphère dominant, et 6 fois après stimulation de l'hémisphère non dominant pour le langage.
- Les réponses gustatives ont été observées à 15 reprises (3%) (figure 19d). Parfois impossibles à décrire, ces symptômes ont souvent été rapportés comme désagréables, nauséabondes. Pour 5 patients, elles étaient localisées dans la bouche de façon homolatérale à l'hémisphère stimulé.
- Les réponses végétatives comme la rubéfaction faciale ont été rapportées 11 fois (2%) (figure 19e). Deux autres symptômes (hypersalivation (deux patients) and hypersudation (deux patients) n'ont pas été retenus car il s'agissait de symptômes douteux, uniquement subjectifs et de faibles intensité.

Cette étude représente à notre connaissance la plus grande série de stimulations insulaires publiée. Les résultats permettent de confirmer le rôle plurimodal de l'insula et d'en préciser l'anatomie fonctionnelle.

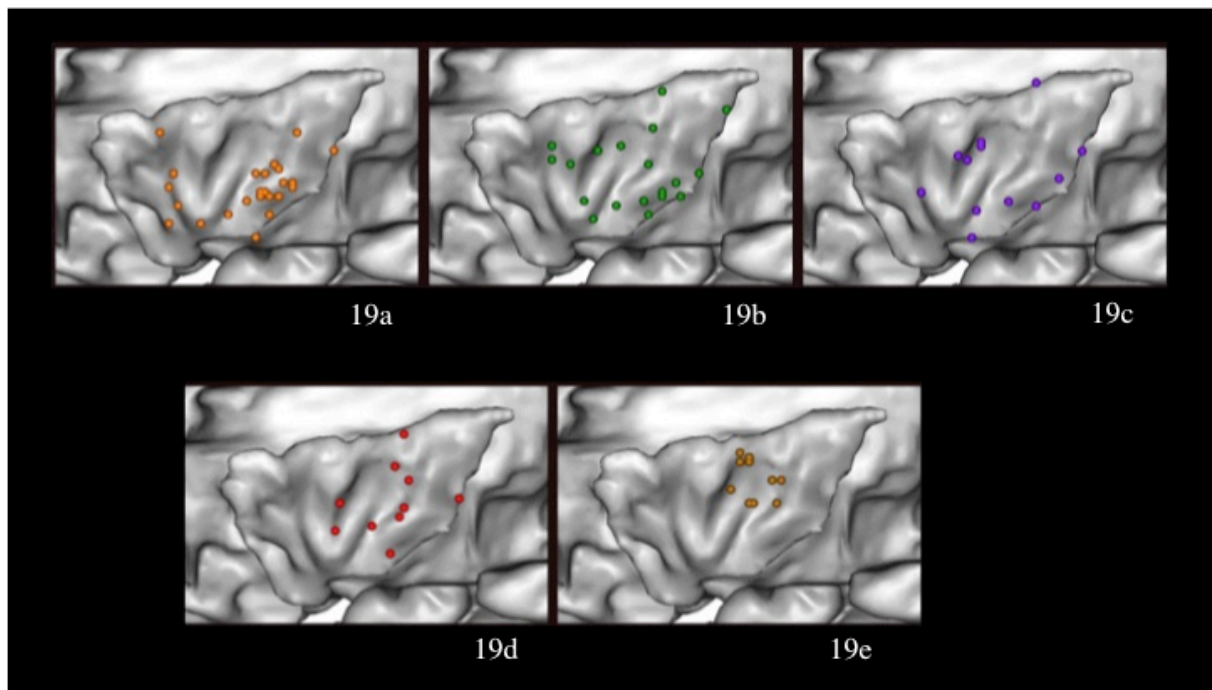


Figure 19 : Représentation des autres types de réponses évoquées après stimulation insulaire : auditives (19a), vestibulaires (19b), troubles du langage/dysarthrie (19c), gustatives (19d), végétatives (19e).

VI. DISCUSSION :

Les données présentées dans ce travail amènent naturellement à se poser la question du rôle spécifique du cortex operculo-insulaire dans l'élaboration de la sensation, ou de l'expérience douloureuse. C'est à cette question abordée brièvement dans la discussion de l'un des articles présentés dans cette thèse (Mazzola et al, Brain 2011) que nous consacrerons l'essentiel de notre discussion. À l'instar de ce qui est admis pour les autres modalités sensorielles, on pourrait proposer l'existence d'une aire primaire de la douleur, en considérant cette dernière comme une sensation élémentaire et non comme un 'attribut' particulier de la fonction somesthésique. Deux visions peuvent ainsi être proposées : la première postule l'existence d'une aire primaire de la douleur localisée dans le cortex operculo-insulaire, responsable de la composante sensori-discriminative de la perception douloureuse, et s'intégrant dans un réseau fonctionnel où d'autres structures de niveau intégratif plus élevé gèreraient les dimensions émotionnelles, cognitives et attentionnelles de l'expérience douloureuse ; la seconde considère la douleur comme l'une des composantes de la somesthésie, dont les capacités discriminatives se sont affinées avec l'évolution phylogénétique, et qui serait sous-tendue par une mosaïque d'aires interconnectées. L'insula postérieure et SII 'contiendraient' alors des réseaux somesthésiques sous-tendant la nociception.

Dès 1876, Flechsig avait défini le cortex « associatif » comme des aires corticales sensorielles n'ayant pas la structure cyto-architectonique granulaire des aires de réception primaires, et qui ne sont pas directement connectées avec les principaux relais thalamiques spécifiques de chaque modalité sensorielle. Classiquement, ces aires associatives sont supposées être le siège d'une convergence d'informations sensorielles uni-modales puis pluri-modales. Depuis les premières conceptions anatomo-physiologiques de Flechsig (1894) opposant dans le cortex cérébral les « sphères de projections » aux « sphères d'association » dites encore « intellectuelles », le concept « d'aires primaires » par opposition à celui « d'aires associatives » demeure. La notion originelle selon laquelle les « sphères corticales d'association » sont dépourvues de connexions thalamiques directes a été rapidement abandonnée, dans la mesure où dès 1894, Von Monakow a apporté la preuve que la plupart de ces aires associatives pariétales sont reliées au pulvinar. Ceci ne remet cependant pas en cause le fait que le caractère unimodal des relais thalamiques sensoriels spécifiques est l'un des critères de définition des aires sensorielles primaires par opposition aux aires associatives, dans la mesure où le pulvinar, en particulier son noyau médian, plurimodal et dépourvu d'afférences sensorielles infra-thalamiques, représente une interface entre les différentes aires

associatives et le cortex limbique (Baleydier et Morel, 1992). Trois notions clés structurent le schéma associationniste du fonctionnement cortical : (1) la convergence intra- puis inter-modalitaire des informations sensorielles au cours du processus d'intégration corticale ; (2) la nécessité d'un transfert d'information vers le cortex limbique ; et (3) l'existence d'un système thalamique d'activation non spécifique.

L'étude topographique de la dégénérescence antéro-grade après lésion des cortex sensoriels du singe due à Jones et Powel (1970) a donné un substratum anatomique au concept de convergence sensorielle. L'intégration poly-sensorielle est rendue possible par un réseau des fibres d'association cortico-corticales, réalisant une convergence sur une même aire du cortex, d'informations sensorielles appartenant à des modalités différentes, au terme d'un traitement uni-modal élaboré le long d'une séquence d'aires corticales propres à chaque système. La fonction de ce réseau cortico-cortical dans le traitement de l'information sensorielle a été confortée par deux types d'observations : d'une part l'existence, après lésion bilatérale des aires de convergences uni-modalitaires, de troubles de l'identification des stimulus spécifiques de chaque modalité sensorielle avec respect des perceptions élémentaires (Heffner et Masperson, 1976 ; Mishkin et Oubre, 1977) ; d'autre part le fait que le degré de complexité des stimuli susceptibles d'évoquer des réponses unitaires va croissant le long de cette séquence hiérarchisée d'aires corticales, ceci de façon comparable pour les modalités visuelle (Desimone et Gross, 1976), somesthésique (Sakata, 1975) ou auditive (Wollberg et Newman, 1972).

La question de l'existence d'une aire primaire de la douleur n'est pas tranchée, et dans la littérature (Craig et al, 2011; Garcia-Larrea et al, 2011), comme au sein de notre équipe de recherche, la question reste débattue sur la base de plusieurs arguments contradictoires.

D'abord, le cortex operculo-insulaire est le premier relai cortical d'afférences thalamiques spécifiquement nociceptives : l'insula postérieure représente 40% des afférences spino-thalamiques chez le primate; 30% vont à SII médial (Dum et al, 2009). La mise en évidence d'un noyau relai spécifique du faisceau spino-thalamique, pour les informations thermiques et douloureuses (Craig, 2004; Blomqvist et al, 2000), qui se projetterait avec une organisation somatotopique antéro-postérieure, sur la partie postérieure et dorsale de l'insula

(Craig et al, 1995) est un argument majeur pour l'aspect 'primaire' de cette aire corticale. L'existence de ce noyau VMpo reste cependant controversée, certains auteurs comme Graziano et Jones (2004) mettant en doute son existence en tant que noyau thalamique indépendant spécifique de la douleur.

Même en admettant l'existence du VMpo, sa projection spécifique sur l'insula postérieure reste peu documentée. Elle repose essentiellement sur la description dans un chapitre de livre datant de 1995 (Craig AD.). Récemment, en se basant sur une étude cyto-architectonique, Gallay et al (2011) ont suggéré que la relativement faible densité de l'immuno-marquage par la parvalbumine (PV) dans l'insula est plutôt compatible avec des projections de noyaux non-primaires, associatifs comme le complexe postérieur (SG-Li, Po) qui contient moins de neurones PV ; et que dans ce contexte, il leur paraît difficile de concilier les projections du VMpo (correspondant à SG/Po) à la partie dorsale de l'insula caractérisée par un fort marquage PV. Il ne s'agit cependant que d'un argument indirect, la concordance entre les connexions thalamo-corticales et le gradient du marquage à PV ayant été démontré essentiellement dans le système auditif (Jones, 2003).

L'enregistrement de PEL intracérébraux très précoces (entre 120 et 140 ms) dans SII, et aux alentours de 180 ms dans l'insula (Frot et al, 2001; 2003; 2008), plaide également pour un traitement rapide et différencié de l'information douloureuse dans ces structures et compatible avec le statut d'aire primaire de la douleur puisqu'il s'agit des aires corticales où la réponse à un stimulus douloureux survient à la latence la plus courtes et possédant des capacités de codage de l'intensité pour les stimuli laser de faible intensité jusqu'au seuil douloureux dans SII, et pour les stimuli au niveau ou au-dessus du seuil douloureux dans l'insula (Frot et al, 2007).

Cependant, ces arguments sont insuffisants pour qualifier d'aire primaire de la douleur ces régions. En effet, d'autres structures partagent ces caractéristiques. Le gyrus cingulaire reçoit également des afférences thalamiques directes (25% chez le primate) (Dum et al, 2009) et contient des neurones répondant à la douleur, identifiés par des explorations en microélectrodes (Hutchinson et al, 1999). L'enregistrement de PEL intracérébraux a montré qu'une aire restreinte du gyrus cingulaire médian (GCM) (partie postérieure du GCM) répond à la stimulation douloureuse par une réponse à deux composantes dont la plus précoce culmine à des latences identiques à celles enregistrées dans SII, soit aux alentours de 120 ms (N120/P195). Par contre la composante plus tardive ($_{cc}N235/_{cc}P275$) culmine près de 100 ms

plus tard que la réponse négative-positive dans SII (Frot et al, 2008). Ces constatations suggérant un traitement en parallèle de l'information nociceptive dans la partie postérieure du GCM (pGCM) et dans SII ne constituent pas nécessairement un argument contre le rôle 'primaire' sensori-discriminatif de SII/Insula. En effet, il paraît peu probable que la réponse cingulaire puisse participer au codage précis des caractéristiques somato-sensitives d'un stimulus douloureux étant donné les faibles capacités de codage de l'intensité, les très larges champs récepteurs des neurones du gyrus cingulaire (Yamamura et al, 1996) et le fait qu'un stimulus douloureux ne peut être localisé précisément malgré la préservation du gyrus cingulaire si le système SI-SII-Insula est altéré (Ploner et al, 1999). Par ailleurs, la stimulation de cette région par microélectrodes (Hutchinson et al, 1999) ou par électrodes intracorticales au cours d'une SEEG (Mazzola et al, 2011) n'a jamais évoqué de sensation douloureuse.

Plus probablement, cette réponse précoce survenant à la même latence que celle enregistrée dans SII, pourrait être impliquée dans les réactions d'attention, d'orientation rapide ou dans la réponse motrice de retrait à un stimulus douloureux. La réponse plus tardive pourrait traduire une réponse plus intégrative aux influx nociceptifs, atteignant le pGCM à travers des connexions multi-synaptiques cortico-corticales avec les aires somato-sensitives et associatives de la 'pain matrix'.

D'autres arguments plaident pour le rôle 'primaire' de SII et de l'insula dans la douleur. Ce sont les seules structures cérébrales capables d'initier après stimulation électrique ou spontanément par une décharge épileptique, l'activation du réseau cortical impliqué dans la douleur et ainsi d'évoquer l'expérience 'douleur'. Ainsi, malgré des stimulations nombreuses et répétées au sein de la matrice douleur, seule la stimulation de SII et de l'insula postérieure a permis d'évoquer des réponses douloureuses (Mazzola et al, 2011). Durant les crises douloureuses du patient rapporté par Isnard et al (2011), l'énergie du signal à haute fréquence (≥ 40 Hz) enregistrée par les électrodes intra-corticales, augmentait dans l'opercule pariétal et le gyrus cingulaire moyen, mais les pointes dans l'insula postérieure précédaient de 80 ms celles enregistrées dans ces deux régions. Ces observations suggèrent donc que 'l'expérience' douleur est initiée dans l'insula postérieure même si elle dépend également de l'activation séquentielle du réseau cortical de la 'pain matrix'.

De même, une lésion sélective de ces régions peut entraîner des troubles spécifiques de la sensibilité spino-thalamique et des douleurs, comme on le voit après lésion du cortex

primaire des autres modalités sensorielles avec d'une part, un trouble perceptif spécifique dans la modalité, et d'autre part la présence d'hallucinations, dont le mécanisme serait lié à une 'libération' ou à la 'décharge spontanée' du cortex désafférenté (Lance, 1976 ; Kölmel, 1985). Ainsi, les douleurs centrales consécutives à la lésion de SII ou de l'insula pourraient être l'équivalent somesthésique de ces hallucinations visuelles ou auditives de déafférentation. Si ces caractéristiques sont nécessaires pour envisager que le cortex operculo-insulaire puisse être considéré comme un cortex primaire, elles ne sont cependant pas suffisantes car non spécifiques. En effet, par analogie, la lésion d'aires visuelles non primaires spécialisées dans la perception du mouvement (Zilh et al, 1991) ou de la couleur (Pearlman et al, 1976) peut entraîner des déficits sélectifs dans ces modalités ; et même provoquer des hallucinations dans l'hémichamps atteint.

Un argument majeur pour le rôle 'primaire' du cortex operculo-insulaire dans la perception douloureuse serait l'existence d'une organisation somatotopique, car elle sous-tendrait sa capacité d'identification et de localisation d'un stimulus douloureux, à l'instar de l'Homunculus sensitif décrit par Penfield et Rasmussen (1968) dans le gyrus post-central. Ce principe d'organisation est nécessaire pour considérer la douleur comme une modalité spécifique indépendante, et non seulement un attribut de la fonction somesthésique. D'ailleurs, SI a été considérée pendant des années comme l'aire primaire de la représentation corticale de la douleur (et l'est encore par certains auteurs), malgré l'absence de modification de la perception douloureuse après lésion ou stimulation de SI. Chez le primate comme chez l'Homme, l'existence d'une représentation somatotopique propre des afférences douloureuses est désormais bien démontrée. L'organisation dans le VMpo et le VMb du thalamus se fait selon un gradient postéro-antérieur (pied puis bouche), qui se distingue clairement des principales représentations (épicritique, proprioceptive) du thalamus classiquement somato-sensitif, qui est organisé somatotopiquement de façon orthogonale dans la direction médio-latérale (Craig et al, 2004). La projection sur la partie postérieure et dorsale de l'insula conserverait cette organisation somatotopique postéro-antérieure (Craig et al, 1995).

En plus de ces données anatomiques, plusieurs arguments plaident pour l'existence d'une organisation somatotopique originale dans SII et l'insula postérieure : (1) la possibilité pour des lésions restreintes du cortex operculo-insulaire d'altérer la perception douloureuse dans des territoires cutanés restreints alors que SI est respectée (Bowsher et al, 2004 ; Greenspan et al, 1999), (2) les études en imagerie fonctionnelle et en électrophysiologie

montrant cette organisation (pour revue détaillée, voir discussion de l'article sur la somatotopie p101 et 102).

Dans notre étude en stimulation intracérébrale, nous avons pu confirmer l'existence d'une carte somato-nociceptive (Mazzola et al, 2009). Il ne s'agit cependant pas d'une organisation aussi fine et précise que dans SI, mais d'une représentation plus floue/grossière et hétérogène, pouvant concerner des territoires très restreints comme des hémicorps entiers, en accord avec la description de champs récepteurs larges et parfois bilatéraux (Robinson et Burton, 1980). Du fait du trop faible nombre de stimulations, nous n'avons pas pu réaliser ce travail pour SII, cependant, il a été bien montré chez le singe qu'il existe une carte somatotopique complète de la surface cutanée : l'aire SII et l'aire pariétale ventrale PV située en avant (Krubitzer et al, 1995). Chacune de ces aires contient une représentation somatotopique complète du corps, organisée en miroir l'une de l'autre (Krubitzer et al, 1995 ; Burton et al, 1995), voir figure 1 p 15. Cette représentation est plus précise que celle de l'insula, avec des tailles de champs récepteurs intermédiaires entre SI et l'insula. L'aire SII pourrait ainsi être responsable du codage spatial des stimuli douloureux, tant il paraît peu vraisemblable qu'il s'effectue dans l'insula du fait de la représentation somatotopique floue et chevauchante, ou dans SI dans la mesure où une lésion qui y est restreinte n'entraîne pas de trouble de la localisation des stimuli douloureux.

Le dernier argument objecté contre la possibilité que le cortex operculo-insulaire puisse être considéré comme le cortex 'douloureux primaire' est sa pluri-modalité. En effet, l'insula est une aire pluri-modale dont la stimulation n'évoque que 10% de réponses douloureuses, et de même pour SII où, même si la grande majorité des réponses à la stimulation sont somato-sensitives, seulement 10% des stimulations sont douloureuses.

L'argument du pourcentage relativement faible de réponses douloureuses après stimulation insulaire pose un problème plus conceptuel que réel. En effet, ce chiffre de 10% envisage l'insula comme une unité fonctionnelle, une seule et même aire cérébrale. Or, il s'agit d'un lobe cérébral, avec une ségrégation fonctionnelle claire en son sein, que sa taille (relativement limitée par rapport aux autres lobes cérébraux) et son exploration récente ne doivent pas faire négliger. Le fait que l'on puisse obtenir différents types de sensations en stimulant le lobe temporal (comme des réactions végétatives, des sensations de peur, des pilo-érections, des sensations de déjà-vu/déjà-vécu...), ne remet pas en cause le fait qu'il puisse contenir l'aire auditive primaire ; de même pour le lobe pariétal et SI.

Il existe au sein de l'insula une spécialisation plutôt postérieure, en tout cas dans sa fonction sensori-discriminative, pour le traitement des informations douloureuses comme le montre la localisation préférentiellement postérieure des sites de stimulation donnant lieu à une réponse douloureuse et le décrement antéro-postérieur du seuil de déclenchement d'une réponse douloureuse. Cette tendance à une localisation postérieure des sites où la stimulation entraîne une réponse douloureuse, établie sur les données de groupe, est vérifiée à l'échelon individuel chez quasiment tous nos patients dont plusieurs sites insulaires ont pu être stimulés (Mazzola et al, 2011 ; voir figure 3 p 80). Nos études de stimulations intra-cérébrales ont été réalisées avant l'individualisation des sous-régions cyto-architectoniques de SII et de l'insula (Eickhoff et al, 2006 ; Kurth et al, 2010). Il serait donc très intéressant d'évaluer à l'avenir le pourcentage de réponses douloureuses dans ces sous-divisions cyto-architectoniques, qui constituent peut-être le substratum anatomique d'unités fonctionnelles différentes. Ceci est désormais possible à réaliser en normalisant l'IRM post-implantatoire de chaque patient et en y superposant la carte statistique de ces sous-régions cyto-architectoniques (Eickhoff et al, 2006) de façon à déterminer précisément la localisation de chaque plot. Cette nouvelle approche nous permettrait peut-être de mettre en évidence des sous-régions fonctionnelles dans l'insula et/ou dans SII, dont la réponse à la stimulation serait très majoritairement (voire exclusivement) des sensation douloureuses. De même, cette analyse pourrait également être réalisée dans les autres modalités de réponses retrouvées à la stimulation insulaire (auditif, vestibulaire, gustatif, dysarthrie, viscéro-végétatif...) puisque les données des stimulations et de l'imagerie fonctionnelle convergent pour indiquer une ségrégation fonctionnelle de l'insula.

Cette démarche de ségrégation fonctionnelle de l'insula postérieure et de SII a été récemment confortée par une étude chez le macaque qui mettrait en évidence une continuité cytoarchitectonique entre l'opercule pariétal et l'insula postérieure (Gallay et al, 2011). Sur la base de changements dans la densité et la distribution laminaire de plusieurs marqueurs neurochimiques, différentes zones ont été définies. Dans l'insula postérieure une bande hypergranulaire différenciée de l'insula granulaire a été mise en évidence, semblant continuer au delà des limites morphologiques de l'insula, dans les cortex frontal, pariétal et temporal adjacents. Ces auteurs proposent ainsi l'individualisation d'une « insula proprement dite » qui serait restreinte aux deux tiers de l'insula « morphologique ». De même, de récentes études réalisées le singe, suggèrent une extension de la région operculaire (VS et de PR) dans l'insula morphologique (Krubitzer et al, 1995 ; Coq et al, 2004). Chez l'Homme, Eickhoff et

al (2006a) ont montré dans leur étude sur les sous-divisions cyto-architectoniques de l'opercule pariétal, que OP2 et OP3, les deux régions les plus médiales, atteignaient l'insula pour les 20 hémisphères analysés et pouvaient en recouvrir jusqu'au tiers supérieur. Ainsi, l'approche macroscopique, qui est celle utilisée dans la très grande majorité des études de stimulation intracérébrale ou d'imagerie fonctionnelle pourrait être inappropriée ou du moins trop grossière pour pouvoir identifier des sous-régions de SII et de l'insula spécifiquement dévolues au traitement des informations douloureuses. La région SII/insula postérieure 'en continuité' cytoarchitectonique, anatomique et fonctionnelle pourrait ainsi constituer le substratum anatomique d'une aire primaire douloureuse.

C'est dans ce contexte où émerge une littérature s'intéressant à ces divisions cyto-architectoniques de la région operculo-insulaire (Eickhoff et al, 2006a, b ; Kurth et al, 2010 ; Gallay et al, 2011) que s'intègre notre étude en IRM fonctionnelle. Nos résultats montrent que pour chaque type de stimulus somatosensitif (toucher, mouvement passif, chaud, froid et douleur), il existe un pattern d'activation original, correspondant à la co-activation spécifique de plusieurs sous-régions de SII et de l'insula. En particulier, la partie antérieure de SII (OP4) et la partie postéro-médiane de l'insula (Ig1-Ig2) semblent activées spécifiquement par les stimuli douloureux, renforçant l'hypothèse que ces deux sous-régions pourraient être le substratum anatomique du traitement sensori-discriminatif de l'information douloureuse thermique.

Lorsque l'on considère les réponses aux stimuli nociceptifs en imagerie fonctionnelle, les activations operculo-insulaires s'intègrent dans un réseau fonctionnel distribué dénommé 'pain matrix' que nous avons déjà décrit. Certaines équipes, se sont intéressées au déroulement temporel de ces activations (Owen et al, 2010) ou en ont étudié la connectivité fonctionnelle (Petzl et al, 2010). Une dissociation entre l'insula antérieure et postérieure est retrouvée, la première étant fortement connectée au cortex préfrontal et au gyrus cingulaire antérieur sous-tendant des fonctions plus cognitives, attentionnelles ou émotionnelles ; alors que la seconde semble plus intensément connectée à SI (et au cortex moteur primaire), et donc vraisemblablement dévolue aux fonctions plus sensori-discriminatives (Petzl et al, 2010). Dans notre étude en IRMf, nous avons focalisé notre analyse de la localisation des réponses aux différents types de stimuli sensoriels sur la région d'intérêt SII-insula. Un deuxième type d'analyse est en cours, considérant les activations sur l'ensemble du cerveau, en utilisant une méthode étudiant les liens statistiques temporels entre les différents voxels (analyse en composante principale). Cette approche devrait nous permettre d'identifier différents réseaux

fonctionnels dont chacun des éléments constitutifs pourrait être activé selon un déroulement temporel statistiquement lié et d'étudier leur modulation par les différents stimuli sensitifs.

Ainsi, il apparaît que SII et l'insula postérieure : (1) présentent des afférences directes du faisceau spinothalamique, peut-être par le biais d'un noyau thalamique spécifique des informations douloureuses et thermiques (VMpo) ; (2) possèdent des capacités de codage de l'intensité pour des stimuli laser de faible intensité jusqu'au seuil douloureux dans SII, et pour les stimuli au-dessus du seuil douloureux dans l'insula ; (3) sont les seules structures corticales capables d'initier après une stimulation électrique ou une décharge épileptique spontanée, une 'expérience' de la douleur même si celle-ci résulte probablement de l'activation de l'ensemble du 'réseau cortical de la douleur' ; (4) sont des structures dont la lésion sélective peut entraîner des troubles spécifiques de la sensibilité spinothalamique et des douleurs ; (5) présentent une organisation somatotopique démontrée pour les deux structures, même si elle est floue et chevauchante dans l'insula, alors qu'elle apparaît plus précise dans SII ; (6) sont des aires présentant une ségrégation fonctionnelle en cours de description et pour lesquelles on identifiera peut-être des sous-régions spécifiques du traitement de l'information douloureuse.

Aux vues de ces caractéristiques, on pourrait proposer que SII et l'insula postérieure puissent constituer une aire primaire de la douleur, comme il a été proposé récemment que le cortex gustatif primaire puisse être situé dans l'insula (Small et al, 2010). Cette appellation d'aire primaire qui reste controversée, relève finalement plus d'un positionnement conceptuel selon que la douleur est conçue comme une modalité sensorielle spécifique indépendante, ou comme un 'attribut' de la fonction somesthésique, potentiellement pré-existante à cette dernière dans l'évolution phylogénétique, et dont les capacités discriminatives se seraient affinées avec cette évolution. Il nous semble qu'aucun argument scientifique ne permet actuellement de trancher définitivement entre ces deux 'visions' de la représentation douloureuse corticale. Ces deux concepts s'accordent néanmoins sur l'idée principale que SII et l'insula postérieure jouent un rôle spécifique et fondamental dans le traitement des informations douloureuses, notamment dans sa dimension sensori-discriminative, mais s'intègrent dans le cadre d'un réseau d'aires interconnectées dont l'activation est nécessaire à la perception douloureuse.

Enfin, en dépit de sa différenciation en sous-régions fonctionnelles spécifiques, l'insula a été présentée à plusieurs reprises comme un substratum anatomique de l'intégration comportementale d'informations provenant de différents systèmes fonctionnels. À titre d'exemple, les stimuli sensitifs ont un retentissement immédiat sur les émotions (Chen et al, 2007 ; Craig, 2002). Williams et Bargh (2008), ont montré que boire une tasse d'un liquide chaud nous fait ressentir un sentiment 'chaleureux' envers les autres, et que notre interprétation de leurs intentions est plus amicale, plus digne de confiance. Cette hypothèse, reflétée en partie par la théorie des marqueurs somatiques de Damasio (1994), propose que les informations intéroceptives et les émotions soient directement liées et même interdépendantes. L'insula a récemment émergé comme étant directement impliquée dans les processus d'influence réciproque entre intéroception et émotions (Craig, 2002 ; Critchley et al, 2004) comme entre tâches cognitives et sensations : par exemple dans les processus d'attention aux stimuli sensitifs (Critchley et al, 2004). Singer et al, 2009 ont récemment proposé une théorie sur la façon dont l'intéroception, l'émotion/empathie et l'évaluation des risques pourraient être co-localisées dans l'insula antérieure, lui attribuant ainsi une fonction hautement intégrative. De même, Craig (2009 ; 2010) attribue à cette région l'intégration des images transitoires de nos propres sentiments, de l'environnement sensoriel, et des interactions hédoniques et sociales, dans une représentation globale de nos émotions à un moment donné, qu'il appelle le 'sentient self' ('sentiment de soi'), et proposant ainsi qu'il puisse constituer le substratum neuronal de la conscience.

Du fait de sa plurimodalité, l'insula met ainsi en présence différents systèmes fonctionnels et permettrait d'en assurer l'intégration, notamment dans sa partie antérieure, probablement d'une part grâce à la forte connectivité intra-insulaire (Augustine et al, 1996 ; Craig et al, 1995 ; Blomqvist et al, 2000 ; Craig, 2004) et peut-être également du fait de zones de chevauchement des différentes modalités sensorielles en son sein (Kurth et al, 2010).

VII. CONCLUSIONS :

Les études présentées dans ce travail de thèse ont permis de préciser les réponses somato-sensitives et douloureuses à la stimulation cérébrale de SII et de l'insula chez l'Homme. Leurs caractéristiques ont permis de définir deux secteurs fonctionnels distincts : d'une part l'insula dont 60% des stimulations induisent des réponses somato-sensitives parmi lesquelles 10% sont douloureuses, où il existe une localisation préférentiellement postérieure des sites de stimulation donnant lieu à une réponse douloureuse et un décremant antéro-postérieur du seuil de déclenchement d'une réponse douloureuse, dont les champs récepteurs couvrent de larges surfaces cutanées et peuvent être bilatéraux et où les réponses douloureuses ont une organisation somatotopique grossière ; d'autre part l'aire SII dont la stimulation induit quasi exclusivement des réponses somato-sensitives dont 10% sont douloureuses, sur des surfaces cutanées plus restreintes.

Notre étude en IRMf a montré une ségrégation fonctionnelle au sein de SII et de l'insula avec des patterns spécifiques d'activation de sous-régions pour chaque modalité sensitive. Il serait intéressant de poursuivre par une étude considérant les corrélations entre les différentes modalités de réponses insulaires et ses sous-divisions anatomiques récemment identifiées par les études cyto-architectoniques.

Par ailleurs, SII et l'insula postérieure sont les deux seules régions corticales dont la stimulation est capable d'induire une sensation douloureuse. Ceci confère à ces régions une originalité toute particulière au sein de la 'pain matrix', puisqu'il semble qu'elles seules puissent activer le réseau fonctionnel des aires impliquées dans la sensation douloureuse et ainsi permettre 'l'expérience' douleur. Cette singularité est probablement liée à leur forte connectivité avec ces structures, dont la co-activation est vraisemblablement nécessaire à la perception douloureuse.

Au sein de l'insula, le traitement de l'information douloureuse se fait ainsi probablement de façon différenciée, sensori-discriminative dans l'insula postérieure, en lien anatomique privilégié avec SII et SI ; et sur les composantes attentionnelles et émotionnelles dans l'insula antérieure, plus étroitement connectée aux structures préfrontales et cingulaires moyennes et antérieures. L'analyse en composante principale en cours sur nos données acquises en IRMf, nous permettra peut-être d'identifier ces différents réseaux fonctionnels, la cinétique de leur activation et leur modulation par les différents stimuli sensitifs.

VIII. REFERENCES :

Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol.* 2002; 12:169–177.

Adrian ED. Double representation of the feet in the sensory cortex of the cat. *J Physiol.* 1940; 98:16-18.

Afif A, Hoffmann D, Minotti L, Benabid AL, Kahane P. Middle short gyrus of the insula implicated in pain processing. *Pain* 2008; 138: 546-555.

Afif A, Chabardes S, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Safety and usefulness of insular depth electrodes implanted via an oblique approach in patients with epilepsy. *Neurosurgery* 2008 May; 62(5 Suppl 2):ONS471-9; discussion 479-80.

Afif A, Hoffmann D, Becq G, Guenot M, Magnin M, Mertens P. MRI-based definition of a stereotactic two-dimensional template of the human insula. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2009; 87(6):385-94.

Afif A, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Anatomofunctional organization of the insular cortex using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia* 2010; 51: 2305-2315.

Afif A, Mertens P. Description of sulcal organization of the insular cortex. *Surg Radiol Anat.* 2010 Jun; 32(5):491-8.

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, and Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9: 463-484.

Augustine JR. The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res.* 1985 Mar; 7(1):2-10.

Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including

humans. *Brain Res Brain Res Rev.* 1996 Oct; 22(3):229-44.

Babb TL, Mariani E, Seidner KA, Mutaftyan G, Halgren E, Wilson CL, Crandall PH. A circuit for safe diagnostic electrical stimulation of the human brain. *Neurol Res.* 1980; 2: 181-97.

Baleydier C and Mauguière F. The duality of cingulate gyrus in monkey. *Neuroanatomical study and functional hypothesis. Brain* 1980; 103: 525-554.

Baleydier C, Morel A. Segregated thalamocortical pathways to inferior parietal and inferotemporal cortex in macaque monkey. *Vis Neurosci.* 1992 ; 8: 391-405.

Bamiou DE, Musiek FE, Luxon LM. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003 May; 42(2):143-54. The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing. Literature review.

Baumgärtner U, Tiede W, Treede RD, Craig AD. Laser-evoked potentials are graded and somatotopically organized anteroposteriorly in the operculoinsular cortex of anesthetized monkeys. *J Neurophysiol.* 2006; 96: 2802-2808.

Benison AM, Chumachenko S, Harrison JA, Maier SF, Falci SP, Watkins LR, Barth DS. Caudal granular insular cortex is sufficient and necessary for the long-term maintenance of allodynic behavior in the rat attributable to mononeuropathy. *J Neurosci.* 2011 Apr 27; 31(17):6317-28.

Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol.* 1988; 24: 41–9.

Bingel U, Lorenz J, Glauche V, Knab R, Glascher J, Weiller C. Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *NeuroImage* 2004; 23: 224-232.

Binkofski F, Schnitzler A, Enck P, Frieling T, Posse S, Seitz RJ, Freund HJ. Somatic and limbic cortex activation in esophageal distention: a functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*. 1998 Nov; 44(5):811-5.

Birklein F, Rolke R, Müller-Forell W. Isolated insular infarction eliminates contralateral cold, cold pain, and pinprick perception. *Neurology* 2005; Nov 8; 65(9): 1381.

Björnsdotter M, Löken L, Olausson H, Vallbo A, Wessberg J. Somatotopic organization of gentle touch processing in the posterior insular cortex. *J Neurosci*. 2009; Jul 22; 29(29): 9314-20.

Blomqvist A, Zhang ET, Craig AD. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain* 2000; 123: 601-619.

Bohlhalter S, Fretz C, Weder B. Hierarchical versus parallel processing in tactile object recognition: a behavioural–neuroanatomical study of a perceptive tactile agnosia. *Brain* 2002; 125: 2537–2548.

Boivie J. Chapter 48 Central post-stroke pain. *Handb Clin Neurol*. 2006; 81:715-30.

Bottini G, Bisiach E, Sterzi R, Vallar G. Feeling touches in someone else's hand. *Neuroreport* 2002; 13: 249–252.

Bowsher D, Brooks J, Enevoldson P. Central representation of somatic sensations in the parietal operculum (SII) and insula. *Eur Neurol*. 2004; 52(4): 211–225.

Brodmann K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*. Leipzig 1909: Barth.

Bromm B, Treede RD. CO₂ laser radiant heat pulses activate C nociceptors in man. *Pflügers Arch*. 1983 Oct; 399(2):155-6.

Brooks JCW, Zambreanu L, Godinez A, Craig AD, Tracey I. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage*

2005; 27: 201-209.

Burton H, and Jones EG. The posterior thalamic region and its cortical projection in new world and old world monkeys. *J. Comp. Neurol.* 1976; 168: 249-302.

Burton H. Second somatosensory cortex and related areas. In: *Cerebral cortex* 1986; Vol. 5: sensory-motor areas and aspects of cortical connectivity (Peters A, Jones EG, editors), p. 31-98. New York: Plenum Press.

Burton H, Videen TO, Raichle ME. Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography: mapping the second somatosensory area in humans. *Somatosens Mot Res.* 1993; 10(3):297-308.

Burton H, Fabri M, Alloway. Cortical areas within the lateral sulcus connected to cutaneous representations in areas 3b and 1: a revised interpretation of the second somato-sensory area in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1995; 355: 539-62.

Calder AJ, Keane J, Manes F, Antoun N, Young AW Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nat Neurosci* 2000; 3(11): 1077–1078.

Carota A, Annoni JM, Marangolo P. Repeating through the insula: evidence from two consecutive strokes. *Neuroreport* 2007; 18(13):1367–1370.

Caselli RJ. Rediscovering tactile agnosia. *Mayo Clinic Proc* 1991; 66:129–142.

Casey KL, Minoshima S, Beger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron tomographic analysis of cerebral structures activated specially by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 1994; 71:802-807.

Casey KL, Minoshima S, Morrow JT, Koeppe RA. Comparison of human cerebral activation patterns during cutaneous warmth, heat and deep cold pain. *J Neurophysiol.* 1996; 76: 571-581.

Cereda C, Ghika J, Maeder P, Bogousslavsky J. Strokes restricted to the insular cortex. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12): 1950-5.

Chen LM Imaging of pain. *Int Anesthesiol Clin* 2007; 45: 39–57.

Cheung RTF, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1685–1688.

Christiansen H, Boysen G, Christiansen AF, Johannesen HH Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 269–271.

Clark TE (1896) The comparative anatomy of the insula. In : CL Herrick (Ed). *Comparative study of nervous system*, Granville, Ohio, J. Comp. Neurol, Vol VI, p59-100.

Clark L, Bechara A, Damasio H, et al. Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain* 2008; 131: 1311e22.

Coffeen U, Manuel Ortega-Legaspi J, López-Muñoz FJ, Simón-Arceo K, Jaimes O, Pellicer F. Insular cortex lesion diminishes neuropathic and inflammatory pain-like behaviours. *Eur J Pain*. 2011 Feb; 15(2): 132-8.

Coq JO, Qi H, Collins CE, Kaas JH. Anatomical and functional organization of somatosensory areas of the lateral fissure of the New World titi monkey (*Callicebus moloch*). *J Comp Neurol*. 2004 Aug 30; 476(4): 363-87.

Craig AD. Distribution of trigeminothalamic and spinothalamic lamina I terminations in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 2004; 477: 119-148.

Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002; 3(8): 655-66.

Craig AD. How do you feel now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev. Neurosci.* 2009; 10(1): 59-70.

Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 1-30.

Craig AD. Supraspinal projections of lamina I neurons. In *Forebrain areas involved in pain processing*, JM Guilbaud, G Ollat, ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 1995. p. 13–26.

Craig AD. The sentient self. *Brain Struct Funct.* 2010 Jun; 214(5-6):563-77.

Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 1994; 372: 770-773.

Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci.* 2000 ; 3(2): 184-90.

Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 2004 ; 7: 189–195.

Damasio AR Descartes' error: emotion, reason and the human brain. 1994; Putnam's Sons, New York.

Desimone R, Grosse CG. Absence of retinotopic organization in inferior temporal cortex. 6th annual meeting of the society of neuroscience, Toronto. *Soc. Neurosc. Proc*, Bethesda, 1976; vol II, part 2, abstr n°1587, 1108.

Disbrow E, Roberts T, Krubitzer L. Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of *Homo sapiens*: evidence for SII and PV. *J Comp Neurol.* 2000; 418:1-21.

Dong WK, Chudler EH, Sugiyama K, Roberts VJ, Hayashi T. Somatosensory, multisensory, and task-related neurons in cortical area 7b (PF) of unanesthetized monkeys. *J Neurophysiol.*

1994 Aug; 72(2): 542-64.

Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL. The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci*. 2009 Nov 11; 29(45):14223-35.

Dupont S, Bouilleret V, Hasboun D, Semah F, Baulac M Functional anatomy of the insula: new insights from imaging. *Surg Radiol Anat* 2003; 25: 113–119.

Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex* 2006a; 16: 254-267.

Eickhoff SB, Amunts K, Mohlberg H and Karl Zilles. The Human parietal operculum II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cerebral Cortex* 2006b; 16: 268-279.

Ferretti A, Del Gratta C, Babiloni C, Caulo M, Arienzo D, Tartaro A, Rossini PM, Romani GL. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimulation of median and tibial nerve: an fMRI study. *Neuroimage* 2004; 23: 1217-1225.

Fink JN, Selim MH, Kumar S, Voetsch B, Fong WC, Caplan LR. Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke. *Arch Neurol*. 2005; 62:1081–1085.

Flechsig P. Gehirn und Seele. Cité dans Ramon Y Cajal « Histologie du système nerveux de l'Homme et des vertébrés » édition française Raycar. Madrid 1972, vol. II, 862-863.

Friedman DP, Murray EA. Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the Macaque. *J. Comp Neurol*. 1986; 252: 348-373.

Friedman DP, Murray EA, O'Neill JB, Mishkin M. Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. *J Comp Neurol*. 1986 Oct 15; 252(3): 323-47.

Frot M, and Mauguière F. Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the sylvian fissure SII area in humans. *Cereb Cortex* 1999; 9: 854-863.

Frot M, García-Larrea L, Guenot M and Mauguière F. Responses of the supra-sylvian SII cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intra-cerebral recordings. *Pain* 2001; 94: 65-73.

Frot M and Mauguière F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* 2003; 126: 438-450.

Frot M, Magnin M, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cereb Cortex* 2007; 17: 610-620.

Frot M, Mauguière F, Magnin M, Garcia-Larrea L. Parallel processing of nociceptive A δ inputs in SII and midcingulate cortex in humans. *J. Neurosci.* 2008; 28: 944-952.

Gallay DS, Gallay MN, Jeanmonod D, Rouiller EM and Morel A. The Insula of Reil Revisited: Multiarchitectonic Organization in Macaque Monkeys. *Cereb Cortex*. 2011 May 25.

Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin* 2003; 33(6): 279-92.

Garcia-Larrea L, Magnin M, Mauguière F. Reply : Operculo-insular pain (parasylvian pain): a distinct central pain syndrome. Not all that glitters is gold – nor all that responds a primary sensory area. *Brain* 2011; 134 : 1-3, e165.

Garcia-Larrea L, Perchet C, Creac'h C, Convers P, Peyron R, Laurent B, Mauguière F, Magnin M. Operculo-insular pain (parasylvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain* 2010; 133(9): 2528-39.

Gordon B, Lesser RP, Rance NE, Hart JJr, Webber R, Uematsu S, Fisher RS. Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75: 371-377.

Graziano A, Jones EG. Widespread thalamic terminations of fibers arising in the superficial medullary dorsal horn of monkeys and their relation to calbindin immunoreactivity. *J Neurosci*. 2004 Jan 7; 24(1): 248-56.

Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex. *Pain* 1999; 81: 273-282.

Guénot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguière F, Sindou M. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia* 2004 Nov; 45(11): 1368-74.

Hari R, Karhu J, Hämäläinen M, Knuutila J, Salonen O, Sams M, Vilkmann V. Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Eur J Neurosci*. 1993; Jun 1;5(6): 724-34.

Hatanaka N, Tokonu H, Hamada I, Inase M, Ito Y, Imanishi M, Hasegawa M, Akasawa T, Nambu A, Takada M. Thalamocortical and intracortical connections of monkey cingulate motor areas. *J. Comp. Neur.* 2003; 462: 121-138.

Heffner H, Masperson B. Contribution of auditory cortex to sound localization in the monkey. *J Neurophysiol* 1976; 38: 1340-1358.

Henderson LA, Gandevia SC, Macefield VG. Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex: a single-trial fMRI study. *Pain* 2007; 128(1-2): 20-30.

Henderson LA, Rubin TK, Macefield VG. Within-limb somatotopic representation of acute muscle pain in the human contralateral dorsal posterior insula. *Hum Brain Mapp.* 2010; Sep 15. doi: 10.1002/hbm.21131.

Hua LH, Strigo IA, Baxter L, Johnson SC, Craig AD. Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; 289: R319-R325.

Hutchinson WD, Davis KD, Lozano AM, Tasker RR, Dostrowsky JO. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nature Neurosci.* 1999; 2: 403-405.

Ibañez A, Gleichgerrcht E, Manes F. Clinical effects of insular damage in humans. *Brain Struct Funct.* 2010 Jun; 214(5-6): 397-410.

Isnard J, Guénot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguière F. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2000 Oct; 48(4): 614-23.

Isnard J, Guénot M, Sindou M, Mauguière F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 2004; 45:1079-1090.

Isnard J, Magnin M, Jung J, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Does the insula tell our brain that we are in pain? *Pain* 2011; 152: 946-951.

Jackson PL, Rainville P, Decety J. To what extent do we share the pain of others? Insight from the neural bases of pain empathy. *Pain* 2006 ; 125(1-2), 5-9.

Jones CL, Ward J, Critchley HD. The neuropsychological impact of insular cortex lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Jun;81(6): 611-8.

Jones EG. Chemically defined parallel pathways in the monkey auditory system. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 999:218-233.

Jones EG, Burton H. Areal differences in the laminar distribution of thalamic afferents in cortical fields of the insular, parietal and temporal regions of primates. *J Comp Neurol*. 1976; Jul 15; 168(2):197-247.

Jones EG, Powel TPS. An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 1970; 93: 793-820.

Kanda M, Shindo K, Xu X, Fujiwara N, Ikeda A, Nagamine T, Shibasaki H. Cortical mechanisms underlying point localization of pain spot as studied by event-related potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Exp Brain Res*. 1999. 127: 131-140.

Karnath HO, Baier B, Nagele T. Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex? *J Neurosci* 2005; 25: 7134–7138.

Kölmel HW. Complex visual hallucinations in the hemianopic field. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48: 29-38.

Kringelbach ML, de Araujo I, Rolls ET. Taste-related activity in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 2004; 21: 781–788.

Krolak-Salmon P, Henaff MA, Isnard J, Tallon-Baudry C, Guenot M, Vighetto A, Bertrand O, Mauguier F. An attention modulated response to disgust in human ventral anterior insula. *Ann Neurol* 2003; 53: 446–453.

Krubitzer L, Clarey J, Tweedale R, Elston G, Calford M. A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *J Neurosci*. 1995; 15: 3821-39.

Kuriki S, Mori T, Hirata Y. Motor planning center for speech articulation in the normal human brain. *Neuroreport*. 1999 Mar 17; 10(4): 765-9.

Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB. A link between the systems: functional

differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 2010; 214: 519-534.

Lance JW. Simple formed hallucinations confined to the area of a specific visual field defect. *Brain* 1976; 99: 719-34

Lenz FA, Rios M, Chau D, Krauss GL, Zirh TA, Lesser RP. Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasyylvian cortex in humans. *J Neurophysiol*. 1998 Oct; 80(4): 2077-88.

Lewis JW, Beauchamp MS, DeYoe EA. A comparison of visual and auditory motion processing in human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2000 Sep; 10(9): 873-88.

Mak YE, Simmons KB, Gitelman DR, Small DM. Taste and olfactory intensity perception changes following left insular stroke. *Behav Neurosci*. 2005; 119(6): 1693–1700.

Manes F, Springer J, Jorge R, Robinson RG Verbal Memory impairment after left insular cortex infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(4): 532–534.

Manola L, Holsheimer J, Veltink P, Buitenweg JR. Anodal vs cathodal stimulation of motor cortex: a modeling study. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118: 464-474.

Marshall R, Lazar R, Mohr JP Semantic conduction aphasia from a posterior insular cortex infarction. *J Neuroimaging* 1996; 6: 189–191.

Mauguière F, Merlet I, Forss N, Vanni S, Jousmäki V, Adeleine P, Hari R. Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. Part I: Location and activation timing of SEF sources. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997; Jul;104(4): 281-9.

Mayer JS, Bittner RA, Nikolic D, Bledowski C, Goebel R, Linden DE. Common neural substrates for visual working Memory and attention. *Neuroimage* 2007; 36: 441–453.

Mazzola L, Isnard J, Mauguière F. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex* 2006; 16: 960-968.

Mazzola L, Isnard J, Peyron R, Guenot M, Mauguiere F. Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex. *Pain* 2009; 146:99-104.

Mazzola L, Isnard J, Peyron R and Mauguière F (2011) Stimulation of the human cortex and the experience of Pain : Wilder Penfield's observations revisited » (accepté dans *Brain*)

Mesulam MM and Mufson EJ (1982) Insula of the Old World monkey : III Efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol*, 212 : 38-52.

Miller SF, Finley RK, Waltman M, Lincks J. Burn size estimate reliability: a study. *J Burn Care Rehabil.* 1991; 12:546-59.

Mishkin M, Oubre JL. Dissociation of deficits on visual memory tasks after inferior temporal and amygdala lesions in monkeys. *Soc. Neurosc.* 1977; Abstr 5 : 320.

Mufson EG and Mesulam MM. Thalamic connections of the insula in the rhesus monkey and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus. *J Comp. Neurol.* 1984; 227: 109-120.

Monakoff Von. *Arch. F. Psychiatrie*, XXVII. Cité dans Ramon Y Cajal « *Histologie du système nerveux de l'Homme et des vertébrés* » édition française Raycar. Madrid 1895.

Nathan SS, Sinha SR, Gordon B, Lesser RP, Thakor NV. Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993; 86: 183-192.

Naqvi NH et al. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 2007; 315: 531–534.

Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Leroux JM, Carmant L, Saint-Hilaire JM, Giard N, Cossette P, Bouthillier A. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 510-520.

Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42(9): 1727–1732

Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, Guenot M, Fisher C and Mauguier F. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 681-686.

Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, and Mauguière F. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb. Cortex* 2002; 12: 376-385.

Owen DG, Clarke CF, Ganapathy S, Prato FS, St Lawrence KS. Using perfusion MRI to measure the dynamic changes in neural activation associated with tonic muscular pain. *Pain* 2010; 148(3): 375-86.

Pearlman AL, Birch J, Meadows JC. Cerebral color blindness : an acquired defect in hue discrimination. *Ann Neurol* 1979 ; 5 : 253-61.

Peltz E, Seifert F, DeCol R, Dörfler A, Schwab S, Maihöfner C. Functional connectivity of the human insular cortex during noxious and innocuous thermal stimulation. *Neuroimage* 2011; 15; 54(2): 1324-35.

Penfield W. and Boldrey E. Somatic motor and sensory representations in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60: 389-443.

Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Brown L; 1954.

Penfield W, Faulk M. The insula, further observation on its function. *Brain* 1955; 78: 445-470.

Penfield W and Perot P. The brain's record of auditory and visual experience. A final summary and discussion. *Brain*. 1963; 86: 595-696.

Penfield W. Engrams in the human brain: Mechanisms of memory. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1968; 61: 831-840.

Peyron R, Laurent B, and Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 263-288.

Peyron R, Frot M, Schneider F, Garcia-Larrea L, Mertens P, Barral FG, Sindou M, Laurent B, Mauguière F. Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *Neuroimage*. 2002 Nov; 17(3): 1336-46

Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 504–514.

Ploner M, Freund HJ, Schnitzler A. Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain* 1999; 81: 211–214.

Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat* 2000; 197: 335–359.

Pritchard TC, Hamilton RB, Morse JR, Norgren R. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey, *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol* 1986; 244: 213–228.

Pritchard TC, Macaluso E, Eslinger PJ. Taste perception in patients with insular cortex lesions. *Behav Neurosci* 1999; 113: 663–671.

Ranck JB Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res.* 1975; 98: 417-440.

Rasmussen T, Penfield W. Movement of head and eyes from stimulation of human frontal cortex. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1948; 27: 346-61.

Riecker A, Ackermann H, Wildgruber D, Dogil G, Grodd W. Opposite hemispheric lateralization effects during speaking and singing at motor cortex, insula and cerebellum. *Neuroreport* 2000; 11: 1997–2000.

Robinson CJ, and Burton H. Somatic submodality distribution within the second somatosensory SII., 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of *M. fascicularis*. *J Comp Neurol.* 1980a; 192: 93-108.

Robinson CJ and Burton H. Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retroInsula, postauditory and granular Insula of *M. fascicularis*. *J Comp Neurol* 1980b; 192: 69-92.

Roper SN, Le´vesque MF, Sutherling WW, Engel J Jr. Surgical treatment of partial epilepsy arising from the insular cortex. Report of two cases. *J Neurosurg* 1993; 79(2):266–269.

Rosenberg DS, Mauguière F, Catenoix H, Faillenot I, Magnin M. Reciprocal Thalamocortical Connectivity of the Medial Pulvinar: A Depth Stimulation and Evoked Potential Study in Human Brain. *Cereb Cortex.* 2009; 19: 1462-1473.

Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, Hirsch E, Arzimanoglou A, Hoffman D, Guénot M, Picard F, Rheims S, Kahane P. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia*. 2006; Apr; 47(4): 755-65.

Sakata H. Somatic sensory responses of neurons in the parietal area 5 of monkeys. In : The somatosensory system, Kornhuber HH (Edit), Georg Thieme, Stuttgart 1975; 251-261.

Schmahmann JD, Leifer D. Parietal pseudothalamic pain syndrome: clinical features and anatomic correlates. *Arch Neurol* 1992; 49: 1032–37.

Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17(6): 592–603.

Showers MJ, Lauer EW. Somatovisceral motor patterns in the insula. *J Comp Neurol* 1961; 117: 107–115.

Shuren J. Insula and aphasia. *J Neurol* 1993; 240(4): 216–218.

Siegel AM, Williamson PD, Roberts DW, Thadani VM, Darcey TM. Localized pain associated with seizures originating in the parietal lobe. *Epilepsia*. 1999 Jul; 40(7): 845-55.

Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci* 2009; 13: 334–340.

Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004; 20; 303(5661): 1157-62.

Small DM. Taste representation in the human insula. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun; 214(5-6): 551-61.

Soros P, Marmurek J, Tam F, Baker N, Staines WR, Graham SJ. Functional MRI of working

memory and selective attention in vibrotactile frequency discrimination. BMC Neurosci 2007; 8: 48.

Stephani C, Fernandez-Baca Vaca G, Maciunas R, Koubeissi M, Lüders H. Functional neuroanatomy of the insular lobe. Brain Struct Funct 2011 Jun; 216(2): 137-49.

Surbeck W, Bouthillier A, Weil AG, Crevier L, Carmant L, Lortie A, Major P, Nguyen DK. The combination of subdural and depth electrodes for intracranial EEG investigation of suspected insular (perisylvian) epilepsy. Epilepsia. 2011 Mar; 52(3): 458-66.

Talairach J, and Bancaud J. Stereotactic approach to epilepsy: methodology of anatomofunctional stereotaxic investigations. Prog Neurol Surg 1973; 5: 297–354.

Talairach J, Tournoux P. Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme ; 1988.

Tanriover N, Rhoton AL Jr, Kawashima M, Ulm AJ, Yasuda A. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. J Neurosurg. 2004 May; 100(5): 891-922.

Tarkka IM and Treede RD. Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO2 laser. J Clin Neurophysiol 1993; 10: 513-519.

Treede RD, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD, Lenz FA. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. Pain. 2000 Aug; 87(2): 113-9.

Türe U, Yaşargil DC, Al-Mefty O, Yaşargil MG. Topographic anatomy of the insular region. J Neurosurg. 1999 Apr; 90(4): 720-33.

Türe U, Yaşargil MG, Al-Mefty O, Yaşargil DC. Arteries of the insula. J Neurosurg. 2000

Apr; 92(4): 676-87.

Valeriani M, Rambaud L, Mauguière F. Scalp topography and dipolar source modelling of potentials evoked by CO2 Laser stimulation of the hand. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1996; 100: 343-352.

Varnavas GG, Grand W. The insular cortex: morphological and vascular anatomic characteristics. *Neurosurgery.* 1999 Jan; 44(1):127-36; discussion 136-8.

Vogel H, Port JD, Lenz FA, Solaiyappan M, Krauss G, Treede RD. Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasyylvian cortex in humans. *J Neurophysiol* 2003; 89: 3051–3060.

Vogt C, Vogt O Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *Journal für Psychologie und Neurologie* 1919; 25: 279-461.

Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Rev Neurosci.* 2005; 6: 533-544.

Von Economo K, Koskinas G. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen.* 1925; Wien: Springer.

Weiss N, Lawson C, Greenspan J, Ohara S, Lenz FA. Studies of the human ascending pain pathways. *Thalamus Relat. Syst.* 2005; 3: 71-86.

Wetzel MC. The identification of self-stimulation elements for adjacent electrodes in the cat. *Physiol Behav.* 1970; 5: 899-905.

Williams LE, Bargh JA. Experiencing physical warmth promotes interpersonal warmth. *Science.* 2008 Oct 24; 322(5901): 606-7.

Wollberg Z, Newman JD. Auditory system of squirrel monkey : response pattern of single cells to species-specific vocalizations. *Science* 1972; 175 : 212-214.

Woolsey CN, Fairman D. Contralateral, ipsilateral, and bilateral representation of cutaneous receptors in somatic areas I and II of the cerebral cortex of pig, sheep, and other mammals. *Surgery*. 1946 May; 19: 684-702.

Yamamura H, Iwata K, Tsuboi Y, Toda K, Kitajima K, Shimizu N, Nomura H, Hibiya J, Fujita S, Sumino R. Morphological and electrophysiological properties of ACCx nociceptive neurons in rats. *Brain Res* 1996; 735: 83–92.

Yasui Y, Breder CD, Saper CB, Cechetto DF. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol*. 1991; 15: 303(3): 355–374.

Zatorre RJ Neural specializations for tonal processing. *Ann NY Acad Sci* 2001; 930: 193–210.

Zhang ZH, Dougherty PM, Oppenheimer SM. Monkey insular cortex neurons respond to baroreceptive and somatosensory convergent inputs. *Neuroscience*. 1999; 94(2): 351-60.

Zihl J, von Cramon D, Mai N, Schmid C. Disturbance of movement vision after bilateral posterior brain damage. Further evidence and follow up observations. *Brain* 1991; 114: 2235-52.