

APPROCHES DE NEUROMODULATION POUR LA GESTION DE LA DOULEUR CHRONIQUE: RÉSULTATS DE LA RECHERCHE ET IMPLICATIONS CLINIQUES

Mark P. Jensen, PhD Leslie H. Sherlin, PhD Shahin Hakimian, MD Felipe Fregni, MD, PhD

RÉSUMÉ

Deux éléments de preuve apportent un soutien préliminaire au rôle que l'état du cerveau, mesuré par électroencéphalogramme (EEG), peut jouer dans la douleur chronique.

Premièrement, la recherche a identifié un lien entre **l'activité EEG cérébrale et l'expérience de la douleur.**

Deuxièmement, plusieurs études publiées documentent les effets bénéfiques des interventions ayant un impact sur **l'activité corticale associée à la douleur chronique.**

Ces interventions comprennent des traitements neurocomportementaux tels que le Neurofeedback et l'hypnose, ainsi que la stimulation cérébrale invasive et non invasive.

Les données préliminaires montrant l'efficacité des stratégies de neuromodulation dans le traitement de la douleur fournissent des

raisons convaincantes d'examiner comment l'activité corticale (telle que mesurée par l'EEG) peut sous-tendre l'expérience de la douleur.

Les données existantes suggèrent déjà des approches spécifiques que les cliniciens en Neurofeedback pourraient envisager lors du traitement de patients souffrant de douleur chronique.

Réciproquement, les observations faites par les praticiens en Neurofeedback pourraient fournir des données de cas importantes qui pourraient favoriser la conception d'essais cliniques randomisés plus définitifs utilisant de telles stratégies pour le traitement de la douleur chronique.

INTRODUCTION ET APERÇU

La douleur chronique est maintenant connue pour produire des changements plastiques dans un vaste réseau neuronal impliquant **des zones associées au traitement somatosensoriel et affectif-affectif.**

Une compréhension des changements neurophysiologiques spécifiques associés à la douleur chronique pourrait contribuer au développement de nouveaux traitements visant la modulation du système nerveux central (SNC).

La recherche à partir d'un certain nombre de sources suggère un lien entre **l'activité électroencéphalographique (EEG) et l'expérience de la douleur.**

Comme il est décrit plus en détail dans la section suivante, cette recherche suggère que (a) chez la plupart des individus en bonne santé, ***l'expérience subjective de la douleur est associée à des amplitudes d'activité alpha relativement plus faibles et à des amplitudes d'activité bêta relativement plus élevées;***

Les douleurs chroniques associées à des troubles neurologiques, telles que les lésions de la moelle épinière, mettent en évidence des amplitudes plus importantes de l'activité thêta et des amplitudes inférieures de l'activité alpha que les individus sans douleur chronique.

Le but de cet article est de résumer les preuves existantes concernant les associations entre l'activité cérébrale et la douleur évaluées par EEG, puis de discuter des implications de ces résultats pour comprendre les mécanismes de traitement de l'activité corticale tels que le Neurofeedback, l'hypnose et des méthodes non invasives de stimulation cérébrale.

Nous incluons également une discussion sur les approches de traitement par Neurofeedback pouvant être utilisées pour la prise en charge de la douleur chronique, basées en partie sur les preuves disponibles concernant l'activité EEG la plus étroitement associée à la douleur.

Les objectifs de cet article sont donc:

- (a) d'alerter les cliniciens sur les découvertes récentes dans ce domaine qui pourraient contribuer au développement de traitements efficaces de la douleur chronique, maintenant et à l'avenir, et
- (b) encourager davantage de recherches pour examiner l'efficacité des interventions de neuromodulation et comprendre les mécanismes de leurs effets.

INTÉGRATION ET PLASTICITÉ DANS LA NEUROPHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR

Avant le milieu du XXe siècle, la douleur était considérée principalement comme une simple réponse réflexive à des dommages physiques.

De ce point de vue, on pensait que l'information sur la douleur (nociception) était transmise directement des nerfs des tissus endommagés par un seul canal directement à un «centre de la douleur» dans le cerveau.

Lorsque l'on cherche à diagnostiquer ou à comprendre la douleur à partir de ce modèle, **le principal intérêt était la périphérie**, c'est-à-dire d'où l'on pensait que la douleur provenait.

La notion était que «la vraie douleur» était principalement liée à la quantité de dommages physiques ou d'inflammation survenus dans les structures périphériques.

Le cerveau était considéré comme un récepteur essentiellement passif d'informations sensorielles.

Un premier tournant important dans notre compréhension de la douleur est survenu avec la publication de la théorie de la douleur par *contrôle du «portillon»* (Melzack et Wall, 1965).

Cette théorie a fourni un modèle sur la manière dont l'influence nociceptive est influencée et modulée dans la moelle épinière avant qu'elle n'atteigne le cortex et qu'elle aboutisse à l'expérience de la douleur.

En outre, la douleur associée aux lésions neurologiques telles que les lésions de la moelle épinière et les accidents vasculaires cérébraux a commencé à être perçue dans le contexte de cette nouvelle compréhension du rôle majeur du cerveau dans la douleur chronique.

Plus récemment, une augmentation significative de l'utilisation de méthodes de neuro-imagerie avancées pour comprendre les mécanismes cérébraux impliqués dans la douleur a permis de confirmer cette notion selon laquelle **une douleur chronique peut résulter d'un dysfonctionnement des structures nerveuses centrales.**

À la suite de recherches récentes, la douleur est maintenant considérée comme une expérience influencée par une série dynamique de multiples mécanismes neurophysiologiques imbriqués qui modulent les informations nociceptives à de nombreux niveaux, **y compris les sites supraspinaux tels que le cortex** (Apkarian, Bushnell, Treede et Zubieta). , 2005; Craig, 2003a, b; DeLeo, 2006; Katz et Rothenberg, 2005; Melzack,Coderre, Katz et Vaccarino, 2001; Miltner et Weiss, 1998; Tinazzi et al., 2000)

De plus, nous savons maintenant que, outre les effets provoqués par l'entrée de la périphérie (par exemple, l'information nociceptive envoyée le long des fibres A-delta, A-beta et C vers la moelle épinière et dans le SNC), **les structures supraspinales tels que le cortex somatosensoriel primaire et secondaire, le cortex insulaire, le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal et les noyaux thalamiques** participent ensemble

pour représenter et moduler l'expérience de la douleur (**voir figure 1**).

Ainsi, bien que l'activité dans le système nerveux périphérique et la moelle épinière puisse certainement jouer un rôle important dans l'expérience de la douleur, **le rôle clé que de multiples sites corticaux et sous-corticaux** jouent dans la perception et la réponse émotionnelle à la douleur est maintenant plus clairement reconnu et compris.

La recherche a également montré que l'apport nociceptif, via l'adaptation neurale, peut modifier les réponses des réseaux neuronaux à des stimuli répétés (Flor, 2003; Katz et Melzack, 1990).

Par exemple, la sensibilité à une stimulation nocive augmente en raison de la contribution nociceptive continue (Bromm et Lorenz, 1998); en d'autres termes, l'expérience de la douleur elle-même rend le SNC est plus sensible à la douleur - ce phénomène est appelé **sensibilisation du système nerveux**.

Cette hypersensibilité peut avoir un avantage évolutif, car une douleur accrue peut favoriser la guérison en induisant des changements de comportement, obligeant une personne à prendre soin de l'anatomie blessée.

Cependant, ce mécanisme peut en même temps augmenter **l'inconfort et la souffrance au-delà du temps nécessaire à la guérison et contribuer potentiellement au développement d'une maladie chronique**. Certaines études ont identifié les modifications du système nerveux central associées à la douleur chronique en tant que cible potentielle du traitement pour soulager la douleur.

Les interventions reprogrammant ou interrompant la sensibilisation centrale, au niveau cortical, pourraient également apporter un soulagement significatif à certaines personnes souffrant de douleur chronique (Flor, Braun, Elbert et Birbaumer, 1997; Maihofner, Handwerker, Neundorfer et Birklein, 2003; Pleger et al., 2004; Tinazzi et al., 2000).

Une autre question importante liée à la focalisation sur les systèmes supraspinaux en tant que cible pour les interventions contre la douleur chronique est que le cerveau doit être considéré

comme un **système bidirectionnel** dans lequel le traitement des informations entraîne des changements dans les systèmes efférents, des systèmes endocrinien et immunitaire. Il est donc également possible que la modulation de la douleur en modifiant directement l'activité du SNC puisse favoriser la santé en stimulant des **mécanismes salvateurs** = bons pour la santé (Fregni, Pascual-Leone et Freedman, 2007).

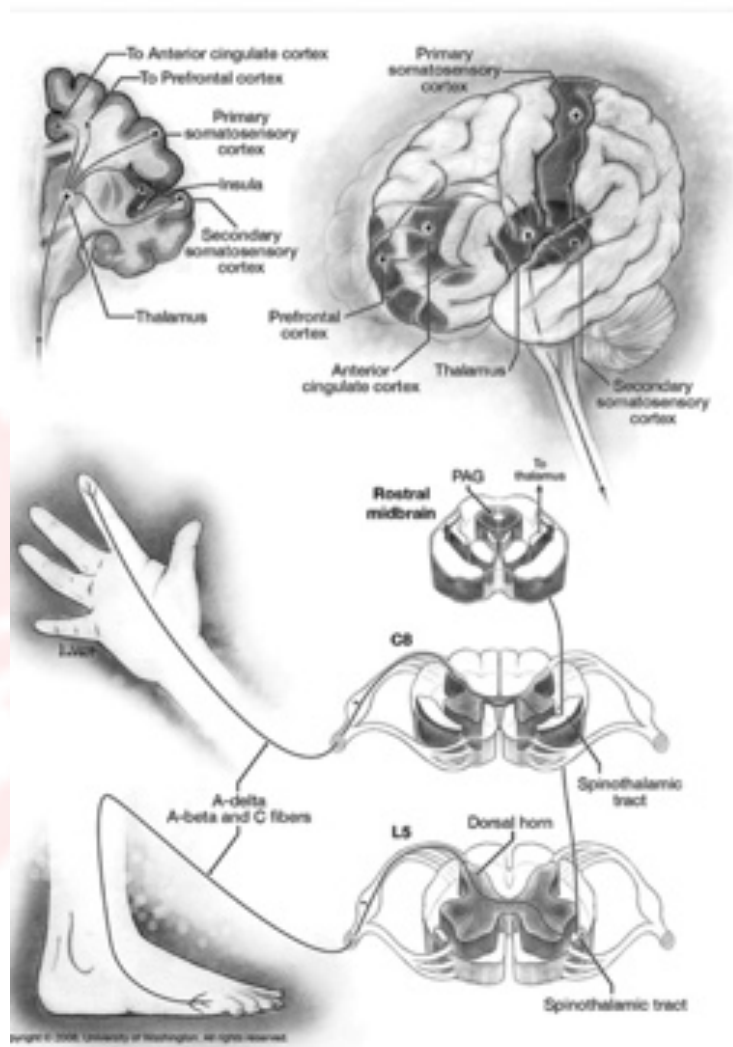


FIGURE 1. Les structures du système nerveux primaire impliquées dans le traitement et l'expérience de la douleur. Réimprimé avec permission.

MESURE DES CORRELATS NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA DOULEUR

Les chercheurs ont utilisé un certain nombre d'outils pour étudier et identifier les corrélats neurophysiologiques de la douleur.

- L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a été utilisée pour mesurer les modifications localisées du flux sanguin dans le cerveau (et donc l'activité neuronale) associées à la douleur.
- La tomographie par émission de positrons (TEP) a été utilisée pour évaluer les modifications métaboliques cérébrales induites par des stimuli aversifs.
- **Les EEG ont également été utilisés pour déduire les modifications de l'activité du champ électrique du cerveau après une expérience douloureuse.**
- Enfin, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) a été utilisée de deux manières différentes pour évaluer la douleur chronique:
 - (a) via un TMS pulsé simple et pair pour évaluer les modifications de l'excitabilité corticale associées à la douleur chronique (par exemple, Lefaucher, Drouot, Me'nard-Lefaucheur, Keravel et Nguyen, 2006);
 - (b) via TMS répétitif (SMTr) pour perturber de manière fonctionnelle et transitoire l'activité des sites anatomiques de l'expérience douloureuse (induisant des «lésions virtuelles» pouvant relier l'anatomie cérébrale et son comportement fonctionnel) ou en facilitant l'activité après la fin de la stimulation. Chaque approche a ses avantages et ses limites.

Un des principaux avantages de l'IRMf et de la TEP est que ces stratégies d'imagerie peuvent localiser l'activité dans le cerveau. Pour l'IRMf, la localisation peut se produire à un degré relativement élevé de résolution spatiale.

Cependant, comme mesure des corrélats de l'expérience, la capacité de ces méthodes d'imagerie à établir des relations de

cause à effet est limitée. De plus, avec ces méthodes de neuroimagerie, la résolution temporelle est relativement faible.

La mesure de l'excitabilité corticale par TMS pulsé simple et apparié a l'avantage de fournir des mesures fonctionnelles fiables. Cependant, cette approche est limitée au cortex moteur (et, dans une moindre mesure, visuel).

La SMTr présente par contre l'avantage d'avoir une bonne résolution temporelle et peut également permettre des inférences sur les relations causales. Parce que la douleur est une expérience complexe associée à une activation dans un réseau neuronal étendu, une partie de la résolution temporelle de la SMTr peut être perdue. De plus, cette méthode évalue la fonction en instituant des changements; elle ne mesure pas elle-même directement l'activité (Pascual-Leone et al., 1998), sauf en cas d'utilisation de TMS à impulsion unique et appariée.

Les mesures EEG, bien que moins utilisées que les études IRMf et TEP, peuvent fournir des informations complémentaires à l'IRMf, à la TEP et à la TMS = SMTr.

Plus précisément, l'EEG peut évaluer les rythmes corticaux dans des bandes de fréquences spécifiques, associées à différents états cérébraux.

Un soutien significatif au potentiel des mesures de l'EEG pour notre compréhension du traitement de la douleur provient de la preuve que **la puissance des différentes bandes passantes EEG s'est avérée associée à la sévérité de la douleur.**

Les données provenant des modèles de douleur aiguë (induite) pour étudier les effets de la douleur sur les mesures de l'EEG ont montré une tendance constante.

Plus précisément, ces données ont montré qu'**avec une stimulation douloureuse plus intense, toutes les fréquences EEG augmentent en puissance, mais les fréquences bêta augmentent relativement plus que les autres bandes passantes et la puissance relative de l'activité alpha tend à diminuer** (Bromm, Ganzel, Herrmann, Neier, & Scharein, 1986; Bromm, Meier et Scharein, 1986; Chang, Arendt-Nielsen, Graven-Nielsen, Svenson et Chen, 2001; Chen, Dworkin et Drangsholt, 1983; Huber, Bartling, Pachur, Woikowsky-

Biedau, & Lautenbacher, 2006, voir aussi les revues de Bromm et Lorenz, 1998, Chen, 1993, 2001); en résumé, **une douleur plus aiguë semble conduire à une activité bêta plus relative et à une activité alpha moins relative.**

Parallèlement, cette recherche indique que **le soulagement de la douleur aiguë est associé à une diminution de la puissance relative de l'activité bêta et à une augmentation de la puissance relative de l'activité des ondes alpha** (voir également Kakigi et al., 2005; Pelletier et Peper, 1977).

Il y a beaucoup moins de recherches sur les effets de la douleur chronique sur les mesures de l'EEG.

Les résultats des quelques études ayant examiné l'activité de l'EEG chez les patients souffrant de douleur chronique sont généralement cohérents avec ceux des études sur la douleur aiguë (induite), à une exception près: **une augmentation significative de l'activité relative très lente dans la douleur chronique.**

L'une des premières de ces études comparait l'activité de la bande passante EEG au repos chez 15 patients présentant divers problèmes de douleur neuropathique chronique (qui étaient également candidats à une thalamotomie latérale centrale) avec 15 individus en bonne santé (Sarnthein, Stern, Aufenberg, Rousson et Jeanmonod, 2006).

Environ la moitié du groupe de patients prenait des médicaments à action centrale (par exemple, des sédatifs, des opioïdes, des antiépileptiques et des antidépresseurs).

Conformément à la recherche sur la douleur aiguë et au repos, les patients souffrant de douleur chronique présentaient des élévations dans toutes les largeurs de bande de fréquence de l'EEG.

De plus, et également compatible avec la recherche sur la douleur aiguë, les patients souffrant de douleur avaient une activité bêta plus relative (par rapport à l'activité globale) et une activité alpha moins relative.

Cependant, contrairement aux résultats de la recherche sur la douleur aiguë, les patients présentant une **douleur neuropathique chronique** dans cette étude ont également mis

en évidence une **activité relativement plus lente (dans la bande thêta).**

Les patients souffrant de douleur qui prenaient des médicaments à action centrale présentaient les mêmes résultats que ceux qui ne prenaient aucun médicament, bien que les différences entre ces patients (prenant des médicaments) et les participants en bonne santé étaient moins prononcées que celles entre les patients.

Les contrôles et les patients souffrant de douleur qui ne prenaient pas de médicaments. Il est intéressant de noter que, après la CLT, qui a entraîné une diminution de la douleur, **les profils EEG des patients, y compris les différences entre les bandes thêta, se sont normalisés après 12 mois.**

Les auteurs de cette étude ont émis l'hypothèse que les différences d'EEG pourraient être le résultat **d'effets thalamocorticaux** (c'est-à-dire une augmentation de l'activité thêta du thalamus résultant d'une diminution de l'apport dans le thalamus).

Ces résultats ont été reproduits dans un deuxième échantillon de patients souffrant de douleur neuropathique chronique et qui étaient également candidats à une CLT (Stern, Jeanmonod et Sarnthein, 2006).

Dans cette deuxième étude, les patients présentant une douleur neuropathique présentaient **des taux plus élevés d'activité thêta (6-9 Hz) et bêta (12-16 Hz) que les témoins sains.**

En outre, et en accord avec les conclusions de Sarnthein et al. (2006), la réussite du traitement par une CLT **a entraîné une diminution progressive de l'activité de l'EEG dans l'intervalle thêta et bêta sur une période de 12 mois.**

Les auteurs ont conclu que les suractivations spontanées, continues et spécifiques à la fréquence peuvent servir de marqueur anatomo-physiologique des processus sous-jacents à la douleur neurogène chronique » (Stern et al., 2006, p. 721).

Une étude plus récente a comparé l'activité corticale d'EEG dans trois groupes:

- patients avec lésion de la moelle épinière et douleur chronique (n/4 8),

- patients avec lésion de la moelle épinière sans douleur (n ¼ 8),
- en bonne santé contrôles (n ¼ 16; Boord et al., 2008).

Conformément à la conclusion de Stern et al. (2006) et Sarnthein et al. (2006), ces chercheurs ont constaté que **l'activité maximale dans l'échantillon de douleur chronique se situait dans l'intervalle thêta, en moyenne, tandis que l'activité maximale dans les échantillons non liés à la douleur était dans la plage alpha.**

De façon semblable aux conclusions de Sarnthein et al., Boord et al. ont signalé que l'utilisation de médicaments à action centrale chez les patients souffrant de douleur était associée à certaines différences d'activité EEG par rapport à ceux qui ne prenaient pas de médicaments, de sorte que l'activité EEG chez les patients prenant des médicaments était légèrement modifiée dans le sens de l'activité un peu plus comme ceux sans douleur.

Cependant, cet effet ne s'est produit que sur 3 sites (P₃, P₇ et P_z) sur 14.

De plus, dans l'ensemble, les différences observées entre les personnes avec et sans douleur ont été observées sur de nombreux sites, suggérant un **effet diffus de la douleur** et soulevant la question de savoir si certaines zones corticales peuvent contribuer plus ou moins aux différences constatées.

NEUROFEEDBACK ET SOULAGEMENT DE LA DOULEUR

Sur la base des preuves montrant que l'activité EEG est liée à l'expérience de la douleur, il est possible que l'entraînement neurofeedback soit utilisé pour apprendre aux patients à augmenter ou diminuer la puissance relative des différentes bandes l'activité de telle sorte qu'elle reflète l'activité EEG associée à moins de douleur (Batty, Bonnington, Tang, Hawken et Gruzelier, 2006; Egner, Strawson et Gruzelier, 2002; Vernon et al., 2003).).

Les données préliminaires sont compatibles avec cette hypothèse (voir tableau 1)

Une étude de cas, une étude de laboratoire et une série de cas ont été publiées dans les années 1970 pour répondre à cette hypothèse.

Dans le premier d'entre eux, Gannon et Sternbach (1971) ont mis au point une procédure pour l'entraînement **de l'activité alpha (mesurée à partir de la région occipitale)** chez un patient ayant des antécédents de maux de tête sévères après trois ans.

Après un peu plus de 32 heures d'entraînement (soixante-sept séances de 29 minutes) et pendant les périodes sans céphalées, le patient a pu augmenter son activité alpha de 20% à 92% du temps avec les yeux fermés. Il a également été en mesure d'augmenter l'activité alpha à 50% du temps avec les yeux ouverts, renforçant ainsi l'efficacité de la formation au biofeedback EEG pour apporter des modifications à l'activité de la bande passante.

Cependant, quand il a commencé à s'entraîner pendant une période de maux de tête, il était incapable de se concentrer suffisamment pour augmenter l'activité alpha, le mal de tête semblait interférer avec sa capacité à générer de l'alpha.

Par contre, l'intensité et la durée des céphalées ont progressivement diminué au cours du traitement pour ce patient. Le patient a également signalé qu'après les 20 premières séances, il avait une plus grande capacité d'attention et était capable de lire pendant 30 minutes sans avoir mal à la tête (alors qu'avant le traitement, lire pendant 15 minutes induisait un mal de tête).

De plus, après 50 séances de traitement, d'autres activités qui induisaient des maux de tête (nager, assister à des concerts) avant le traitement n'en produisaient plus.

Andreychuk et Skriver (1975) ont traité 33 personnes souffrant de migraines avec 10 séances de l'un des trois traitements suivants: rétroaction au réchauffement des mains, instructions de relaxation autogène et rétroaction sur l'amélioration de l'alpha.

L'activité EEG pour le retour de l'alpha (8-13 Hz) a été évaluée par une mesure bipolaire à partir d'électrodes placées sur les zones occipitales droite et gauche, en utilisant l'oreille droite comme terrain commun. Trente minutes d'entraînement, fournies en deux blocs de 15 minutes, ont été dispensées à chaque session.

Les participantes aux trois conditions de traitement, y compris celles du groupe d'amélioration de l'alpha, ont signalé des réductions significatives des taux de céphalées, et il n'y avait pas de

différences significatives dans l'amélioration des conditions de traitement.

Melzack et Perry (1975) ont recruté 24 patients souffrant de différentes douleurs chroniques (y compris des douleurs au dos [n° 10], des lésions des nerfs périphériques [n° 4] et des douleurs cancéreuses [n° 3], entre autres conditions de douleur et leur a fourni à la fois une session d'auto-hypnose et d'amélioration de l'alpha (12 participants), une session à l'hypnose seule (6 participants) ou un entraînement sur l'amélioration de l'alpha seule (6 participants).

L'activité de la bande passante alpha et les mesures subjectives de la douleur ont été évaluées avant et après chaque séance de traitement.

Ils ont constaté que la diminution de la douleur mesurée par le questionnaire sur la douleur de McGill, qui évalue les différentes qualités de douleur et les attribue à des sous-échelles sensorielles et affectives) pendant l'entraînement pour les participants à l'hypnose et à un entraînement de Neurofeedback que chez les participants qui n'ont reçu qu'un seul type d'entraînement.

En outre, bien que les participants aux deux conditions de Neurofeedback aient montré une augmentation de la production d'alpha, ceux qui ont reçu à la fois l'hypnose et le Neurofeedback ont présenté la plus forte augmentation de la production d'alpha. - à la sortie alpha de post-session.

Cohen, McArthur et Rickles (1980) ont assigné 42 patients présentant une migraine à 24 séances (sur une période de 8 à 10 semaines) de l'une des quatre conditions de biofeedback:

- a) refroidissement du front = réchauffement de la main;
- b) réduction,
- c) vasoconstriction de l'artère temporale et
- d) amélioration de l'alpha.

L'activité alpha EEG (8-13 Hz) a été mesurée à partir de O₂ et P₄, avec un retour d'information fourni comme tonalité (alpha au-dessus du seuil avec le seuil ajusté en fonction de la performance) ou tonal (alpha inférieur au seuil).

Tous les participants ont signalé une réduction significative du nombre de céphalées par semaine, bien qu'il n'y ait eu aucun changement dans l'intensité ou la durée des maux de tête, ni de changements significatifs de l'activité alpha avant et après le traitement chez les participants du groupe de Neurofeedback.

Caro et Winter (2001) ont dispensé à 15 patients atteints de **fibromyalgie** 40 séances ou plus de rythme sensorimoteur (SMR) (renforcement 12-15 Hz et inhibition 4-7 Hz et 22-30 Hz).

Les participants à l'étude ont mis en évidence une amélioration significative du test visuel d'attention (scores TOVA) et une forte association entre l'amélioration de l'attention et les améliorations (diminutions) des scores des points sensibles évalués par les médecins. Des corrélations faibles à modérées ($r = .29$, $.46$ et $.16$, respectivement) ont également été observées entre les scores TOVA et les évaluations de la fatigue chez les patients.

Sime (2004) a présenté un cas clinique de **névralgie du trijumeau** traité à la fois par neurofeedback (29 séances) et par biofeedback périphérique (10 séances). Le placement des électrodes et les largeurs de bande renforcées variaient au fur et à mesure de la progression du traitement et comprenaient un entraînement à T4-A2, C3-A1, C4-A2, C3-C4 et T3-T4.

Les largeurs de bande renforcées variaient également, bien que 2 à 7 Hz et 22 à 30 Hz soient systématiquement inhibées à chaque session. Sime a indiqué que la récompense de faible alpha (par exemple 7,5-10,5 Hz) mesurée à partir de T3-T4 était associée aux améliorations les plus immédiates de la douleur. À la suite du traitement, le patient a choisi d'éviter une intervention chirurgicale planifiée (sectionnement du nerf trijumeau) pour le traitement de la douleur et a cessé d'utiliser une combinaison analgésique opioïde = acétaminophène. **De plus, les bénéfices du traitement ont été maintenus chez ce patient à une évaluation de suivi de 13 mois.**

Nous avons récemment rapporté notre expérience dans une analyse rétrospective de 18 patients atteints de SDRG-1 qui avaient reçu un entraînement de Neurofeedback dans le cadre d'un programme multidisciplinaire de traitement de la douleur (Jensen, Grierson, Tracy-Smith, Bacigalupi et Othmer, 2007).

Dans l'étude, les participants ont reçu 0 à 10 mesures numériques de l'intensité de la douleur sur leur site principal de la douleur, ainsi que des douleurs sur d'autres sites et d'autres symptômes (tension musculaire) avant et après une séance de Neurofeedback de 30 minutes.

L'entraînement spécifique de Neurofeedback utilisé variait d'un patient à l'autre et d'une session à l'autre, en fonction des besoins du patient et des objectifs de chaque séance de traitement. Les modifications autodéclarées des symptômes ont été comparées statistiquement à l'aide d'une série de tests t. Parmi les différents protocoles de traitement, une diminution importante et statistiquement significative de l'intensité de la douleur avant et après la session au site de la douleur primaire (d'une intensité moyenne de 5,2 à 3,2 sur une échelle de 0-10) a été rapportée.

Des changements de l'intensité de la douleur qui étaient cliniquement significatifs (30% ou plus). Cinq des sept mesures de résultats secondaires ont également montré des améliorations statistiquement significatives après un traitement de Neurofeedback.

Celles-ci comprenaient la douleur aux sites secondaires et tertiaires, les spasmes musculaires, la tension musculaire et le bien-être global.

Enfin, Kayran et ses collègues (Kayran, Dursun, Ermutlu, Dursun et Karamursel, 2007) ont décrit une série de cas de trois individus 206 avec **fibromyalgie** qui ont reçu dix séances de 30 minutes de formation SMR (activité 12-15 Hz).

Pendant l'entraînement, **l'EEG a été évaluée à partir de C4 et l'activité SMR a été renforcée et l'activité thêta a été inhibée.** Chaque participant a signalé une diminution de la douleur (la diminution de l'intensité absolue avant et après le traitement était de 4,0, 1,5 et 3,0 sur une échelle numérique de 0 à 10), de la fatigue, de la dépression et de l'anxiété.

Cependant, les 3 participants ont également montré une variabilité dans les changements de pré-traitement post-traitement de l'activité EEG.

Un participant a montré des changements minimes dans l'activité SMR, l'activité thêta ou le rapport thêta = SMR. Les 2 autres

participants montrent des changements nuls ou minimes de l'activité SMR mais des diminutions substantielles de l'activité thêta (et donc des diminutions associées du rapport thêta = SMR).

En tant que groupe, les rapports de cas et de séries de cas suggèrent que l'entraînement par Neurofeedback peut être associé à une diminution de la douleur et à une amélioration d'autres symptômes (tels que la dépression et l'anxiété).

Bien que des essais contrôlés comparant Neurofeedback à aucun traitement (traitement standard) ou un traitement placebo n'aient pas encore été réalisés, au moins trois études ont comparé le Neurofeedback à d'autres traitements établis (par exemple, biofeedback réchauffement des mains, biofeedback EMG, analgésie hypnotique; Andreychuk & Skriver, 1975; Cohen et al., 1980; Melzack et Perry, 1975).

Dans chacune de ces études, l'intervention de Neurofeedback s'est avérée au moins aussi efficace que les traitements de comparaison. Lorsque spécifié, le but de l'entraînement de Neurofeedback dans les études publiées a le plus souvent été d'augmenter l'activité alpha relative, bien que des protocoles de traitement aient parfois été développés pour diminuer le thêta et augmenter l'activité SMR (12-15 Hz). L'activité bêta était rarement directement ciblée et, le cas échéant, l'objectif était de réduire cette activité.

D'AUTRES TRAITEMENTS MODIFIANT L'ACTIVITE EEG PRODUISENT EGALEMENT DES CHANGEMENTS DANS LA DOULEUR CHRONIQUE

LA STIMULATION CORTICALE

Si l'activité corticale est liée à l'expérience de la douleur, toute intervention qui altère l'activité corticale peut avoir un impact sur l'expérience de la douleur. Des données récentes étudiant les effets de la stimulation corticale à cette fin sont prometteuses. Il existe plusieurs techniques pour stimuler les aires corticales telles que les approches invasives (stimulation corticale épidurale) et non invasives utilisant le TMS ou la stimulation transcrânienne par courant continu (STCC). Il est également possible d'implanter des

électrodes dans des zones profondes comme la matière grise périventriculaire = peraquéductale, la capsule interne et le thalamus sensoriel, et la stimulation de ces zones a montré des résultats prometteurs pour la gestion de la douleur chronique (Green et al., 2005; Wallace, Ashkan, & Benabid, 2004).

Bien qu'il y ait eu des résultats prometteurs en utilisant la stimulation cérébrale profonde, **l'approche la plus courante est la stimulation du cortex moteur.** La raison en est que la stimulation du cortex moteur peut inhiber les relais de douleur dans le thalamus (peut-être en impactant la dysrythmie thalamocorticale).

En fait, les chercheurs ont étudié l'efficacité de la stimulation électrique appliquée directement sur la bande motrice du cortex par l'intermédiaire d'électrodes implantées chirurgicalement et ont démontré une réduction de l'intensité de la douleur de 28% à 47% chez les patients souffrant de douleur chronique (Nguyen et al., 1999; Nuti et al., 2005).

Cependant, outre les coûts élevés, l'implantation chirurgicale et l'entretien des électrodes à l'intérieur du cerveau comportent des risques importants.

Des techniques de stimulation cérébrale non invasive peuvent être utilisées à la place de techniques invasives pour traiter ces risques. Une de ces procédures, déjà mentionnée, est la SMTr, avec laquelle des impulsions de courants électromagnétiques sont utilisées pour induire des courants électriques à l'intérieur du crâne. En fonction de la fréquence et de l'amplitude de la stimulation, la SMTr peut stimuler ou inhiber l'activité d'une zone corticale focale. Un certain nombre d'études ont montré au moins des diminutions temporaires de l'expérience douloureuse chez les patients souffrant de douleur chronique, après application de la rTMS à des fréquences inhibitrices du cortex moteur (Lefaucheur, Drouot, Keravel et Nguyen, 2001; Pleger et al., 2004).

Malheureusement, les équipements SMTr sont coûteux et manquent de portabilité, ce qui les rend moins pratiques que d'autres approches. En outre, selon l'intensité de la stimulation, la SMTr peut être inconfortable et la procédure est difficile à administrer en aveugle. Enfin, la SMTr induit un fort courant électrique dans le cerveau qui se traduit par des potentiels d'action. **On ne sait toujours pas si la stimulation**

supraliminaire est la meilleure approche pour moduler l'activité corticale.

Une autre technique non invasive étudiée est le TDCS.

En STC, des courants électriques très faibles (1 à 2 mA) sont appliqués directement sur le cuir chevelu via l'une des deux électrodes. Le plus souvent, l'électrode active est placée sur un site d'intérêt et l'autre électrode est placée du côté controlatéral du front ou dans une zone extracéphalique. Il existe des preuves que l'activité corticale sous le cuir chevelu où une électrode positive (anode) est placée augmente, et l'activité sous une électrode négative (cathode) diminue (Antal, Nitsche et Paulus, 2001; Nitsche et Paulus, 2001). Des études de modélisation supplémentaires suggèrent qu'une quantité significative de courant électrique peut atteindre le cortex à partir d'électrodes suffisamment grandes convenablement placées (Miranda, Lomarev et Hallett, 2006; Wagner et al., 2007).

Le STDC est prometteur par rapport aux autres techniques de stimulation disponibles en ce sens que

- (a) il ne nécessite pas d'implantation de matériel invasif;
- (b) il est facile à appliquer;
- (c) le matériel STDC est peu coûteux et facile à entretenir;
- (d) compte tenu des très faibles courants impliqués, le STCC actif est très difficile à détecter par les patients (ce qui rend possible une stimulation simulée dans les essais cliniques); et
- (e) certaines données suggèrent que les effets modulateurs du STCC pourraient être plus forts que la SMTr (Nitsche et Paulus, 2001).

Enfin, le STCC présente un avantage intéressant car il module le déclenchement neuronal spontané via la modulation du potentiel de membrane au repos; par conséquent, cette technique peut être appropriée pour améliorer les effets d'apprentissage associés aux tâches comportementales. Dans le contexte du traitement de la douleur, il est possible d'envisager l'utilisation de STDC couplée à une thérapie de restructuration cognitive ou à une auto-hypnose, qui pourrait fonctionner en synergie pour améliorer les effets globaux du traitement.

Les preuves suggèrent que le TDCS est prometteur pour le traitement des douleurs chroniques réfractaires de la moelle épinière. Fregni et ses collègues ont randomisé 17 patients présentant une lésion de la moelle épinière et une douleur chronique pour recevoir un traitement fictif ou actif.

TSD du cortex moteur (2 mA, 20 min chacun, 5 jours consécutifs; Fregni, Boggio et al., 2006). Ils ont trouvé (a) une réduction significative de l'intensité de la douleur après une stimulation anodale active (électrode positive) du cortex moteur primaire dans la condition active, mais non simulée; (b) les réductions d'intensité de la douleur après chaque séance ont duré au moins 24 heures jusqu'à la prochaine séance de traitement; et (c) il y avait un effet analgésique cumulatif avec des traitements multiples, de sorte que chaque traitement produisait de nouvelles réductions de la douleur du jour au lendemain.

Après 5 jours de STCC, les scores de douleur moyens ont diminué de plus de 50% par rapport aux valeurs initiales (6,2 = 10 à 2,9 = 10) dans le groupe actif, alors qu'ils ont augmenté légèrement en moyenne dans le groupe factice une autre étude portant sur 32 patients atteints de fibromyalgie assignés aléatoirement pour recevoir une stimulation active ou simulée sur le cortex moteur ou le cortex préfrontal dorsolatéral, des bénéfices significatifs ont été trouvés uniquement sur le cortex moteur actif (Fregni, Gimenes et al., 2006).

Cette deuxième étude confirme non seulement la spécificité du STCC par rapport aux effets placebo, mais également la spécificité du placement de site pour les effets du STCC. **Cependant, le degré auquel le traitement efficace par STDC est associé à des modifications de l'EEG n'a pas encore été examiné.**

L' HYPNOSE

Des essais contrôlés, publiés au cours de la dernière décennie, ont démontré que l'entraînement à l'hypnose peut entraîner une réduction de la gravité des douleurs aiguës et chroniques (Montgomery, DuHamel et Redd, 2000; Patterson et Jensen, 2003).

De plus, l'entraînement en auto-hypnose chez les personnes souffrant de douleur chronique semble avoir deux effets principaux: une réduction à court terme de la douleur chronique survenant pendant la séance de traitement ou une pratique d'hypnose de plusieurs heures chez environ 70% des personnes souffrant de douleur chronique, et une réduction permanente à long terme de la douleur quotidienne de base, subie par un sous-groupe plus restreint (environ 25%) des patients (Jensen, Barber et al., 2008).

Les études TEP et IRMf montrent que les effets de l'analgésie hypnotique sont «réels» dans le sens où l'hypnose avec des suggestions d'analgésie produit des réductions fiables de l'activité dans le cortex sensoriel et dans d'autres zones du cerveau associées à la douleur et sont connus pour traiter l'information nociceptive

(Hofbauer, Rainville, Duncan et Bushnell, 2001; Rainville, Duncan, Price, Carrier et Bushnell, 1997).

Cependant, la recherche sur l'imagerie n'a pas identifié de mécanisme pour les effets de l'analgésie hypnotique, car il est possible que **les changements observés dans l'activité corticale soient dus à plusieurs facteurs (par exemple, contrôle accru des sous-systèmes de nociception, de distraction).**

Un nombre relativement important d'études ont examiné les corrélats de l'EEG de l'hypnose. Deux des résultats cohérents de cette littérature sont

- (a) que les individus les plus hypnotisables ont tendance à montrer une activité à ondes lentes (thêta et alpha) plus importante que les individus moins hypnotisables, tant au départ (avant les inductions hypnotiques) que pendant.

- (b)) les personnes hypnotisables, et particulièrement hypnotisables, présentent une augmentation de l'activité des ondes lentes (thêta et alpha) suite à des inductions hypnotiques (Crawford, 1990; Williams et Gruzelier, 2001).

Ces résultats concordent avec la possibilité que la présence de profils d'activité EEG à ondes lentes soit corrélée aux effets de l'hypnose sur la douleur.

De plus, dans une étude, l'entraînement en Neurofeedback pour augmenter l'activité thêta (4-7,5 Hz) et alpha (8-12 Hz), ainsi que le rapport thêta = alpha, augmentait la sensibilité aux suggestions hypnotiques, **apportant un soutien supplémentaire pour un impact possible de l'hypnose sur l'activité de la bande passante évaluée par EEG** (Batty et al., 2006).

Compte tenu du fait que la majorité (environ 70%) des personnes atteintes signalent une diminution de la douleur par hypnose, ces résultats concordent avec la possibilité (encore insuffisamment testée) que les effets de l'hypnose sur la douleur puissent être directement associés dans les rythmes corticaux évalués par EEG; en particulier à cause de l'augmentation relative de l'activité à ondes lentes qui accompagne l'hypnose (Williams & Gruzelier, 2001).

Bien sûr, même si des associations constantes entre des rythmes corticaux spécifiques (par exemple moins de bêta et = ou thêta et plus d'alpha) et le soulagement de la douleur sont trouvées, cela ne prouve pas que les changements des rythmes corticaux soit liés à l'expérience de la douleur.

Ces preuves doivent provenir d'études expérimentales dans lesquelles les rythmes corticaux sont systématiquement altérés (peut-être par l'utilisation de protocoles de Neurofeedback ciblés) chez certains patients et pas d'autres, pour déterminer si des modifications de certains rythmes spécifiques entraînent des modifications de l'expérience douloureuse.

Un autre point important à prendre en compte est que la douleur peut inhiber la capacité d'un individu à être hypnotisé, car il est possible que l'activité corticale associée à la douleur chronique

puisse inhiber certaines des conditions nécessaires à l'hypnose chez certains patients.

RÉSUMÉ ET IMPLICATIONS DE LA RECHERCHE SUR LES ASSOCIATIONS ENTRE DOULEUR ET NEUROPHYSIOLOGIE

Les recherches effectuées au cours des dernières décennies ont confirmé que le cerveau n'est pas un récepteur passif de l'information nociceptive, mais qu'il module et est lui-même influencé par l'apport nociceptif.

La sensibilisation centrale qui peut se produire dans le SNC avec la nociception en cours, et qui peut contribuer à une douleur persistante, pourrait également être inversée ou interrompue par des interventions qui modifient le fonctionnement cortical lié à la douleur.

Cette possibilité justifie l'utilisation d'interventions ciblant la modulation de la douleur au niveau du cortex, y compris les nouvelles interventions non pharmacologiques susceptibles de bénéficier aux patients souffrant de douleur réfractaire chronique et présentant l'avantage supplémentaire d'être un traitement plus spécifique et plus ciblé. En effet, l'intérêt pour ces traitements s'est considérablement accru ces dernières années.

Des recherches récentes, quoique préliminaires, suggèrent que la modulation corticale de la douleur chronique peut **se refléter dans l'activité de la bande passante EEG**, de sorte que le soulagement chronique de la douleur est associé à une **augmentation relative de l'activité alpha et à une diminution relative du bêta.**

La recherche suggère également que l'activité thêta accrue peut être associée à certaines conditions de la **douleur neuropathique chronique.**

Cependant, des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour **confirmer la ou les signatures EEG spécifiques de la douleur chronique.**

Notre compréhension des associations entre l'activité EEG et la douleur ne fait que commencer. Des recherches beaucoup plus approfondies sont nécessaires pour déterminer quels types d'activité EEG, le cas échéant, sont systématiquement associés à l'expérience de la douleur chronique.

Cependant, si les recherches futures soutiennent les relations suggérées par les recherches préliminaires, cette recherche pourrait fournir une base empirique pour concevoir des interventions ciblant l'activité cérébrale pour la gestion de la douleur (Neurofeedback) ou pour guider les paramètres de stimulation.

APPROCHES DE TRAITEMENT NEUROFEEDBACK POUR LA GESTION CHRONIQUE DE LA DOULEUR

Cette section fournit des suggestions sur la façon dont on pourrait utiliser le Neurofeedback dans le traitement de la douleur chronique, en grande partie à partir de la revue de littérature que nous venons de présenter.

Cependant, il est également important pour le clinicien de garder à l'esprit que, en raison du manque d'études contrôlées, aucune approche de protocole ou de Neurofeedback unique n'a prouvé son efficacité pour la gestion de la douleur à ce stade.

En général, une augmentation de la bande de fréquence alpha de magnitude relative (généralement définie comme 8-12 Hz) est considérée comme reflétant une diminution de l'activation corticale ou un engagement actif dirigé.

Par exemple, il a été démontré que la bande alpha est associée à un état d'alerte, mais au repos, ou plus simplement à la réceptivité corticale (Sherlin, 2008).

Inversement, on pense qu'une augmentation de la fréquence bêta de magnitude relative (généralement décrite comme 13-32 Hz) reflète l'augmentation de l'engagement cortical actif (dirigé).

On peut donc supposer que si les aires corticales associées au traitement de la douleur peuvent être conditionnées pour entraîner une diminution de l'excitation corticale et augmenter la réceptivité passive (en diminuant la valeur bêta et / ou en augmentant la magnitude alpha), l'expérience de la douleur peut diminuer.

La configuration requise pour les protocoles qui augmenteraient la magnitude relative alpha et diminuerait la magnitude relative bêta est facile en utilisant la plupart des systèmes logiciels et matériels actuellement disponibles pour les applications de Neurofeedback.

Cependant, des questions peuvent être soulevées concernant le placement idéal ou le plus pratique des électrodes.

Deux protocoles de placement ont été décrits: (a) un montage séquentiel T₃-T₄ (montage bipolaire; Sime, 2004) et (2) un placement en C₄ (Kayran et al., 2007).

Bien que Sime ait rapporté un effet bénéfique immédiat de l'entraînement en utilisant le placement de montage T₃-T₄, il est possible que ce protocole réduise la valeur alpha et augmente la bêta relative sur le site de référence pour atteindre l'objectif d'entraînement (par exemple, T₃ actif moins Activité de référence T₄).

Une autre lacune importante dans le domaine des connaissances qui devrait être reconnue est également liée à la question du placement des électrodes.

L'activité des fréquences alpha peut être améliorée globalement ou régionalement.

De plus, les changements globaux et régionaux de l'activité de la bande passante peuvent s'influencer mutuellement et sont probablement liés (d'une manière ou d'une autre).

Par exemple, l'alpha T₃ - T₄ est probablement provoqué par l'alpha occipital, ce qui peut avoir quelque chose à voir avec la relaxation de l'alerte. C₃ - C₄ pour l'alpha frontal, d'autre part, est probablement un rythme Mu amélioré, qui peut également être réalisé en relaxant les muscles des mains.

On peut faire des arguments similaires sur les influences régionales sur les bandes bêta ou gamma.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer comment les comorbidités chez les patients souffrant de douleur influencent les schémas cérébraux globaux.

En attendant, et jusqu'à ce que nos connaissances sur ces influences mutuelles potentielles augmentent ou que la recherche

démontre la supériorité d'une position par rapport à une autre, il pourrait être judicieux pour les cliniciens de comparer différentes options (ex. T₃-T₄ vs. sites) chez le même patient, puis utiliser le placement qui présente le plus d'avantages pour ce patient.

Certaines études récentes ont également identifié le cortex cingulaire antérieur dorsal (ACC; Brodmann Area 24) comme critique dans l'expérience affective de la douleur (par exemple, Rainville et al., 1997).

Des techniques récentes de rétroaction neuro- = fMRI ont ciblé cet endroit. Une étude, par exemple, a utilisé le retour d'information IRMf pour démontrer comment l'expérience de la douleur peut être modulée en formant les participants à modifier l'activation du DACC accessible via une IRMf en temps réel (DeCharms et al., 2005).

Dans une autre étude, une **technique avancée de Neurofeedback corticalement ciblée appelée tomographie électromagnétique basse résolution normalisée (ou sLORETA)** ciblait cette même région avec des résultats similaires (Ozier, Whelton, Mueller, Lampman et Sherlin, 2008).

Bien que ces techniques de rétroaction avancées ne soient pas disponibles pour la plupart des praticiens, on peut postuler en ciblant les mêmes zones en utilisant le Neurofeedback conventionnel avec un seul canal à environ FZ ou juste avant FZ ou alternativement avec un montage référentiel à deux canaux F₁ et F₂ des sites.

L'objectif de l'entraînement serait d'accroître l'amplitude relative alpha tout en diminuant = inhiber la magnitude bêta relative dans l'ACC. Le clinicien doit suivre de près les progrès de l'entraînement de la part du client et, en particulier, orienter le client pour qu'il puisse identifier et reproduire tout état de confort atteint pendant l'entraînement à la maison, lorsque les niveaux de douleur sont perçus comme particulièrement élevés.

Bien que l'objectif de ces protocoles soit d'enseigner au client à identifier et à utiliser un état d'alpha accru et de bêta réduit pour le contrôle de la douleur, il existe un risque potentiel que si le client augmente l'alpha global de son ampleur, il pourrait potentiellement souffrir de déficits cognitifs (Chabot & Serfontein, 2006).

Cependant, nous n'avons pas encore remarqué cet effet secondaire possible chez les personnes que nous avons traitées en utilisant cette approche pour la gestion de la douleur.

Néanmoins, cette possibilité doit être soigneusement surveillée chez les participants à tout protocole d'entraînement en Neurofeedback.

Comme indiqué précédemment, chez les personnes atteintes d'une lésion de la moelle épinière et d'une douleur chronique, il existe des signes d'une diminution de l'alpha et d'une augmentation du pic relatif de la bande de fréquence thêta par rapport aux personnes atteintes d'une lésion médullaire ne souffrant pas de douleur chronique.

Pour ces patients, un objectif potentiel du traitement serait de décaler la fréquence maximale de la plage de fréquences thêta vers la plage de fréquences alpha afin de déterminer si cela est associé à des améliorations de la douleur.

Cependant, le protocole de Neurofeedback pour atteindre cet objectif serait assez similaire à celui utilisé pour augmenter l'alpha et diminuer l'activité de la bande bêta, car les deux impliquent une augmentation de l'alpha.

Un changement dans la bande de fréquences maximale peut être obtenu et a été démontré dans diverses expériences cliniques, bien que notre travail ait principalement été utilisé pour augmenter la vitesse de traitement cognitif et le traitement thalamique des informations corticales et sensorielles.

L'application de ce modèle à l'entraînement en Neurofeedback serait très similaire à celle utilisée dans l'étude citée précédemment concernant la région occipitale (Gannon et Sternbach, 1971).

C'est-à-dire que la fréquence maximale est d'abord identifiée dans les deux conditions de base des yeux fermés et des yeux ouverts dans la région occipitale.

Cela permet au clinicien d'avoir une hypothèse très facilement détectable et vérifiable pour déterminer si ce protocole pourrait être potentiellement utile.

Dans notre expérience clinique, le meilleur placement des électrodes à cette fin est le long de la ligne médiane dans la région

pariétale et occipitale. Typiquement, nous choisissons le site d'électrode active de POZ référencé à l'oreille (ou un autre site neutre tel que le nez) pour la condition des yeux ouverts; si on s'entraîne dans les yeux fermés, on utilise soit le site OZ, soit un montage référentiel à deux canaux utilisant les sites O1 et O2.

L'objectif du protocole ici encore est d'augmenter l'amplitude relative de la fréquence alpha, à la différence qu'avec ce protocole, nous inhibons maintenant l'amplitude relative de la fréquence bêta et l'amplitude relative de la fréquence thêta.

CONCLUSION

La douleur chronique est un problème de santé important pour de nombreuses personnes qui n'est pas suffisamment traité avec les traitements actuellement disponibles (Turk, 2002).

De plus, les traitements pharmacologiques disponibles qui ont tendance à être utilisés pour la douleur chronique sont souvent associés à des effets indésirables importants (par exemple, les opioïdes peuvent conduire à la tolérance, à la constipation et à des états mentaux altérés).

La compréhension du fait que l'expérience de la douleur est modulée à plusieurs niveaux du système nerveux central, y compris le cortex, ouvre la voie à des interventions susceptibles d'affecter la douleur au niveau cortical, sans effets secondaires aussi importants que les analgésiques.

Les cliniciens spécialisés dans les approches de Neurofeedback pourraient envisager d'ouvrir leurs pratiques aux patients souffrant de douleur chronique, puis de communiquer à la communauté les résultats de leurs travaux cliniques sous la forme d'études de cas et de séries de cas.

Ce partage d'expérience clinique constitue une base importante pour la génération d'hypothèses, qui contribuerait ensuite à la conception et à la mise en œuvre d'essais cliniques plus définitifs.

En fin de compte, les résultats d'un tel travail nous aideraient à comprendre dans quelle mesure le Neurofeedback est bénéfique pour les personnes souffrant de douleur chronique et, le cas échéant, les interventions, protocoles et approches spécifiques les plus efficaces.

REFERENCES

Andreychuk, T., & Skriver, C. (1975). Hypnosis and biofeedback in the treatment of migraine headache. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 23, 172–183.

Antal, A., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport*, 12, 3553–3555.

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. *European Journal of Pain*, 9, 463–484. Batty, M. J., Bonnington, S., Tang, B., Hawken, M. B., & Gruzelier, J. H. (2006). Relaxation strategies and enhancement of hypnotic susceptibility: EEG neurofeedback, progressive muscle relaxation and self-hypnosis. *Brain Research Bulletin*, 71, 83–90.

Boord, P., Siddall, P. J., Tran, Y., Herbert, D., Middleton, J., & Craig, A. (2008). Electroencephalographic slowing and reduced reactivity in neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal Cord*, 46, 118–123.

Bromm, B., Ganzel, R., Herrmann, W. M., Neier, W., & Scharein, E. (1986). Pentazocine and flupirtine effects on spontaneous and evoked EEG activity. *Neuropsychobiology*, 16, 152–156.

Bromm, B., & Lorenz, J. (1998). Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107, 227–253.

Bromm, B., Meier, W., & Scharein, E. (1986). Imipramine reduces experimental pain. *Pain*, 25, 245–257. Caro, X. J., & Winter, E. F. (2001). Attention measures improve in fibromyalgia patients receiving EEG biofeedback training: A pilot study. *Arthritis and Rheumatism (Suppl. 44)*, S71.

Chabot, R. J., & Serfontein, G. (2006). Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biological Psychiatry*, 40, 951–963.

Chang, P. F., Arendt-Nielsen, L., Graven-Nielsen, T., Svenson, P., & Chen, A. C. N. (2001). Different EEG topographic effects of painful and non-painful intramuscular stimulation in man. *Experimental Brain Research*, 141, 195–203.

Chen, A. C. N. (1993). Human brain measures of clinical pain: A review. I Topographic mappings. *Pain*, 54, 115-132.

Chen, A. C. N. (2001). New perspectives in EEG= MEG brain mapping and PET=fMRI neuroimaging of human pain. *International Journal of Psychophysiology*, 42, 147-159.

Chen, A. C., Dworkin, S. F., & Drangsholt, M. T. (1983). Cortical power spectral analysis of acute pathophysiological pain. *International Journal of Neuroscience*, 18, 269-278.

Cohen, M. J., McArthur, D. L., & Rickles, W. H.

(1980). Comparison of four biofeedback treatments for migraine headache: physiological and headache variables. *Psychosomatic Medicine*, 42, 463-480. Craig, A. D. (2003a). Interoception: The sense of physiological condition of the body. *Current Opinion in Neurobiology*, 13, 500-505.

Craig, A. D. (2003b). Pain mechanisms: Labeled lines versus convergence in central processing. *Annual Review of Neuroscience*, 26, 1-30.

Crawford, H. J. (1990). Cognitive and psychophysiological correlates of hypnotic responsiveness and hypnosis. In M. L. Fass & D. P. Brown (Eds.), *Creative mastery in hypnosis and hypnoanalysis: A festschrift for Erika Fromm* (pp. 155-168). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

DeCharms, R. C., Maeda, F., Glover, G. H., Ludlow, D., Pauly, J. M., Soeji, D., Gabriele, J. D. E., & Mackey, S. C. (2005). Control over brain activation and pain by using real-time functional MRI. *PNAS*, 102, 18626-18631.

DeLeo, J. A. (2006). Basic science of pain. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 88, 58-62.

Egner, T., Strawson, E., & Gruzelier, J. H. (2002). EEG signature and phenomenology of alpha=theta neurofeedback training versus mock feedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27, 261-270. Flor, H. (2003). Cortical reorganization and chronic pain: Implications for rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Medicine* (Suppl. 41), 66-72.

Flor, H., Braun, C., Elbert, T., & Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neuroscience Letters*, 224, 5–8.

Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., Rigonatti, S. P., et al. (2006). A 21 sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122, 197–209.

Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., et al. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 54, 3988–3998.

Fregni, F., Pascual-Leone, A., & Freedman, S. D. (2007). Pain in chronic pancreatitis: A salutogenic mechanism or a maladaptive brain response? *Pancreatology*, 7, 411–422. Gannon, L., & Sternbach, R. R. (1971). Alpha enhancement as a treatment for pain: A case study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 2, 209–213.

Green, A. L., Wang, S., Bittar, R. G., Owen, S. L., Paterson, D. J., Stein, J. F., et al. (2005). Deep brain stimulation for pain relief: A meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 12, 515–519.

Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of Neurophysiology*, 86, 402–411. Huber, M. T., Bartling, J.,

Pachur, D., WoikowskyBiedau, S., & Lautenbacher, S. (2006). EEG responses to tonic heat pain. *Experimental Brain Research*, 173, 14–24. Jensen, M. P., Barber, J., Hanley, M. A., Engel, J. M., Romano, J. M., Cardenas, D. D., et al. (2008). Long-term outcome of hypnotic analgesia treatment for chronic pain in persons with disabilities. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 56, 156–169. Jensen, M. P., Grierson, C., Tracy-Smith, V., Bacigalupi, S. C., & Othmer, S. (2007). Neurofeedback treatment for pain associated with complex regional pain syndrome type I: A case series. *Journal of Neurotherapy*, 11, 45–53. Jensen, M. P., Hakimian, S., Sherlin, L. H., & Fregni, F. (2008). New insights into non-pharmacological and noninvasive neuromodulatory approaches for the treatment of pain. *Journal of Pain*, 9, 193–199. Kakigi, R.,

- Nakata, H., Inui, K., Hiroe, N., Hagata, O., Honda, M., et al. (2005). Intracerebral pain processing in a Yoga Master who claims not to feel pain during meditation. *European Journal of Pain*, 9, 581–589.
- Katz, J., & Melzack, R. (1990). Pain “memories” in phantom limbs: Review and clinical observations. *Pain*, 43, 319–336.
- Katz, W. A., & Rothenberg, R. (2005). The nature of pain: Pathophysiology. *Journal of Clinical Rheumatology*, 11, S11–S15.
- Kayran, S., Dursun, E., Ermutlu, N., Dursun, N., & Karamursel, S. (2007). Neurofeedback in fibromyalgia syndrome. *Clinical Concepts and Commentary= Klinik Kavramlar ve Yorumlar*, 19, 47–53.
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Keravel, Y., & Nguyen, J. P. (2001). Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *NeuroReport*, 12, 2963–2965.
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Me´nard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., & Nguyen, J. P. (2006). Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, 67, 1568–1574.
- Maihofner, C., Handwerker, H. O., Neundorfer, B., & Birklein, F. (2003). Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 16, 1707–1715.
- Melzack, R.,Coderre, T. J., Katz, J., & Vaccarino, A. (2001). Central neuroplasticity and pathological pain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 157–174.
- Melzack, R., & Perry, C. (1975). Self-regulation of pain: The use of alpha-feedback and hypnotic training for the control of chronic pain. *Experimental Neurology*, 46, 452–469.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 150, 971–979.
- Miltner, W. H. R., & Weiss, T. (1998). Brain electrical correlates of pain processing. *Zeitschrift fu¨r Rheumatologie (Suppl. 57)*, 14–18.
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117, 1623–1629.
- Montgomery, G. H., DuHamel, K. N., & Redd, W. H. (2000). A meta-analysis of hypnotically induced analgesia: How effective is hypnosis? *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 48, 138–153.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57, 1899–1901.
- Nguyen, J. P., Lefaucheur, J. P., Decq, P., Uchiyama, T., Carpentier, A., Fontaine, D., et al. (1999). Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and

neuropathic pain: Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain*, 82, 245–251. Nuti, C., Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Brunon, J., Laurent, B., Sindou, M., et al. (2005). Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: Four year outcome and predictors of efficacy. *Pain*, 111, 43–52. Ozier, D., Whelton, W., Mueller, H., Lampman, D., & Sherlin, L. (2008). [Comparing the efficacy of thermal biofeedback and sLORETA neurotherapy as interventions for chronic pain]. Unpublished raw data. Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., & Catala, M. D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15, 333–343.

Patterson, D. R., & Jensen, M. P. (2003). Hypnosis and clinical pain. *Psychological Bulletin*, 29, 495–521. Pelletier, K. R., & Peper, E. (1977). Developing a biofeedback model: Alpha EEG feedback as a means for pain control. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 25, 361–371. Pleger, B., Janssen, F., Schwenkreis, P., Völcker, B., Maier, C., & Tegenthoff, M. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neuroscience Letters*, 356, 87–90. Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968–971.

Sarthein, J., Stern, J., Aufenberg, C., Rousson, V., & Jeanmonod, D. (2006). Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain*, 129, 55–64.

Sherlin, L. (2008). Diagnosing and treating brain function through the use of Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA). In

T. Budzynski, H. K. Budzynski, J. Evans, &

A. Abarbanel (Eds.), *Introduction to quantitative EEG and neurofeedback, advanced theory and applications* (2nd ed.). New York: Elsevier. Sime, A. (2004). Case study of trigeminal neuralgia using neurofeedback and peripheral biofeedback. *Journal of Neurotherapy*, 8, 59–71.

Stern, J., Jeanmonod, D., & Sarnthein, J. (2006). Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *NeuroImage*, 31, 721–731. Tinazzi, M., Fiaschi, A., Rosso, T., Faccioli, F., Grosslercher, J., & Aglioto, S. M. (2000). Neuroplastic changes related to pain occur at multiple levels of the human somatosensory system: A somatosensory-evoked potentials study in patients with cervical radicular pain. *Journal of Neuroscience*, 20, 9277–9283. Turk, D. C. (2002). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for patients with chronic pain. *Clinical Journal of Pain*, 18, 355–365. Vernon, D., Egner, T., Cooper, N., Compton, T., Neilands, C., Sheri, A., et al. (2003). The effective of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. *International Journal of Psychophysiology*, 47, 75–85. Wagner, T., Fregni, F., Fecteau, S., Grodzinsky, A., Zahn, M., & Pascual-Leone, A. (2007). Transcranial direct current stimulation: A computer-based human model study. *NeuroImage*, 35, 1113–1124. Wallace, B. A., Ashkan, K., & Benabid, A. L. (2004). Deep brain stimulation for the treatment of chronic, intractable pain. *Neurosurgical Clinics of North America*, 15, 343–357. Williams, J. D., & Gruzelier, J. H. (2001). Differentiation of hypnosis and relaxation by analysis of narrow band theta and alpha frequencies. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 49, 185–206.