

# El espesor cortical en correlación con la sensibilidad al dolor y a la temperatura

## Cortical thickness correlates of pain and temperature sensitivity

Artículo publicado originalmente en la revista PAIN 2012; 153: 1602–9

Nathalie Erpelding<sup>1</sup>, Massieh Moayed<sup>1,2</sup>, Karen D. Davis<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> *División de Cerebro, Imágenes y Comportamiento – Sistemas en Neurociencia, Instituto de Investigación Western Toronto, Universidad Health Network, Toronto, Ontario, Canadá.*

<sup>2</sup> *Instituto de Ciencia Médica, Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.*

<sup>3</sup> *Departamento de Cirugía, Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.*

### RESUMEN

Está bien establecido que existe una variabilidad individual en la sensibilidad al dolor y a la temperatura. Los estudios de imágenes cerebrales funcionales han encontrado que la variabilidad interindividual al dolor por calor se correlaciona con la actividad cerebral en las áreas de modulación sensorial y del dolor. Así, es posible que esas diferencias individuales estén asociadas a la variabilidad en el espesor de la materia gris de las regiones corticales involucradas en la termorecepción y el dolor. Para probar esto, hemos investigado la relación entre los umbrales térmicos y el espesor cortical en 80 sujetos sanos. Los sujetos fueron sometidos a una sesión psicofísica para determinar sus umbrales en la detección de frío (DF), la detección de calor (DC), del dolor al frío (DoIF) y dolor al calor (DoIC). De cada sujeto se adquirió una imagen de resonancia magnética estructural de alta resolución. Hemos correlacionado cada medida del umbral al espesor cortical de las regiones asociadas a la termorecepción y al dolor. Los umbrales promedio ( $\pm$  DE) fueron 30.7°C ( $\pm$  0.8) para DF, 33.8°C ( $\pm$  0.7) para DC, 11.7°C ( $\pm$  9.7) para DoIF, y 45.3°C ( $\pm$  2.8) para DoIC. El análisis de la materia gris cerebral reveló una fuerte correlación entre una mayor sensibilidad térmica y dolorosa y el engrosamiento de la corteza somatosensorial primaria. Adicionalmente, la mayor sensibilidad a los estímulos fríos se correlacionó con el engrosamiento cortical del lóbulo paracentral, y una mayor DC se correlacionó con la disminución en el espesor en la corteza cingulada media anterior. Hemos encontrado además que una mayor sensibilidad al DoIC se correlacionó con la disminución en el espesor de la corteza cingulada media posterior y la corteza orbitofrontal. Estas correlaciones entre la materia gris cerebral y la sensibilidad a la temperatura y al dolor proporcionan las bases neurales para las diferencias individuales en la sensibilidad térmica. Palabras clave: AEC; Materia gris; Diferencias interindividuales; RMI; Dolor; Percepción; RMIs; Temperatura; Umbral

### ABSTRACT

It is well established that there is individual variability in pain and temperature sensitivity. Functional brain imaging studies have found that interindividual heat pain variability correlates with brain activity in sensory and pain modulation areas. Thus, it is possible that these individual differences are associated with variability in gray matter thickness of cortical regions involved in thermoreception and pain. To test this, we investigated the relationship between thermal thresholds and cortical thickness in 80 healthy subjects. Subjects underwent a psychophysical session to determine their cool detection (CD), warm detection (WD), cold pain (CP), and heat pain (HP) threshold. A high-resolution structural magnetic resonance imaging scan was acquired for each subject. We correlated each threshold measure to cortical thickness of regions associated with thermoreception and pain. The mean ( $\pm$  SD) thresholds were 30.7\_C ( $\pm$  0.8) for CD, 33.8\_C ( $\pm$  0.7) for WD, 11.7\_C ( $\pm$  9.7) for CP, and 45.3\_C ( $\pm$  2.8) for HP. The brain gray matter analysis revealed a strong correlation between greater thermal and pain sensitivity and cortical thickening of the primary somatosensory cortex. Additionally, greater sensitivity to cool stimuli correlated with cortical thickening in the paracentral lobule, and greater WD correlated with cortical thinning in the anterior midcingulate cortex. We also found that greater HP sensitivity correlated with thickening in the posterior midcingulate cortex and the orbitofrontal cortex. These cortical gray matter correlates of thermal and pain sensitivity provide a neural basis for individual differences in thermal sensitivity.

Keywords: CTA; Gray matter; Interindividual differences; MRI; Pain; Perception; sMRI; Temperature; Threshold

## 1. INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia única, compleja y multidimensional, la cual se caracteriza también por diferencias individuales en la percepción del dolor. Sin embargo, los mecanismos cerebrales que subyacen a las diferencias entre los sujetos en la percepción de la temperatura y el dolor, siguen siendo pobremente comprendidos. En estudios psicofísicos en voluntarios sanos, se han informado grandes diferencias en los umbrales de detección, de dolor y niveles de tolerancia al dolor<sup>1-4</sup>. En adición a estos hallazgos conductuales, los estudios electroencefalográficos y de resonancia magnética por imágenes funcional (RMIf) han identificado una variabilidad interindividual en las activaciones cortical y subcortical evocadas por estímulos experimentales inocuos y nocivos<sup>5-7</sup>. Además, Coghill et al.<sup>8</sup> mostraron que un rango amplio de valores en la intensidad del dolor entre los sujetos se correlacionó con activaciones en RMIf en regiones cerebrales relacionadas con la nocicepción y el dolor. Específicamente, la corteza somatosensorial primaria (S1), la corteza cingulada anterior (CCA) y la corteza prefrontal (CPF) tuvieron mayores activaciones evocadas por el dolor en individuos altamente sensibles que en aquellos menos sensibles. Estos hallazgos se comunicaron para indicar que las experiencias individuales en relación al dolor involucran diferentes patrones de activaciones supraespinales. De manera similar, un estudio mediante electroencefalografía por Lannetti et al.<sup>9</sup> informó una correlación entre la intensidad subjetiva del dolor y la amplitud de las respuestas evocadas por el dolor en regiones específicas de la ínsula y S1, apoyando así la idea de que la codificación de la intensidad del dolor está distribuida en varias regiones del cerebro y puede ser diferente entre los individuos en función de su respuesta al estímulo de entrada. Es probable que la sensibilidad al dolor y a la temperatura se vea afectada por factores genéticos; de hecho, existe evidencia sustancial de que la variación en la sensibilidad al dolor está mediada de manera parcial por genes<sup>10-13</sup>. Además, diversos factores psicológicos y rasgos de personalidad (ej. dolor en situación de catástrofe, ansiedad) han sido asociados a diferencias individuales en la sensibilidad al dolor<sup>14-16</sup>. En conjunto, hay una fuerte evidencia de que la variabilidad individual observada en estudios experimentales refleja las diferencias interindividuales actuales en la neurofisiología (en lugar de escalas o artefactos de medición), y que los sustratos neuroanatómicos pueden ser factores contribuyentes a las diferencias individuales. El dolor agudo experimental activa un número de áreas cerebrales asociadas a la representación y modulación del dolor. Las áreas

más comúnmente activadas evocadas por estímulos dolorosos agudos son S1, corteza somatosensorial secundaria (S2), corteza insular (CI), CCA, corteza cingulada media (CCM), CPF, ganglios basales y el tálamo (para revisión, ver Apkarian et al.<sup>17</sup>). Sin embargo, hasta la fecha, no hubieron estudios que hayan investigado las correlaciones de la materia gris estructural y su relación con la experiencia individual de la termorrecepción y la percepción del dolor. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue investigar la relación entre los umbrales térmicos y la morfología cerebral estructural. La hipótesis es que las diferencias interindividuales en estas medidas conductuales se pueden correlacionar con el espesor de la materia gris en las principales regiones corticales responsables del procesamiento y la modulación de los estímulos sensoriales.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

**2.1 Sujetos.** Se reclutaron 80 sujetos sanos diestros (40 femeninos, 40 masculinos; rango de edad = 19 a 36 años, edad media  $\pm$  DE = 24.5  $\pm$  4.9 años) y dieron su consentimiento informado por escrito para los protocolos experimentales aprobados por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Health Network. Cada sujeto fue sometido a 2 sesiones experimentales: una para evaluar la detección térmica y los umbrales para el dolor, y otra para adquirir una imagen de resonancia magnética anatómica de alta resolución.

**2.2 Sesión psicofísica.** Los umbrales de detección del frío (DF), detección del calor (DC), dolor al frío (DoIF) y dolor al calor (DoIC) se determinaron con un Peltier de 30 x 30 mm (TSA-II NeuroSensory Analyzer, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) que envía estímulos al antebrazo izquierdo. Los umbrales fueron determinados en base a un método de protocolos de límites que fueron controlados por computadora con el software Medoc y un botón de respuesta relacionado. Para cada modalidad, la temperatura de base fue de 32°C. Las cifras de incremento térmico para DF y DC fueron de 1°C/s, y para DoIC y DoIF fueron de 1.5°C/s (ascendente) y 10°C/s (descendente). Tres ensayos de estímulo consecutivos se utilizaron para cada medición del umbral de detección, y 5 ensayos consecutivos, para los umbrales de dolor. Los intervalos entre los estímulos se establecieron a 6 segundos para DF y DC y a 10 segundos para DoIF y DoIC. El orden de medición fue DF, DC, DoIF, DoIC. Los sujetos recibieron instrucciones estandarizadas que son utilizadas comúnmente en estudios psicofísicos de umbrales de detección térmica y dolor. Para determinar los umbrales de DF, los sujetos fueron instruidos para presionar el botón de respuesta tan pronto como hayan

sentido una sensación de frescor. Para los umbrales de DC, los sujetos fueron instruidos para presionar el botón de respuesta tan pronto como hayan sentido una sensación de calor. Para umbrales de DoIF, los sujetos fueron instruidos para presionar el botón de respuesta en el momento en que ellos sentían que la temperatura cambiaba de un frío no doloroso a una sensación de frío dolorosa. Finalmente, los umbrales de DoIC se determinaron mediante la instrucción de los sujetos para presionar el botón de respuesta tan pronto como ellos sentían un cambio de un calor inocuo a una sensación caliente dolorosa. Para cada sujeto, los umbrales para DF y DC se determinaron promediando las últimas 2 de 3 repeticiones. Los umbrales para DoIF y DoIC se basaron en el promedio de las 3 últimas mediciones de 5 repeticiones. Para investigar los posibles efectos del sexo sobre los umbrales de detección y dolor, se separaron las pruebas t independientes para cada modalidad entre los sujetos femeninos y masculinos.

**2.3 Sesión de RMI.** Los sujetos fueron sometidos a RMI en un sistema de 3-T (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) equipado con una bobina para la cabeza de 8-canales en doble cono. Se adquirió un escaneo anatómico de alta resolución de todo el cerebro (180 cortes axiales; matriz de  $256 \times 256$ ; campo de visión de 25.6-cm; voxels de  $1 \times 1 \times 1$ -mm) utilizando una imagen potenciada en T1 en secuencia de inversión-recuperación, en secuencia 3D con gradiente de eco dañado (IR-FSGPR) (ángulo FLIP =  $15^\circ$ , TE = 3 ms, TR = 7.8 ms, TI = 450 ms). Los sujetos fueron instruidos para permanecer quietos durante la adquisición de la RMI para obtener una imagen de buena calidad. Para evaluar las correlaciones entre la materia gris y los umbrales térmicos, realizamos un análisis del espesor cortical (AEC) basado en reconstrucciones de la superficie utilizando un FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Los detalles de estos métodos han sido descritos en otra parte<sup>18-20</sup> y han sido utilizados previamente por nuestro grupo<sup>21-24</sup>. En pocas palabras, los pasos del procesamiento incluyeron la normalización de la intensidad, retiro del cráneo, transformación de Tailarach, separación hemisférica y segmentación del tejido. La frontera materia blanca/materia gris (es decir, superficie blanca) y la frontera materia gris/líquido cefalorraquídeo (es decir, superficie pial) fueron identificadas y transformadas en superficies. Entonces, se calculó para cada punto la distancia entre las 2 superficies, para cada hemisferio por separado. A continuación, la corteza de cada sujeto se parceló anatómicamente y cada surco y giro se marcó y alineó al mapa de superficie promedio de FreeSurfer de acuerdo con patrones de plegado corticales, y fue alisada utilizando un núcleo espacial Gaussian de 5

mm de ancho completo. En el AEC, las correlaciones lineales vertex-wise se realizaron con una significación estadística de  $p < .05$ , corregida para comparaciones múltiples basadas en las permutaciones de Monte Carlo con 5000 iteraciones utilizando AlphaSim (<http://afni.nimh.nih.gov/afni/doc/manual/Alpha-Sim>) como ha sido utilizado previamente por nuestro grupo<sup>21-24</sup>. El análisis fue restringido a una máscara (Fig. 1) que

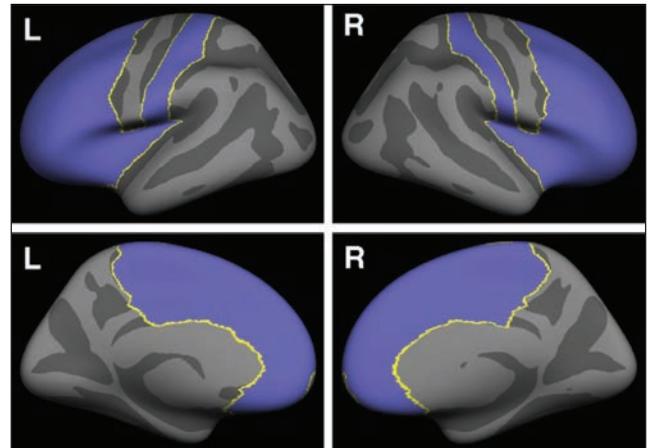


Fig. 1. Máscara utilizada para realizar un análisis del espesor cortical (CTA). La máscara incluyó las cortezas somatosensorial primaria y secundaria (S1 y S2), el lóbulo paracentral (LPC), las cortezas cinguladas medias (CCA y CCM), la ínsula y la corteza prefrontal (CPF).

contenía S1, S2, lóbulo paracentral (LPC), CCA, CCM, CI y CPF. Esta máscara fue creada utilizando un atlas de parcelación FreeSurfer (aparc.a2009s)<sup>25</sup>. La ubicación de las agrupaciones resultantes y su respectiva área de Brodmann (AB) fue verificada en base al atlas de Tailarach y Tournoux<sup>26</sup>. La edad se integra como covariable de poco interés. Debido a que las pruebas t independientes no revelaron ningún efecto del sexo (ver resultados psicofísicos para más detalles), no excluimos el sexo en el análisis, ya que no esperamos encontrar diferencias morfológicas cerebrales en base a la sensibilidad a la temperatura y al dolor entre sujetos femeninos y masculinos. En el FreeSurfer, el manto cortical se aumenta y se representa como una superficie en 2 dimensiones que contiene triángulos que se asignan a cada punto de la superficie cortical<sup>18,20</sup>. Los puntos en los que los lados de estos triángulos se unen o intersectan se llaman vértices. El cerebro estándar en FreeSurfer tiene una superficie total de 163,842 vértices que corresponden a un área de la superficie total de 822,000 mm<sup>2</sup>. La reconstrucción de la superficie se compone de un número de láminas (número de láminas =  $2 \times$  el número de vértices del cerebro estándar). Para derivar el área de superficie

de cada grupo (en mm<sup>2</sup>), hemos dividido la superficie total del cerebro estándar por el número de láminas. Cada lámina tuvo un área de superficie de 0.502 mm<sup>2</sup>. Por consiguiente, para obtener el área de superficie (en mm<sup>2</sup>) de nuestros resultados, se multiplicaron los números de vértices en cada grupo por 0.502.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Psicofísico

El rango de temperatura total del grupo y la media ( $\pm$  DE) de los umbrales para la detección térmica (DF, DC) y del dolor (DolF, DolC) se resumen en la Tabla 1. Los umbrales para todas las modalidades térmicas y de dolor han mostrado variabilidad individual en los 80 sujetos evaluados, lo cual facilitó nuestro análisis de correlación con la materia gris (véase más adelante).

**Tabla 1. Umbrales de detección térmica y para el dolor**

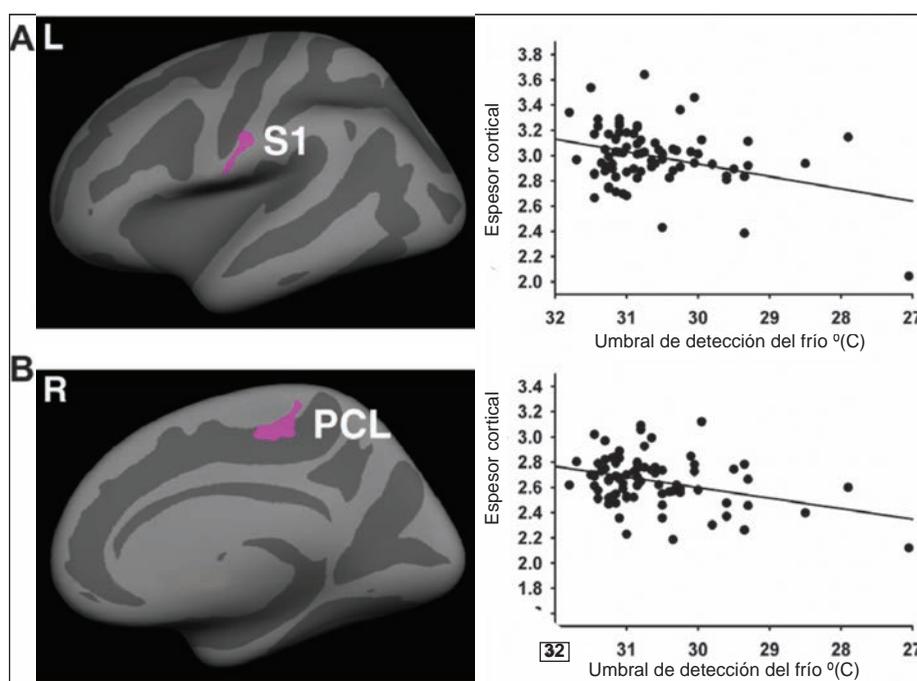
Modalidad	Umbrales rango °C	Umbral promedio °C $\pm$ DE
Detección del frío	27,1-31,8	30,7 $\pm$ 0,8
Detección del calor	31,8-35,7	33,8 $\pm$ 0,7
Dolor al frío	0,0-28,2	11,7 $\pm$ 9,7
Dolor al calor	38,6-50,0	45,3 $\pm$ 2,8

La detección de los umbrales térmicos inocuos varió menos que los umbrales para el dolor, abarcando aproximadamente 3°C a 5°C entre los sujetos (Figs. 2 y 3); la media para el umbral de DF fue de 30.7°C  $\pm$  0.8°C,

y la media para el umbral de DC fue de 33.8°C  $\pm$  0.7°C. Sin embargo, los umbrales para el dolor individuales, se extendieron a un rango mucho más amplio de temperaturas, variando entre 11°C para DolC y 28°C para DolF (Figs. 4 y 5). Los umbrales individuales para el DolF oscilaron entre 28°C a 0°C con una media para el umbral de dolor de 11.7°C  $\pm$  9.7°C, y los umbrales individuales para DolC oscilaron entre 38.6°C a 50°C con una media para el umbral de dolor de 45.3°C  $\pm$  2.8°C. Se realizó también un análisis de subgrupo por sexo para determinar si existían diferencias entre los sexos en los umbrales térmicos. La media para los umbrales en el grupo de los 40 sujetos masculinos fue de: 30.6°C  $\pm$  0.9°C (DF), 33.9°C  $\pm$  0.7°C (DC), 10.8°C  $\pm$  9.7°C (DolF), y 46.0°C  $\pm$  2.9°C (DolC). La media en los umbrales en el grupo de los 40 sujetos femeninos fue de: 30.7°C  $\pm$  0.7°C para DF, 33.7°C  $\pm$  0.8°C para DC, 11.9°C  $\pm$  9.7°C para DolF, y 45.4°C  $\pm$  2.6°C para DolC. Las pruebas t independientes entre sujetos femeninos y masculinos no revelaron diferencias significativas por sexo para ninguna de las modalidades evaluadas (todas  $p > .05$ ).

#### 3.2 Espesor cortical

El espesor cortical de S1 se correlacionó predominantemente con los umbrales térmicos (Tabla 2, Figs. 2 a 5). La ubicación del espesor cortical en S1 que se correlacionó con los umbrales para DolC y con los umbrales de DolF fue casi idéntica en el área de superficie y en la localización ventrolateral. Una región de tamaño similar en S1 ventrolateral se correlacionó con la DF y DC (Tabla 2, Figs. 2 a 5). Además, el espesor cortical en varias otras áreas corticales estuvo



**Figura 2. Correlación entre el espesor de la materia gris cortical y el umbral de detección del frío (mostrado en rosado). (A) Mayor sensibilidad a la detección del frío correlacionada con materia gris cortical más gruesa en S1 ( $r = 0.34$ ,  $P < .01$ ). (B) Mayor sensibilidad a la detección del frío correlacionada significativamente con materia gris cortical más gruesa en el LPC ( $r = 0.35$ ,  $P < .01$ ). LPC = lóbulo paracentral; S1 = corteza somatosensorial primaria.**

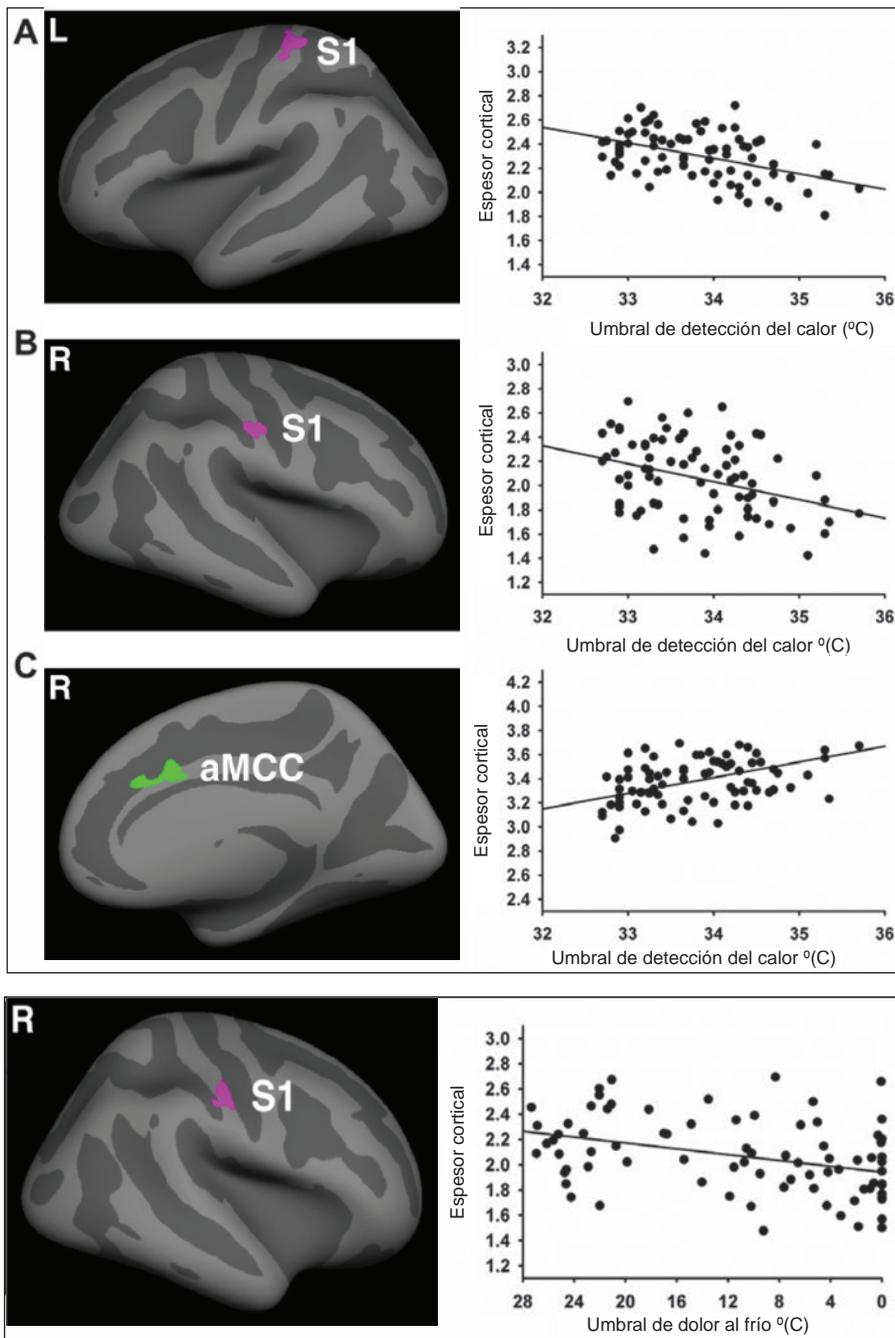


Figura 3. Correlación entre el espesor de la materia gris cortical y el umbral de detección del calor. (A) Una mayor sensibilidad a la detección del calor que se correlaciona significativamente con un engrosamiento de la materia gris cortical en S1 izquierda ( $r = -0.46$ ,  $P < .01$ ). (B) Mayor sensibilidad a la detección del calor que se correlaciona significativamente con materia gris cortical más delgada en la CCMa derecha ( $r = .43$ ,  $P < .01$ ). Los grupos con correlaciones negativas se muestran en rosado, y aquellos con correlaciones positivas, en verde. CCMa: corteza cingulada media anterior; S1 = corteza somatosensorial primaria.

Figura 4. Correlación del espesor de la materia gris cortical con el umbral para el dolor al frío (se muestra en rosado). Una mayor sensibilidad al dolor al frío se correlaciona con una materia gris cortical más gruesa en S1 derecha ( $r = 0.38$ ,  $P < .01$ ). S1 = corteza somatosensorial primaria.

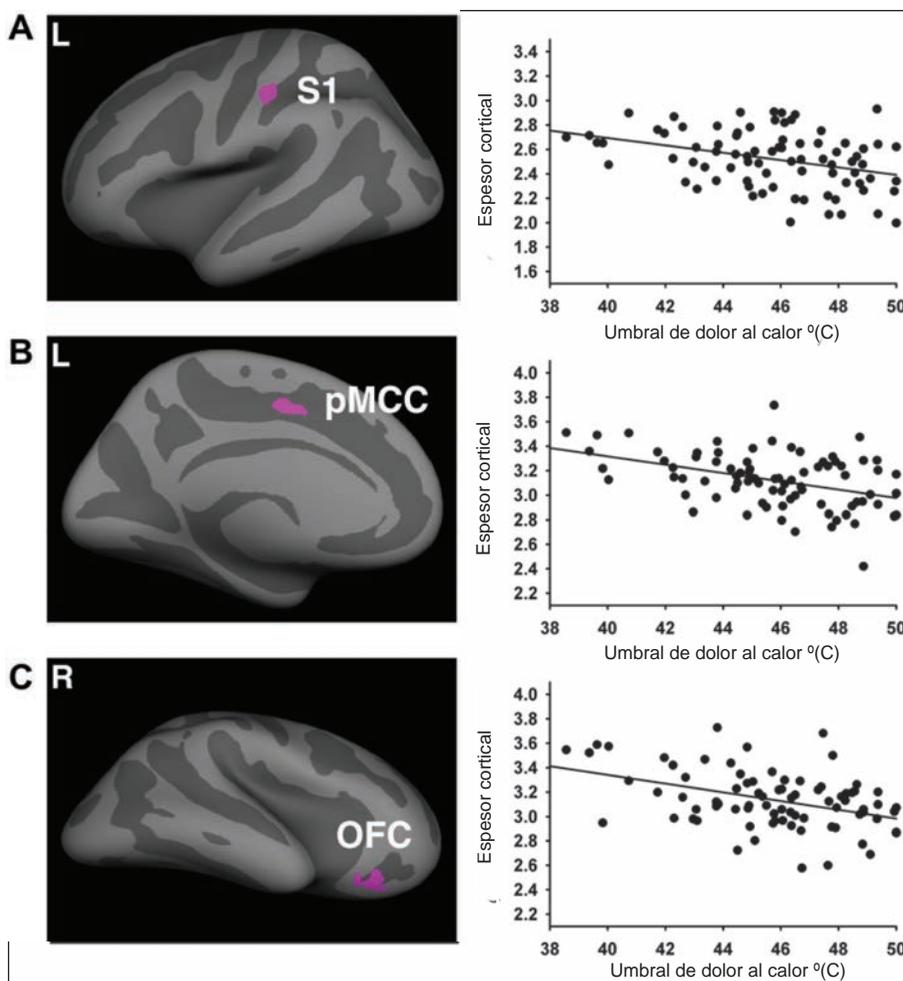
correlacionado significativamente con los umbrales de detección térmica y dolor en sujetos individuales como se describe más adelante. El AEC reveló una correlación significativa entre el umbral de DF inocuo y el espesor cortical en S1 izquierda (BA1;  $r = 0.34$ ,  $p < 0.01$ ; Fig. 2A) en el LPC derecho (BA5;  $r = 0.35$ ,  $p < 0.01$ ; Fig. 2B). Es decir, S1 y el LPC fueron las áreas más gruesas en aquellos sujetos que podrían detectar una sensación de frío en temperaturas sólo ligeramente bajas. El hallazgo de S1 comprende una región de 178 mm<sup>2</sup> localizada predominantemente

ventrolateral a BA1. El hallazgo del LPC abarcó una región de 221 mm<sup>2</sup> (véase la Tabla 2 para las coordenadas). Los umbrales para DC individuales fueron correlacionados negativamente con el espesor cortical en BA1 del área S1 e incluyó 2 regiones de S1: una que abarca un área de 376 mm<sup>2</sup> en el área S1 izquierda ( $r = -0.46$ ,  $p < 0.01$ ) y otra área de 200 mm<sup>2</sup> más ventrolateral en el área S1 derecha ( $r = -0.36$ ,  $p < 0.1$ ). Es decir, las áreas S1 bilaterales fueron más gruesas en aquellos sujetos que podrían detectar una sensación de calor a temperaturas

**Tabla 2. Regiones corticales significativamente correlacionadas con los umbrales de detección térmica y del dolor**

	Región	BA	Coordenadas Talairach			Area (mm <sup>2</sup> )	T	Puntuación r
			x	y	z			
Umbral de detección del frío	S1 E	1	-59	-10	30	178	2,26	0,34
	LPC D	5	11	-26	47	221	3,28	0,35
Umbral de detección del calor	S1 E	1	-31	-30	61	378	-3,89	-0,46
	S1 D	1	52	-12	37	220	-3,04	0,36
Umbral para el dolor al frío	CCMa D	24/31	8	13	31	225	4,31	0,43
	S1 D	1	52	-13	41	248	4,20	0,38
Umbral para el dolor al calor	S1 E	1	-50	-21	45	233	-2,41	-0,35
	CCMp E	32	-13	-4	41	201	-2,94	-0,42
	COF D	11	19	28	-14	174	-4,33	0-0,41

Coordenadas de Talairach Peak vertex informadas. Todos los resultados son significativos a  $p < 0.05$ , corregido para múltiples comparaciones. CCMa = corteza cingulada media anterior; AB = Área de Brodmann; I = izquierda; COF = corteza orbitofrontal; CCMp = corteza cingulada media posterior; LPC = lóbulo paracentral; D = derecha; S1 = corteza somatosensorial primaria.



**Figura 5. Correlación del espesor de la materia gris cortical y el umbral para el dolor al calor (se muestra en grisado). (A) Una mayor sensibilidad al dolor al calor se correlaciona significativamente con el engrosamiento en S1 izquierda ( $r = -0.35$ ,  $p < .01$ ). (B) Una mayor sensibilidad al dolor al calor se correlaciona significativamente con el engrosamiento en CCMp izquierda ( $r = -0.42$ ,  $p < .01$ ). (C) Una mayor sensibilidad al dolor al calor se correlaciona significativamente con el engrosamiento de la COF ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.01$ ).**

COF = corteza orbitofrontal; CCMp = corteza cingulada media superior; S1 = corteza somatosensorial primaria

sólo moderadamente cálidas. El umbral para la DC se correlacionó también con el espesor cortical positivamente en la CCM anterior (CCMa) (BA 24/31;  $r = 0.43$ ,  $p < 0.01$ ). Consecuentemente, la CCMa fue más delgada en aquellos sujetos que tuvieron un umbral más bajo para la detección de estímulos de calor inocuos. Las regiones de las correlaciones de

espesor cortical con los hallazgos en los umbrales para DC y para DC individuales se muestran en la Fig. 3, y las coordenadas de las regiones corticales se proporcionan en la Tabla 2. El resultado del análisis de la correlación entre los umbrales del grupo DoIF y el espesor cortical, así como los datos de los sujetos individuales se muestra en la Fig. 4 y en la Tabla

2. El análisis indicó que el espesor cortical en una región de 248 mm<sup>2</sup> de BA1 en el área S1 ventrolateral derecha fue significativamente correlacionado con los umbrales para DoIF en sujetos individuales ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.01$ ). El análisis de correlación entre los umbrales del grupo DoIC y el espesor cortical mostró 3 áreas corticales significativamente correlacionadas de manera negativa. Una región tenía un área de superficie de 233 mm<sup>2</sup> y estaba localizada en S1 izquierda (BA1;  $r = -0.35$ ,  $p < .01$ ; Fig. 5A), otra región fue de 201 mm<sup>2</sup> localizada en la CCM posterior izquierda (CCMp) (BA32;  $r = -0.42$ ,  $p < .01$ ; Fig. 5B), y la tercera región fue de 174 mm<sup>2</sup> localizada en la corteza orbitofrontal derecha (COF) (BA11;  $r = -0.41$ ,  $p < 0.01$ ; Fig. 5C). Estos hallazgos indican que los sujetos que tuvieron un umbral para DoIC menor (es decir, una sensibilidad más alta) tuvieron un grosor cortical mayor en S1, CCMp y COF.

#### 4. DISCUSIÓN

Este estudio es el primero en identificar la correlación de la materia gris cortical con la sensibilidad a termorecepción y al dolor. Nuestros hallazgos revelan una relación entre la sensibilidad al dolor y la temperatura y el espesor cortical en áreas cerebrales implicadas en diversos tipos de funciones relacionadas con el dolor y la temperatura. Específicamente, las regiones identificadas tienen asociaciones estudiadas desde hace tiempo con: 1) la percepción sensorial de los estímulos térmicos inocuos y nocivos (S1, CCMp), 2) integración sensoriomotora (CCMp, LPC), 3) anticipación al dolor y modulación del dolor (CCM, COF) y 4) afecto negativo, control cognitivo y detección de aumento del dolor (CCMa, COF). Nuestros hallazgos estructurales revelan una correlación predominantemente positiva entre el espesor cortical y la sensibilidad al dolor y la temperatura. Específicamente, hemos encontrado que los individuos altamente sensibles tuvieron una materia gris cortical más gruesa en regiones cerebrales que han estado implicadas en el procesamiento sensorial y del dolor, modulación del dolor y control afectivo y cognitivo. Desde una perspectiva funcional, la materia gris cortical más gruesa puede estar relacionada a la detección, el procesamiento y la modulación de los estímulos inocuos y nocivos. Hasta la fecha, el sustrato de la variabilidad de la materia gris en el cerebro sigue siendo desconocido.

La variabilidad en la materia gris podría deberse a diferencias en el volumen celular, las densidades sinápticas y el flujo de sangre o intersticial<sup>27,28</sup>. Los cambios estructurales en la materia gris están asociados también a los cambios en la sensibilidad al dolor. Específicamente, un estudio longitudinal reciente

proporcionó evidencia para la plasticidad cerebral (es decir, incrementos de la materia gris en regiones cerebrales nociceptivas) debido a la estimulación nociva repetitiva, lo cual también ha aumentado los umbrales para el DoIC en el tiempo<sup>29</sup>. Además, los pacientes con dolor crónico muestran cambios estructurales alterados relacionados a las características del dolor en regiones cerebrales relacionadas con el dolor<sup>21,30-36</sup>. Nuestros resultados corroboran estos hallazgos previos, demostrando las correlaciones entre la morfología cerebral y la sensibilidad al dolor y la temperatura. Existió una fuerte correlación entre el grosor cortical en S1 y la percepción de estímulos térmicos inocuos y nocivos. Las características del procesamiento sensorio-discriminativo de S1 han sido demostradas mediante estudios neurofisiológicos clásicos que han establecido que las neuronas en S1 responden a la estimulación tanto inocua como nociva<sup>37-38</sup> y estas neuronas son responsables de codificar la intensidad, localización y patrón temporal de los estímulos sensoriales<sup>31,37,40</sup>. Adicionalmente, los estudios de imágenes funcionales en humanos encontraron que la activación de S1 está graduada con la intensidad de la estimulación nociva. Por ejemplo, Porro et al.<sup>41</sup> mostraron que los patrones temporales en RMIf se correlacionaron con la intensidad individual del dolor en S1 y otras regiones de la corteza. De manera similar, se encontró que S1 es particularmente sensible a los cambios en la intensidad del dolor en contraste con otras regiones cerebrales<sup>42</sup>. S1 puede ser dividida en 4 áreas distintas citoarquitectónicamente dispuestas rostrocaudalmente en las áreas 3a, 3b, 1 y 2. Estas áreas distintas también parecen tener diferencias funcionales: las áreas 3b y 1 reciben aferencias táctiles cutáneas, mientras que las áreas 3a y 2 responden a aferencias propioceptivas. Así, de acuerdo con estos resultados, nuestros hallazgos confirman que S1 y específicamente BA1, pueden estar involucradas en la percepción de estímulos inocuos y nocivos.

El tamaño y la localización de las regiones correlacionadas, en particular S1 ventrolateral, fueron muy similares para todas las modalidades evaluadas. Clásicamente, Penfield y Boldrey<sup>43</sup> demostraron que S1 en humanos contiene una representación somatotópica del cuerpo predominantemente contralateral. En base a esta disposición somatotópica, nuestros hallazgos parecen ser contrarios, como se ha hipotetizado, para encontrar las correlaciones estructurales en regiones de S1 estimuladas (es decir, el miembro superior). Una posible explicación para nuestros hallazgos es que ellos simplemente reflejan la sensibilidad térmica y al dolor general, porque los individuos con una sensibilidad alta o baja en un sitio corporal específico es probable que muestren una sensibilidad mayor o disminuida en

otras regiones del cuerpo. Otra posibilidad es que el hallazgo del área S1 ventrolateral esté relacionado a una representación sensorial de la cara<sup>44,45</sup>, lo cual se cree que tiene una importancia biológica, emocional y psicológica especial<sup>46</sup>. Finalmente, estudios de imágenes cerebrales previos están en consonancia con nuestros hallazgos. Algunos estudios han encontrado que la estimulación nociva induce predominantemente activaciones funcionales y aumenta el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en áreas corticales contralaterales relacionadas con el dolor<sup>17</sup>, mientras que algunos estudios también han encontrado el FSC reducido en S1<sup>47</sup> y particularmente en regiones que no contribuyen a la región corporal estimulada. Por ejemplo, un FSC reducido ha sido observado en S1 ipsilateral<sup>48</sup> o tanto en S1 contralateral como ipsilateral a áreas no estimuladas, es decir, la representación de la cara y la pierna en S1 en caso de estimulación de la mano<sup>48</sup>. Debido a que esta reducción del FSC fue observada incluso sin una estimulación nociva actual, se cree que esta actividad sináptica disminuida refleja la anticipación y/o un aumento en la atención hacia el sitio del estímulo<sup>49</sup>. De acuerdo con estos hallazgos, nuestros hallazgos correlativos entre el espesor cortical y la termosensibilidad están distribuidos en una red de regiones cerebrales bilaterales. Además, la estimulación del antebrazo en nuestros sujetos resultó en correlaciones estructurales de las representaciones somatotópicas de S1 de la cara y miembro superior e inferior, sugiriendo que S1 puede jugar un papel en la anticipación al dolor y que S1 puede ser capaz de aumentar el contraste entre las regiones estimuladas y no estimuladas, facilitando así la detección sensorial. Nuestro análisis de correlación también reveló que una mayor sensibilidad a la detección de estímulos calientes estuvo asociada a una corteza más delgada en la CCMA. Estudios experimentales han demostrado repetidamente que la CCMA está críticamente involucrada en muchas funciones generales, no específicas para el dolor, incluyendo el afecto negativo y el control cognitivo<sup>50</sup>. Por ejemplo, la CCM ha estado implicada en la detección de aumento del dolor, dadas sus características de respuesta para estimulación inocua<sup>51-53</sup> y estimulación nociva<sup>54-55</sup>. Además, Peyron et al.<sup>47</sup> encontraron que el dolor agudo aumentó el FSC en la CCMin en voluntarios sanos. Aunque muchos estudios de imágenes en humanos encontraron una activación de la corteza cingulada durante el dolor experimental<sup>17</sup>, parece que la corteza cingulada no tiene regiones nociceptivas específicas<sup>56</sup>. Por ejemplo, las neuronas nociceptivas en la corteza cingulada tienen grandes campos receptivos, algunos extendidos a través de toda la superficie corporal<sup>57,58</sup>. En los monos, las neuronas de la corteza cingulada se activaron en

la anticipación y respuesta a los estímulos aversivos y en el comportamiento nocifensivo<sup>59,60</sup>, proporcionando evidencia sobre que la corteza cingulada está involucrada en las dimensiones afectiva-motivacional y conductual del dolor. Funcionalmente, los estímulos térmicos inocuos tienen componentes afectivos como sentimientos de agrado y desagrado y estos pueden ser utilizados para la supervivencia. En consecuencia, los estímulos calientes inocuos proporcionan sensaciones placenteras<sup>61</sup>, y así una disminución en el espesor de la CCMA puede estar relacionado a la detección de estímulos no dolorosos, proporcionando así una base motivacional a un individuo para buscar activamente un estímulo agradable. Interesantemente, hemos encontrado que una sensibilidad mayor a los estímulos calientes dolorosos se correlaciona con una corteza más gruesa en la COF derecha y en la CCMp izquierda. La COF está implicada en la evaluación emocional, toma de decisiones basada en la valencia de los estímulos percibidos<sup>61</sup>, reevaluación<sup>62-63</sup> y, en particular, en la evaluación del castigo<sup>64</sup>. Se cree también que la COF participa en la generación de respuestas dirigidas a objetivos conductuales basadas en evaluaciones cognitivas anteriores<sup>65,66</sup>. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que los sujetos menos sensibles pueden tener habilidades de evaluación de estímulos más eficaces y puede que tengan más recursos para hacer frente a los estímulos térmicos que los sujetos altamente sensibles. La CCMp se activa frecuentemente durante el dolor agudo<sup>17</sup>. En los monos, Dum et al.<sup>67</sup> han demostrado que la CCMp contiene neuronas que responden específicamente a las aferencias nociceptivas de regiones cerebrales subcorticales, lo cual supuestamente subyace a las activaciones de la CCMp durante la estimulación térmica nociva<sup>56</sup>. Contrariamente a las partes más anteriores de la corteza cingulada, la CCMp podría no estar relacionada a la regulación de las emociones primarias, como la tristeza o el miedo<sup>56,68</sup>. En base a estos hallazgos, podemos concluir que la CCMp está implicada predominantemente en el comportamiento temprano nocifensivo<sup>56</sup>. Así, la correlación positiva entre una mayor sensibilidad a los estímulos calientes nocivos y el espesor cortical en la CCMp apoya la evidencia en que la CCMp es responsable de detectar y procesar las aferencias nociceptivas. Nuestros resultados psicofísicos han demostrado que existe una variabilidad sustancial entre los sujetos en la sensibilidad a la temperatura y al dolor.

Estudios previos psicofísicos han informado grandes rangos de diferencias en cuanto a la percepción entre individuos sanos<sup>1-4</sup>. Rolke et al.<sup>69</sup> encontraron una variabilidad interindividual similar, como umbrales de dolor térmico en sus 180 voluntarios sanos resultando

en intervalos de confianza del 95%. Por consiguiente, los umbrales para DoIF de 29°C y los umbrales para DoIC de 37°C deben ser considerados dentro del rango normal. Nuestros datos corroboran estos hallazgos demostrando la variabilidad del comportamiento sustancial en nuestros sujetos, especialmente para los umbrales de dolor (es decir, rango de 28°C para DoIF y rango de 11.4°C para DoIC; Figs. 4 y 5). La significancia de estudiar las diferencias interindividuales surge de estudios que demuestran que una sensibilidad aumentada al dolor podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de dolor crónico más tarde en la vida. Por ejemplo, Staud et al.<sup>70</sup> mostraron que los pacientes con fibromialgia tenían alterada la sensibilidad basal para el dolor y aumentada la percepción del dolor. Este hallazgo está respaldado por otras investigaciones que indican que los estados de dolor crónico están asociados con un aumento en la sensibilidad al dolor experimental<sup>71-73</sup>. Los mecanismos que contribuyen potencialmente a las diferencias individuales en la sensibilidad al dolor incluyen factores genéticos, psicológicos y ambientales<sup>74,75</sup>. Nuestro estudio revela que además de estos mecanismos propuestos, la morfología estructural del cerebro, específicamente las regiones corticales relacionadas con el dolor pueden contribuir también a las diferencias individuales en la

sensibilidad al dolor y a la temperatura. En conclusión, nuestros hallazgos demuestran que las diferencias interindividuales en la sensibilidad al dolor y a la temperatura están correlacionadas a las diferencias en el espesor de la materia gris cortical en regiones cerebrales asociadas con la percepción sensorial, la integración sensoriomotora, la modulación del dolor y el control afectivo y cognitivo.

**Declaración de conflicto de interés:** Los autores no tienen conflictos de intereses a revelar.

### Agradecimientos

Este estudio fue financiado por una subvención de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (MOP 10626). El Dr. Erpelding fue apoyado por el "Fonds National de la Recherche Luxembourg" (PDR-09-023). El Sr. Moayedi fue financiado por "CIHR Banting" and "Best Canada Graduate Scholarship" (CGD 96235), una Beca de Postgrado de Ontario, y el "CIHR Pain": Moléculas a la comunidad y señales celulares en la inflamación mucosa y dolor (STP-53877). Los autores agradecen al Sr. Eugen Hlasny y al Sr. Keith Ta por la asistencia técnica experta.

### Referencias

- Green BG, Akirav C. Individual differences in temperature perception: evidence of common processing of sensation intensity of warmth and cold. *Somatosens Mot Res* 2007;24:71–84.
- Lanier LH. Variability in the pain threshold. *Science* 1943;97:49–50.
- Nielsen CS, Price DD, Vassend O, Stubhaug A, Harris JR. Characterizing individual differences in heat-pain sensitivity. *Pain* 2005;119:65–74.
- Wasner GL, Brock JA. Determinants of thermal pain thresholds in normal subjects. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2389–95.
- Chen ACN, Dworkin SF, Haug J, Gehrig J. Topographic brain measures of human pain and pain responsivity. *Pain* 1989;37:129–41.
- Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol* 1998;80:1533–46.
- Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain* 2000;85:359–74.
- Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8538–42.
- Iannetti GD, Zambreanu L, Cruccu G, Tracey I. Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience* 2005;131:199–208.
- Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, Goldman D, Xu K, Shabalina SA, Shagin D, Max MB, Makarov SS, Maixner W. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005;14:135–43.
- Kim H, Nuebert JK, Miguel AS, Xu K, Krishnaraju RK, Iadarola MJ, Goldman D, Dionne RA. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 2004;109:488–96.
- Solovieva S, Leino-Arjas P, Saarela J, Luoma K, Rainiko R, Riihimäki H. Possible association of interleukin 1 gene locus polymorphisms with low back pain. *Pain* 2004;109:8–19.
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D. COMT val158met genotype affects m-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003;299:1240–3.
- Geisser ME, Robinson ME, Pickren WE. Differences in cognitive coping strategies among pain-sensitive and pain-tolerant individuals on the coldpressor test. *Behav Ther* 1992;23:31–41.
- Ochsner KN, Ludlow DH, Knierim K, Hanelin J, Ramachandran T, Glover GC, Mackey SC. Neural correlates of individual differences in pain-related fear and anxiety. *Pain* 2006;120:69–77.
- Seminowicz DA, Davis KD. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain* 2006;120:297–306.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463–84.
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 1999;9:179–94.
- Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:11050–5.
- Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage* 1999;9:195–207.
- Blankstein U, Chen J, Diamant NE, Davis KD. Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors. *Gastroenterology* 2010;138:1783–9.
- Blankstein U, Chen JY, Mincic AM, McGrath PA, Davis KD. The complex minds of teenagers: neuroanatomy of personality differs between sexes. *Neuropsychologia* 2009;47:599–603.
- Moayedi M, Weissman-Fogel I, Crawley AP, Goldberg MB, Freeman BV, Tenenbaum HC, Davis KD. Contribution of chronic pain and neuroticism to abnormal forebrain gray matter in patients with temporomandibular disorder. *NeuroImage* 2011;55:277–86.
- Taylor KS, Anastakis DJ, Davis KD. Cutting your nerve changes your brain. *Brain* 2009;132:3122–33.
- Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage* 2010;53:1–15.
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme; 1988.

27. Gage FH. Neurogenesis in the adult brain. *J Neurosci* 2002;22:612–3.
28. May A, Hajak G, Gänssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, Eichhammer P. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex* 2007;17:205–10.
29. Teutsch S, Herken W, Bingel U, Schoell E, May A. Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. *NeuroImage* 2008;42:845–9.
30. Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Apkarian AV. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron* 2008;60:570–81.
31. Davis KD, Pope G, Chen J, Kwan CL, Crawley AP, Diamant NE. Cortical thinning in IBS: implications for homeostatic, attention, and pain processing. *Neurology* 2008;70:153–4.
32. Lutz J, Jäger L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, Beyer A, Stahl R, Zirngibl B, Morhard D, Reiser M, Schelling G. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3960–9.
33. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008;137:7–15.
34. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci* 2009;29:13746–50.
35. Schweinhardt P, Kuchinad A, Pukall CF, Bushnell MC. Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain. *Pain* 2008;140:411–9.
36. Younger JW, Shen YF, Goddard G, Mackey SC. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. *Pain* 2010;149:222–8.
37. Kenshalo DR, Chudler EH, Anton F, Dubner R. S1 nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Res* 1988;454:378–82.
38. Kenshalo DR, Isensee O. Responses of primate S1 cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1983;50:1479–96.
39. Kenshalo DR, Iwata K, Sholas M, Thomas DA. Response properties and organization of nociceptive neurons in area 1 of monkey primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 2000;84:719–29.
40. Chudler EH, Anton F, Dubner R, Kenshalo DR. Responses of nociceptive S1 neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J Neurophysiol* 1990;63:559–69.
41. Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P. Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol* 1998;80:3312–20.
42. Moulton EA, Keaser ML, Gullapalli RP, Greenspan JD. Regional intensive and temporal patterns of functional MRI activation distinguishing noxious and innocuous contact heat. *J Neurophysiol* 2005;93:2183–93.
43. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389–443.
44. DaSilva AF, Granziera C, Snyder J, Hadjikhani N. Thickening in the somatosensory cortex of patients with migraine. *Neurology* 2007;69:1990–5.
45. Moulton EA, Pendse G, Morris S, Aiello-Lammens M, Becerra L, Borsook D. Segmentally arranged somatotopy within the face representation of human primary somatosensory cortex. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 757–65.
46. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:59–91.
47. Apkarian VA, Stea RA, Manglos SH, Szevernyi NM, King RB, Thomas FD. Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. *Neurosci Lett* 1992;140:141–7.
48. Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, Maugeire F, Michel D, Laurent B. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999;122:1765–80.
49. Drevets WC, Burton H, Videen TO, Snyder AZ, Simpson JR, Raichle ME. Blood flow changes in human somatosensory cortex during anticipated stimulation. *Nature* 1995;373:249–52.
50. Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:154–67.
51. Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat Neurosci* 2000;3:277–83.
52. Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. The effect of task relevance on the cortical response to changes in visual and auditory stimuli: an event-related fMRI study. *NeuroImage* 2001;14:1256–67.
53. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007;27:2349–56.
54. Downar J, Mikulis DJ, Davis KD. Neural correlates of the prolonged salience of painful stimulation. *NeuroImage* 2003;20:1540–51.
55. Hutchison WD, Davis KD, Lozano AM, Tasker RR, Dostrovsky JO. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci* 1999;2:403–5.
56. Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:533–44.
57. Sikes RW, Vogt BA. Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1992;68:1720–32.
58. 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.
59. Koyama T, Kato K, Tanaka YZ, Mikami A. Anterior cingulate activity during pain-avoidance and reward tasks in monkeys. *Neurosci Res* 2001;39:421–30.
60. Koyama T, Tanaka YZ, Mikami A. Nociceptive neurons in the macaque anterior cingulate activate during anticipation of pain. *Neuroreport* 1998;9:2663–7.
61. Rolls ET, Grabenhorst F, Parris BA. Warm pleasant feelings in the brain. *NeuroImage* 2008;41:1504–13.
62. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:691–702.
63. Ray RD, Ochsner KN, Cooper JC, Robertson ER, Gabrieli JD, Gross JJ. Individual differences in trait rumination and the neural systems supporting cognitive reappraisal. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2005;5:156–68.
64. Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence AD. Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003;3:207–33.
65. Holland PC, Gallagher M. Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:148–55.
66. Wiech K, Seymour B, Kalisch R, Stephan KE, Koltzenburg M, Driver J, Dolan RJ. Modulation of pain processing in hyperalgesia by cognitive demand. *NeuroImage* 2005;27:59–69.
67. Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL. The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci* 2009;29:14223–35.
68. Vogt BA, Berger GR, Derbyshire WG. Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *Eur J Neurosci* 2003;18:3134–44.
69. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231–43.
70. Staud R, Robinson ME, Vierck CJ, Cannon RC, Mauderli AP, Price DD. Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003;105:215–22.
71. Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 2002;100:259–69.
72. Giesecke T, Gracely RH, Grant MAB, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004;50:613–23.
73. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain* 2003;105:403–13.
74. Coghill RC. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache* 2010;50:1531–5.
75. Nielsen CS, Staud R, Price DD. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain* 2009;10:231–7.