



HAL
open science

Modulations physiologiques et comportementales de la douleur sociale

Irène Cristofori

► **To cite this version:**

Irène Cristofori. Modulations physiologiques et comportementales de la douleur sociale. Sciences agricoles. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10145 . tel-00845406

HAL Id: tel-00845406

<https://theses.hal.science/tel-00845406>

Submitted on 17 Jul 2013

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

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

N° d'ordre : 145

Année 2011

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE : NEUROSCIENCE et COGNITION

DIPLOME DE DOCTORAT

MENTION : NEUROSCIENCE

(arrêté du 7 août 2006)

***Modulations physiologiques et comportementales
de la douleur sociale***

Présentée et soutenue publiquement

Le 09 Septembre 2011 par

Irene CRISTOFORI

Directeur de thèse : **Dr Angela SIRIGU**

MEMBRES DU JURY :

M Pascal HUGUET (Rapporteur)

M Philippe KAHANE (Rapporteur)

M François MAUGUIÈRE (Président du jury)

Mme Angela SIRIGU (Directeur de thèse)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil Scientifique

Vice-président du Conseil d'Administration

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

Secrétaire Général

M. le Professeur L. Collet

M. le Professeur J-F. Mornex

M. le Professeur G. Annat

M. le Professeur D. Simon

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation

Département de Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire de Lyon

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut de Science Financière et d'Assurance

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Directeur : M. le Professeur C. Gautier

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Directeur : M. N. Siauve

Directeur : M. le Professeur S. Akkouche

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid

Directeur : Mme S. Fleck

Directeur : M. le Professeur P. Hantzpergue

Directeur : M. C. Collignon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Directeur : M. le Professeur J. Lieto

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Directeur : M R. Bernard

A la mémoire des mes grands parents,

A ma grand-mère

A mes parents,

A mon frère,

A Fabio.

Alla memoria dei miei nonni

Alla mia nonna,

Ai miei genitori,

A mio fratello,

A Fabio.

Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Dr Angela Sirigu, pour m'avoir permis d'avoir une expérience exceptionnelle telle qu'une thèse de recherche en France dans un laboratoire d'excellence. Dès mon arrivée, j'ai toute de suite été fascinée par ses vastes connaissances scientifiques et son enthousiasme envers la recherche. Ses qualités professionnelles et humaines ont stimulé ma curiosité intellectuelle, pas seulement dans le domaine de ma thèse, mais également, dans des thématiques différentes, qui font parti de mon riche équipe de recherche. Merci de m'avoir permis de voyager aussi pour des conférences importantes comme à Edinburgh (First European Societies Neuropsychology Meeting), à Lausanne (Understanding violence : Recent advances in biology, sociology and modeling) et à San Diego (Meeting of Society for Neuroscience).

Je remercie également tous les membres de mon jury : Pascal Huguet et Philippe Kahane pour avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse et d'assumer la lourde tâche de lire ce manuscrit, ainsi que François Mauguière et Angela Sirigu, pour avoir bien voulu participer à mon jury.

Sylvain Harquel sans ton soutien indispensable, toute la partie d'électrophysiologie n'aurait pas pu être possible, merci pour m'avoir initié au monde de l'analyse du signal cérébral. Tu as été un « élément » indispensable pour tout ce qui a représenté cette expérience d'EEG intracrânien. Ton optimisme et ton enthousiasme même dans les moments plus durs ont été fondamentales pour la bonne réussite de nos projets.

Dr Michel Desmurget pour m'avoir énormément aidé dans la révision des articles, tes suggestions et tes commentaires ont été indispensable au bon avancement des mes études.

Andres Posada, pour ton aide et tes amples connaissances, pour réussir toujours à trouver des brillantes solutions à tous les problèmes que «Presentation» peut provoquer.

Gianluca Daiana, pour m'avoir beaucoup aidé surtout dans l'initiation et familiarisation avec le milieu hospitalier, pour avoir passé des après-midi à observer et mesurer les électrodes, pour avoir été toujours disponible à répondre à mes interrogations sur l'épilepsie.

Je remercie énormément le Pr Mauguière et le Dr Isnard pour avoir partagé avec moi pendant ces années de thèse leurs énormes connaissances dans le domaine de l'épilepsie et de

la douleur. Je remercie également tout le service U300 de vidéo SEEG : les infirmières (Françoise, Christine, Ivette et Hélène), toujours disponibles et gentilles, votre soutien a été formidable; et sans oublier tous les patients qui pendant ces années m'ont beaucoup donné et appris, leur force et leur regard en vers la vie, malgré leur souffrance et leur difficulté quotidienne est vraiment un bon exemple à suivre. A tous les sujets controles qui ont passé mes expériences comportementales.

A Laura Moretti, pour m'avoir suivi ici en France et accompagné dans cette aventure, en passant par des moments de travail intense et productif, mais aussi des voyages. A Elissar Andari, pour avoir partagé avec moi notre bureau dans toutes ces années de thèse, pour sa détermination dans la vie professionnelle.

Je tiens à remercier toute l'équipe «Sirigu team»: les nouveaux et les anciens: Francesca, Nathalie, Laura, Flavia, Esteban, Anoop, Michel, Caroline, Roberta et Lucia. Chacun m'a apporté et appris beaucoup au niveau professionnel et personnel. Egalement toutes les personnes et amis du laboratoire, à Jean-Baptiste pour m'avoir donné la possibilité de toucher directement l'expérience des cours à l'université, avec toutes les satisfactions que cela peut amener. Je crois qu'on ne comprend réellement ce que l'on étudie le jour où l'on peut l'expliquer aux autres et fasciner les autres à notre passion. A Julia pour avoir partagé avec moi les plaisirs de l'enseignement.

Un énorme merci à Julie Thomas, pour ton soutien et ton amitié sincère, pour tous nos voyages faits et imaginés, pour nos rêves d'un future meilleur, pour m'avoir appris qu'il faut toujours profiter de la vie, surtout dans les moments difficiles, dans lesquelles il ne faut jamais oublier qui nous sommes. A nos pistes enneigées, que nous avons beaucoup aimé descendre ensemble, en partageant des moments de détente absolue et d'éloignement des nos soucis.

Julie merci de tout mon cœur pour avoir accepté de relire ce manuscrit et de corriger mes faute de grammaire et de style de la langue française.

A Sara, une personne merveilleuse découverte à la fin de la thèse, mais notre soutien mutuelle a été une grande force pour nous permettre d'avancer et de se motiver, la clé indispensable pour la rédaction de cette thèse.

A tous les personnes que j'ai rencontrées pendant ces années de thèse, qu'avec un mot ou un sourire ont rendu la route plus facile et agréable: Sonia, Aziz, Joan, Rebeca, Xavier, Barbara.

A Fabio pour m'avoir surpris toujours énormément et positivement, pour ton soutien, pour ta patience, pour ta capacité de ne pas voir l'impossible.

A ma famille: à ma mère pour m'avoir appris qu'il ne faut jamais se contenter dans la vie, qu'il faut être fort et compter uniquement sur soi-même; à mon père pour m'avoir toujours appuyé dans tous mes projets de vie, à mon frère Marco pour sa capacité d'être toujours rationnel et de donner des bons conseils, à ma grand-mère pour se 90 ans et son attachement à la vie et au destin qui a un fils conducteur précis et inéluctable.

A mes amis de toujours: Gianna, Vania, Marco, Annalisa, Letizia et Chiara, pour avoir toujours attendu mon retour avec impatience et m'avoir fait sentir chez moi à chaque fois que je rentrais en Italie. Grâce à vous je me suis senti toujours la même malgré la distance et malgré le temps qui passe. A Lapo, un cher ami découvert grâce à la France, ta présence et nos discussions ont été de bons moments d'échange des pensées sur la vie et sur des questions profondes sur l'être humain. A Alessandro, une personne sur laquelle pouvoir toujours compter et qui me connaît mieux que personne d'autre, pour sa culture et pour m'avoir appris la passion pour les beaux-arts, la bonne musique et le cinéma d'élite, en espérant que tu puisses bientôt ressentir le plaisir de terminer ton parcours en médecine et devenir un excellent docteur A mes amis « Erasmus Caen 2005-2006 », j'ai vécu avec vous des moments inoubliables et je sais que cette expérience nous a signés et nous resterons toujours liés, malgré les distances et le temps. Merci à Daysi, Philip, Mia, Bine, Tessa, Ila, Niko, Sergio, Joan, Andrea, Andres, Maria, Humbe et tous les autres.

A mes chats, fiers et indépendants, toujours sûrs de la direction à suivre. A Sally, qui rends chaque retour en Italie un moment de joie et pure folie. A mes animaux toujours prêts à donner de l'affection et enthousiasme sans rien demander en retour.

A Montale et sa poésie qui est pour moi un moment sublime, dans lequel je trouve ma force et mes réponses.

Et en dernier mais pas moins important, je tiens à remercier ma main gauche et mon cortex moteur droit qui ont su être suffisamment plastiques pour écrire tous seuls une bonne partie de ce manuscrit, malgré le fait que je sois complètement droitière.

Table de matières

Table de matières	7
Résumé (1700 caractères)	9
RESUME	9
AVANT PROPOS.....	11
INTRODUCTION	14
Chapitre I	14
La douleur Physique	14
I.1. La définition de la douleur physique	15
I.2. La «Matrice de la Douleur»	16
I.2.1. La composante sensorielle de la « Matrice de la Douleur »	18
I.2.2. La composante cognitive-affective de la « Matrice de la Douleur »	20
Chapitre II	25
La douleur Sociale	25
II.1. Définition de la « douleur sociale » : Aperçu général de l'exclusion sociale.....	26
II.1.1. Le besoin d'appartenance et le «monitoring system».....	28
II.2. La valeur évolutive de la douleur sociale	28
II.3. Les paradigmes expérimentaux de l'étude de la douleur sociale	30
II.4. Réactions à l'exclusion sociale	31
II.5. La mise en évidence de la douleur sociale	38
Chapitre III	40
L' « Overlap » entre douleur sociale et physique	40
III.1. « Overlap » entre douleur physique et sociale	41
III.1.1. Les études comportementales sur l'influence entre les deux types de douleur	43
III.1.2. Les études sur l'empathie pour la douleur physique	44
III.1.3. Les études physiologiques et activations cérébrales	46
III.1.4. Les études neurochimiques	50
III.1.4. Les études génétiques.....	52
III.1.5. Nouvelle perspective	52
III.2. Modulation de la douleur à travers l'activation du système de récompense.....	54
III.3. Modulation visuelle de la douleur	56
Chapitre IV	58
Les Rythmes Cérébraux	58
VI.1. Intérêt des oscillations Thêta (3-7 Hz)	60
VI.2. La bande Thêta et les émotions	61
VI.3. Oscillation Thêta et évolution	63
Chapitre V	65

La Méthodologie	65
V. 1. La Conductance Cutanée de la peau.....	66
V.1.1. Origines	66
V.1.2. Principes de fonctionnement	70
V.1.3. Avantages et inconvénients	72
V. 2. L'EEG intracrânien	73
V.2.1. Origines	73
V.2.2. Principes de fonctionnement	74
V.2.3. Avantages et inconvénients	76
V.2.4. Acquisition et prétraitement du signal.....	81
RESULTATS	85
Chapitre VI	85
Articles	85
VI.1. Article 1.....	86
VI.1.2. Résumé.....	86
VI.1.2. La modulation d'une récompense monétaire sur le sentiment primitif de la douleur sociale.....	88
VI.2. Article 2.....	109
VI.2.1. Résumé.....	109
VI.2.2. Le signal thêta comme signature neurale de l'exclusion sociale	111
VI.3. Article 3.....	154
VI.3.1. Résumé.....	154
VI.3.2. Le codage social précoce par les aires corticales visuelles	156
VI.4. Article 4.....	178
VI.4.1. Résumé.....	178
VI.4.2. Les récompenses monétaires modulent l'activité cérébrale lors de la douleur sociale.....	179
DISCUSSION	198
Chapitre VII	198
Discussion Générale	198
VII. Discussion Générale	198
VII.1.1 Résultats comportementaux avec la SCR	198
VII. 1.2 Limites de l'étude	201
VII.2.1 Résultats obtenus en iEEG.....	201
VII.2.2 Limites des études iEEG	207
VII.3 Conclusions et Perspectives.....	208
REFERENCES	210
Chapitre VIII	210
Bibliographie	210
Bibliographie.....	211

Résumé (1700 caractères)

RESUME en français

La douleur sociale est une forme de douleur non physique dérivant de la perception de l'exclusion sociale. L'importance de la compréhension de ses modulations comportementales et neuronales est fondamentale, car ses conséquences sur le long terme peuvent être très néfastes. Dans ce travail de thèse, j'ai exploré ces aspects à travers une étude comportementale à l'aide d'enregistrements par SCR (Skin Conductance Recording), et trois études en iEEG (électro-encéphalographie intracrânienne) chez des patients épileptiques. La première étude comportementale a exploré la direction dans laquelle l'exclusion sociale est influencée par une récompense et ses réactions sur le long terme. Ainsi, la récompense monétaire altère l'équilibre social et augmente l'activité électrodermale. La personne ayant été exclue met alors en œuvre des mécanismes de vengeance en défavorisant la personne qui l'a exclue précédemment. Les études en iEEG ont été une fenêtre unique d'exploration du cerveau lors de différents types de modulation de l'exclusion. Dans la première étude en iEEG, nous avons observé que la douleur sociale produit une activation des oscillations thêta (3-7 Hz), lors de l'exclusion, dans l'insula, l'ACC, le cortex préfrontal et le gyrus fusiforme. La deuxième étude iEEG s'est intéressée aux modulations produites par la douleur sociale dans BA 19 et BA 17 présentant des P1 d'amplitude majeure lors de l'observation des photos du joueur qui exclut. La troisième étude en iEEG a exploré la réponse neuronale de l'influence d'une variable monétaire lors de l'exclusion. Nos résultats démontrent que l'insula postérieure présente une activation thêta indépendante du fait que l'exclusion soit positive (exclusion et gain d'argent) ou encore négative (exclusion et perte d'argent), à la différence de l'insula antérieure, active seulement lors d'une exclusion négative.

TITRE en anglais: Physiological and behavioral modulation of the social pain

RESUME en anglais

Pain is a form of social non-physical pain arising from the perception of social exclusion. The importance of understanding its behavioral and neuronal modulations has a critical value, since its long lasting consequences can be extremely harmful. In this thesis I firstly explored these issues through a behavioral SCR study (Skin Conductance Recording), and successively through three iEEG studies in patients with epilepsy (intracranial EEG). The SCR study explored the direction in which social exclusion is influenced by a reward and its long lasting reactions. Money affects social equilibrium and increases the SCR pics. The excluded individual implements revenge attitudes toward the person who excluded in a previous interaction. The iEEG studies were a unique window for exploring the brain during different types of social pain modulations. In the first iEEG study, we found that social pain produced activation of theta oscillations (3-7 Hz) during exclusion in the insula, in the ACC, in the prefrontal cortex and in the fusiform face area. The second iEEG study wanted to explore deeply the primitive modulations produced by social pain in visual area. We found in BA 19 and BA 17 greater P1 peak amplitude during excluder pictures presentation. The third iEEG study investigated the neuronal modulations produced by a monetary reward during social pain. These results demonstrated that the posterior insula has a theta activation independent of whether the exclusion is positive (excluded but gaining money) or more negative (excluded but losing money), whereas the anterior insula, has a theta activation only during a negative exclusion.

DISCIPLINE : Neurosciences

MOTS-CLES : Douleur sociale, EEG intracérébral, Oscillations thêta, Conductance cutanée de la peau

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

CNRS UMR 5229 Centre de Neurosciences Cognitives - 67, Bd Pinel - 69675 BRON Cedex

“If no one turned round when you entered, answered when you spoke, or minded what we did, but if every person we met “cut us dead”, and acted as if we were non existing things, a kind of rage and impotent despair would ere long well up in us, from which the cruellest bodily tortures would be a relief; for these would make us feel that, however bad might be our plight, we had no sunk to such a depth as to be unworthy of attention at all.” (W. James 1980/1950, pp. 293-94).

“Socially, Mark and the boys were beyond the pale. Sam Malloy didn’t speak to them as they went by the boiler. They drew into themselves and no one could foresee how they would come out of the cloud. For there are two possible reactions to social ostracism-either a man emerges determined to be better, purer, and kindlier or he goes bad, challenges the world and does even worse things. This last is by far the commonest reaction to stigma.” (Steinbeck 1987/1945, pp. 250-251).

“We need others. We need others to love and we need to be loved by them. There is no doubt that without it, we too, like the infant left alone, would cease to grow, cease to develop” (Leo Buscaglia).

“There is something in staying close to men and women, and looking on them, and in the contact and odor of them, that pleases the soul well” (Walt Whitman, “I Sing the Body Electric”, 1985).

“If you are distressed by anything external or internal, the pain is not due to the thing itself, but to your estimate of it. And this you have the power to evoke at any moment” (Marcus Aurelius).

“If you want to go fast, go alone. If you want to go far, go together.” African Prover.

AVANT PROPOS

La douleur, induite par une blessure physique ou un refus social, est une situation inévitable dans la vie quotidienne ; c'est pourquoi chaque individu doit être capable de la détecter et de l'éviter pour sa survie et son bien être. La douleur subite lors d'un refus social peut sembler être, aux premiers abords, complètement différente de celle ressentie lors d'une blessure physique, mais de récentes études neuroscientifiques ont démontré que la douleur sociale et physique sont étroitement interconnectées. Ainsi, les personnes socialement exclues décrivent souvent leurs sentiments en utilisant des mots associées au champ lexical de la douleur physique (par exemple l'adjectif « blessé » peut être utilisé pour décrire des conditions faisant partie des deux types de douleurs). Le fait que cette similitude linguistique soit présente dans différentes langues et cultures, indique qu'il s'agit d'un phénomène très fort et universel. Plusieurs travaux semblent clairement indiquer que cette adéquation linguistique entre douleur sociale et physique n'a pas seulement une valeur métaphorique et littéraire, mais également une congruence neuronale entre les structures cérébrales impliquées dans l'élaboration de ces deux types de douleur (DeWall & Baumeister, 2006 ; Eisenberger et al. 2003, 2007 ; Way et al. 2009).

Cette thèse a pour objectif l'exploration des modulations comportementales et physiologique liées à la perception de la douleur sociale. Pour réaliser cet objectif, nous avons adaptées différentes variantes du paradigme du « *Cyberball* » (Williams et al., 2000), un outil amplement utilisé afin d'étudier la douleur sociale dans un contexte expérimentale contrôlé.

Dans un premier temps, nous avons voulu explorer de façon comportementale, à l'aide de la réponse physiologique de la SCR, les conséquences immédiates d'une exclusion dans laquelle seulement un individu exclu le participant, ce qui n'avait pas encore été étudié. Successivement, dans la même étude nous avons introduit une « une récompense monétaire » pour évaluer l'influence de cette dernière sur la perception de la douleur sociale et les conséquences à long terme de ce rejet.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes servis de l'électro-encéphalographie intracrânienne (iEEG) pour explorer de façon extrêmement fine et précise la dynamique

neuronale du traitement de la douleur sociale. Nous avons également étudié l'interférence de la récompense monétaire sur le sentiment de l'exclusion et la façon dont ces mécanismes sont traités au niveau corticale. Pour atteindre le premier objectif, nous avons utilisé la condition classique de l'exclusion totale et nous avons pu observer comme la bande de fréquence thêta est modulée dans les différentes régions faisant partie de la perception douloureuse : l'insula antérieure et postérieure, le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal et le gyrus fusiforme. Cette dernière région n'est pas spécifique de la douleur mais son activation concomitante aux phases de l'exclusion sociale, nous introduit à la deuxième étude en iEEG. Dans cette dernière, nous avons voulu observer plus précisément si d'autres régions, impliquées dans l'élaboration visuelle primaire, pouvaient être modulées sur le long terme par la douleur sociale. Suite au jeu du « *Cyberball* », nous avons présenté les photos des joueurs ayant joué avec le participant. Le résultat le plus intéressant de cette étude a montré que la douleur sociale peut moduler certaines régions primaires telles que le cortex visuel primaire (BA17) et la région temporale médiane (BA 19), dans lesquels nous avons observé une composante P1 précoce lors de la présentation du visage de la personne qui a systématiquement exclu le participant.

Une dernière modulation que nous avons voulu observer, toujours en iEEG, a été celle liée à une variable monétaire lors de l'exclusion, dans le but d'évaluer au niveau neuronale si certaines régions du cerveau sont capables de discriminer l'influence fait par l'argent sur la douleur sociale.

Ce manuscrit est composé de trois parties.

Une première partie introductive propose un exposé général du contexte scientifique dans lequel s'inscrit notre démarche expérimentale. Elle est divisée en quatre chapitres. Le premier chapitre représente une petite digression sur la douleur physique avec une attention particulière portée au traitement de la douleur au niveau cortical, grâce à la définition de la « Matrice de la Douleur » et l'exploration des ses deux composantes (sensorielle et cognitivo-affective). Le deuxième chapitre permet de définir la douleur sociale : les modèles en psychologie sociale qui expliquent sa valeur, les paradigmes expérimentaux utilisés pour l'étudier en laboratoire et les réactions que les individus ont lorsqu'ils ressentent ce type de douleur. Le troisième chapitre explore l'« *overlap* » physiologique entre ces deux types de douleurs (physique et sociale) en développant les études qui sont en faveur d'un chevauchement neuronal entre les deux douleurs. Le quatrième chapitre décrit les ondes

cérébrales thêta, en exposant des études sur l'animal et l'homme, mettant en évidence l'enjeu de ce type d'onde dans la communication cérébrale.

Le cinquième chapitre est quant à lui consacré à la partie méthodologique où nous synthétiserons l'origine, le principe de fonctionnement ainsi que les avantages et les inconvénients de ces deux techniques utilisées lors de cette thèse, à savoir l'EEG intracrânien (iEEG) et la mesure de la conductance cutanée (SCR).

Une deuxième partie (sixième chapitre) expose les résultats obtenus au cours de cette thèse sous forme de publications scientifiques : (1) La modulation d'une récompense monétaire sur le sentiment primitif de la douleur sociale (2) La signature neuronale de la douleur sociale (3) Le codage social précoce par les aires corticales visuelles (4) La récompense monétaire influence l'activité cérébrale lors de la douleur sociale,

Pour finir, la dernière et troisième partie (septième chapitre) permettra de discuter des résultats expérimentaux et des perspectives qu'apportent nos études.

INTRODUCTION

Chapitre I

La douleur Physique

I.1. La définition de la douleur physique

Afin de définir et de comprendre la douleur sociale, il est important de faire une petite digression sur la douleur la plus commune et largement étudiée en neurosciences: la douleur physique. L'intérêt pour la compréhension de la douleur, qui représente un système de défense pour l'organisme, essentiel à notre survie, a toujours été important. A partir de la fin du XVII^e siècle, Descartes avait déjà commencé à développer sa propre théorie sur l'arrivée de l'information douloureuse jusqu'au cerveau, comme l'illustre la figure 1.



Figure.1. Conception de la douleur physique selon Descartes, 1644 (De Homine). Avec une grande intuition il écrivit : « Si par exemple un feu se trouve près du pied, les minuscules particules de la flamme, qui, comme vous le savez, se déplacent très rapidement, ont le pouvoir de mettre en branle la partie de la peau du pied en contact avec elles et de tirer, par ce moyen un filament délicat rattaché à ce point de la peau ; elles ouvrent au même instant un pore contre lequel le filament vient aboutir, de la même manière qu'en tirant sur l'extrémité d'une corde, on fait sonner la cloche suspendue à l'autre bout ».

L'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) a défini la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, décrite en terme de cette lésion » (Merskey, 1979). Cette définition nous révèle que la douleur est constituée de deux composantes : une sensorielle qui concerne les caractéristiques physiques de la douleur telles que l'intensité, la durée et la localisation ; et une affectivo-cognitive, qui concerne les caractéristiques plus élaborées de la douleur telle que le caractère déplaisant de celle-ci. Des études récentes ont montré comment les composantes sensorielle et affective de la douleur peuvent varier en fonction de la

situation sociale dans laquelle les individus se trouvent. Par exemple, les militaires qui se sont trouvés en situation de conflits armés ont des seuils plus élevés de tolérance à la douleur (Dar et al., 1995), ou encore le fait de prêter attention à un stimulus ou une tâche peut réduire la perception douloureuse (Garcia-Larrea et al., 1997). Cet aspect met en valeur le fait que la douleur est une expérience amplement subjective. La perception douloureuse peut être influencée par des facteurs situationnels mais aussi de personnalité. Par exemple, les personnes avec des traits de personnalité anxieux montrent une faible connectivité descendante entre des régions telles que l'insula antérieure et la substance grise périaqueducale avant la présentation d'un stimulus nociceptif (Ploner et al., 2009).

L'organisme humain, tout comme celui d'autres espèces animales, a comme objectif principal la survie et le bien être. Atteindre cet objectif signifie pouvoir comprendre et détecter facilement le péril et la douleur. Pour cette raison, notre cerveau est équipé d'un dispositif extrêmement précis pouvant détecter les différentes formes de douleur et les analyser. Ce dispositif est plus communément appelé «Matrice de la Douleur» (*«Pain Matrix»*) et se compose de régions cérébrales spécifiques détaillées dans les paragraphes suivants

I.2. La «Matrice de la Douleur»

Le concept de «Matrice de la Douleur» a été proposé pour la première fois par Ronald Melzack à la fin des années 1980 pour tenter d'expliquer le phénomène des douleurs aux membres fantômes (Melzack, 1989; 1990). Il est en effet très fréquent que des personnes amputées ressentent des douleurs bien réelles qui leur semblent provenir du membre amputé. Ce phénomène illustre clairement que la douleur n'est pas générée par un système à sens unique. Pour l'expliquer, Melzack propose que l'activité nerveuse dans un réseau comprenant plusieurs structures cérébrales génère la douleur. Et ce réseau pourrait même générer de la douleur sans qu'il n'y ait de stimulus sensoriel déclencheur. Dans le cas des douleurs fantômes, un conflit entre la rétroaction visuelle et les représentations proprioceptives du membre amputé pourrait induire une confusion génératrice de douleur. L'utilisation d'un miroir, pour donner l'illusion visuelle au patient d'avoir à nouveau sa main amputée, a été montrée efficace pour apaiser certaines douleurs fantômes. Actuellement, le concept de «Matrice de la Douleur» fait référence aux aires et aux réseaux corticaux qui sont actifs en réponse à un stimulus nociceptif (Ploghaus et al., 1999 ; Avenanti et al., 2005 ; Brooks &

Tracey, 2005). L'étude des mécanismes impliqués dans la « Matrice de la Douleur » a été rendue possible grâce aux techniques de neurophysiologie et de neuroimagerie fonctionnelle. Les différentes études portant sur cette thématique ont démontré que l'expérience liée à différentes dimensions de la perception de la douleur n'est pas le résultat de l'activité d'un seul centre, mais d'un ensemble de structures cérébrales qui s'activent de façon conjointe pendant la perception de la douleur aiguë (Peyron et al., 2000 ; Treede et al., 1999 ; Apkarian et al., 2005 ; Tracey & Mantyh, 2007). La «Matrice de la Douleur » est strictement dépendante de la contribution de chaque dimension qui joue un rôle dans la perception de la douleur (Coghill et al, 1999 ; Valet et al., 2004). La figure 2 montre de façon schématique les régions clés de l'élaboration de la douleur physique et les deux voies : ascendante, qui depuis la corne dorsale de la moelle épinière, monte au cortex ; et descendante, qui depuis le cortex renvoie des signaux à la périphérie. En vert, sont représentées les régions impliquées dans la composante sensorielle et en bleu celles de la composante cognitivo-affective.

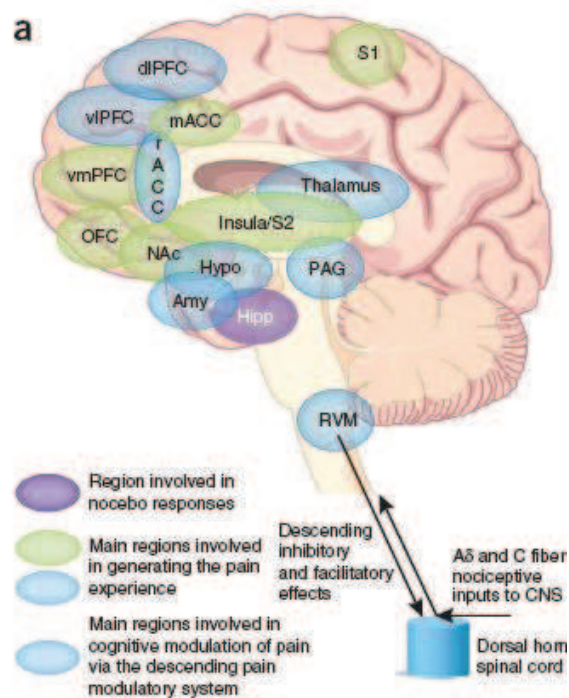


Figure 2. Illustration schématique des régions clés du cerveau impliquées dans la génération d'une expérience douloureuse (vert, bleu et violet) avec les régions du cerveau de la composante affectivo-cognitive (en bleu).

I.2.1. La composante sensorielle de la « Matrice de la Douleur »

La composante sensorielle (ou nœud sensori-moteur) de la « Matrice de la Douleur » concerne l'élaboration des informations sensorielles au niveau cérébral. Ces régions encodent les aspects élémentaires de la douleur tels que l'identification, l'intensité et la localisation spatiale de la stimulation douloureuse. Parmi les structures caractérisant cette composante, nous retrouvons le cortex somesthésique primaire (SI) et secondaire (SII), l'insula postérieure et le cortex cingulaire médian (MCC), qui s'activent de façon systématique lors d'un stimulus nociceptif (Peyron et al., 2000 ; Apkarian et al., 2005).

L'insula et SII: Présentent, dans la plupart des études, une activation bilatérale. Bien que ces deux régions ne soient pas spécifiques au codage de l'information douloureuse, qu'elles soient impliquées dans l'intégration générale somatosensorielle de stimulations non nocives (tactiles, thermiques, électriques), dans le contexte de stimulations thermiques, leur activation augmente de façon importante lorsque l'intensité de la stimulation douloureuse augmente (Peyron et al., 2000). Casey et al. (1994) ont observé que ces deux régions n'étaient pas particulièrement actives lors de la discrimination de deux stimuli non nocifs, mais qu'elles étaient actives pendant la différenciation de stimuli douloureux de type thermique (insula: froid et chaud; SII: chaud). L'implication de l'insula antérieure et SII semble donc être évidente dans la discrimination de stimuli thermiques. En effet, ceci concorde non seulement avec les études sur les primates (Zhang et al., 1999), suggérant que le cortex insulaire sert au codage de différentes intensités de stimulation thermique, mais aussi avec des études réalisées sur l'homme montrant une corrélation positive entre l'activité insulaire et l'augmentation de la stimulation par laser (Frot et al. 1999). SI semble jouer un rôle dans la discrimination de l'intensité des stimuli dépassant le seuil sensitif, tandis que l'opercule insulaire (SII plus insula postérieure) est considéré comme le support du codage d'intensité des stimuli douloureux (Bornhövd et al., 2002). En profitant de la haute résolution spatiale caractéristique des enregistrements intracrâniens, Frot et al. (2007) ont pu déterminer les nuances fonctionnelles existantes au sein du cortex operculo-insulaire. D'après cette dernière étude, seul le SII serait responsable du codage fin de l'intensité des stimuli thermiques, alors que l'insula postérieure serait capable de coder des stimulations dépassant le seuil de la douleur.

L'ACC: Après le cortex insulaire, il représente la zone la plus souvent activée pendant la douleur, principalement dans la région médiane (mACC). Les études anatomiques et neurophysiologiques chez l'animal et les études d'imagerie cérébrale chez l'homme, ont démontré que cette région du cortex cingulaire antérieure est très importante pour le codage des aspects sensoriels de base de la douleur, tels que l'intensité, la durée et la localisation de la douleur (Casey et al., 1996 ; Vogt et al., 1994). Hutchinson et al., en 1999 ont identifié des neurones de l'ACC répondant sélectivement à des stimuli douloureux de type thermique et mécanique. Ces chercheurs ont pu enregistrer des neurones de l'ACC chez des patients atteints de dépression chronique ou de trouble obsessionnel-compulsif devant subir une cingulotomie bilatérale. Une lésion de cette structure a produit un déficit de la perception de la douleur, mais un maintien de la sensation déplaisante liée à la stimulation douloureuse qui était difficile à définir et à localiser. Dans la figure 3, nous pouvons observer les enregistrements directs des neurones pendant les différentes stimulations thermiques (a) et (b), la réponse des neurones pendant l'observation des stimuli douloureux sur l'examineur (c) et la localisation exacte des neurones de l'ACC sur un plan sagittal (d).

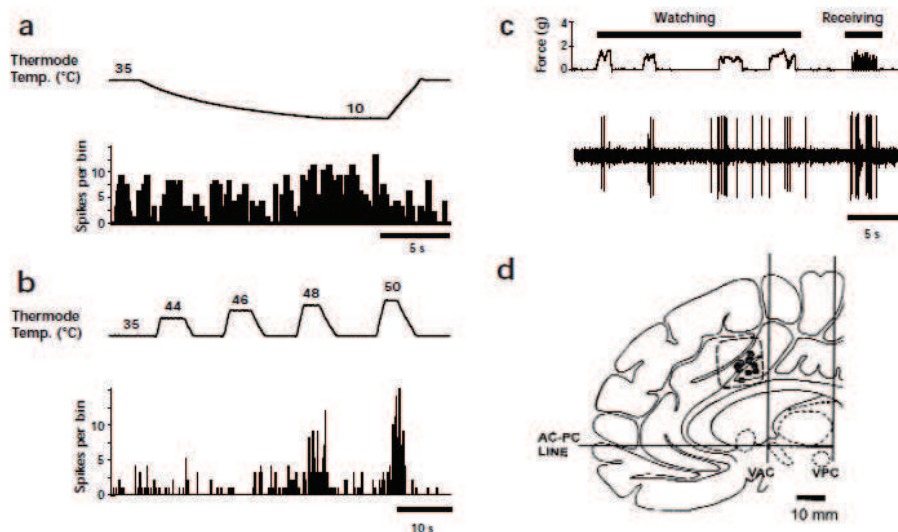


Figure 3. Réponses et localisations des neurones du mACC. (a) Réponses aux stimulations froides relâchées à la paume de la main controlatérale. (b) Les neurones du mACC répondants aux stimuli thermaux. (c) Neurones de l'ACC répondant à l'observation de stimuli douloureux délivrés à l'expérimentateur. (d) Diagramme montrant la localisation des neurones associés à la douleur (Hutchinson et al., 1999).

SI : Des études en IRMf et TEP montrent que les stimulations douloureuses n'activent pas toutes SI. Derbyshire et al. (1997) justifient ce manque de congruence comme étant dû au

fait que des stimulations modérées induisent l'activation de SI, tandis que des stimulations juste infralaminaires n'impliquent pas d'activation de SI. De plus, l'activation de SI semble être associée à l'augmentation de la surface tactile stimulée de façon nocive et aussi au niveau d'attention porté sur le stimulus qui produit la douleur (Mima et al., 1998).

Autres régions : Parmi les autres régions de la matrice de la douleur, des structures impliquées dans les fonctions motrices (l'aire motrice supplémentaire-SMA et le nucleus lenticulaire et caudé du cervelet) sont souvent citées. En effet, certaines études ont montré une activation lors de stimulations douloureuses (Baciu et al., 1999), d'autres une déactivation (Peyron et al., 1999), de SMA, mais son rôle n'est pas encore clair: activation (réaction de retrait) ou inhibition (frein du mouvement).

I.2.2. La composante cognitive-affective de la « Matrice de la Douleur »

La composante ou nœud cognitivo-affective de la « Matrice de la Douleur » concerne des régions qui élaborent l'aspect cognitif et affectif de la douleur, comme par exemple son caractère désagréable. Les structures cérébrales associées aux aspects cognitifs et émotifs influençant l'expérience douloureuse finale sont : les noyaux intralaminaires du thalamus, l'amygdale, l'insula antérieure, le cortex orbitofrontal, et le gyrus cingulaire antérieur (ACC) pour la partie émotionnelle; le gyrus cingulaire moyen (MCC) et postérieur (PCC) ainsi que le cortex préfrontal dorsolateral (DLPF) pour la partie cognitive.

L'insula surtout dans sa partie antérieure, pourrait également jouer un rôle dans le codage de l'information cognitivo-affective, au vu de sa vaste implication dans des tâches concernant les émotions (Philips et al., 1997; Morris et al., 1998; 1999) et des changements qu'il opère dans la composante émotionnelle de la douleur, comme on l'observe chez les patients atteints d'asymbolie pour la douleur (Berthier et al. 1988). Ces patients ayant une lésion focale de l'insula peuvent discriminer la douleur, mais n'ont aucune réaction émotionnelle vis-à-vis de celle-ci.

L'ACC n'est pas impliqué dans la localisation des stimuli, surtout dans ses secteurs plus rostraux comme on a pu l'observer grâce aux études classiques de cingulotomie. Les patients ayant une lésion du cortex cingulaire antérieur sont toujours capables de localiser un stimulus douloureux, mais n'ont aucune réaction émotionnelle vis-à-vis de celle-ci, présentant

ce qu'on appelle une « asymbolie pour la douleur » (Folz & White, 1962). Cette partie de l'ACC ne semble également pas impliquée dans le codage de l'intensité douloureuse (Casey et al., 1994). Il a été constaté que l'ACC (BA 32-25) joue un rôle important dans la composante affective de la douleur. Ainsi, il semblerait que sa partie la plus rostrale (sACC) soit liée à cette fonction (Vogt, 2005), tandis que sa portion la plus médiane soit associée (mACC) aux aspects cognitifs et moteurs. L'implication de la partie rostrale de l'ACC dans la modulation émotionnelle de la douleur est confortée par d'autres études (Bancaud & Talairach, 1992 ; Devinsky et al., 1995; Turken & Swick, 1999). La région médiane (BA 32-24) est strictement associée au codage de caractéristiques cognitives et attentives de la douleur (Derbyshire et al., 1998).

Pour différencier les zones corticales impliquées dans la composante affective de la « Matrice de la Douleur », Rainville et al. (2007) ont utilisé des suggestions hypnotiques dans le but de modifier sélectivement le caractère désagréable des stimuli nocifs, sans changer leur intensité perçue. Grâce à la tomographie par émission de positrons, les chercheurs ont relevé des changements significatifs dans l'activité du cortex cingulaire antérieur (ACC) qui corrélait positivement avec le caractère désagréable perçu, alors que l'activation de SI ne montrait aucune modification (Figure 4). Grâce à cette étude, il a été mis en évidence que malgré l'interaction constante entre les systèmes affectif et sensoriel de la douleur, les deux composantes peuvent être partiellement dissociées. Une analyse plus précise montre, à l'aide de la tomographie par émission de positrons (TEP), que la région en question est l'aMCC, selon la nomenclature de Vogt en 2005

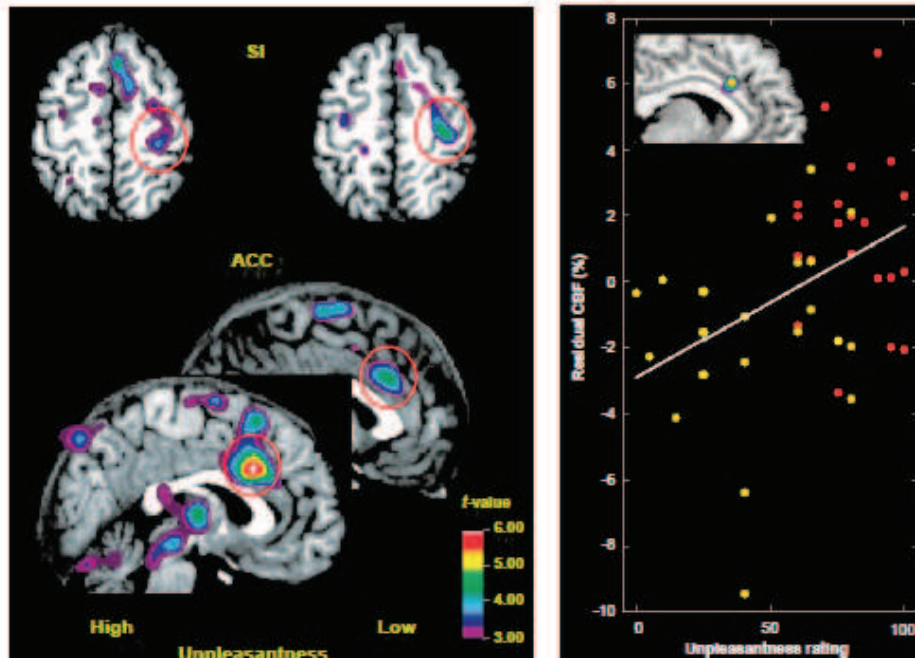


Figure 4. Changements de l'activité cérébrale associée à la suggestion hypnotique, étude PET et un sujet en IRM. L'activité du cortex cingulaire était positivement corrélé au niveau du caractère déplaisant perçu (Rainville et al., 1997).

De plus, l'activité de cette région a été mise en relation avec la nociception et la réaction d'orientation qui lui est associée (Frot et al., 2008). Ces données ont révélé l'importance de l'aMCC et de l'ACC dans le traitement des composantes affectives et cognitives de la douleur. Comme indiqué sur la figure 5, ces deux sections du cortex cingulaire reçoivent des projections de plusieurs sources telles que des régions sous-corticales (thalamus), des aires corticales « affectives » (insula antérieure) et des aires cognitives/associatives (gyrus cingulaire postérieur et DLPFC). Etant donné que l'aMCC et l'ACC projettent vers des régions exécutives (DLFPC) ou motrices (SMA) (Devinsky et al., 1995 ; Vogt, 2005), il est très probable que ces deux régions soient impliquées dans les aspects attentionnels et motivationnels orientant les réactions aux stimuli douloureux. Lorentz et al. (2002) ont montré que le caractère déplaisant associé à l'allodynie (une sensation douloureuse paradoxale, très désagréable, déclenchée par des stimulations habituellement inoffensives) serait lié à des activations des régions fronto-basales (comme la partie pré-génuaire de l'ACC et le cortex orbitofrontal), ainsi que par des régions limbiques (thalamus médial, putamen ventral, insula antérieure). Se basant sur ces résultats, il est possible de parler d'un système de convergence d'informations au niveau du cortex cingulaire, pouvant expliquer l'association entre les composantes affectivo-cognitive et somato-sensorielle. Cette

convergence pourrait expliquer pourquoi la persistance des informations sensorielles met en jeu des processus d'hypervigilance, ainsi que des ruminations négatives à propos de la signification et du pronostic des symptômes (McCracken et al., 2004). Ces données suggèrent que la partie antérieure du cortex cingulaire pourrait avoir un rôle central dans l'intégration d'informations sensorio-parietales et comportemento-frontales. L'apparition de conséquences à long terme d'une douleur implique des régions préfrontales, tandis que l'évaluation symbolique du risque d'une stimulation nociceptive est sous-tendue par l'insula (Price, 2000). En effet, les études sur des patients ayant des lésions frontales (Ballantine, 1988) et insulaires (Berthier et al., 1988 ; Danziger et al., 2006) montrent à quel point les deux régions ont un rôle différencié dans ces manifestations cognitives et émotionnelles de la douleur.

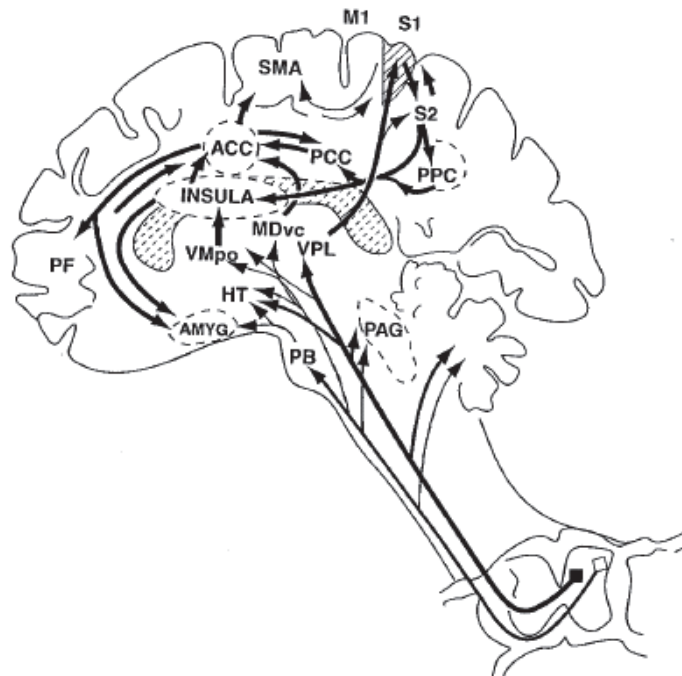


Figure 5. Les connexions anatomiques de l'ACC justifient son rôle comme structure d'intégration dans les aspects sensoriels et cognitivo-émotionnels associés à la douleur (Price et al., 2000).

Le PFC et le cortex pariétal postérieur : Ces deux régions sont bien connues pour leur rôle dans les fonctions exécutives (attention, mémoire de travail et processus dirigés vers un but). Leur implication dans le codage de l'information douloureuse semble être associée à toutes les dimensions cognitives de la douleur (localisation et codage de stimuli attendus) (Peyron et al., 1999). La prévalence est pour des activations unilatérales à droite (Peyron et

al., 1999). Il a été montré que l'attention et la réaction d'orientation provoquées par la stimulation douloureuse sont associées à l'activité conjointe d'un ensemble de régions telles que le thalamus, le cortex pariétal postérieur, le MCC et le DLPFC (Peyron et al., 1999, Bantick et al., 2002 ; Bornhövd et al., 2002). En particulier, le DLPFC semblerait être impliqué dans le recrutement de ressources attentionnelles face à la douleur et la mise en mémoire des expériences douloureuses (Bornhövd et al., 2002).

Le Thalamus : L'activation bilatérale du thalamus a souvent été associée à un état d'«arousal» général (Peyron et al., 1999) pouvant être associé non seulement à la composante discriminatrice et mais aussi à la cognitivo-attentionnelle.

Les limites entre nœud sensoriel et affectif ne sont toujours pas bien définies, par exemple certains aspects qualitatifs de la composante sensorielle de la douleur, comme l'adaptation lente (persistance), la sommation temporelle (augmentation en fonction du nombre de stimuli), la sommation spatiale (augmentation de la sensibilité en fonction de la surface stimulée), ainsi que quelques caractéristiques telles que la sensation de fourmillement, piqûre, pression justifient une partie importante du caractère désagréable de cette expérience (Price, 2004). La persistance de ces qualités sensorielles au cours du temps augmente le caractère déplaisant lié à cette perception et peut changer le caractère qualitatif de cette sensation (Eisendrath, 1995). Par exemple, l'anxiété associée à une douleur aiguë peut se transformer en dépression dans une phase chronique.

Chapitre II

La douleur Sociale

II.1. Définition de la « douleur sociale » : Aperçu général de l'exclusion sociale

En 1890, William James, fondateur de la psychologie américaine, a écrit « Si personne ne se tournait lorsque nous sommes entrés, ne répondait, lorsque nous avons parlé, ou ne prêtait attention à ce que nous avons fait, mais si chaque personne que nous rencontrions « nous coupait comme si nous étions morts » et agissait, comme si nous étions des choses non-existantes, une sorte de rage et de désespoir impuissant ne tarderait pas à jaillir en nous, qui par rapport à la plus cruelle des tortures corporelles serait un soulagement» (pp.293-294). Bien que William James ait écrit cette déclaration il y a 100 ans, l'ostracisme social (exclusion sociale), le fait d'être exclu ou ignorés par les autres, est toujours un phénomène omniprésent et puissant. L'exclusion sociale est répandue dans la plupart des sociétés, des cultures et des espèces (Williams, 2001). Par exemple, l'exclusion sociale peut avoir lieu dans de nombreux contextes différents, comme l'école (Asher & Parker, 1989, Crick, Casas, et Ku, 1999, Crick & Nelson, 2002), le lieu de travail (Williams & Sommer, 1997), et dans les relations interpersonnelles (Buss, Gnomes, Higgins et Lauterbach, 1987; Krokoff & Gottman, 1992). En effet, dans les relations interpersonnelles, un tel refus peut être une expérience négative que la plupart des individus cherchent activement à éviter. Par conséquent, il y a un fort désir de la nature humaine à vouloir être accepté et d'éviter d'être rejetés (Kurzban & Leary, 2001).

Au fil des siècles, poètes, écrivains et philosophes ont essayé de comprendre la nature du refus et de l'exclusion sociale, surtout quand celle-ci se manifestait à travers la technique du « traitement du silence ». Lorsque l'on attend une communication, le silence est une attitude strictement connectée à l'ostracisme. L'exclusion sociale est un phénomène très complexe, que nous expérimentons depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte (Sheldon 1996 ; Cairns, Cairns, Neckerman & Ferguson, 1989). En particulier, les adolescents ont souvent recours à la violence relationnelle comme l'exclusion sociale (Underwood, Scott, Galperin, Bjornstad, et Sexton, 2004). Ce type d'agression est principalement destiné à détruire les relations interpersonnelles et de statut.

Le terme « douleur sociale » indique l'expérience douloureuse dérivant de la perception psychologique d'une séparation sociale ou exclusion sociale (MacDonald & Leary, 2005). Cette distance psychologique peut englober des situations sociales différentes telles que : le refus, l'exclusion, la perte ou tous les indices sociaux pouvant faire en sorte que les individus se sentent déconnectés ou mis à l'écart par une relation. De plus, les adultes

peuvent ressentir de la douleur sociale ou de l'anxiété tout simplement en s'imaginant la possibilité d'être confronté à une distance sociale (Eisenberg, 2007). La capacité de se représenter une idée si complexe (telle que le groupe social ou la possibilité d'une distance sociale), n'est possible que par le biais d'étapes avancées du développement cognitif, correspondant à l'apparition des ressources cognitives permettant des représentations symboliques et propositionnelles (Brothers, 1990 ; Deacon, 1997 ; Lieberman, Gaunt, Gilbert & Trope, 2002). Nous sommes essentiellement des créatures sociales. Tout au long de notre vie, nous avons vécu, aimé, travaillé dans des groupes bien définis et avec des limites bien précises, dans lesquels nous connaissons chaque membre. Dans ces groupes nous pouvons vivre en toute tranquillité. C'est pourquoi, être refusé ou exclu par un groupe, et par conséquent de tous les bénéfices propres au sentiment d'appartenance, pourrait avoir des effets très néfastes (laissé seul sans nourriture, sans abris et vulnérable aux attaques externes peut conduire à une mort certaine). A partir de là, notre survie a toujours été dépendante de notre capacité à détecter des refus imminents et ainsi d'agir, au niveau cognitif, émotionnel et comportemental, pour regagner notre appartenance au groupe. Suite à l'évolution et aux changements introduits par la civilisation et les nouvelles technologies, les dynamiques d'interactions sociales ont beaucoup évolué, devenant plus complexes et impersonnelles. Cependant, l'impact de l'exclusion et du refus social continue à imprégner notre société. L'exclusion et le refus social restent des aspects fondamentaux pour notre existence sociale, comme si nous possédions notre propre senseur primitif et adaptif des plus subtiles formes de l'exclusion. Comprendre la façon dont les personnes se relient entre elles, et pour quelles raisons elles décident d'exclure ou d'ignorer les autres, et tout ce qui détermine des réponses à l'exclusion, n'a jamais eu une aussi grande importance qu'aujourd'hui. De récentes études ont mis en évidence la relation entre l'exclusion et les effets psychologiques aversifs tels que la dépression, l'aliénation et le suicide, ainsi que des comportements négatifs tels que les massacres dans les écoles par exemple (Leary, Kowalski, Smith & Philips, 2003).

Lorsque nous parlons du concept de la douleur sociale trois termes sont souvent employés par les chercheurs de façon interchangeable : ostracisme, exclusion sociale et rejet, mais chacun a sa propre spécification. L'**ostracisme** est défini par le fait d'être exclu ou ignoré, et souvent sans explication excessive. C'est un processus caractérisé par une séquence immuable de réponses, qui amène à l'exclusion. En laboratoire, les effets de l'ostracisme sont étudiés après quelques minutes, mais les entretiens peuvent examiner cet aspect sur plusieurs jours, mois voire années. L'**exclusion sociale** est définie par le fait d'être écarté, seul ou isolé, parfois avec une déclaration explicite d'aversion ou pas (Twenge et al., 2001) voire encore

avec une hypothétique séparation dans le futur. Le **rejet** (Leary et al., 2005) correspond à une déclaration d'un individu ou un d'un groupe de ne pas vouloir interagir avec la personne rejetée.

II.1.1. Le besoin d'appartenance et le «*monitoring system*»

Le sentiment d'appartenance est un besoin fondamental assurant la sécurité, le succès reproductif et la santé mentale des individus (Baumeister & Leary, 1995; Smith et al 1999). Les origines du mot ostracisme, à travers lequel nous désignons le fait d'être ignoré ou exclu par d'autres individus ou groupes auxquels nous désirons appartenir, remonte à la Grèce Antique. Les grecs utilisaient le mot ostrakismos («*ostraka* » étant la pierre avec laquelle ils exprimaient leur vote) quand ils décidaient de bannir de la communauté un membre politique pour une période de dix ans. Ce comportement social de punition a été observé chez toutes les différentes espèces qui organisent leur vie de façon grégaire (par exemple: primates, lions, loups, buffles, abeilles), dans les tribus du monde entier, les pays modernes industrialisés, les institutions (gouvernement, religion, éducation), dans les groupes informels et les relations intimes (Gruter & Masters, 1986, Williams 1997 ; 2001). L'ostracisme semble être un aspect crucial pour la vie des individus. Le «*système de monitoring*» représente un aspect fondamental car il permet la régulation des niveaux optimaux du besoin d'appartenance et consent aux individus d'être attentifs aux informations sociales. Quand l'appartenance est menacée, l'individu est d'avantage disposé à être attentif aux stimuli sociaux, afin d'attendre du succès dans des relations sociales successives (Lakin et al., 2008). Cette approche est en lien avec la théorie de la sociométrie de Leary et al. (1998), affirmant que l'amour-propre est un indice de l'évaluation relationnelle, lorsqu'il est bas nous essayons de regagner la confiance des autres.

II.2. La valeur évolutive de la douleur sociale

Ayant été observé dans la plupart des espèces sociales, à travers le temps et les cultures, il est concevable de penser que l'ostracisme a une fonction évolutive. Comme Gruther et Masters (1986) l'ont observé, les groupes isolant les membres déviants deviennent plus cohésifs en offrant à leurs membres un environnement sûr, tandis que les membres ostracisés meurent. L'ostracisme était vu comme ayant une fonction adaptative et fonctionnelle

(Barner-Barry, 1986). Les individus capables de détecter ou d'anticiper l'ostracisme ont également de meilleures conditions de vie, de reproduction et de protection. Le système de détection de l'ostracisme a évolué avec l'utilisation de l'ostracisme même. Les humains ont évolué avec la capacité de détecter les différentes formes d'ostracisme et de trouver des stratégies de compensation. Un bon modèle de système d'alarme est la douleur. Une réaction douloureuse immédiate suite à l'ostracisme pourrait directement capturer l'attention de l'individu et mettre en œuvre des stratégies pour éviter cette situation.

Une autre raison qui rend l'ostracisme si nuisible, est la théorie de la douleur sociale dérivant de la perte du contact social avec les autres et la menace des besoins fondamentaux pour la survie. Les individus possèdent une motivation innée pour éviter l'exclusion. Baumeister et Leary (1995) ont suggéré que le besoin fondamental d'appartenance, la menace de ce dernier peut mener à plusieurs problèmes, tels que les inadaptations comportementales ou psychologiques, et la pathologie. Le besoin d'appartenance est une motivation fondamentale et les individus adoptent des comportements qui visent à satisfaire ce besoin d'appartenance. La plupart des comportements humains tendent à nouer les relations avec les autres et augmenter le niveau d'appartenance. Baumeister et Leary (2005) soulignent que la nécessité d'appartenir à un groupe n'est pas seulement un besoin d'affiliation ou d'attachement, mais aussi un besoin universel ayant une base évolutive. Autrement dit, la nécessité de former des liens sociaux et de les maintenir offre des avantages au niveau de la reproduction et de la survie (Buss, 1991, Hogan, Jones, & Cheek, 1985). Selon la théorie de Baumeister et Leary (1995), les personnes qui sont socialement exclues ont leurs besoins fondamentaux d'appartenance menacés, et font souvent preuve d'expériences telles que l'anxiété et la dépression.

De même, Williams (1997 ; 2001) dans son modèle de l'ostracisme propose quatre besoins fondamentaux (l'appartenance, l'estime de soi, le contrôle et l'existence significative), qui peuvent être menacés dans leur totalité ou partiellement pendant l'exclusion. A ce propos, Williams et Sommer (1997) ont constaté que les participants qui étaient mis à l'écart pendant un jeu de balle à pile ou face ont tenté de rétablir leur niveau d'appartenance en contribuant davantage à un travail de groupe par rapport aux participants qui n'ont pas été mis à l'écart. De même, Williams, Shore, et Graha (1998), ont observé que les personnes qui avaient reçu un « traitement du silence » ont signalé une augmentation du sentiment d'invisibilité et de celui lié au fait de ne pas être digne d'attention. En outre, l'ostracisme social menace le sentiment de contrôle. Notre modèle de régulation d'appartenance (« monitoring system »)

assume l'existence d'un système dévoué à la maintenance d'un niveau stable et acceptable d'inclusion (Gardner et al., 2005).

II.3. Les paradigmes expérimentaux de l'étude de la douleur sociale

Les toutes premières études ont eu comme objectif la compréhension des effets de l'exclusion sociale et de l'isolement physique chez les individus. Déjà en 1959, Schachter avait isolé 5 personnes dans une chambre sans fenêtre, poussant leur isolement jusqu'à la limite de leur tolérance. Il trouva une variation considérable de la durée d'isolement tolérée entre ces 5 individus, mais il ne put terminer son expérience. Les études successives se sont focalisées sur l'exclusion psychologique plutôt que physique. Par conséquent, plusieurs paradigmes expérimentaux se sont intéressés au développement des protocoles de recherche pour étudier l'ostracisme et les phénomènes qui lui sont associés. Ces différents paradigmes ont donné des réponses discordantes (pro-sociales ou encore antisociales) concernant les réactions induites par l'exclusion sociale.

Un premier paradigme est celui du « *Ball tossing game* » mis en place par Williams (1997). Celui-ci est un paradigme minimal permettant d'étudier l'ostracisme, lors duquel les participants étaient exclus ou inclus, dans le contexte d'un jeu de balle n'ayant apparemment aucune relation avec l'expérience elle-même. Ainsi, les participants (deux complices et un participant effectif) attendent dans une salle avant de commencer une expérience. Un complice trouve une balle et commence à la lancer aux autres participants. Tous les participants reçoivent la balle, après quelques passages les sujets dans la condition d'ostracisme, sont exclus définitivement du jeu pour environ quatre minutes. Tandis que les participants se trouvant dans la condition d'inclusion reçoivent au total un tiers des balles.

Une évolution successive du paradigme précédant est le « *Cyberball* », développé par (Williams et al., 2000 ; et Williams & Jarvis, 2006), avec comme objectif avoué celui d'être plus efficace (les complices ne sont pas nécessaires) et moins traumatique. Les chercheurs informaient les participants que l'étude concernait les effets de la visualisation mentale et que le jeu du « *Cyberball* » était un moyen d'étudier cette visualisation. Les participants savaient qu'ils allaient jouer avec deux ou trois joueurs en réseaux, et que le nombre de balles reçues n'étaient pas un paramètre important de l'expérience. Le but annoncé était de visualiser le jeu, imaginer le « *setting* », la température et autres caractéristiques environnementales. Les

participants exclus recevaient la balle seulement au cours des premières passes, au début du jeu. Normalement, le jeu durait pendant 30-50 lancers.

Un paradigme moins interactif, représenté par la « *Vie en solitude* », a été conçu par Twenge et al. (2001) et Baumeister et al. (2002). Les participants devaient répondre à un test de personnalité, dans lequel ils recevaient un diagnostic de leur vie future : 1) condition de haute appartenance avec les autres (ils auront des relations sociales très satisfaisantes au long de leur vie), 2) condition de basse appartenance (ils n'auront pas des relations satisfaisantes au cours de leur vie) 3) condition de vie avec accidents.

En 1997 Nezlek et al., ont développé le paradigme « *Faire connaissance* », qui consiste en un petit groupe de sujets impliqués dans une conversation. Les expérimentateurs donnaient une thématique de discussion à développer (film préféré...). Suite à cette conversation, les participants étaient séparés et devaient évaluer les autres participants et indiquer avec qui ils auraient aimé travailler.

D'autres paradigmes plus confidentiels tels que le jeu du « *public good dilemma* » ont permis d'étudier l'ostracisme. Il s'agit de paradigmes mettant en jeu des « *chat rooms* », des conversations face à face, via messagerie téléphoniques permettant ainsi de revivre ou d'imaginer des expériences de refus et d'exclusion sociale.

II.4. Réactions à l'exclusion sociale

La douleur physique est ressentie au niveau cortical, dans le but de produire des modifications comportementales, par exemple le déplacement rapide d'une main lorsque nous touchons un objet très chaud afin d'éviter une brûlure. Ainsi, percevoir une douleur sociale produit toute une série d'actions et de conséquences, pour mettre fin à cette expérience négative.

Bien que peu de théories aient souligné l'importance de la compréhension de l'ostracisme dans le temps (Brewer 2005, Williams 1997, 2001), la littérature actuelle soutient l'utilité d'une telle base temporelle. En réponse à plusieurs facteurs situationnels, il existe des réponses automatiques et réflexes, qui sont suivies par des réactions réfléchies, à plus long terme. L'aspect temporel peut donner des informations importantes concernant l'impact des effets cumulatifs de l'exposition continue à l'ostracisme. Williams (1997, 2001 ; Williams & Zadro, 2005) ont proposé la séquence suivante : (a) réponse douloureuse réflexe à n'importe quelle forme d'ostracisme (réactions immédiates) ; (b) menace aux besoins d'appartenance, d'amour-propre, de contrôle et d'existence significative, et augmentation de la tristesse et de

la colère (réactions à court terme); (c) stage pensif (réflectif) en réponse à une évaluation cognitive de la situation, de la ressource de l'ostracisme et des raisons de l'ostracisme (réaction à long terme). La figure n. 6 montre le modèle actuel de la douleur sociale (Williams, 1997, 2001), en prenant en compte tous les facteurs qui peuvent influencer la situation d'exclusion sociale (la dimension taxonomique et les antécédents), les modérateurs (les différences interindividuelles, comme l'estime de soi ou le besoin d'appartenir), les besoins fondamentaux qui sont menacés suite à l'exclusion (l'estime de soi, le contrôle, le besoin d'appartenir et le fait de pouvoir donner un sens important à sa propre vie) mais également les réactions à l'exclusion sociale (immédiates, à court terme et à long terme). Si les besoins relationnels ne sont pas atteints, les individus ostracisés chercheront à fortifier les besoins les plus menacés, en pensant et en se comportant de façon sociale. Cependant, des périodes prolongées d'ostracisme peuvent aboutir à des attitudes antisociales et agressives.

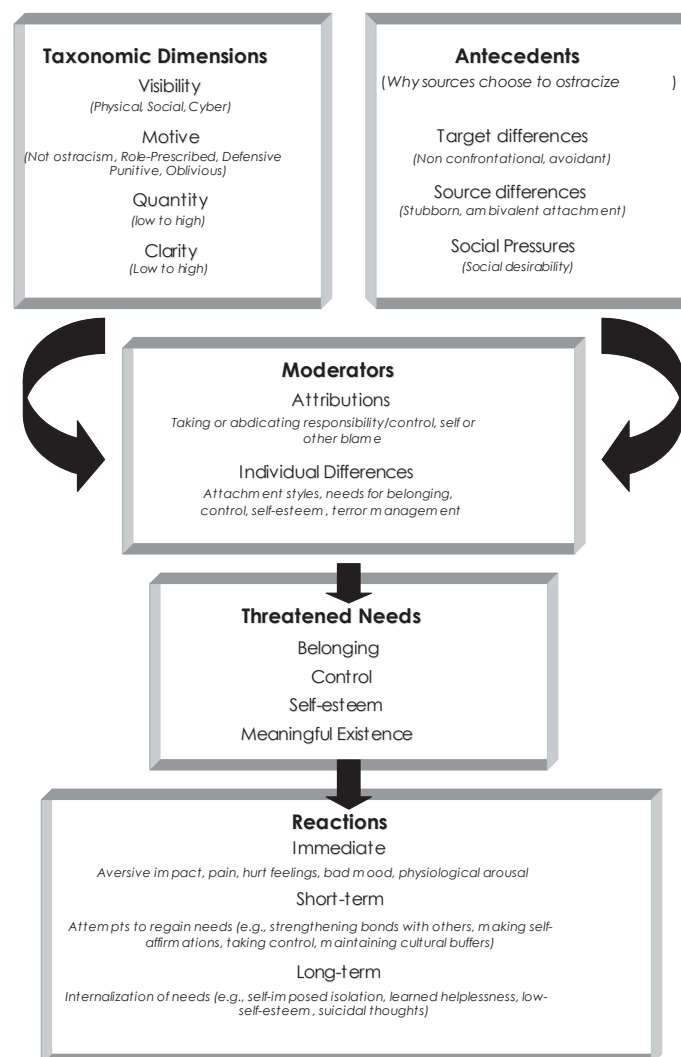


Figure 6. Modèle d'ostracisme développé par Williams D. K. (1997/2001)

Selon le modèle de Williams (1997/2001), les réactions immédiates sont de courte durée et sans interprétation cognitive. Toutefois, les réactions immédiates peuvent conduire à des réactions à court terme. Les réactions à court terme peuvent obliger l'individu à réparer les besoins (par exemple : l'appartenance, l'estime de soi, le contrôle et la valeur de la propre existence) qui étaient menacés, lors de l'exclusion. Par exemple, les individus tentent de reprendre le contrôle de la situation. Les effets à long terme comprennent la dépression, l'impuissance acquise, et le désespoir (Williams, 2001).

II.4.1 Les réactions immédiates

Plusieurs études ont essayé de comprendre les réactions immédiates à l'ostracisme, par exemple à travers des questionnaires relatifs à l'humeur ou au sentiment d'exclusion après avoir joué au « *Cyberball* ». Cet aspect est extrêmement important, car de récentes études ont mis en lumière que l'état réflexif est rapidement suivi par des mécanismes d'évaluation et de « *coping* » qui dirigent l'individu vers des actions précises. Les réactions immédiates à l'exclusion sociale comprennent l'humeur négative, le préjudice moral, l'excitation physiologique, et l'anxiété (Williams, 2001; Leary, 1990). Les résultats de plusieurs études (Williams, 2001; Leary, Koch, & Hechenbleiker, 2001; Zadro, Williams, et Richardson, 2004) ont révélé que les individus souvent ostracisés éprouvent un malaise psychologique, comme un sentiment de colère, d'être de mauvaise humeur et de l'anxiété. En outre, Snapp et Leary (2001) ont montré que les participants qui ont été rejetés par un compère déclarent un niveau de tristesse supérieur par rapport aux participants inclus. Dans plusieurs expériences, Williams (2001) indique que la majorité des participants exclus manifeste un comportement de désengagement ou de sauver la face. Quand un participant réalise que les autres « participants » arrêtent de lui lancer la balle, ce dernier essaie d'éviter le contact visuel avec les autres en communiquant un manque d'intérêt envers l'exclusion. Cependant, chez tous les participants les premières réactions affectives négatives sont les mêmes : colère, anxiété et préjudice moral.

II.4.2 Les réactions à court terme

Suite à la première expérience d'émotions négatives, les personnes exclues tentent habituellement de regagner le contact social et de réparer les besoins qui étaient menacés, par la création ou le renforcement des liens sociaux avec d'autres (Williams, 1997). Par exemple, les individus ayant une baisse de l'estime de soi, à cause de l'exclusion sociale, peuvent s'engager dans l'affirmation de soi pour se sentir mieux, par exemple en affirmant qu'ils étaient socialement exclus en raison de leur appartenance ethnique. Quand un individu peut justifier l'exclusion sociale plutôt sur la base d'une appartenance à un groupe particulier, il est davantage capable de faire face à la condition d'exclusion (Williams, 2001). Une autre réaction à court terme à l'exclusion sociale est une interaction continue et redondante avec la source de l'ostracisme. Par exemple, Geller, Goodstein, Silver, et Sternberg (1974) révèlent que les participants exclus n'aiment pas l'évitement des sujets qui excluent. De même, Williams (2001) a constaté que les participants mis à l'écart préfèrent travailler avec un groupe de personnes qui ne les avaient pas encore exclus.

Sur le court terme, Blackhart et al. (2007) ont remarqué que le fait d'être exclu par ses propres pairs produit des modifications du taux de cortisol dans la salive. Les sujets qui étaient exclus montraient des taux de cortisol plus importants que ceux qui étaient acceptés. La détection de l'exclusion sociale, active un système dit du « *monitoring social* », qui adapte les individus à être plus attentifs et réceptifs aux stimuli sociaux. Des études intéressantes démontrant bien cet aspect sont celles de Lakin (Lakin & Chartrand 2003 ; Lakin et al., 2008), qui ont montré que suite à une exclusion sociale, les individus ont tendance à imiter (intonation voix, mouvements des bras, recherche du contact visuel) les personnes avec lesquelles ils doivent interagir, et sont aussi davantage capables de reconnaître un vrai sourire par rapport à un faux (Bernstein et al., 2008 ; 2009). La ré-inclusion représente un objectif fondamental et vital et ces résultats montrent à quel point l'exclusion détermine des réponses qui favorisent la re-connexion avec les autres.

Les individus peuvent se comporter de façon contradictoire suite à l'exclusion: ils peuvent être altruistes, sociaux, coopératifs, mais également capables d'une chute de l'humeur et des capacités cognitives. Souvent, lorsque l'on parle des réactions à l'ostracisme, on pense à des catégories telles que le combat, la fuite, l'approche amicale et le blocage (Taylor et al., 2000 ; MacDonald & Kingsbury, 2006) qui seront détaillés dans le paragraphe suivant.

D'autres études ont mis en évidence le fait que l'exclusion sociale affecte même les fonctions exécutives des participants ayant subi l'exclusion au jeu du « *Cyberball* » (Cambell et al.,

2006). En particulier, chez les sujets exclus, les performances à la solution des problèmes mathématiques étaient inférieures à celles des sujets inclus et certaines régions cérébrales telles que le cortex préfrontal, cortex pariétal et occipital montraient une activation plus faible par rapports aux sujets inclus au même jeu.

II.4.3 Les réactions à long terme

Les réactions à long terme suite à l'exclusion sociale comprennent l'auto-isolement, l'impuissance acquise, la faible estime de soi, et le découragement. Les individus qui subissent l'ostracisme à long terme ne tentent pas de regagner leurs besoins, mais plutôt d'abandonner cet objectif et d'internaliser la perte de leurs besoins. Par exemple, la perte d'appartenance peut mener l'individu à croire qu'il n'appartient à personne et que son existence est sans valeur. Une grave perte d'estime de soi peut conduire à des états chroniques de faible estime de soi, et une perte chronique du contrôle peut conduire à l'impuissance apprise. Une perte du sens de l'existence significative conduit les individus à se questionner sur la valeur de leur existence (Williams, 2001). Dans les états plus graves, l'ostracisme à long terme peut conduire au suicide et à la dépression (Williams & Zadro, 2001). Enfin, l'agression peut être une réaction à long terme suite à un rejet chronique ou à l'exclusion sociale (Leary, Kowalski, Smith, & Phillips, 2003). Par exemple, les enfants qui sont chroniquement rejetés par leurs pairs sont plus agressifs.

Comme conséquence de l'exclusion sociale, les individus peuvent mettre en œuvre sur le long terme des mécanismes différents, et ce, afin d'affronter la condition d'exclusion sociale. Une première stratégie, strictement liée à la sensibilité au refus, est celle du « *combat* ». Il a été effectivement démontré que plus les individus ont des valeurs élevées à cette sensibilité, plus ils sont disposés à des réactions violentes et à la manifestation du conflit suite à l'exclusion ou à un refus, et ce même dans le cadre des relations amoureuses (Downey et al., 2000). La jalousie est une stratégie souvent utilisée par un partenaire qui est refusé en faveur d'un autre. Ainsi, lorsque l'intérêt du partenaire se reverse sur le rival, notre ego est menacé, l'estime de soi diminuée, ainsi la jalousie et l'agression augmentent (DeSteno et al, 2006). Une autre stratégie associée à la sensibilité au refus, est la « *fuite* », l'évitement de l'interaction sociale, quand le refus est possible (Downey & Feldman, 1996). En évitant les situations sociales, les opportunités pour l'acceptation sont inférieures, comme le sont les opportunités de pratiquer des comportements socialement corrects. Par conséquent, les individus avec un score élevé de sensibilité au refus se comportent fréquemment de façon violente. Une autre stratégie est représentée par l'« *approche amicale* », c'est-à-dire la

tendance à avoir un comportement coopératif suite à l'exclusion sociale. Dans cette stratégie le sexe semble avoir un rôle fondamental. En effet, les femmes ont tendance à être plus coopératives suite à des épisodes d'ostracisme dans le « *Cyberball game* » (Williams & Sommer, 1997). De plus, Gardner et collègues (2005) ont déterminé que les individus souffrant de solitude étaient moins capables de détecter les expressions non verbales, par rapport aux individus avec un niveau élevé d'appartenance qui étaient plus sensibles aux stimuli non verbaux (Pickett et al. 2004). Le « *blocage* » est une autre stratégie qui parvient, lorsque, suite à l'ostracisme, une fois le premier choc et la douleur ressentis, commence un état durant lequel l'individu prend conscience de ce qui est arrivé, et selon sa personnalité, il commence à trouver des moyens pour modérer et faire face à l'expérience subie. Les individus avec des traits d'anxiété élevés ont la même capacité à ressentir la douleur sociale et les mécanismes impliqués sont les mêmes que chez les sujets contrôles, mais le temps de rétablissement est plus long, par exemple : 45 minutes après l'expérience du « *Cyberball* » les valeurs du stress perçue par le jeu n'étaient pas baissées. (Zadro et al., 2006).

Plusieurs raisons peuvent expliquer pourquoi l'ostracisme peut conduire à des réactions violentes (Leary et al., 2006). En premier lieu, l'ostracisme menace quatre besoins fondamentaux (l'appartenance, l'estime de soi, le contrôle personnel dans l'environnement social et la signification de sa propre vie). Cependant, l'appartenance et l'estime de soi peuvent motiver les individus à plaire aux autres ; d'un autre côté, le contrôle personnel et le sens de la vie peuvent déterminer des réponses agressives et provocatrices. Lorsque ces tendances sont en compétition entre elles, elles peuvent générer des réponses ambivalentes (Warburton & Williams, 2005). Les réponses pro ou anti sociales pouvant dépendre du besoin fondamental qui est le plus menacé. Lorsque les individus sont ignorés ou exclus de façon unilatérale, ils perdent le contrôle sur l'interaction sociale, en augmentant le niveau de stress et de rage. Ainsi, les individus ostracisés reportent des sentiments d'invisibilité et d'existence non reconnue. La perte de contrôle semble donc être le facteur qui entraîne davantage de réponses agressives, car quand nous manquons de contrôle et d'attention, nous essayons de les gagner à travers des actes violents, pour obtenir des résultats plus rapides (DeWall et al., 2009 ; Tedeschi, 2001). Certaines manipulations telles que « *le paradigme de la vie seul* » (il sera expliqué à l'individu que suite à un test de personnalité, les résultats montrent qu'il vivra une grande partie de sa vie seul), déterminent un sens de non contrôle complet qui peut se manifester à travers des actes encore plus antisociaux, par rapport à des paradigmes d'exclusion plus faibles tels que le « *Cyberball* ».

II.4.4 Les conséquences de la douleur sociale chronique

Lorsque les ressources sont épuisées, les sujets doivent supporter des situations d'exclusion par les personnes importantes dans leur vie sur le long terme. Sur ce sujet, la recherche en est encore à ses balbutiements, cependant quelques évidences présentes dans la littérature suggèrent que le fait d'être exclu pour longtemps favorise un déclin cognitif (Gow et al., 2005), le risque de pathologies telles que la dépression (Allen & Badcock, 2003), la maladie d'Alzheimer, ainsi que certaines pathologies cardiovasculaires (Cacioppo et al. 2009). Les individus exclus à long terme deviennent, eux, hypersensibles aux signaux d'interactions sociales.

La solitude chronique est extrêmement dangereuse. Sur le plan du bien être physique, le sentiment de solitude et d'isolement social sont associés à une augmentation du risque d'infarctus (Case et al., 1992), des régulations déficitaires de la pression artérielle (Uchino et al., 1996), une efficacité réduite du sommeil (Cacioppo et al., 2002), un déclin cognitif important (Glow et al., 2007). Sur le plan du bien être mental, les conséquences sont également assez graves, le manque de liens sociaux peut entraîner des états d'anxiété (Baumeister & Tice, 1990), des sentiments négatifs (Williams et al., 2000), une baisse de l'estime de soi et de la dépression (Leary, 1990).

Cacioppo et Hawkey en 2009 suggèrent que dans notre société contemporaine, la solitude (ou exclusion sociale prolongée) peut parfois affecter la cognition humaine de manière inadaptée (Figure 7).

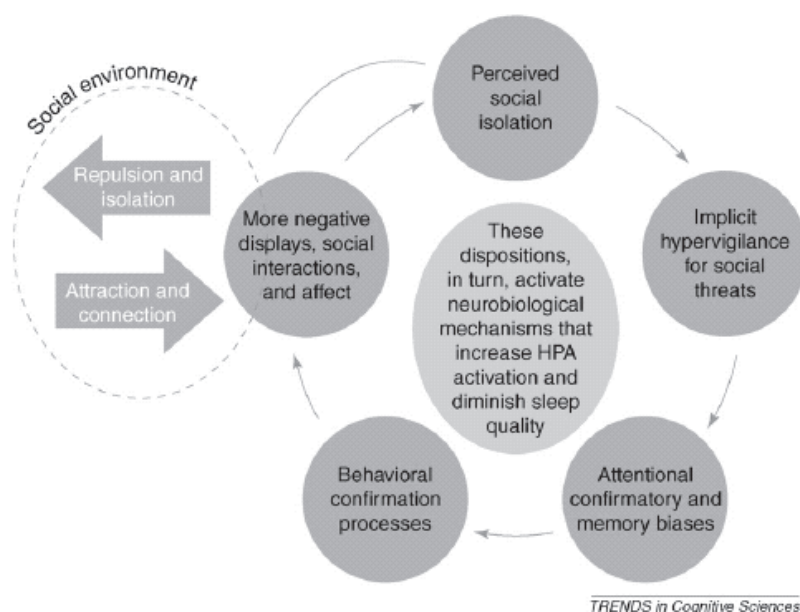


Figure 7. Les effets de la solitude dans la cognition humaine (Cacioppo & Hawkley, 2009).

Plus précisément, le sentiment d'isolement social peut déclencher une hypervigilance implicite à tous les types de menaces sociales, qui produisent à leur tour des biais attentionnels et mnésiques. En conséquence, les individus solitaires sont plus susceptibles d'interpréter le monde social comme une menace, ils ont des attentes sociales plus négatives et ils se souviennent plus facilement des événements sociaux plus négatifs, par rapport aux individus non solitaires. Ces cognitions augmentent les comportements de confirmation par lesquels les individus produisent des interactions sociales plus négatives et suscitent des preuves confirmant qu'ils ont peu de contrôle personnel ou de valeur sociale. Ces dispositions, modifient à leur tour la nature et probabilité d'un engagement social et activent des mécanismes neurobiologiques tels que l'augmentation de l'axe surrénal hypothalamo-hypophysaire (HPA) et une conséquente altération de la qualité du sommeil. L'activation répétée ou chronique de la surveillance des menaces dans un contexte social, peut contribuer à une charge cognitive accrue, à un fonctionnement exécutif diminué et des systèmes physiologiques altérés.

Il semble donc évident que les relations sociales jouent un rôle protecteur sur la santé physique et psychologique. Ce fait était déjà mis en lumière en 1988, lorsque House et al., avaient souligné un risque important de mortalité pour les personnes avec une basse quantité et parfois aussi une basse qualité d'interactions sociales. Bovard (1985) a proposé une théorie psychophysiologique afin d'expliquer comment les relations et les contacts sociaux peuvent promouvoir la santé et exercer un rôle protecteur contre certaines maladies. Une vaste série d'études sur l'homme et les animaux suggère que les relations sociales sont méditées par l'amygdale et activent la zone hypothalamique antérieure (libération de l'hormone de croissance) et inhibent la zone hypothalamique postérieure (libération de cortisol).

II.5. La mise en évidence de la douleur sociale

La première façon de mettre en évidence la douleur sociale a été mise en lumière par des études surtout en psychologie sociale, qui ont évalué les niveaux de stress ressentis suite à l'ostracisme, à travers une série de questionnaires d'auto-évaluation. Ces mesures pouvaient inclure des évaluations de l'humeur (habituellement tristesse ou rage), des sentiments blessés, le niveau d'appartenance, d'estime de soi, de contrôle et de signifiante de sa propre existence

et des mesures plus directes de douleur ou de stress. Des études en psychologie sociale ont montré que lors d'expériences d'exclusion sociale ou de refus (Leary et al., 1995; Sommer et al., 2001; Williams et al., 2000; Zadro et al. 2004), les scores mesurés par ces échelles étaient supérieurs avant l'expérience par rapport à ceux mesurés après. De même, les scores quantifiant le sens d'appartenance, l'estime de soi, le contrôle et la signification de sa propre vie subissaient une baisse suite à des épisodes d'ostracisme (Smith & Williams, 2004 ; Williams et al., 2000; Zadro et al., 2004, 2006). Combinées, ces mesures montrent que l'ostracisme augmente le niveau de stress perçu. Lorsque les participants devaient se rappeler des événements douloureux, les niveaux de douleur étaient plus élevés pour la douleur sociale que pour la douleur physique (Williams & Fitness, 2004) voire la douleur sociale était plus difficile à oublier que la physique (Cheng et al.). Un aspect inattendu vient du fait que les scores évaluant la baisse de l'humeur, suite à une expérience d'ostracisme n'étaient pas différents, que l'exclusion soit faite par un humain ou par un ordinateur (Zadro et al., 2004), par une personne de son propre groupe ou d'un groupe rival (Gonsalkorale & Williams, 2006). Il est intéressant de noter que lorsque l'inclusion a un coût, c'est-à-dire que par exemple chaque fois que les participants reçoivent la balle, ceux-ci perdent 50 centimes, les participants se sentent tout de même stressés par la situation d'exclusion, en comparaison aux paradigmes où ils ne perdent pas d'argent (Van Beest & Williams, 2006). Plusieurs chercheurs ont également démontré que le type de mesure utilisé n'affecte pas le sentiment d'exclusion perçu, et suggèrent ainsi qu'une conséquence de l'exclusion sociale est un état de déconstruction cognitive et de paralysie affective, qui peut s'étendre jusqu'à un manque de sensibilité physique et sociale (Baumeister et al. 2002 ; DeWall & Baumeister, 2006 ; Twenge, 2005). Cependant, d'autres études ont montré le contraire, l'ostracisme peut rendre les individus plus sensibles aux informations sociales (Gardner et al., 2000 ; Pickett et al., 2004) et aux actions et gestes des personnes qui nous excluent (Lakin et al., 2008) Ces résultats, pris dans leur ensemble, suggèrent que les réactions immédiates ou réflexes à l'ostracisme sont douloureuses et stressantes, et peuvent résister à la modération causée par des différences individuelles ou par des facteurs situationnels.

Chapitre III

L'« Overlap » entre douleur sociale et physique

III.1. « *Overlap* » entre douleur physique et sociale

La première raison confirmant l'existence d'un « *overlap* » entre douleur physique et sociale, dérive de la simple évidence que ces deux types de douleurs partagent dans notre vocabulaire le même champ sémantique. Lorsque les individus décrivent ce qu'il ressent au moment d'une exclusion sociale, ils utilisent des mots généralement employés pour décrire des sensations physiques douloureuses.

L'existence d'un « *overlap* » entre douleur physique et sociale a probablement donné un avantage important à nos ancêtres. Ainsi, plusieurs espèces de mammifères ayant subi une extension de l'enfance, dans laquelle les petits ne sont pas capables de se défendre ou de se nourrir, et donc le fait de maintenir des liens sociaux à partir du début de leur vie, devient un aspect critique et indispensable à leur survie. En considérant l'importance pour la survie des individus de la capacité à discriminer la douleur physique de celle dite sociale, le système d'attachement chez les humains peut être activé à partir des « routes » du cerveau déjà tracées pour la perception de la douleur physique (Panksepp, 1998 ; 2003). La figure 8 montre bien comment les deux routes de la douleur physique et sociale sont tracées sur les mêmes structures neurologiques chez l'animal et chez l'homme. Etant donné que la séparation sociale menace gravement la survie humaine, ressentir de la douleur pour ce type de situation peut avoir eu un rôle adaptatif, une sorte de système d'alarme. Des similitudes importantes sont présentes parmi les régions du cerveau activées chez le cobaye commun (cochon d'Inde) pendant la séparation et chez les humains pendant la tristesse. (Panksepp J., 2003). Chez les humains les aires plus représentatives sont le cortex cingulaire (AC), la partie dorsomédiale du thalamus (DMT), la substance grise périaqueducule du tronc cérébral (PAG) et l'insula. Cette correspondance entre animaux et humains suggère que les sentiments humains peuvent naître depuis un système émotionnel instinctif des anciennes régions du cerveau des mammifères, comme le bulbe olfactif et le cervelet (CB).

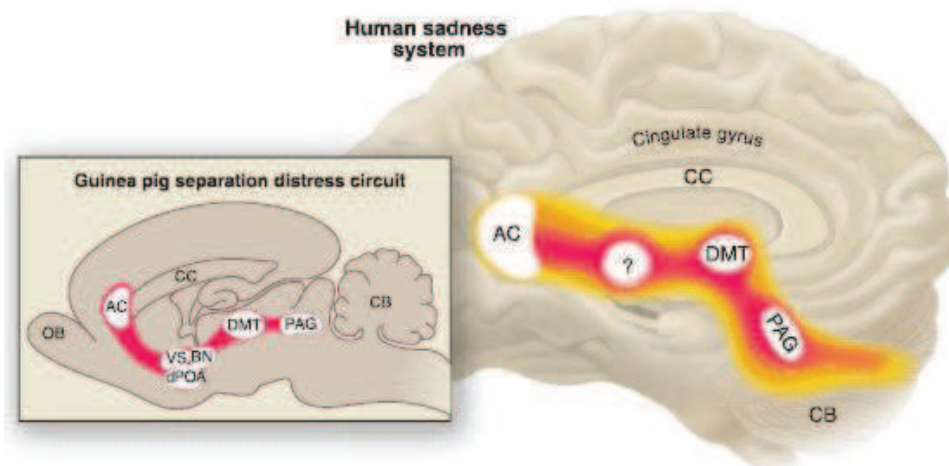


Figure 8. Schéma du système de la souffrance suite à la séparation chez les humains et les mammifères. AC : cortex cingulaire antérieur, VS : septum ventral, dPOA : aires pré optiques dorsales, BN : lit du noyau de la strie terminale, DMT : thalamus dorsomédial, PAG : substance grise périaqueducule du tronc cérébral, OB : bulbe olfactif, CC : corps calleux, CB : cervelet.

La douleur physique est liée à la façon par laquelle la nature aide les organismes à échapper et éviter des situations qui pourraient les détruire. Ainsi, sans la douleur, il est difficile d'imaginer comment la nature pourrait motiver les organismes à s'échapper de stimuli pouvant les endommager. Feshbach (1969) a déclaré que l'exclusion sociale ou le rejet sont des événements douloureux. Nous pouvons nous interroger sur la raison pour laquelle l'exclusion devrait être ainsi nocive. Une explication possible dérive du fait que douleur physique et sociale sont tout aussi néfastes car partageant le même système de traitement, en particulier les neurones liés à la composante affective de la douleur physique. Panskepp (1998) a développé une théorie selon laquelle les mammifères peuvent élaborer la douleur physique et sociale. Chez la totalité des mammifères, la proximité sociale est primordiale pour la survie. En d'autres termes, la douleur ressentie au moment de la séparation ou le rejet des autres, est une adaptation pour la survie, elle permet à l'individu de considérer très sérieusement cette situation, et de tenter d'y remédier. Eisenberger & Lieberman (2005) et McDonald & Leary (2006) ont proposé récemment une nouvelle théorie, basée sur un « *overlap* » biologique entre douleur sociale et physique. La douleur sociale est une forme de douleur dérivant de la détresse suite à la distance sociale des autres. Ce type de détresse dérive du rejet. Les chercheurs postulent que les mêmes mécanismes neuronaux qui

sont responsables de l'expérience émotionnelle de la douleur physique sont également responsables de l'expérience émotionnelle de la douleur sociale (Eisenberger, Lieberman, & Williams, 2003). Plus précisément, le cortex cingulaire antérieur ou ACC est suspecté d'être un système d'alarme qui est activé dans des situations à la fois physiquement et socialement douloureuses.

III.1.1. Les études comportementales sur l'influence entre le deux types de douleur

Plusieurs études ont essayé de comprendre les aspects cruciaux de la douleur sociale, chez les individus. Notamment le fait de perdre les contacts sociaux chez les hommes comme chez les animaux produit des réactions de stress et d'anxiété (Baumeister & Tice, 1990 ; Beck, Laude & Bohnert, 1974) et des états dépressifs (Coie et al., 1995).

Zhong et Leonardelli en 2008, ont démontré que l'expérience d'exclusion sociale ou son souvenir dans le passé, faisait évaluer plus froidement les stimuli thermiques auxquels les sujets étaient exposés.

Cheng et al. (2008) ont observé que les participants peuvent revivre la douleur sociale plus facilement et plus intensément que la douleur physique. Leurs études démontrent que les personnes déclarent que la douleur sociale est plus dure à revivre par rapport à la douleur physique et que les personnes ont des résultats plus bas à des tâches cognitives, après avoir subi une douleur sociale plutôt que physique.

DeWall & Baumeister ont observé que les individus qui reçoivent un diagnostic d'une vie en solitude (paradigme « *Vie en solitude* »), ont une sensibilité réduite à la douleur physique, comme cela est indiqué par les seuils de tolérance à la douleur physique plus élevés, ainsi que la moindre empathie avec la souffrance d'une autre personne soit de rupture romantique soit de souffrance physique.

Eisenberger et al. (2006) ont testé l'hypothèse selon laquelle la sensibilité de base à la douleur physique peut prédire la sensibilité au refus social et que les expériences qui augmentent la détresse sociale accentuent ainsi la sensibilité à la douleur physique. Avant la phase expérimentale, les chercheurs avaient mesuré les seuils de douleur cutanée de type thermique (chaleur). Durant la tâche, les participants ont joué au « *Cyberball* » avec deux autres personnes, jeu durant lequel ils ont été inclus (condition d'inclusion sociale) ou ils ont été laissés hors du jeu (conditions de rejet social). A la fin du jeu, trois stimuli thermiques nocifs ont été délivrés et les participants ont évalué le désagrément de chacun. Les résultats

indiquent que plus la sensibilité à la douleur physique était importante, plus la détresse sociale en réponse aux conditions de rejet social au jeu de balle était importante. De plus, pour ceux qui ont subi la condition de rejet social, une plus grande détresse sociale liée au « *Cyberball* » était associée à une perception plus importante du caractère désagréable des stimuli thermiques après le jeu. Ces résultats fournissent un soutien supplémentaire pour entériner l'hypothèse selon laquelle la détresse à la douleur physique et la détresse sociale partagent un même substrat neurocognitif.

III.1.2. Les études sur l'empathie pour la douleur physique

Les études sur l'empathie pour la douleur constituent un premier pas vers la compréhension d'un lien entre douleur sociale et physique. L'empathie, définie comme la capacité des individus à réagir face à l'expérience d'un autre, est une composante fondamentale de la cognition humaine (Decety & Jackson, 2004). L'empathie pour la douleur se réfère en particulier à l'observation de l'expérience douloureuse.

Une première étude en 2004 (Singer et al.) a montré que dans notre cerveau les zones activées par la «Matrice de la Douleur» suite à une douleur physique, étaient également actives pendant la douleur d'autrui. Plus précisément, les participants étaient scannés en IRMf pendant que leurs partenaires étaient à l'extérieur bien visible. Les chercheurs ont confronté l'activité cérébrale pendant que les participants de l'étude recevaient des stimulations électriques douloureuses par rapport à lorsqu'ils recevaient de stimulations tactiles non douloureuses (« *self condition* ») et également lorsqu'ils voyaient leurs partenaires recevoir des stimulations douloureuses ou non (« *other condition* »). L'intérêt de cette étude était de montrer pour la première fois que même le fait de regarder les autres subir une douleur physique activait une partie de la «Matrice de la Douleur» en particulier sa composante affective : l'insula antérieure, le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur comme l'illustre la figure n. 9.

Successivement, d'autres études ont commencé à détailler davantage et développer la compréhension des aires cérébrales activées pendant la vision de la douleur physique chez autrui : douleur physique (Morrison et al., 2004 ; Avenanti et al., 2005 ; 2006 ; Jackson et al., 2005, 2006 ; Moriguchi et al., 2007 ; Ogino et al., 2007), douleur indirecte à travers la vision de visages ressentant de la douleur (Saarela et al., 2007) et douleur provenant de stimuli auditifs (Lamm et al., 2007 ; Lang et al. 2010).

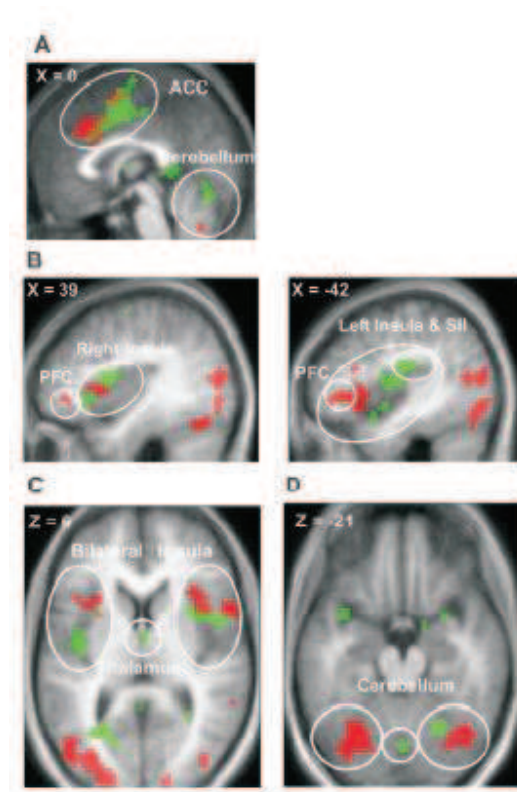


Figure 9. Activation cérébrale des aires associées à l'expérience de la douleur physique perçue sur soi même (« *self* ») et l'observation de la douleur physique chez autrui (« *other* »). Les zones en vert sont les régions activées lors de la condition « *self* » et en rouge pendant la condition « *other* » (Singer et al., 2004)

Chez des patients souffrant d'insensibilité congénitale à la douleur (incapables de ressentir la douleur, à cause d'un trouble génétique qui détermine une absence des terminaisons nerveuses sensibles à la douleur), certaines zones cérébrales, impliquées dans l'élaboration affectivo-cognitive de la douleur physique étaient actives lorsque ces sujets observent de la souffrance physique à travers des photos. Les résultats de Danziger et al (2009) ont montré que l'activation du cortex préfrontal ventromédian et du cortex cingulaire postérieur corrélait positivement avec les scores d'empathie, comme le démontre la figure 10. Cette étude apporte une autre confirmation du fait que douleur physique et sociale sont codées dans des structures précises du cerveau.

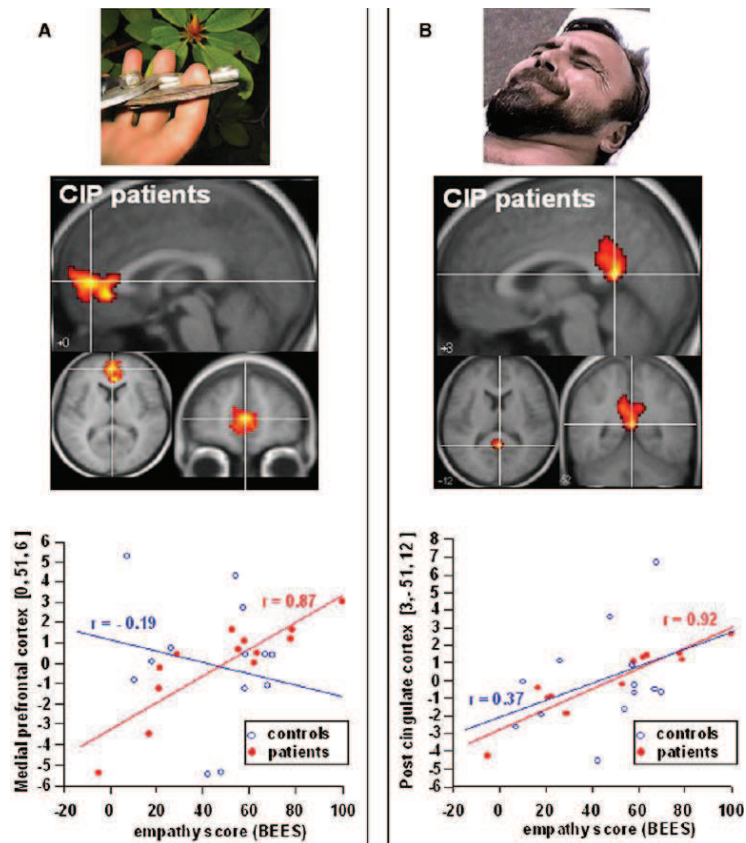


Figure 10. Corrélation entre les traits d'empathie et la réponse hémodynamique de la douleur d'autrui chez des patients CIP et des sujets contrôles. Les patients atteints d'insensibilité congénitale à la douleur (CIP) montraient une activation du cortex préfrontal ventromédian (A) et du cortex cingulaire postérieur (B) positivement corrélée au score d'empathie. (Danziger et al., 2009).

III.1.3. Les études physiologiques et activations cérébrales

Peu d'études ont examiné les réponses physiologiques suite à une expérience de refus ou d'ostracisme. Dans une première étude, des participants étaient reliés à un électrocardiogramme pendant le jeu du « *Cyberball* » (Zadro, 2004). La réponse physiologique à la menace est un comportement dysfonctionnel accompagné d'une augmentation de la circulation sanguine.

Le fait que la douleur sociale puisse affecter des aspects physiques et physiologiques de notre organisme a été mis en valeur par Gunther Moor et al. (2010) qui ont démontré une décélération du rythme cardiaque lors d'un refus social inattendu. Les participants de cette étude ont visionné toute une série de visages non familiers et ont prédit s'ils seraient aimés

par l'autre personne (photo de visage). Après chaque jugement, les participants ont reçu des commentaires indiquant que la personne qu'ils avaient vue les avait acceptés ou rejetés. Les commentaires négatifs (en réponse au rejet social imprévu) ont été associés à un ralentissement du rythme cardiaque transitoire et à un retour à la valeur de base qui a été considérablement retardée. Ces résultats révèlent que le traitement du rejet social inattendu est associé à une réponse non négligeable du système nerveux parasympathique. Ces résultats sont interprétés comme une manifestation cardiovagale d'un mécanisme neuronal impliqué dans le contrôle central de la fonction autonome pendant le processus cognitif et de régulation affective.

Chez l'adulte, une série d'études en neuroimagerie ont essayé d'établir les bases neurales sous-jacentes à l'expérience de la douleur sociale. Le paradigme le plus souvent employé, grâce à son adaptabilité dans un contexte expérimental, est le "*Cyberball*" (Eisenberger et al., 2003, 2007). Ces études ont relevé un réseau neural de régions associées au stress suite à la situation d'exclusion, telle que le dACC (cortex cingulaire antérieur dorsal), impliqué dans le caractère désagréable de la douleur physique (Folz & White, 1962; Rainville et al., 1997; Sawamoto et al., 2000); l'insula, associée à la douleur viscérale et à l'expérience affective négative (Lane et al., 1997; Philips et al., 1997; Aziz et al., 2000; Phan et al., 2004); le vlPFC et le vPFC, impliqués dans la régulation du stress associé soit à la douleur physique soit aux expériences négatives en général (Hariri et al., 2000; Petrovic & Ingvar, 2002, Lieberman et al., 2004; 2007).

Dans son étude de 2003, Eisenberger et al ont testé 13 participants, à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, lors d'un jeu du « *Cyberball* ». Dans la première phase (exclusion implicite), utilisée lors des analyses, les participants attendent de jouer avec les autres. Dès que la connexion est établie, la phase 2 du jeu commence : l'inclusion, phase pendant laquelle la balle est envoyée parmi les trois participants, le sujet reçoit un tiers des balles au cours du jeu. Dans la phase 3 du jeu, les autres participants excluent de façon apparemment volontaire le sujet (exclusion explicite). A la fin, les participants complètent un questionnaire mesurant le stress perçu suite à l'exclusion lors de la phase 3 du jeu. Les résultats de cette étude ont montré que l'ostracisme était associé à une activation du cortex cingulaire antérieur (dACC), région également active pendant la douleur physique et la perte des connections sociales (Lieberman 2007). De plus, l'activation du dACC était positivement corrélée avec les questionnaires de stress et de la perception de l'exclusion, comme le démontre la figure 11. Le cortex préfrontal ventrolatéral droit (rvlPFC) montrait une activation significative lors de la phase d'exclusion. Le rôle de cette dernière

région est la régulation des réponses douloureuses, en lien avec la corrélation négative de cette région avec le stress perçu (moins de stress induit moins d'activation du rvlPFC).

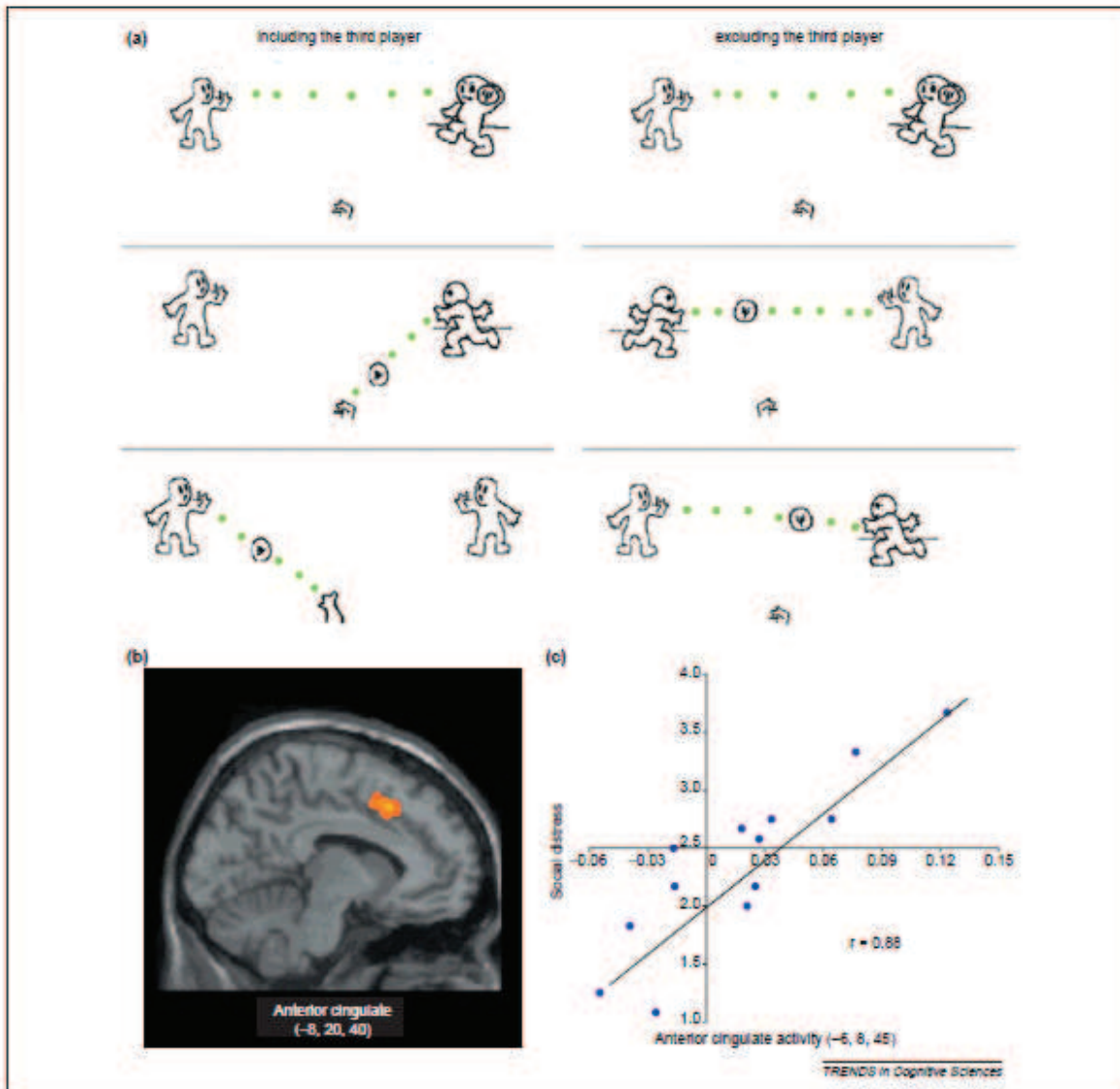


Figure 11. Méthodologie et résultats de l'étude d'exclusion sociale en IMRf (Eisenberger et al. 2003). (A) Exemple d'écrans projetés lors de l'acquisition IRMf. (B) Les participants étaient inclus pendant un block du jeu de balle, et exclus pendant un autre. Activation du dACC pendant l'exclusion par rapport à la période d'inclusion. (C) Le niveau de stress perçu par la situation d'exclusion sociale était positivement corrélé à la quantité d'activation du dACC.

Le fait que le dACC semble être bien impliqué dans les situations de refus social a été confirmé par les études sur l'animal. Par exemple les primates non humains, ayant subi une lésion de l'ACC (partie dorsale ou ventrale) manifestent une réduction des vocalisations suite à la séparation du « caregiver » ou du groupe social dont ils font partie (Hadland et al. , 2003 ;

MacLean & Newman, 1988), alors que la stimulation électrique de ces régions produit des vocalisations de détresse (Robinson, 1967 ; Smith, 1945).

Des recherches plus récentes (Eisenberger et al. 2006) ont démontré que l'activité du dACC, de l'amygdale et du PAG (« *periacqueductal gray* ») pendant l'exclusion sociale corrèle positivement avec la perception quotidienne de la déconnection sociale à travers l'analyse des journaux intimes (aussi MacDonald & Leary, 2005).

Le groupe d'Eisenberg et collaborateurs a démontré aussi en 2007, que les individus qui se sentent plus rejetés dans la vie quotidienne montraient une activation plus importante des régions impliquées dans la douleur physique. Dans cette étude les sujets ont répondu à des questionnaires pendant dix jours concernant leur niveau de stress perçu dans leurs relations. Successivement, ils ont expérimenté une condition d'exclusion en laboratoire en jouant au « *Cyberball* ». Les résultats ont montré que les individus qui reportaient un niveau majeur de refus dans leur vie, avaient une activation du dACC plus importante lors de l'exclusion à travers le « *Cyberball* ». Dans la même ligne de recherche, le fait que certains facteurs de personnalité peuvent influencer la douleur sociale, a été mis en évidence par Onoda et al. (2010), et ce en observant qu'une faible estime de soi-même peut augmenter la perception de la douleur sociale et de l'activation du dACC.

Dickerson & Kameny (2004) ont mené une méta-analyse concernant les études mettant en relation les niveaux de cortisol et la perception de perte sociale. La menace de perte sociale est considérée comme un « *feedback* » négatif concernant le soi-même et que les autres peuvent évaluer de façon négative. Le cortisol est une hormone produite par la glande surrénale qui prépare l'organisme face à des situations de danger. Gunnar et al. (2003) ont mis en évidence une corrélation entre les niveaux de cortisol produit dans l'organisme et les enfants qui subissent un refus par leurs pairs.

Dans l'ensemble, toutes ces évidences ont montré que les individus se sentant plus exclus dans la vie quotidienne ont des scores plus élevés aux questionnaires qui explorent la sensibilité au refus, et ont une activation plus importante du dACC (Eisenberger, 2007; Burklund et al., 2007). Des études successives ont démontré que le sACC a également une importance significative dans l'expérience de la douleur sociale. Cette région était plus active lorsque les individus apprenaient qu'ils étaient inclus ou exclus (Somerville et al., 2006 ; Bolling et al., 2010) et chez les adolescents exclus par leurs pairs (Masten et al., 2009). L'activité du sACC dans cette dernière étude, corrélait positivement avec la quantité de stress perçu. Ces dernières études mettent aussi en évidence que le sACC est une région liée

strictement à la perception de la douleur, par rapport au dACC qui serait plus lié à la violation de l'expectative.

Les réponses neuronales à l'exclusion sociale peuvent varier en fonction de certaines caractéristiques individuelles. Dans cette optique, DeWall et al., 2001 ont vérifié l'hypothèse selon laquelle le style d'attachement peut influencer les réponses neurales à l'exclusion sociale. La théorie de l'attachement suggère que les individus essaient de satisfaire leur besoin d'appartenir par différents moyens. Alors que les personnes ayant un style d'attachement dit « anxieux » sont hypervigilantes aux signaux sociaux comme l'exclusion ou le rejet, celles ayant un style d'attachement dit « évitant » ont des difficultés avec la proximité sociale et utilisent des stratégies d'évitement pour gérer les relations sociales. Compte tenu de ces diversités, par lesquelles les personnes satisfont leurs besoins d'appartenance, les réponses au rejet social peuvent varier en fonction de ces différences individuelles. Pour tester cette hypothèse, les auteurs ont utilisé l'IRMf pour déterminer si le style d'attachement (anxieux/évitant) peut corrélérer avec l'activité neuronale au cours d'une expérience de simulation d'exclusion sociale. Les résultats de cette étude ont démontré que les personnes avec un style d'attachement « anxieux » avaient une activation plus importante des régions telles que le cortex cingulaire antérieur dorsal (dACC) et l'insula antérieure. En revanche, les personnes avec un style d'attachement « évitant » avaient une activité moindre dans ces mêmes régions. Les résultats peuvent être interprétés comme des stratégies, ainsi les individus avec différents styles d'attachement pourraient les utiliser pour favoriser le maintien des liens sociaux.

III.1.4. Les études neurochimiques

Au point de vue neurochimique, douleurs sociale et physique partagent également le même réseau, en particulier les signaux générés par l'activation des récepteurs μ -opioïde (MOR). Les opiacés, tels que la morphine, sont bien connus pour avoir des effets sur le soulagement de la douleur (Price et al., 1985), régulée elle-même par le récepteur MOR. Les souris MOR « *knockout* » ne répondent pas aux effets analgésiques de la morphine (Sora et al., 1997). Des doses non sédatives de morphine, réduisent les vocalisations de détresse suite à la séparation des petits de leur mère, chez plusieurs espèces, tels que les singes (Kalin et al.,

1988), les chiens (Panksepp et al., 1978), les cochons d'Inde (Herman & Panskepp, 1978), les rats (Carden et al., 1991) et les poulets (Warnick et al., 2005).

De même chez les humains, l'activité liée aux récepteurs μ -opioïde, semble réguler la douleur suite à une perte sociale. Une étude TEP (Zabieta et al., 2003) a montré que les femmes présentaient une diminution de la neurotransmission du μ -opioïde dans le cortex cingulaire antérieur lors du souvenir de la mort du partenaire ou de la fin d'une relation amoureuse.

Dans la même ligne de recherche, DeWall et al. (2011) ont observé que le paracétamol, un inhibiteur de la douleur physique qui agit à travers les mécanismes neuraux centraux, peut également réduire les réponses comportementales et neuronales au rejet social. Dans deux expériences, les participants ont pris de l'acétaminophène ou un placebo quotidiennement pendant 3 semaines. L'expérience 1 a démontré que les doses d'acétaminophène (par rapport au placebo) réduisent significativement la douleur sociale dans la vie quotidienne, résultats obtenus grâce aux questionnaires d'autoévaluation remplis par les candidats. Puis à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique, l'équipe a déterminé l'activité cérébrale des participants (expérience 2), et ont constaté que l'acétaminophène (toujours comparé au placebo) réduit les réponses neuronales au rejet social dans les régions cérébrales précédemment associées à la douleur induite par la détresse sociale et la composante affective de la douleur physique (dorsale cortex cingulaire antérieur, insula antérieure). Ainsi, l'acétaminophène réduit les réactions comportementales et neuronales associées à la douleur du rejet social, démontrant un « *overlap* » important entre la douleur physique et sociale.

L'« *overlap* » entre douleur physique et sociale est également démontré à travers l'étude d'Eisenberger et al. (2009) dans laquelle l'injection intraveineuse d'une faible dose d'endotoxine, induisait une humeur plus dépressive chez les participants après avoir joué au « *Cyberball* », par rapport au placebo ; de plus, les auteurs ont remarqué une différence liée au sexe du sujet, ainsi l'augmentation de l'activité neuronale dans les circuits de la douleur sociale (ACC et insula antérieure) et la diminution du niveau d'humeur, étaient présentes seulement chez les femmes. Ce résultat a été interprété comme une conséquence probable du fait que les femmes soient plus sensibles aux syndromes dépressifs et aux conditions auto-immunes.

III.1.4. Les études génétiques

L'« *overlap* » entre douleur physique et sociale est conforté par des études génétiques montrant la présence d'un gène, codant pour le récepteur μ -opioïde (OPRM1) associé à la sensibilité au refus social (Way et al., 2009). Les participants à cette étude ont rempli un questionnaire sur leur sensibilité à être rejeté dans la vie quotidienne et ont joué au « *Cyberball* ». Ces chercheurs ont mis en évidence que le polymorphisme A118G du gène OPRM1 est associé à la sensibilité au refus, donc les individus portant l'allèle G du gène, montraient une activation plus importante dans le cortex cingulaire antérieur dorsal et l'insula, lors de l'exclusion sociale à travers le « *Cyberball* ».

Une autre étude d'Eisenberg et al. (2007) a montré qu'un autre gène joue un rôle fondamental dans la sensibilité au refus et notamment dans l'expression de réactions d'agression suite à l'exclusion. Les individus avec l'allèle L du gène MAOA, sans distinction entre femmes et hommes, montraient un trait d'agressivité plus marqué par rapport à ceux ayant l'allèle H, suggérant que le gène MAOA est un indice du risque d'agressivité, plus il y a d'activation du dACC et plus le score de sensibilité du questionnaire est élevé.

III.1.5. Nouvelle perspective

L'ensemble des preuves que nous avons montrées soutient l'activation de la composante affectivo-cognitive de la douleur physique lorsque les individus ressentent de la douleur sociale. Cependant, une étude récente de Kross et al. (2011) montre que dans certaines conditions, le rejet social peut entraîner aussi une activation de la composante sensorielle de la douleur physique. Dans cette étude, les chercheurs ont sélectionné des personnes ayant récemment subi une rupture amoureuse non désirée. Le simple fait de montrer des photos des leurs ex-partenaires activait également les régions faisant partie de la composante sensorielle telles que le cortex somatosensoriel secondaire (SII) et l'insula postérieure (Figure 12).

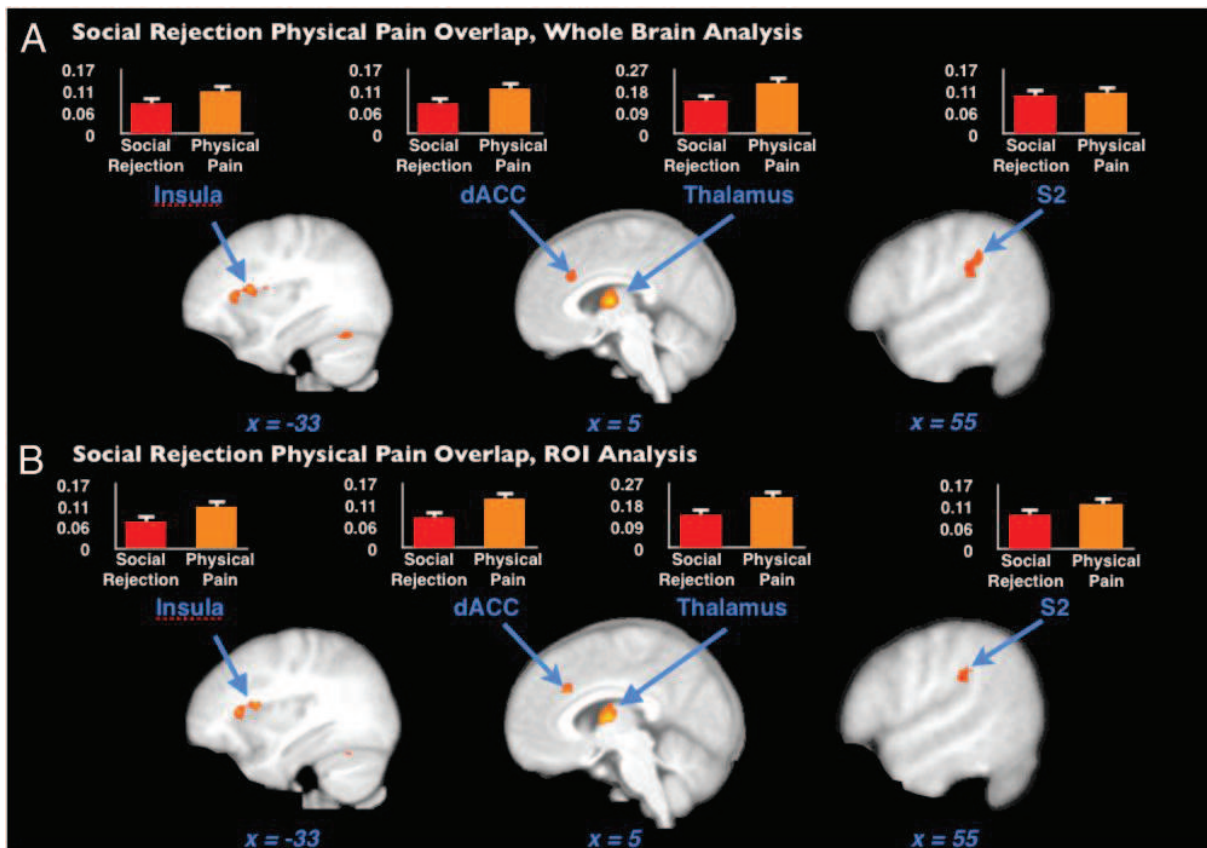


Figure 12. « Overlap » neural entre douleur physique et refus social (Kross et al., 2011)

Ils ont démontré le chevauchement entre rejet social et douleur physique dans ces domaines en comparant les deux conditions (rejet social et douleur physique de type thermique) chez les mêmes individus à l'aide de l'IRM fonctionnelle. Une analyse complète du cerveau avait révélé une activation des régions impliquées dans la composante affective (insula antérieure, DACC) et sensorielle (thalamus, S2) en réponse au rejet social (photo ex-partenaire > photos ami) et douleur physique (brulant > chaud). Le même résultat était confirmé en faisant une analyse avec les régions d'intérêt.

Ces résultats donnent un nouveau sens à l'idée que le rejet « fait mal ». Ils démontrent que le rejet social et la douleur physique sont similaires, non seulement en ce qu'il concerne leur caractère désagréable, mais ils peuvent partager également une représentation somatosensorielle

III.2. Modulation de la douleur à travers l'activation du système de récompense

L'exclusion sociale peut être considérée non simplement comme une menace, mais aussi comme la perte d'une récompense importante. Par exemple, le sentiment d'intimité et de proximité physique sont des récompenses primaires dans une relation amoureuse.

Plusieurs études sur les animaux ont déjà mis en lumière la relation entre le système de récompense et la douleur. En particulier, les régions impliquées dans le codage du système de récompense, semblent avoir un rôle critique dans les mécanismes analgésiques (Franklin, 1989). Par exemple, le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale sont impliqués dans l'analgésie, le simple fait d'anticiper l'absorption de la nourriture ou la consommation de sucre réduit la douleur (Fields, 2004, Wood, 2006).

Une étude récente a démontré que le simple fait de voir les images de son compagnon peut réduire significativement la perception d'une douleur thermique induite (Younger et al., 2010). En considérant le fait que voir l'image de son propre partenaire active le système de récompense chez les individus, ces chercheurs ont voulu aller plus loin, c'est-à-dire voir si le système de récompense peut en quelque sorte réduire la perception d'une douleur physique. Les participants devaient observer des images (de leur partenaire, d'une personne de la famille avec association de mots comme tâche distractive). Leurs résultats ont montré que le fait de voir les photos de leur partenaire et d'effectuer une tâche distractive a des effets analgésiques. La condition au cours de laquelle le sujet regardait une image du partenaire était associée à une augmentation de l'activité du système de récompense (nucleus accumbens, cortex orbitofrontal latéral, amygdale et cortex préfrontal dorsolatéral). Ce résultat avait pu montrer que l'activation du système de récompense par le biais d'une voie non pharmacologique, peut réduire la douleur physique. La réduction de la douleur physique pendant la poursuite d'une récompense peut avoir un rôle critique dans l'accomplissement d'objectifs importants, malgré des stimuli nocifs ou punitifs (Younger et al., 2010).

Le strict lien entre récompense monétaire, douleur physique et sociale a été l'objet d'une récente étude de Zhou et al. (2009). Ces chercheurs ont constaté que le simple fait de manipuler, ou compter de l'argent, comparé à des papiers, réduit significativement le stress perçu suite à l'exclusion sociale, et également la douleur physique ressentie lorsque les sujets devaient immerger leur main dans de l'eau chaude. Dans le même temps, le souvenir d'avoir

dépensé de l'argent, intensifie soit la douleur physique soit celle sociale. D'après cette preuve ultérieure, nous pouvons constater que l'argent, donc une récompense monétaire, peut agir comme compensation sur la «Matrice de la Douleur».

De même des récompenses sociales, comme le souvenir d'une relation d'attachement sécurisante peut diminuer l'activation de la «Matrice de la Douleur» sociale (en particulier dans la mPFC et l'ACC ventrale) pendant le jeu du « *Cyberball* » (Karremans et al., 2011). Donc cette étude met bien en évidence comment les relations d'attachement peuvent aider à faire face au stress social, subi lors de l'exclusion même.

Dans la même ligne de recherche, Onada et al. (2009) ont constaté à travers une étude en IRM fonctionnelle que lors du jeu du « *Cyberball* », les sujets qui étaient exclus et recevaient un support émotif tel que des messages d'encouragement, présentaient une diminution de l'activation de l'ACC ventrale et une augmentation de l'activité du cortex préfrontal.

Cet aspect est une confirmation ultérieure que quelque soit la source et le type de récompense, elle agit et module le système de la « Matrice de la Doleur ».

Takahasi et al. (2009) ont démontré à travers une étude en IRMf que le sentiment d'envie concernant le succès d'une autre personne active dans le cerveau les structures impliquées dans le circuit de la douleur (dACC), alors que le « *schadenfreude* » (joie provoquée par le malheur d'autrui), active le circuit neural de la récompense (le striatum ventral). La figure 13 résume les régions impliquées dans le système de la récompense (aire ventrale tegmentale, striatum ventral, amygdale et cortex préfrontal ventromédian) et la douleur (dACC, insula, cortex somatosensoriel, thalamus, substance grise périaqueducule).

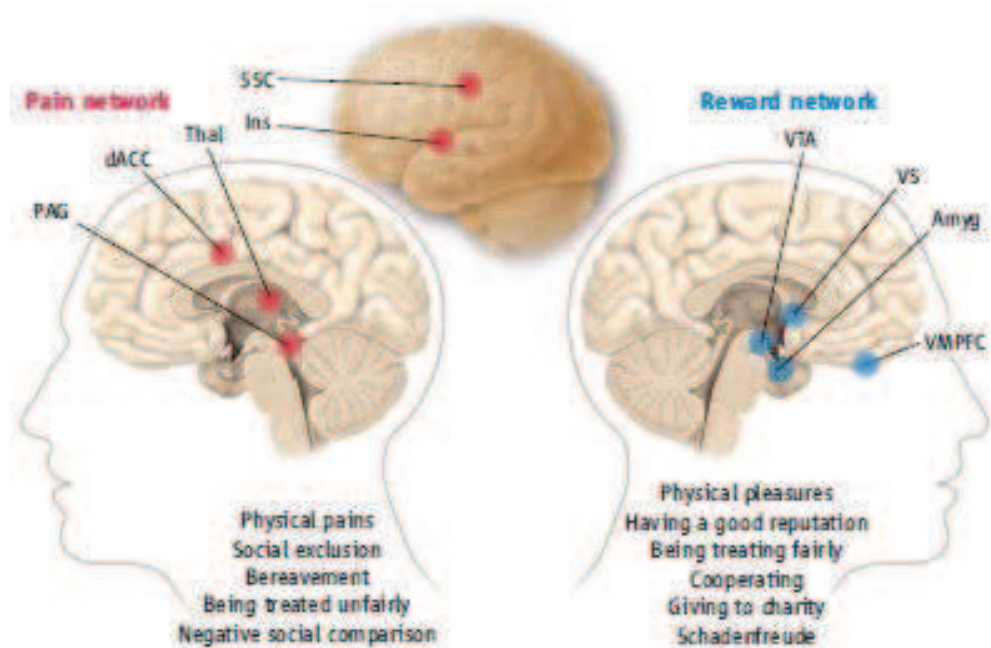


Figure 13. Schéma des régions impliquées dans la douleur et dans la récompense (Lieberman & Eisenberger, 2009).

Une étude ultérieure d'O'Connor et al. (2008) a soutenu l'hypothèse que l'attachement active les voies du système de la récompense. Ces chercheurs ont mis en comparaison des femmes en « deuil compliqué » (DC), qui avaient expérimenté des longues périodes de chagrin sans relâche, avec des femmes en « deuil non compliqué » (DNC). Les deux groupes de femmes endeuillées (11 DC, 12 DNC) ont participé à une expérience d'IRM fonctionnelle, au cours de laquelle il y avait une incitation du deuil à travers la présentation de stimuli idiographiques. Les analyses ont montré que les femmes DC et DNC avaient une activité neuronale en réponse à des souvenirs du défunt, tandis que seuls celles avec DC ont montré une activité liée au système de récompense dans le noyau accumbens (NA). De plus, le « cluster » d'activation du NA était corrélé positivement avec les questionnaires sur la nostalgie pour le décédé, mais pas avec le temps depuis lequel la personne était morte ni l'âge des participantes.

Dans l'ensemble, ces résultats nous indiquent que le système de récompense et de douleur partagent des routes biologiques. Probablement dans notre cerveau la douleur ressentie par l'exclusion sociale a la même importance motivationnelle que d'autres besoins de survie.

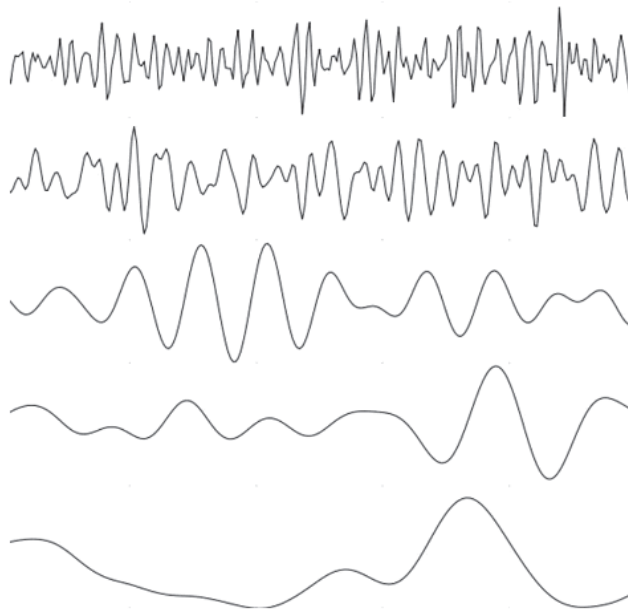
III.3. Modulation visuelle de la douleur

De récentes études ont mis en évidence que certaines régions cérébrales peuvent s'activer lors de la vision de stimuli douloureux. Cette capacité pourrait être soutenue par l'hypothèse d'un système de défense capable de détecter rapidement les stimuli nocifs. La perception de la douleur des autres peut s'expliquer par le traitement d'une menace ou par l'excitation négative plutôt que par une réponse automatique aux stimuli pro-sociaux. Ibáñez et al. en 2011 ont suggéré que le traitement de la vision de la douleur chez les autres serait liée à l'élaboration d'un danger plutôt que de l'empathie, en raison de la menace possible représentée dans les expressions des autres (surtout si les stimuli sont associés à la douleur).

Pour tester cette hypothèse, deux expériences ont été conçues en considérant des stimuli subliminaux. Dans l'Expérience 1, les expressions douleurs neutre et sémantique auparavant amorcées avec des propres visages ou d'autres ont été présentés aux participants. Lorsque l'amorçage des visages des autres a été utilisé, seule la détection de la douleur des expressions sémantiques a été facilitée. Dans l'expérience 2, les images avec des douleurs et des scénarios neutres ont été utilisées dans une tâche de catégorisation. Ces photos ont été amorcées avec des propres visages ou d'autres suivant la même procédure que dans l'expérience 1, tandis que les ERP ont été enregistrés. Des réponses corticales N1 précoces (N1) et tardives (P3) entre la condition de douleur et de non-douleur étaient modulées uniquement dans la condition d'amorçage des visages des autres. Ces résultats confirment la valeur de l'hypothèse de la menace.

Chapitre IV

Les Rythmes Cérébraux



Les rythmes cérébraux sont une caractéristique fondamentale de l'EEG, découverts lorsque Berger en 1929 effectua ses premiers enregistrements.

Les neurones corticaux des mammifères forment des réseaux oscillatoires dépendants du comportement (Knyazev, 2007). L'activité de synchronie de ces réseaux est actuellement considérée comme un mécanisme d'intégration cérébrale (Salinas & Sejnowski, 2001 ; Singer, 1999). Un des défis principaux

des neurosciences est d'établir le lien entre l'activité neuronale et le comportement (Buzsaki & Draguhn, 2004) et ainsi de montrer que chaque bande de fréquence pourrait être liée à des processus cérébraux spécifiques. Dans le domaine spectral, nous distinguons les bandes de fréquence suivantes: delta (< 3 Hz), thêta (3-7 Hz), alpha (8-15 Hz), beta (15-30 Hz) et gamma (>30 Hz). Généralement la bande des fréquences de l'électroencéphalogramme (EEG) humain peut être séparée en deux composantes : une dite « globale » pour les oscillations delta, thêta et alpha, qui a une extension importante parmi les régions corticales ; une autre dite « locale » pour les ondes beta et gamma, qui sont distribuées dans des régions corticales limitées de notre cerveau (Knyazev, 2007).

Dans les différents paradigmes expérimentaux que nous avons utilisés, nous avons exploré la totalité du spectre fréquentiel (voir chapitre VI). Les tâches cognitives et sensorielles ont souvent souligné l'importance des ondes à fréquence plus élevée (< 30 Hz), mais nos études ont montré des résultats significatifs dans un domaine de fréquence plus faible, celui des ondes thêta par exemple. C'est la raison pour laquelle, dans ce chapitre nous allons détailler l'intérêt et les fonctions des ondes thêta.

VI.1. Intérêt des oscillations Thêta (3-7 Hz)

Les oscillations sinusoïdales à large amplitude et basse fréquence entre 3 et 7 Hz, sont des ondes thêta (O'Keefe & Burgess). La figure suivante en montre un exemple :

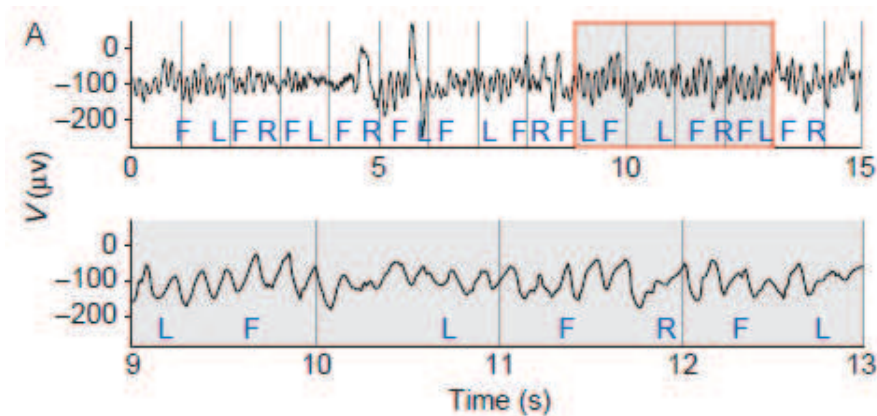


Figure 14. Oscillations thêta révélées par la technique de l'EEG intracrânien chez l'homme. Dans la partie supérieure de la figure, l'exemple du tracé d'une électrode et dans la partie inférieure, l'agrandissement de la partie du tracé montrant les ondes thêta (O'Keefe & Burgess).

Elles ont été décrites pour la première fois par Saul et Davis en 1933 comme des ondes dont l'origine se trouve dans l'hippocampe et comme ayant un rôle d'activation. Plus récemment, l'origine des ondes thêta a été observée dans le système limbique (Buzsaki, 2002) et dans des régions préfrontales médianes (Mizuki et al. 1980). Miller (1991) propose l'hypothèse selon laquelle l'activité thêta présente dans le lobe préfrontal est associée à l'activité thêta de l'hippocampe en vue des importantes connexions neuronales entre les deux structures. Cette interprétation est supportée par des études récentes démontrant que l'activité thêta dans le lobe préfrontal est calée en phase (« *phase-locked* ») à l'activité de l'hippocampe (Siapas et al., 2005). Une étude de Kirk et Mackay en 2003 a mis en évidence que dans notre cerveau, plusieurs générateurs d'ondes thêta existent, permettant l'intégration de l'activité du système limbique avec le tronc cérébral, l'hypothalamus et le cortex. L'onde thêta a un rôle important en électrophysiologie et de nombreuses études ont montré son intérêt. Pour la première fois, les ondes thêta ont largement été étudiées chez le rat (Vanderwolf, 1969 ;

Bland, 1986 ; O'Keefe & Recce, 1993 ; Skaggs et al., 1996) en montrant un lien direct avec toute une série de tâches concernant l'exploration spatiale et le mouvement. En 2001, Raghavachari et al., ont également démontré, chez l'homme, que les ondes thêta auraient un rôle important dans l'organisation de plusieurs composantes de la mémoire de travail. Chez l'homme, de nombreuses études ont essayé de comprendre le lien entre oscillations thêta et mémoire et ont mis en évidence le rôle crucial de ce type d'ondes, provenant de l'hippocampe, dans différents types de mémorisation (Buzsaki, 2005 ; Jensen & Lisman, 2005 ; Kahana et al., 2001 ; Rizzuto et al., 2003 ; Vertes, 2005 ; et al., 2010 ; Nyhus & Curran, 2010) et d'imagerie mentale liée à la navigation spatiale (Kahana et al., 1999 ; Extron et al., 2003 ; Li et al., 2009). L'apprentissage semble également avoir un lien direct avec l'expression des ondes thêta : Caplan et Glaholt (2007) ont démontré la présence de ce type d'onde lors de l'apprentissage d'informations structurées (corrélation positive entre la quantité d'onde thêta et la performance mnésique). Tous ces travaux mettent en lumière l'engagement des oscillations thêta dans le codage des informations, en particulier pendant le mouvement exploratoire et la navigation spatiale. Chez les mammifères, la mémoire est strictement liée aux émotions et les études actuelles confirment le lien entre l'activité thêta et les émotions.

VI.2. La bande Thêta et les émotions

De robustes évidences suggèrent que pendant l'activation émotionnelle (« *emotional arousal* »), les neurones de l'amygdale produisent une oscillation thêta (Pare & Collins, 2000). Chez la souris, suite à des expériences de conditionnement à la peur, il a été observé une augmentation de la synchronie thêta entre l'amygdale latérale et l'aire CA1 de l'hippocampe (Seidenbecher et al., 2003), de l'activation thêta de l'hippocampe (Moita et al., 2003) et de l'activation thêta dans le cortex cingulaire antérieur et dans l'amygdale latérale comme le démontre la fig. 15 b (Hee-Sup Shin et al., 2010).

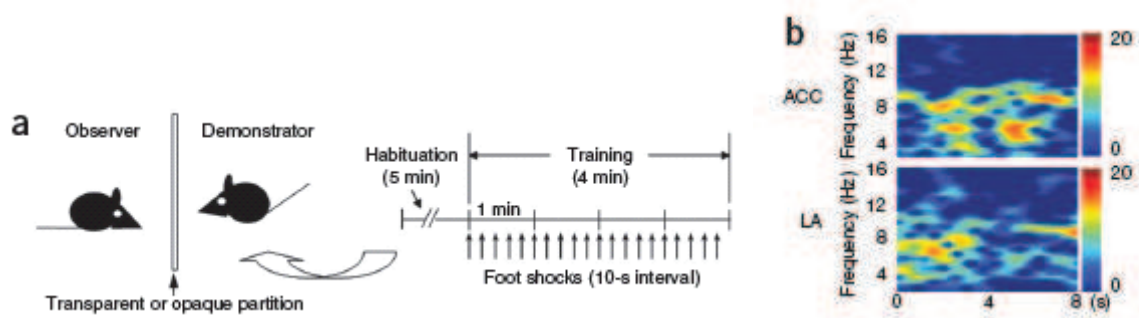


Figure. 15. (a) Expérience de Hee-Sup Shin en 2010 dans laquelle une souris (« *observer* ») observe à travers une vitre transparente ou opaque une autre souris (« *demonstrator* ») recevoir des chocs électriques aux pattes, pendant la période définie comme « *training* ». (b) diagrammes temps-fréquence du cortex cingulaire antérieur et de l’amygdale latérale montrant une claire activation thêta.

Chez l’homme, des études ont également démontré l’implication des ondes thêta dans les émotions. Une approche typique pour étudier les réactions émotionnelles chez l’homme se base sur la présentation d’images ou de sons avec un contexte émotionnel connu. Nishitani en 2003 a démontré, à travers une étude de magnétoencéphalographie, que la présentation de visages humains agréables et désagréables produisait une synchronisation de l’activité potentielle évoquée thêta dans l’hippocampe, pendant une tâche de discrimination des stimuli émotionnels. Aftanas et al. (2001) ont mené une étude d’électroencéphalographie (EEG) de surface pendant la présentation de stimuli émotionnels et ont trouvé une activité thêta dans les stimuli positifs et négatifs comparés aux neutres. Cette discrimination émotionnelle était présente 600 ms après la présentation du stimulus. Les oscillations thêta semblent contribuer aux réponses telles que la P300 (Basar & Guntekin 2006), en confirmant leur rôle dans la détection de la saillance, ce qui n’est pas surprenant, en considérant le lien entre les processus émotionnels et motivationnels. Kostandov et al. (2010) ont montré une synchronisation des oscillations thêta suite à la perception d’expressions de visages avec une valence émotionnelle. Dans le cadre des différences interindividuelles, la puissance thêta corrèle positivement avec le comportement impulsif. En considérant que dans notre société, le comportement médié par les émotions est évalué comme irrationnel et imprévisible. Bresnhan et al. en 1999 ont exploré les changements du développement dans le tracé EEG chez des patients atteints de syndrome d’hyperactivité et ont constaté que l’augmentation de l’activité thêta peut être liée à l’impulsivité. Chez les sujets sains, Matthews et Amelang (1993) ont répliqué le même résultat : les individus avec des caractéristiques de personnalité impulsive montraient une dominance d’ondes thêta. Une étude récente de Mu et al. (2008) montre que

les oscillations thêta et alpha sont strictement liées à la médiation de l'empathie pour la douleur chez l'homme, en répliquant avec une étude d'EEG, le résultat obtenu chez la souris. Cette étude est particulièrement intéressante car elle montre que les stimuli douloureux, par rapport aux stimuli neutres, procurent une augmentation significative de la synchronisation thêta à 200-500 ms, et une désynchronisation alpha à 200-400 ms après la présentation du stimulus douloureux. Une étude très récente a montré la présence d'ondes thêta dans l'hippocampe et l'amygdale, chez des patients épileptiques implantés avec des électrodes profondes, pour des raisons de diagnostic médical, suite à des stimulations laser de type douloureux (Liu et al. 2010).

Comme nous avons pu l'observer, les ondes thêta corrélerent avec un grand nombre de variables comportementales, cognitives et émotionnelles, mais leur contribution la plus importante semble être celle liée à la mémoire et à la régulation émotionnelle.

VI.3. Oscillation Thêta et évolution

Les études comparées d'EEG montrent que la puissance et la synchronie des oscillations augmentent tout au long de l'évolution. La contribution des ondes thêta diminue avec l'âge lors d'un développement normal et la contribution des ondes alpha augmente (John et al. 1980, Matousek & Petersen, 1973). Cette dynamique est considérée comme un signe de maturation (Clarke et al., 2001) et est accompagnée par le développement du contrôle inhibiteur. Le contrôle moteur et les oscillations alpha se développent successivement dans l'ontogenèse de l'individu (elles sont complètement développées à l'âge de 20 ans chez les hommes, Clarke et al., 2001) et sont particulièrement vulnérables aux influences néfastes. Les ondes thêta peuvent être associées à l'activation et les ondes alpha à l'inhibition. Le comportement des vertébrées de bas niveau sur l'échelle de l'évolution dépend principalement des états émotionnels internes associés au rythme delta ; le comportement des mammifères de bas niveau est déterminé par des réactions émotionnelles et l'apprentissage basé sur les émotions ; le comportement de l'homme est plus lié aux ondes alpha, qui sont des ondes inhibitrices (Knyazev, 2007).

Nous pouvons conclure que les ondes thêta sont associées aux réactions émotionnelles et les ondes alpha aux processus cognitifs et au contrôle du comportement inhibiteur (Knyazev et al., 2010). Une présence importante des oscillations à basse fréquence spectrale ou un déficit des oscillations alpha peut entériner des déficits tels que l'hyperactivité, les

altérations de type comportemental et les états psychopathiques. Le rôle émotionnel et primitif de l'onde thêta semble bien avoir du sens, car toutes les expériences ont montré son implication dans la mémoire, l'apprentissage, l'émotion et l'orientation spatiale, toutes des composantes indispensables à la survie de l'individu. Il semblerait donc logique pour notre cerveau d'élaborer le stress perçu par une séparation sociale comme très néfaste à la survie de l'individu, ceci se matérialisant par une onde primitive et basique telle que l'onde thêta.

Chapitre V

La Méthodologie

Lors de cette thèse nous avons utilisé deux techniques d'investigation en neurosciences : et la conductance cutanée de la peau (SCR) pour le premier article et l'électroencéphalographie intracrânienne (iEEG) pour les autres trois articles. Nous allons détailler les deux techniques dans les parties suivantes afin de relater leur origine, leurs buts, leur principe de fonctionnement ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients.

V. 1. La Conductance Cutanée de la peau

V.1.1. Origines

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain et l'interface principale entre l'organisme et l'environnement. Elle représente une composante critique responsable des différents processus tels que le système immunitaire, l'exploration sensori-motrice, la thermorégulation, la production de vitamines et la communication des émotions. Sur la base de toutes ces fonctions, la peau est densément innervée. En particulier, l'innervation autonome des glandes sudoripares est reflétée par des changements mesurables de la conductance de la peau, nommé activité électrodermale (EDA, « *Electro Dermal Activity* ») ou réponse galvanique de la peau (GSR, « *Galvanic Skin Response* ») ou conductance de la peau (SCR, « *Skin Conductance Response* »). Les neurones afférents depuis l'axe sympathique du système nerveux autonome innervent les glandes sudoripares, et leur activité module la conductance d'un courant appliqué (Critchley, 2002).

L'activité sympathique est strictement liée à l'état émotionnel et représente un index sensible des émotions liées à son fonctionnement (Venable & Christie, 1980 ; Fowles et al., 1981 ; Bouscein, 1992 ; Dawson et al., 2000).

L'EDA est un des outils les plus largement utilisés dans l'Histoire de la physiologie. Les mesures EDA ont été largement appliquées à une vaste gamme de questions telles que l'attention, le traitement des informations, les émotions et dans le milieu clinique comme outil d'évaluation pour des comportements normaux ou anormaux (Dawson, Schell & Filion, 2000). Le principe sur lequel l'EDA repose, a été étudié pour la première fois par Féré en 1888, en découvrant que la peau devenait un meilleur conducteur d'électricité, lorsqu'un stimulus externe était présenté. Le niveau tonique de la résistance ou conductance de la peau correspond au niveau absolu de résistance ou conductance de la peau à un moment déterminé dans l'absence d'une réponse phasique mesurable. Un nombre considérable d'études a montré que plus une stimulation est forte plus les réponses engendrées peuvent être importantes, tout

comme la répétition des mêmes stimuli peut entraîner un effet d'habituation. Certaines études ont montré des différences individuelles dans la manifestation de l'EDA, et d'autres mettent l'accent sur le rôle que l'EDA pourrait avoir dans la discrimination entre groupes normaux et groupes pathologiques (Dawson et al., 2000).

Les bases anatomiques et physiologiques

La peau est une barrière sélective, indispensable pour la prévention de l'entrée du matériel étranger à l'intérieur de l'organisme, et pour la facilitation du passage du matériel provenant de la circulation sanguine à l'extérieur du corps. Elle contribue à la maintenance de l'équilibre homéostatique, de la température corporelle, à travers la vasoconstriction/dilatation et la production de sueur. En 1972, Edelberg suggéra qu'un organe avec des fonctions vitales et dynamique telle que la peau, doit constamment recevoir des signaux depuis le cerveau.

Dans notre organisme, il existe deux types de glandes sudoripares : les eccrines (du grec ex, hors de, et krinein, sécréter) et les apocrines (du grec apo, loin de). Les premières sont les plus nombreuses (2 à 5 millions). Elles forment des pelotes au niveau de la jonction du derme et de l'hypoderme et le canal excréteur débouche au niveau des pores de la peau. Présentes en abondance sur la plante des pieds, la paume des mains et les aisselles, elles sécrètent dès la naissance une sueur transparente constituée principalement d'eau, d'acide lactique, d'urée, de toxines issues du métabolisme et même de substances, les défensines, qui luttent contre les bactéries. Cette sueur eccrine a pour principale fonction de refroidir l'organisme : elle élimine, par la transpiration, l'excès de chaleur produite après l'effort ; elle intervient également dans les moments de repos pour maintenir l'équilibre thermique avec le milieu ambiant (en cas de forte chaleur, par exemple). Les glandes eccrines produisent en moyenne 200 ml de sueur par jour. Lors d'un effort physique important ou par de fortes chaleurs, cette production peut atteindre 10 litres par jour. Les glandes sudoripares apocrines sont localisées dans des zones précises : les aisselles, les paupières, le pubis et les parties génitales. Elles ne sont actives qu'au moment de la puberté. Elles sont stimulées par les émotions et le stress. Leur excrétion est plus opaque, plus épaisse, plus riche en corps gras, cholestérol et acides gras en particulier. Leur débit est extrêmement limité, quelques microlitres par jour. Contrairement aux glandes eccrines, elles n'atteignent pas directement la surface de la peau. S'écoulant dans la gaine épithéliale du poil, puis à la surface de la peau au niveau des embouchures pilaires, la sueur

apocrine peut devenir malodorante sous l'action combinée de l'oxygène de l'air et des enzymes produites par la microflore.

Les glandes eccrines sont sûrement celles qui sont le mieux étudiées dans la littérature : leur fonction principale est la thermorégulation, mais celles des paumes des mains, sont plus concernées par la préhension et sont plus sensibles aux stimuli émotionnels qu'aux stimuli thermiques (Edelberg, 1972a). La mesure de l'EDA par les psychophysiolgistes concerne principalement cette transpiration induite par des stimuli émotionnels.

La figure (16) suivante montre les structures périphériques impliquées dans la production d'EDA. La couche externe, le stratum corneum (une couche de cellules mortes) sert de protection des organes internes, Au-dessous, le stratum lucidum et le stratum malpighii, ce dernier étant composé de trois couches qui produisent des cellules pour remplacer les cellules du stratum corneum. La glande eccrine se trouve dans le sous-derme et, à l'aide d'un conduit qui mène jusqu'au pore sudoripare, elle externalise le matériel à sécréter.

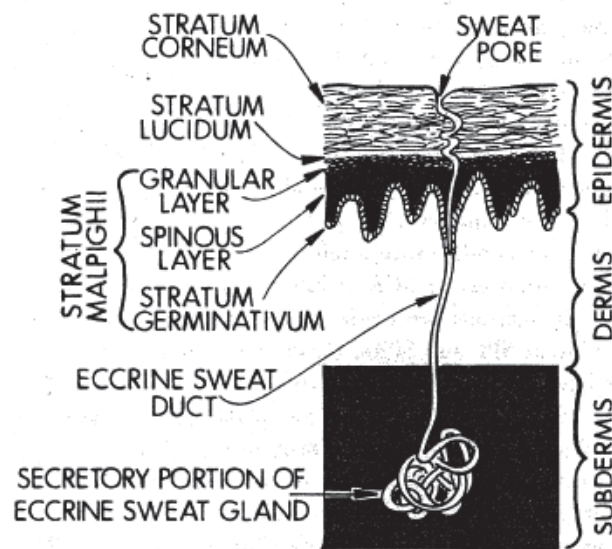


Figure 16. Anatomie d'une glande sudoripare à différentes épaisseurs de la peau.

En accord avec le modèle d'Edelberg (1972a), deux mécanismes sont à la base de l'EDA : la sécrétion de sueur par les glandes sudoripares et l'activité de la membrane sélective de l'épiderme. Afin de comprendre comment l'activité électrodermale peut être reliée aux glandes sudoripares, nous pouvons comparer le conduit sudoripare à une série de résistances dans un circuit en parallèle. Une augmentation de la transpiration détermine une diminution des résistances. Des arguments importants ont montré qu'avec des conditions stables de température et de thermorégulation des sujets, il existe une forte corrélation

positive entre les activations du nerf sympathique et les SCRs (Wallin, 1981). Plusieurs parties du cerveau subissent les influences excitatrices et inhibitrices du système nerveux sympathique, et les mécanismes neuronaux impliqués dans le contrôle central de l'EDA sont nombreux et complexes (Dawson et al., 2000). Ces mécanismes ont été bien détaillés dans des modèles spécifiques, le plus commun est celui de Boucsein (1992), qui considère trois voies indépendantes qui règlent la production de SCRs (Figure 17). Le premier niveau du contrôle de l'EDA comprend les influences ipsi latérales de l'hypothalamus et du système limbique (Sequeira & Roy, 1993). Le deuxième, de plus haut niveau, contrôle l'EDA et comprend les influences corticales contralatérales et les ganglions de la base. Une voie corticale est représentée par le contrôle excitatoire du cortex prémoteur (Brodman 6) et du cortex préfrontal (Roy et al., 1993). Un troisième niveau est la formation réticulaire du tronc cérébral (Roy et al., 1993). La stimulation directe sensorielle de la formation réticulaire produit chez le chat des potentiels évoqués et probablement chez l'homme des SCRs.

La plupart des études concernant les voies centrales qui contrôlent l'EDA dérivent des études chez le chat (Roy et al., 1993). Récemment, chez l'homme, les mécanismes centraux de l'EDA ont été étudiés à travers les techniques de neuroimagerie (Morris et al., 1998), chez les patients avec des lésions focales du cerveau (Tranel & Damasio, 1994) et chez des patients avec des stimulations électriques directes du cerveau (Mangina & Beuzeron-Mangina, 1996).

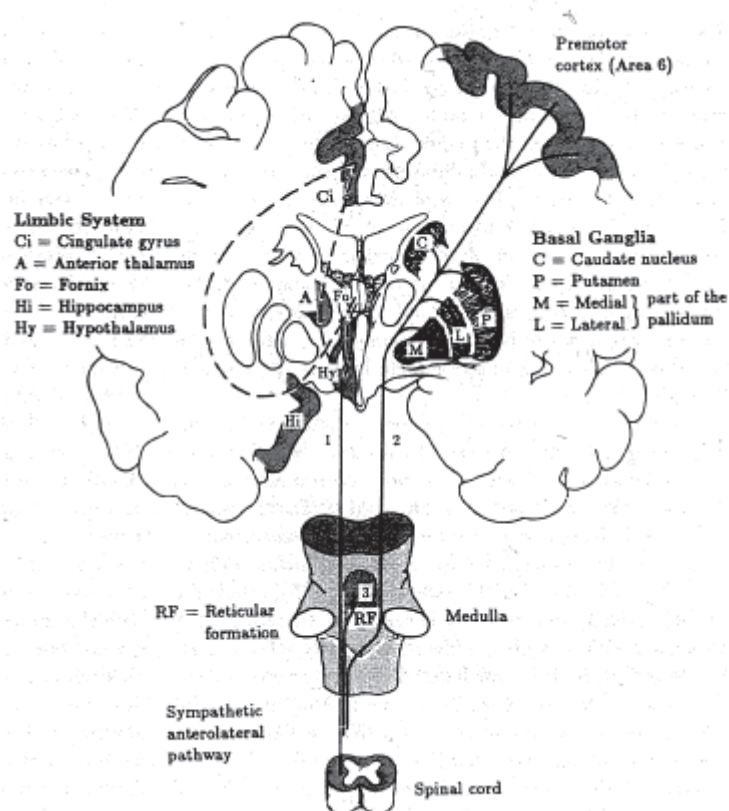


Figure 17. Les composantes du système nerveux central déterminant l'EDA chez l'homme

V.1.2. Principes de fonctionnement

La réponse électrodermale est mesurée par le passage d'un faible courant à travers chacune des paires d'électrodes placées sur la surface de la peau. La tension appliquée entre les deux électrodes était de 0.5V. Le signal a été amplifié 2000 fois. Le principe de mesure de la réponse électrodermale se base sur la loi d'Ohm qui postule que la résistance de la peau (R) est égale au voltage (V) appliqué entre les deux électrodes divisé par le courant (I) qui passe à travers la peau. $R=V/I$. Si le voltage est maintenu constant, par la suite, on peut mesurer le courant qui va directement varier avec la conductance de la peau. Les électrodes d'enregistrements (Figure 18) sont du type « argent-chlorure d'argent » (Ag/AgCL). Elles sont le plus souvent utilisées durant les enregistrements de la conductance de la peau car elles minimisent le développement de biais et de polarisation. Les deux électrodes étaient attachées aux phalanges distales de l'index et du majeur de la main gauche, préalablement lavées avec un savon à pH neutre. Le contact entre le doigt et les capteurs était optimisé grâce à un gel électrolyte.



Figure 18. Représentation des deux électrodes Ag-AgCl en Velcro® utilisées pour l'enregistrement de l'EDA. Les capteurs sont constitués par une partie dans laquelle on peut insérer un gel isotonique servant de conducteur.

L'expérience se déroulait dans une pièce calme avec une température maintenue à 22°C pour optimiser l'acquisition de la réponse électrodermale. Les enregistrements ont été réalisés en continu pendant toute la durée des expériences, par l'unité d'acquisition MP35 (BIOPAC Systems, EU) avec un taux d'échantillonnage de 500Hz. Le filtrage des données de BIOPAC et les calculs de la magnitude et de la fréquence des réponses électrodermales ont été effectués sous Matlab 6.5 (The MathWorks, EU). Les dossiers de BIOPAC ont été convertis en fichier Matlab afin d'exporter les données sur la réponse électrodermale dans un fichier Excel. Suivant les conseils de Dawson *et al.* (2000), une réponse électrodermale était prise en compte si elle débutait de 1s à 3s après l'apparition du stimulus et si son amplitude dépassait 0,02 μ S (microSiemens).

Les valeurs que nous pouvons mesurer avec la conductance cutanée sont : la magnitude (la moyenne des valeurs, en considérant même les stimuli qui n'ont pas donné une réponse mesurable) ; l'amplitude (la valeur moyenne des réponses non-zéro) ; la latence (l'intervalle temporel entre la présentation du stimulus et l'initiation de la SCR) ; le nombre de pics (nombre de pics pendant la durée d'une certaine condition). Ces mesures sont résumées dans la figure 19.

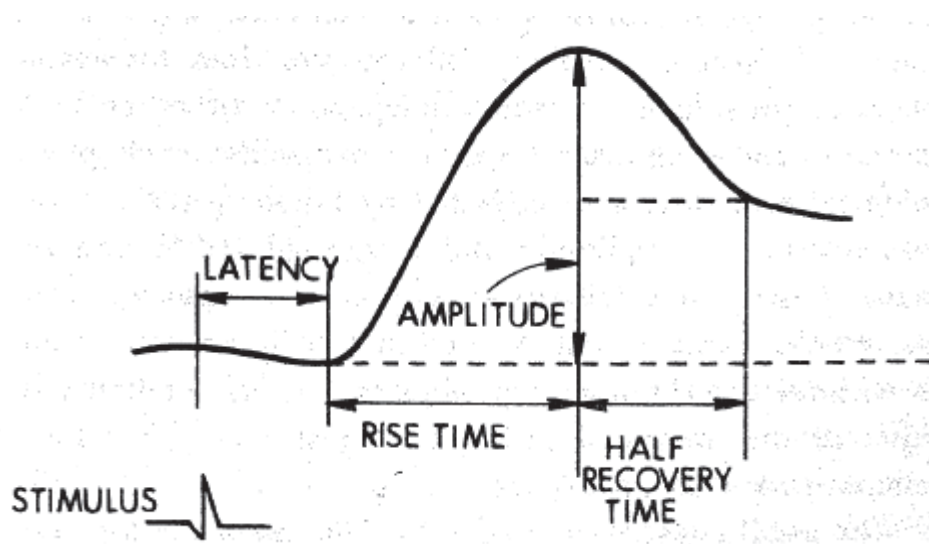


Figure 19. Représentation graphique des principales composantes de l'EDA (Dawson et a., 2000)

V.1.3. Avantages et inconvénients

La réponse cutanée de la peau est facilement évoquée par un stimulus nouveau et inattendu dans l'environnement, mais également par l'omission d'un stimulus attendu (Siddle, 1991). Un des paradigmes le plus amplement étudié en psychophysiology concerne la mesure de l'orientation de réponses d'habituation. Ce paradigme se caractérise par la présentation répétitive d'un stimulus discret et inoffensif, avec un intervalle entre deux stimuli successifs de 20 à 60 sec. Le taux du déclin de la SCR varie en fonction de facteurs tels que la signifiante du stimulus, son intensité et la durée de l'intervalle inter stimuli.

Un autre paradigme dans lequel il est intéressant d'étudier la SCR, est représenté par la présentation d'un stimulus chronique (comme par exemple un petit choc électrique) pendant une tâche continue (« *ongoing* »). Ce type de paradigme détermine une augmentation de la magnitude et de la fréquence de la SCR (Bohlin, 1979).

Le paradigme des différences individuelles, est totalement différent des deux précédents, ici l'EDA est considérée comme un trait relativement stable parmi les sujets, liée aux différences comportementales et psychologiques parmi les individus (Dawson et al. , 2000). Un autre avantage de cette technique se base sur le fait qu'elle est facilement discriminable après la présentation d'un stimulus. L'EDA est principalement influencée par l'activation d'un système comportemental inhibitoire, qui est impliqué dans les réponses à la punition, à l'évitement passif ou à un manque d'une récompense. Donc l'EDA semble bien être une technique très adaptée pour les études de situations ou de stimuli qui déterminent un état d'anxiété.

En comparaison à d'autres techniques d'enregistrement, elle n'est pas coûteuse.

Le principal inconvénient de l'EDA est représenté par le fait qu'elle fait partie d'un système de réponse lent. La latence de la SCR est d'environ 1-3 secondes, et la réponse électrodermale peut se vérifier au même moment que d'autres phénomènes tels que les changements de saillance, de vigilance. L'activité électrodermale est une mesure souvent critiquée car elle peut avoir plusieurs origines, la SCR induite peut ne pas être spécifique d'un événement ponctuel, ou d'une situation typique.

V. 2. L'EEG intracrânien

V.2.1. Origines

Les enregistrements d'électroencéphalographie intracrânien (iEEG) autrement dit de stéréo électroencéphalographie (SEEG) sont une méthode particulière d'exploration cérébrale, qui peut donner des informations précieuses et uniques sur les bases neuronales de la cognition humaine. A la différence des enregistrements classiques du scalp en EEG, l'iEEG se base sur des enregistrements dont la source se situe directement en profondeur du cerveau. Cette technique a été introduite à la fin des années 1940 pour des raisons médicales, et est encore actuellement très utilisée pour certaines pathologies dont la plus répandue : l'épilepsie pharmaco-résistante. Elle peut également être proposée aux patients atteints de tumeurs ou de la maladie de Parkinson. Ces procédures de diagnostic préchirurgical permettent d'étudier sur une échelle très fine les générateurs des oscillations électriques de notre cerveau (Worrel et al., 2004 ; Fabo et al. 2008 ; Crepon et al., 2010).

Chez les patients épileptiques, les électrodes peuvent rester implantées pendant deux ou trois semaines, en attendant qu'une crise épileptique spontanée survienne, et ce afin de déterminer sa localisation dans le cerveau, et ainsi permettre une cortectomie du foyer épileptogène. Durant cette période d'hospitalisation, les patients passent le clair de leur temps dans une chambre d'hôpital équipée et leur signal EEG est enregistré en continu. La durée totale d'enregistrement, associée à la décroissance contrôlée du traitement, permet d'enregistrer le signal EEG intercritique et les modifications EEG liées aux crises. Pendant le séjour hospitalier des stimulations corticales visant à reproduire les symptômes critiques sont souvent réalisées. L'ensemble de ces examens permet de localiser la zone cérébrale à l'origine des crises épileptiques et ses rapports avec les grandes régions fonctionnelles à risque chirurgical (Mauguiere, 2004). En même temps, pendant cette période d'hospitalisation, les patients ont souvent l'opportunité de participer à des protocoles expérimentaux, qui peuvent être pour eux l'occasion de se distraire et d'appréhender certains aspects de la recherche.

V.2.2. Principes de fonctionnement

L'épilepsie est une pathologie multi causale avec différents étiologies. Chez les patients atteints d'épilepsie pharmaco résistante qui ne peuvent pas recevoir de soins directs par les traitements pharmacologiques, les investigations invasives pré-chirurgicales sont considérées comme le traitement élitaire pour définir le foyer épileptique et une éventuelle résection optimale de cette région à l'origine des crises. La méthode utilisée pour l'implantation des électrodes profondes est celle définie par Talairach et Bancaud dans les années 1960. Cette technique consiste à réaliser une implantation stéréostatique dans le cerveau d'électrodes profondes afin de définir la localisation exacte de l'aire épileptogénique et les chemins de propagation des décharges épileptiques. Dans le cas où des évaluations non invasives ne sont pas suffisantes pour une localisation du site épileptique, il convient d'utiliser l'enregistrement invasif. Le site d'implantation est basé pour chaque patient sur des investigations pré-chirurgicales non invasives (EEG, Vidéo-EEG enregistrements continus, IMR, TEP et évaluations neuropsychologiques). L'implantation des électrodes est réalisée au cours d'un acte chirurgical sous anesthésie générale. Une IRM encéphalique est réalisée avant l'implantation et permet de définir les cibles chirurgicales suspectées être à l'origine des crises. Les électrodes sont implantées dans le cadre stéréotaxique de Talairach (Guenot et al., 2001). En première étape, une angiographie est réalisée. L'acte chirurgical est réalisé après superposition de l'IRM cérébrale et de l'angiographie toutes deux mises à l'échelle 1, qui permet d'éviter tout risque d'effraction vasculaire. Les électrodes sont alors mises en place de façon orthogonale au plan sagittal utilisant le système de grille proportionnel de Talairach. Chaque électrode est en acier inoxydable et est composée de 5 à 15 contacts permettant les enregistrements cérébraux. Chaque contact a une dimension de 2 mm de longueur et de 0.8 mm de diamètre, séparé l'un de l'autre par 1,5 mm (Figure 20). En moyenne, un patient a 150 contacts implantés dans les sillons et les parties les plus médiales du cerveau. Cette couverture d'électrodes permet une exploration très précise du réseau épileptique et donne aux cliniciens un outil beaucoup plus raffiné que les enregistrements qui peuvent être effectués par les grilles subdurales. Les électrodes sont laissées pour une période maximale de 3 semaines, jusqu'à ce qu'une quantité suffisante d'informations ait été recueillie concernant la localisation des crises et leur propagation.

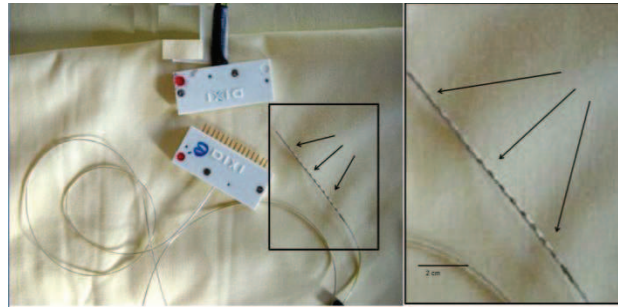


Figure 20. Exemple d'une électrode implantable en stéréo-électroencéphalographie. A gauche: une vue globale. A droite: agrandissement de la partie de l'électrode contenant les contacts. Les flèches indiquent les contacts permettant les enregistrements.

Une des particularités des enregistrements en SEEG est la possibilité d'enregistrer à la fois le cortex superficiel des convexités, mais également le cortex profond tel que par exemple le cortex insulaire. Des radiographies du crâne, suite à l'implantation sont réalisées afin de vérifier la position exacte des électrodes (Figure 21). Les radiographies du crâne réalisées permettent de reporter les contacts sur un papier calque, ainsi que la ligne AC/PC et le plan VCA passant par la commissure antérieure, repérées sur l'IRM à l'échelle 1. Chaque contact est ensuite reporté sur l'IRM du patient grâce aux coordonnées définies dans les 3 plans.

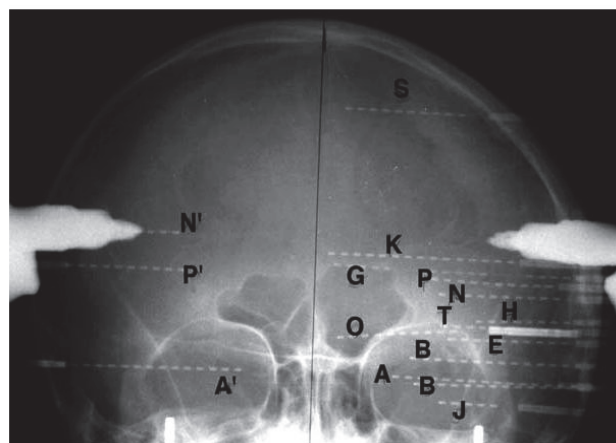


Figure 21. Exemple d'une radiographie coronale post implantation de contrôle. Les électrodes profondes sont implantées de façon orthogonale, en suivant la méthode stéréo électroencéphalographique (SEEG) de Talairach. Dans ce cas, seize électrodes sont implantées, chacune comptant de 5 à 15 contacts.

V.2.3. Avantages et inconvénients

La technique de l'enregistrement EEG intracrânien (iEEG) présente plusieurs avantages amplement décrits (Lachaux *et al.*, 2003; Engel *et al.*, 2005). En premier lieu, la proximité des sites d'enregistrements offre un signal ayant un ratio entre signal/bruit élevé. Deuxièmement, elle est considérablement moins sensible aux artéfacts de clignement, aux mouvements oculaires ou de mastication (Figure 22).

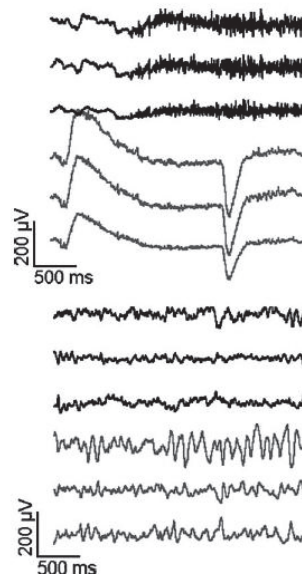


Figure 22. Comparaison de la sensibilité aux artéfacts entre iEEG et EEG de scalp. La technique de l'iEEG est moins vulnérable aux artéfacts des muscles et des mouvements oculaires typiques des enregistrements du scalp (EEG). Dans la partie supérieure est représenté le signal provenant de trois électrodes de scalp pendant la mastication (trois tracés supérieurs, en noir) et les mouvements oculaires (trois tracés inférieurs, en gris). La partie inférieure représente les trois dipôles profonds dans le lobe temporal pendant la mastication (trois lignes supérieures, en noir) et les mouvements oculaires (trois tracés inférieurs, en gris). (Lachaux *et al.*, 2003).

Troisièmement, les résolutions spatiale et temporelle sont très élevées. La résolution temporelle est limitée en pratique par la fréquence d'échantillonnage de l'acquisition (512 Hz dans nos travaux de thèse). La résolution spatiale dépend quant à elle de la taille des contacts d'enregistrement, de la conductivité du tissu neural, de l'impédance des électrodes et est donc

difficile à estimer. En pratique, celle-ci est de l'ordre de quelques millimètres suivant les études réalisées.

Les références : une bonne résolution spatiale en iEEG dépend de la définition d'une référence neutre. Comme n'importe quel potentiel électrique, le signal mesuré à partir d'un site neuronal correspond à la déviation d'un autre potentiel enregistré depuis une électrode de référence. L'électrode de référence est également sensible aux fluctuations générées par un champ électrique voisin. Il est donc prudent de choisir une électrode de référence avec la même impédance que pour les autres contacts, localisée dans une région avec très peu de ressource de champ électrique, comme la matière blanche. Une autre option, très appréciée des cliniciens, consiste en l'utilisation de signaux bipolaires. Un signal bipolaire est représenté par la différence de potentiel enregistrée entre deux contacts voisins, en éliminant toutes influences externes à la région que l'on est en train d'étudier. Ce type de signal bipolaire représente les fluctuations de l'activité électrique locale.

Localisation précise des électrodes : la localisation spatiale précise des électrodes implantées dépend de la capacité à connaître leur localisation exacte par rapport à l'anatomie cérébrale. Dans l'idéal, il est indispensable de réaliser une IRM cérébrale du patient, pour déterminer les coordonnées exactes des sites implantés. Cependant, les électrodes produisent des artéfacts dans les images IRM et donc une meilleure alternative est d'améliorer la localisation à travers une technique en trois passages : a) effectuer une IRM du patient avant l'implantation des électrodes, b) réaliser un scanner à rayon X du patient post implantation (Figure 2), c) et ainsi confronter les images obtenues. Malgré de telles précautions, la précision de la localisation cérébrale dépend également de la quantité de tissu cérébral déformé par l'implantation des électrodes.

Résolution temporelle : d'un point de vue théorique la résolution temporelle de l'iEEG est de l'ordre des phénomènes électrophysiologiques (potentiel évoqué), c'est-à-dire de l'ordre des millisecondes. De plus, cette technique est limitée seulement par la fréquence d'échantillonnage de la planche d'acquisition. C'est une pratique courante d'enregistrer les LFP (« *local field potentials* ») avec un taux d'échantillonnage de 512 Hz ou plus. Ce taux peut donner de bonnes descriptions du signal oscillatoire des fréquences jusqu'à 150 Hz.

Résolution spatiale : elle est caractérisée par deux extrêmes. D'une part, elle offre la possibilité de réaliser des enregistrements très précis grâce aux électrodes profondes, mais cela n'est possible chez l'Homme que pour une exploration pré- chirurgicale. D'autre part, l'implantation de ces électrodes n'est possible que dans certaines parties du cerveau, celles dans lesquelles se trouve la présence supposée du foyer épileptogène. La précision de la résolution dépend également de nos capacités à bien localiser les sites cérébraux grâce aux techniques d'imagerie cérébrale.

Certaines limitations méritent d'être soulignées. L'échantillonnage spatial est limité par la méthode chirurgicale. Ainsi, Halgren et al. ont calculé que pour échantillonner l'ensemble du volume cérébral avec une résolution spatiale de 3.5 mm, environ 10000 sites d'enregistrements sont nécessaires (Halgren et al., 1998). En pratique, le nombre maximal de sites d'enregistrements dépasse rarement 150. Ceci implique un choix de l'expérimentateur dans les fonctions étudiées, qui doivent être adaptées aux stratégies d'implantations dictées par des problématiques cliniques. Enfin, il faut rappeler que ces enregistrements sont réalisés chez des patients épileptiques qui sont considérés dans ce contexte expérimental comme un « modèle » de la fonction cognitive étudiée. Il est bien connu que les patients peuvent présenter des troubles cognitifs, qui peuvent être liés aux décharges récurrentes, à une lésion, à un mécanisme neurobiologique à l'origine de l'épilepsie ou à un traitement médicamenteux (Elger et al., 2003). En pratique, dans le cadre des travaux de cette thèse, les patients recrutés n'étaient pas déficitaires pour les fonctions considérées, et présentaient un foyer épileptogène et une lésion causale possible à distance des sites analysés.

D'autre part, les signaux élémentaires recueillis étaient rejetés s'ils présentaient des anomalies. Si ces précautions ne suffisaient pas à garantir l'intégrité absolue des réseaux impliqués dans les fonctions étudiées, elles permettent néanmoins de proposer qu'ils constituent un modèle valable et très proche de la cognition physiologique.

Limites de l'iEEG : la technique de l'iEEG permet d'enregistrer un signal cérébral provenant d'un volume de tissu cérébral d'approximativement un centimètre cube (1 cm^3). Sa résolution spatiale se rapproche donc de celle de l'IRM et de la TEP, comme l'illustre la figure 4. Etant donné que sa résolution temporelle équivaut à celle de l'EEG et de la MEG, l'iEEG, qui atteint un niveau de précision de l'ordre de la milliseconde, peut être considéré comme le « saint Graal » de l'imagerie cérébrale. Dans l'état actuel des techniques de pointe en imagerie cérébrale, il serait possible d'obtenir une résolution équivalente à l'iEEG grâce à

l'utilisation conjointe de l'EEG-MEG et de l'IRM. De plus, cette technique a l'avantage de ne pas être affectée par les mouvements musculaires et oculaires.

Cet aspect ouvre une possibilité d'exploration qui ne serait pas possible avec d'autres techniques d'imagerie cérébrale: la mesure des mécanismes neuronaux du contrôle oculomoteur avec une précision temporelle élevée; la facilitation de l'extraction du signal des bandes de haute fréquence comme les ondes de type gamma (qui se chevauchent normalement avec les artéfacts musculaires); l'étude des fonctions motrices en évitant de rester immobile. Tous ces avantages ont néanmoins un double inconvénient : a) l'enregistrement des patients n'est possible qu'après un diagnostic médical préalable et la cognition de ces patients est juste un modèle de la cognition des sujets normaux; b) les implantations donnent le signal d'une fenêtre limitée du cerveau (il est rare que plus que 100 contacts soient implantés chez un patient).

- a) Etant donné que les enregistrements iEEG proviennent de patients atteints de sévères épilepsies, il est important de vérifier si le tissu cérébral exploré a les mêmes caractéristiques qu'un tissu sain. Ces types d'enregistrement peuvent-ils représenter un modèle valide pour un cerveau humain normal? La plupart des patients épileptiques ont les mêmes comportements que les sujets normaux, mais des réorganisations cérébrales peuvent toujours survenir suite à la pathologie ou à la prise de médicaments. Une précaution pourrait être, comme cela est suggéré par Halgren et al (1998), de se focaliser uniquement sur les observations qui sont constantes chez plusieurs patients. Une autre solution serait d'enregistrer les patients le plus tôt possible après l'implantation, lorsqu'ils sont encore sous anticoagulants pour obtenir des enregistrements libres de l'activité épileptique. Une autre limite est que l'activité enregistrée provient des activités anormales. On peut minimiser cet aspect en évitant d'analyser le signal provenant du site qui présente des artéfacts. Cet aspect nous oblige souvent à abandonner la moitié des données, et pour cette raison il est recommandé de doubler la longueur des expériences qui sont normalement réalisées sur des sujets normaux en EEG. Identifier l'activité épileptique n'est pas toujours une tâche simple, d'autant que les basses amplitudes peuvent être faussées par une oscillation normale. Dans la plupart des cas, on peut considérer que l'activité évoquée est liée à la tâche et non à l'épilepsie.

- b) L'autre limite réside dans le fait que cette technique laisse la majeure partie du tissu cérébral inexploré. Ce problème peut être limité en enregistrant les patients qui ont déjà les électrodes implantées dans les régions impliquant les fonctions cognitives explorées.

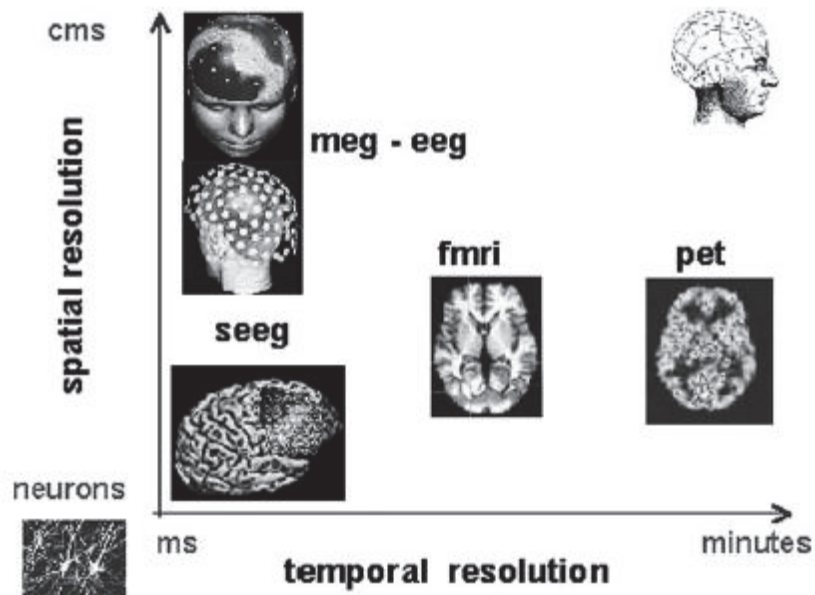


Figure 23. Résolution spatio-temporelle de la plupart des techniques d'imagerie cérébrale. La SEEG combine la résolution temporelle de la MEG et de la EEG, avec la résolution spatiale proche de celle de l'IRM et de la TEP.

L'épilepsie pharmaco-résistante

L'épilepsie est une des maladies neurologiques les plus communes, touchant au total (en excluant les convulsions fébriles et les attaques unitaires) 70 personnes sur 100.000 par an (Sander & Shorvon, 1996), et 5 à 10 personnes sur 1.000 ont des épilepsies d'origine temporelle. (Bell & Sander, 2001 ; Hauser, 1998). Sa prévalence est plus importante chez l'enfant, diminue chez le jeune adulte et réapparaît chez une population plus âgée (Sander et al., 1990). Les crises partielles, incluant celles avec une généralisation secondaire, représentent le sous type le plus fréquent et concernent 40% des patients épileptiques (Sander et al., 1990). Par définition, les crises partielles complexes sont une forme d'épilepsie avec un

début (« *onset* ») focal, la plupart d'entre elles impliquant le lobe temporal (Babb & Brown, 1987 ; Williamson et al. 1997).

Souvent, les épilepsies (temporales ou frontales) ont tendance à être réfractaires et résistent donc aux médicaments. C'est pour cette raison que l'on propose aux patients une investigation profonde à travers l'iEEG et une éventuelle résection chirurgicale du foyer épileptique.

Cependant, la forte possibilité d'une réduction significative de la fréquence des crises, en incluant un possible soin de la pathologie, est un facteur important pouvant conduire à une intervention chirurgicale de cette zone. Les candidats à ce type de traitement doivent être sélectionnés sur la base d'une évaluation pré-chirurgicale précise, comprenant des examens tels que l'IRM, l'EEG, l'angiographie, les tests neuropsychologiques, la vidéo / l'EEG « *monitoring* ».

V.2.4. Acquisition et prétraitement du signal

L'électroencéphalogramme (EEG) est un ensemble de signaux électrophysiologiques enregistrés à l'aide d'électrodes, qui dans notre cas sont profondes et vont pénétrer dans la surface cérébrale. On utilise le terme iEEG (EEG intracrânien), lorsque l'on se réfère aux électrodes intracrâniennes qui enregistrent l'activité intracérébrale, ou le terme SEEG (EEG stéréotaxique) quand on fait référence à la méthode permettant leur localisation précise à travers la méthode stéréotaxique, décrite pour la première fois par Talaraich et Bancaud (1960).

V.2.4.i. Localisation anatomique des électrodes

Les contacts de chaque électrode sont identifiables sur chaque schéma d'implantation stéréotaxique individuel, qui représente la position des électrodes sur l'anatomie du patient, et peuvent ensuite être localisés du point de vue anatomique en utilisant l'atlas proportionnel de Talairach et Tournoux. Les coordonnées de chaque contact sont mesurées dans le repère de Talairach (origine à la commissure antérieure, axe antéropostérieur selon la droite définie par les commissures antérieure (AC) et postérieure (PC), axe vertical dans le plan interhémisphérique).

V.2.4.ii. Analyse Temps-Fréquence

Les données que nous avons recueillies dans la première étude n'étaient pas adaptées pour des analyses oscillatoires telles que les potentiels évoqués (PE) fait exception pour l'étude sur le visage, car nous ne pouvions pas définir de stimuli précis relatifs au sentiment d'exclusion qui pouvait survenir à différents moments du jeu, et qui n'était pas univoque pour tous les patients. Le sentiment d'exclusion qui dérive de la perception de l'exclusion est un aspect subjectif à chaque individu et peut difficilement être associé à un stimulus précis. Pour nos analyses, nous avons donc préféré observer le signal dans le domaine du temps-fréquence. A travers l'analyse spectrale du temps-fréquence, nous avons pu étudier le rythme des oscillations. La transformation de Fourier permet une extraction de fréquences mais pas l'analyse temporelle de l'intensité. La transformée de Fourier à temps fini permet à la fois l'analyse temporelle et fréquentielle, mais avec une résolution limitée. La taille de la fenêtre temporelle d'analyse limite la résolution fréquentielle : si la fenêtre est petite les basses fréquences ne sont pas déterminées, et si la fenêtre est grande la résolution spatiale est limitée. C'est pour cela, que l'on utilise plutôt l'analyse temps-échelle de la transformée en ondelettes dont résultent les représentations temps-fréquence, avec le temps en abscisses, la fréquence en ordonnées et une échelle de couleur pour l'intensité. L'analyse en ondelettes est fondamentalement une analyse multi-échelles dont la résolution peut-être ajustée : la taille de la fenêtre d'analyse est variable selon l'échelle. Il est possible d'analyser le signal en différentes résolutions suivant les détails que l'on souhaite révéler, d'où le terme de « microscopie mathématique » associé aux ondelettes.

La transformée en ondelettes est amplement reconnue comme une technique performante. Pour cette analyse en ondelettes, une fonction PSY (l'ondelette de base ou ondelette mère) permet de spécifier les caractéristiques du signal dans le domaine temporel, en regard de la partie du signal à traiter, dans la translation. L'utilisation d'un facteur d'échelle « a » permet alors de contracter ou de dilater l'ondelette mère et donc de concentrer l'analyse sur une gamme donnée d'oscillations. La contraction de l'ondelette permet l'exploration des oscillations rapides, alors que sa dilatation permet l'exploration des composantes du signal qui oscillent plus lentement.

Pour les analyses de nos études, les signaux EEG ont été traités avec une toolbox mise au point par Sylvain Harquel, l'ingénieur de notre équipe (Neuropsychologie de l'action, CNRS, UMR 5229), en utilisant des fonctionnalités de Matlab (Mathworks, Natick, MA) et Fieldtrip (<http://www.ru.nl/fcdonders/fieldtrip/>).

Après un montage bipolaire du signal et l'élimination des essais contenant des signes d'activité épileptique, les données ont été analysées dans le domaine temps-fréquence par la méthode de la décomposition en ondelettes complexes de Morlet qui permet d'étudier l'évolution dans le temps de la puissance de différentes fréquences d'intérêt dans le signal. Plus précisément, cette analyse permet d'obtenir un spectre de puissance P temps-fréquence :

$$P(t,f) = |w(t,f).s(t)|^2, \text{ où } t \text{ représente le temps, } f \text{ la fréquence et } s(t) \text{ le signal traité.}$$

Pour chaque temps et fréquence $w(t,f)$ représente une ondelette complexe de Morlet :

$$w(t,f) = A.\exp(-t^2/2\sigma_t^2).\exp(2i\pi ft)$$

$$\text{dans laquelle } A = (\sigma_t \cdot \sqrt{\pi})^{-1/2} \text{ et } \sigma_t = 1/(2\pi\sigma_f) \text{ avec } \sigma_f = f/7$$

Enfin et à des fins de comparaison entre différentes conditions, les signaux ainsi traités ont été normalisés en calculant le Z-score du signal d'intérêt :

$$Z(t,f) = (P(t,f) - \mu_B) / \sigma_B$$

où μ_B et σ_B représentent la moyenne et l'écart type (respectivement) de la condition choisie comme base de comparaison (*baseline*).

V.2.4.iii. Analyse de la synchronie de phase

La méthode utilisée pour calculer la synchronie entre deux canaux pour une fréquence donnée est celle décrite dans « *Measuring Phase Synchrony in Brain Signals* » de Lachaux et al. (Human Brain Mapping, 1999). En utilisant la transformée en ondelettes de Morlet, il est possible d'extraire la phase du signal d'un canal en chaque instant et pour chaque fréquence. On peut alors calculer la « *Phase Locked Value* » (PLV) entre l'électrode A et B comme étant la moyenne, sur tous les essais, de la différence entre les phases des signaux. On obtient donc des valeurs de PLV pour chaque point temps-fréquence, et pour chaque paire d'électrodes

possible. Il est ensuite possible de tracer sur un « *template* » (SPM5) la moyenne des PLVs obtenus dans des fenêtres temps-fréquences prédéfinies. Un segment dont la couleur et l'épaisseur est fonction du PLV moyen est alors tracé entre l'électrode A et B (coordonnées Talairach). On peut enfin réaliser un contraste (soustraction) entre deux de ces cartes de PLVs, provenant de deux conditions différentes, afin d'observer les synchronisations ou désynchronisations. Ici, les PLVs ont été calculés pour toute la fenêtre 0 à 2 secondes, et pour toutes les fréquences entre 3 et 100 Hz, par pas de 1 Hz.

V.2.4.iv Potentiels évoqué (PE)

Dans l'étude iEEG sur la possibilité du codage de l'information sociale au niveau visuelle, nous avons privilégié l'analyse des PE. Les mesures de l'amplitude des oscillations peuvent être différenciées en de deux composantes évoquées et induites. Les oscillations évoquées présentent une relation constante entre la phase et la latence par rapport à l'apparition du stimulus. Par conséquent, les oscillations évoquées peuvent être révélées par la moyenne de tous les potentiels. Typiquement, les PE apparaissent avec une latence de 50-150 ms. En revanche les potentiels induits ne sont pas « *time-locked* » à la présentation du stimulus et ils apparaissent avec un délai temporel variable parmi les essais (Uhlhaas et al., 2009). Pour nos analyses des photos des visages avant et après le jeu nous avons favorisé le PE et nous avons pu obtenir le « *Grand Average* » des potentiels évoqués.

V.2.5.iv. Analyse statistique des données

L'analyse d'enregistrements intracérébraux est une procédure très intéressante, mais complexe en même temps. Les sites d'enregistrement varient d'un patient à l'autre, et les mesures que nous obtenons ont une dimension à la fois spatiale, temporelle et fréquentielle. Nous avons initialement analysé statistiquement tous les électrodes pour chaque sujet de façon individuelle en faisant un t-test, corrigé par le test de Bonferroni entre tous les paires de plots d'enregistrement des électrodes. Successivement nous avons fait des analyses de groupe, toujours corrigées par le test de Bonferroni.

RESULTATS

Chapitre VI

Articles

VI.1. Article 1

VI.1.2. Résumé

De récentes études en neurosciences ont montré que l'activation du système de récompense peut moduler la perception douloureuse. Nous savons en effet que les êtres humains sont des animaux sociaux, sensibles à l'affiliation et aux rejets, mais ils sont aussi bien des animaux culturels, sensibles aux ressources symboliques comme l'argent.

Le but de cette étude était de comprendre comment les récompenses monétaires peuvent influencer les réactions pendant l'exclusion sociale et de rechercher si les conséquences de celle-ci vont au-delà de la situation dans laquelle elles ont été perçues. Ces questions ont été explorées à travers une étude comportementale et physiologique (grâce à des enregistrements de conductance de la peau, SCR). Quarante sujets normaux ont été testés dans trois jeux de balle différents, tous correspondant à des variations du paradigme du « Cyberball ».

Les participants ont joué une première partie sans argent, dans une condition d'exclusion sociale partielle, dans laquelle ils ont été exclus par un seul des deux autres joueurs impliqués. Les résultats ont montré que les participants, poussés par le besoin de se reconnecter avec les autres, lancent la balle au participant qui est exclu, bien que cela ait un côté émotionnel, comme le montre une augmentation des pics de SCR, qui se réduit dans le deuxième block d'exclusion, lorsque les sujets ne préfèrent plus envoyer la balle à la personne qui est exclue.

Dans une deuxième partie, nous avons voulu observer la modulation par la récompense monétaire. Les sujets obtiennent par les deux joueurs une récompense monétaire différente à chaque fois qu'ils reçoivent une balle. Nous avons constaté que l'argent modifie les préférences des sujets au cours du jeu en favorisant une maximalisation du profit personnel. Le fait d'être exclu et en même temps de ne pas recevoir de l'argent par le joueur plus intéressant (celui qui fait gagner 4 euro vs 1 euro de celui qui inclut tout au long du jeu) induit une activation constante des pics de SCR dans les deux blocks d'exclusion.

Enfin, dans un troisième match, où les sujets ont eu la possibilité de sanctionner le joueur qui les avait exclus au jeu précédent, nous avons pu montrer que les participants étaient prêts à prendre une revanche au début du jeu, et ce sans aucun coût émotionnel, ce qui peut être assimilé à une punition altruiste, et que lorsque les sujets commençaient à ré-inclure le joueur qui avait été exclu, les pics de SCR augmentaient.

Cette étude nous a permis de comprendre les effets comportementaux et physiologiques (à travers les enregistrements de la SCR) d'une récompense monétaire sur la douleur sociale. Elle peut se situer parmi les études qui essaient de saisir les stratégies pouvant être mise en place a fin de réduire la douleur sociale.

VI.1.2. La modulation d'une récompense monétaire sur le sentiment primitif de la douleur sociale

Monetary Rewards Affect the Primitive Feeling of Social Pain

Irene Cristofori, Laura Moretti, Andres Posada, Angela Sirigu
Center of Cognitive Neurosciences, Bron, France

Correspondence to: Dr. Angela Sirigu
Centre de Neurosciences Cognitives, CNRS
67, Blv. Pinel
69675 Bron
FRANCE
E-mail: sirigu@isc.cnrs.fr <<mailto:sirigu@isc.cnrs.fr>>
Telephone +33 0437911231
Fax +33 0437911212

Abstract (150 words)

Recent researches in neuroscience showed that the activation of the reward system can modulate pain perception. Humans are social animals, sensitive to affiliation and rejections. However, they are also cultural animals, sensitive to symbolic resources like money. The aim of this study was to understand how monetary reward influence social pain reactions and to investigate whether the consequences of social exclusion go beyond the situation where it was perceived. These issues were explored through a behavioral and physiological study (skin conductance recording, SCR). Forty normal subjects were tested in three different ball tossing games. In the first condition (game 1) subjects played in a partial social exclusion condition, in which they were excluded by only one of the players involved. The results showed that subjects, driven by the need to regain the lost interaction, try to throw the ball to the excluder, although this has an emotional cost, as showed by the increased number of SCR. As this emotional cost is elevate, when subjects understand that the over including of the excluder do not produce any change in his behavior they reduce the quantity of ball sent, with a consequent SRC decrease. In a second condition (game 2a), subjects obtained from the two players a different monetary reward each time they received from them a ball. We found that money shifted subjects' preferences during the game but this kind of reward was not enough to reduce the physiological response to social exclusion. Finally, in a third condition (game 2b), subjects were given the possibility to punish the player that excluded them in game 2a, as their throws let other players earn money. We demonstrated that subjects were willing to take revenge over the excluder and this was free of any emotional cost, as a sort of altruistic punishment.

Our findings show that monetary reward is not sufficient to reduce social pain, but seems increase the physiological reactions (SCR recording) and determinate long lasting consequences as well as the revenge.

Keywords: social exclusion, social pain, money reward, SCR

(Text)

Social exclusion is an attractive and important theme in social neurosciences. The perception of a psychological distance from others generates an unpleasant feeling known as social pain (Baumeister, R.F., & Leary, M. R. 1995). Several studies tried to understand the neural bases of such a complex and primitive phenomenon. They demonstrated that it seems to engage a part of the neural network involved in physical pain (Eisenberg et al. 2003, 2007). This point is noteworthy because it drove people to consider social pain as a psychological state that can have psychological but also physical negative consequences (House et al., 1988; Gow et al. 2005).

As is the case for physical pain, human beings are well equipped to perceive social pain. They can easily detect it as if they were endowed with a specific “alarm system” (Cacioppo et al, 2009; Nelson & Panksepp et al. 1998; Panksepp, 2003).

Recent research showed that social pain produced by the perception of exclusion from other individuals generates several negative consequences including mood droop (Williams, 2000) and reduced performances in mathematical problems solving (Campbell et al., 2006). Social exclusion is so deeply rooted in our brains that there is no difference in the negative mood arising when a real person or a computer is excluding us (Zadro et al. 2004). Also, social pain seems to be more difficult to forget than physical pain (Chung et al., 2008) and it has been found to have direct physiological effects such as hearth breath deceleration (Gunther Moor et al. 2010).

Interestingly, recent studies have shown that viewing pictures of a romantic partner reduces physical pain induced through thermal stimulations (Younger et al. 2010) meaning that the reward system can modulate the physical pain in terms of a reduction of the nociceptive perception. On the contrary it has been demonstrated that the negative mood elicited by social exclusion do not decrease when a positive reward value is associated to exclusion (i.e.: losing money each time participants receive the ball, does not give exclusion a positive connotation of “not losing money”; Van Beest & Williams, 2006).

All these findings suggest that the consequences generated by social exclusion can be vast and probably still underestimated. We know for example that social pain produces an activation of almost the same neural circuit than physical pain, but what happens when people are excluded only by one individual in a group? Will the inclusion of only one player be enough to reduce the social pain? Moreover, how do monetary rewards influence social exclusion perceptions? Will money incentives reduce pain perception at behavioral and/or physiological level? What

are the long term consequences of social pain? What would happen if we have to possibility to interact again with the person that excluded us in a previous interaction?

In the present study, we tried to answer these questions by using two modified versions of the Cyberball game in which subjects interact with two other fictitious players. The game could involve a monetary reward or not.

In a first condition we measured (game 1) the behavioral and physiological effects of a partial social exclusion where only one player excluded the subject. In a second condition (game 2A) we asked whether obtaining a different money reward from the two other players can modulate the feeling of exclusion and, if yes, in which direction. Finally, in a third condition (game 2B), we investigated how participants reacted when they had the opportunity to play again against the same player in a context where they could a this last game the subject make the other players win money each time they sent the ball to them.

Method

Participants.

Forty undergraduate students of the University of Lyon (25 females) participated in the study. They all underwent the three game conditions. The mean age of the subjects was 22.5 years (± 2.87 years). They were recruited via an online recruitment system. They gave written informed consent before the experiment. The project was approved by the local ethics committee (CPP, Lyon Sud-Est IV, Centre Léon Berard, Lyon). The participants were healthy and they devoid of neurological or psychiatric disorders.

Materials and procedure.

Participants entered a room pre-equipped with three computers and internet connections. After that, the two fictitious players entered separately in the room, and took their place. The two fictitious players played were here to cause the subject to believe that he was really playing with two other real individuals through an internet connection. This manipulation enhanced greatly the credibility of the game. All the participants could not see each others in the room, thus avoiding any kind of direct interaction and influence (skin color, sex and sympathy). Before starting the game the instructions were given to all the participants. Then they played a training test, through which they became familiar with the graphical interface of the game. Subjects were told that they were going to play a ball tossing game in interaction with two other players through a computer interface and an Internet connection. They were

told that there was no correct answer and were asked to play with the others just for the fun of it.

Subjects performed three different rounds of the Cyberball game. In order to control for gender effect every participant played always with players of him/her own gender. The whole sample of subjects performed always game 2b after the game 2a. Game 2b was indeed designed as a second round of the game 2a, and subjects interacted with the same players as the ones involved in game 2a. Game 1 and game 2 were counterbalanced across subjects. Therefore, half of the participants performed first game 1 and then game 2a and b. The other half performed first game 2a and b and then game 1.

No behavioral data were discarded. After completing each game participants were asked to provide self reports concerning mood (i.e. “I felt relaxed”) and exclusion perception (“ I felt exclude by player A”). According to Williams (1997) exclusion’ short terms reactions involve the desire to fortify some primary needs that are threatened or deprived during this kind of negative experience. Therefore we asked to the subjects to extent to which their need were threatened through four questions (i.e. *belongingness* “I felt I belonged to the group”, *meaningful existence* “I felt I was visible to others”, *control* “I felt I had the control during the game” and self-esteem “My self-esteem was high”). “These questions were asked to assess the feelings of the subjects in responses to the social interaction during the games. We used a modified version of the questionnaires used by Williams et al., 2000.

Electrophysiological recording. During all three conditions we recorded subjects’ skin conductance response (SCR) with a BIOPAC MP35 data acquisition unit (BIOPAC Systems, EU), at a 500 Hz sampling rate. Experimental sessions took place in a noiseless room with temperature set to 20 °C. For SCR recording, two Ag/AgCl electrodes were placed on the non-dominant hand of the subject, after cleaning with neutral soap. The tension applied between the two electrodes was 0.5 V. Since it was not possible to detect stimulus onset (the feeling of social exclusion is not easy to associate to a precise moment of the game and for different subjects can arrive at different times), we kept responses with amplitude greater than 0.02 mV (Dawson et al., 2000). We used the SCR as arousal indicator (Boucsein, 1992) and a marker of the physiological state of the participants when they faced exclusion.

Game 1: Exclusion by one without money.

Game 1 was considered as a sort of a baseline condition, allowing us to explore how subjects react to partial social exclusion. Our hypothesis was that participants would try, when

excluded only by a member of a group, to include the person who rejected them in order to regain a sense of belonging to the group (Baumeister & Leary, 1995; Williams, 1997, 2000). If so, it will be possible to determine how long the subjects will try to reconnect with the *excluder*. We know from other studies (Maner et al., 2007) that excluded individuals do not seem to seek re-inclusion of the excluder when there is no direct face-to-face interaction, before the game.

Procedure

In this first game subjects played with two other players with no monetary reward associated with ball tossing. The game started with a first block of inclusion (1- 20 trials) in which the participant received equally the ball from the other two players (1/3 out of the balls sent).

Then, the game continued with two others blocks (21-40 and 41-60 trials) of partial exclusion. From that moment, one of the other two players (the *excluder*) stopped throwing the ball to the participant until the end of the game (Fig.1A). The spatial position of the other two fictitious players was pseudorandomly determined in such a way that the *excluder* appeared half of the time on the left part of the screen and half of the time on the right part. The subject was asked to freely send the ball to the other two participants, knowing that there was no correct or incorrect answer.

Skin conductance responses were recorded along the three blocks. At the end of the game subjects completed self reported questionnaires assessing their emotional experience during the game.

Results and Discussion

We calculated the percentage of throws sent to the *includer* and to the *excluder* during all the three blocks of the game. We then performed a Wilcoxon non parametric test, (Bonferroni corrected) on the percentage of balls sent to the two partners in each of the three blocks of the game. Results (Fig.1B) showed that in the second block (i.e. “the first period of partial exclusion”) the subjects preferred to send the ball to the *excluder* ($Z = 2.81, p = 0.0049$). No difference was found in the first block of inclusion or in the second block of partial exclusion. For skin conductance responses, we calculated the average number of peaks during each block (Fig1C). A repeated measure ANOVA on these data, showed that the number of peaks was significantly different between blocks [$F(2,78) = 12.62, p = 0.00001$]. Specifically, the skin conductance response significantly increased from the first to the second ($p = 0.005$) and

third block ($p = 0.02$) and then significantly decreased from the second to the third block ($p = 0.0001$). This result suggests that the overinclusion of the *excluder* observed in the first period of exclusion had an emotional cost for the participant.

As ANOVA does not calculate the main effect and during the game time course we had complementary data (i.e. the % of the throws sent to the good and bad player) we preferred to use a non parametric Wilcoxon test for the part of the game ball analysis. Otherwise, the results hold if we used a Wilcoxon test for SCR.

Results of this first game reveal that in the first block of inclusion the participants do not exhibit any preferences toward one of the other players. When realizing that one of the players excluded them from the game, they started to over include this player, trying to regain the social contact with him. However, as soon as the subjects realized that this strategy had no influence on the *excluder's* behavior they stopped. Interestingly, this attempt to play with the *excluder* had a significant emotional cost as measured by SCR.

This results agree with recent theories on social exclusion (Williams, 1997; 2000), according to which subjects try initially to regain the integrity of the group (i.e. subjects significantly sent more the ball to the excluder), before showing hostile reactions (i.e. they stop to send the ball to the excluder).

Game 2A: Partial exclusion-exclusion by one with money

In this second game we asked whether the introduction of a monetary reward would change the perception of partial exclusion by the participant. People are social animals, sensitive to affiliation and rejections, but they are also cultural animals, sensitive to symbolic resources like money (Baumeister, 2005). We know that money is considered a social resource (Zhou X., et al. 2009), and thinking about money can activate feeling of self-efficiency and confidence that problems can be solved (Vohs K. D., et al. 2005).

Our hypothesis was that money, as a symbolic need, would modulate exclusion perception, by reducing, at least at a conscious level, the pain produced by social exclusion.

Procedure

The procedure was identical to the one used in the first game, except that each ball toss was associated with a monetary reward. In particular, the subject gained 1 € each time he received the ball from the player that was always fair with him (the *includer*), and 4 € each time he received the ball from the player that was fair only in the first block of the game (the *excluder*) (Fig.2.A). At the beginning of the task the participants were endowed with 0 €. At the end of the game participants gained the same amount of money from each player namely 16 €.

Results and Discussion

As in game 1, we calculated the percentage of throws sent to the two other players in each block of the game. In the first block of the game (no exclusion), on average, the participants preferred to play with the player that gave them more money (4€) (Wilcoxon test, $T = 158.5$, $z = 2.17$, $p = 0.029$), indicating that money changes the equilibrium in social interaction (Fig. 2.B). This result shows that the 4 € valence of the payoff is probably considered elevated enough, to lead the subjects to exclude one player in the first block of the game (inclusion), in order to maximize payoff, as suggested by previous findings (van Beest et al., 2005).

A repeated measure ANOVA on SCR showed a significant difference between the three blocks (Fig.2.C). Post-hoc comparisons showed that the number of skin conductance peaks [$F(2, 78) = 7.92$, $p = 0.0007$] increased significantly from the first to the second block ($p = 0.006$) and to the third one ($p = 0.04$). This shows that the emotional response is stronger when social exclusion is associated with losing money (the subject loses also the possibility to obtain a larger reward of 4€). Moreover, the fact that the subject can still obtain money from the *includer* (1 €), is not enough to reduce the emotional response to partial social exclusion. Probably, this high SCR in Game 2A could reflect also the negative emotion caused by not gaining 4 €, or better the fact that exclusion is summated to a condition of not gaining.

Game 2B: Inclusion money to others

In this third game we tried to understand how exclusion in the previous game could interfere in a new game, with the same players. Whereas immediate reactions to exclusion correspond to a drop of mood and a threat to fundamental needs (Williams, 1997; 2000), long lasting reactions exhibit generally hostile features (Williams, 2000). We hypothesize that in the first part of the game the participants will present an aggressive pattern of behavior again the

excluder (do not sent the ball to him). However we also predict that this behavior will change in some circumstances, for instance in response to a modification of the behavior of the player who excluded them in the previous game. We suppose also that in this third condition the mood do not drop as the need of inclusion and belonging are reestablished.

Procedure

The game 2B was designed as the second round of game 2A. However, they were told that the other players would gain money each time the participant would send the ball to them.

During the game, the fictitious players included the subject all the time; in order to have an inclusion condition all along the game and observe if the subject's behavior will change with the changing circumstances. Each time the subject sent the ball to one of the other players, he made him win 2 € (Fig.3A).

Results and Discussion

As in the previous two studies we calculated the average percentage of ball tosses directed at the other players. Results showed that participants preferred to throw the ball to the player that has included them in the previous game (Fig.3.B), but only for the first two blocks of the game (first block $T = 100.50$, $z = 2.12$, $p = 0.030$ and second block $T = 131.5$, $z = 2.28$, $p = 0.022$, Wilcoxon non parametric test). No significant difference was found for the last block of the game.

The analysis of skin conductance responses (Fig3.C) revealed that the number of peaks significantly increased from the first to the second block (repeated measure ANOVA, $p = 0.0057$) and to the third block of the game (repeated measure ANOVA, $p = 0.00812$). This result suggests that including a person that previously excluded has an emotional cost for the subjects.

The participants' attitude to reciprocate with the person that was fair to them in a previous interaction, and to exclude the person who excluded them before, is a behavior that can be englobed in the well known "tit for that" law (Gintis, 2000).

This result confirms previous findings showing with respect to a trust game that participants trust more the person that previously included them in a Cyberball game (Hillebrandt, Sebastian & Blackemore, 2010).

We finally performed a final analysis involving all the three games. Self reported ratings indicated that in all three games subjects report a higher level of trust and inclusion feeling toward the *includer* than the *excluder* (repeated measure ANOVA, all p's <0.001).

Interestingly, we observed a modulation of self-reported questionnaires (i.e. the mood and need index scores) between the three games. It seems that compared to game 1 (considered as baseline of partial exclusion), subjects respond less negatively to social exclusion when they could obtain a monetary gain (game 2a) or when they had the opportunity to punish the person who previously excluded them (game 2b) (repeated measure ANOVA, all p's <0.001).

However, in contrast to the explicit reports of the subjects, skin conductance responses indicated that subjects continued to have a strong emotional reaction to partial social exclusion even when it is compensated with monetary gain. A repeated measure ANOVA on skin conductance responses of the three games (fig.S1) showed that during game 2a, the SCR was stronger than in the two other games (both p's <0.05),

GENERAL DISCUSSION

In the three studies presented here we demonstrated how social exclusion can be influenced by monetary incentives and can go beyond the situation where it was experienced.

In the first game we showed that subjects are negatively affected by a situation in which they are excluded by only one person. In this game, subjects reported negative need satisfaction and mood. Also their emotional reaction, measured by skin conductance, became stronger when they started to be excluded by one of the player. This exclusion was accompanied by a behavioral attempt to reintegrate the *excluder* in the game.

These data confirm previous studies on social exclusion. Because social exclusion from a ball tossing game reduced participants 'sense of belonging the subjects desire reestablish bonds with the *excluder* and therefore to restore the fundamental needs (Williams et al., 1997; 2000). Social exclusion causes people to seek new friends, an increased desire to work with others, to form more positive impression, and to assign greater reward to new interaction partners (Maner, DeWall, Baumeister & Schaller, 2007). Individuals experiencing social pain are also more likely to give money to student organization (Carter-Sowell, Chen & Williams, 2008), to cooperate with others (Williams & Sommer, 1997), and to display more unconscious mimicry towards subsequent partners (Lakin, Chartrand & Arkin, 2008). But when they failed

to reestablish the lost contact, people avoid to persevere on prosocial behavior (Twenge et al., 2007; Williams, 2000) toward the *excluder*, and this it could be the reason explaining why the subjects behavior change in the last block and they begin to reduce throwing the *excluder*.

Regarding the influence of reward on social exclusion, the results of the second game showed that there is dissociation between the conscious reports of the subjects and the skin conductance data. The conscious perception of social exclusion reduced while skin conductance responses are enhanced and stronger than in the other two games.

Different explanations can be given for this increased physiological response. On the one hand it may be argued that inclusion by the participant associated with the monetary reward is not enough to reduce the pain caused by social exclusion from the other participant. However, on the other hand one may suggest that social exclusion has a greater effect when it prevents the subject from obtaining a larger reward.

Interestingly, the third game showed that this negative reaction goes beyond the duration of the game. Participants punish the previous excluder with exclusion, in line with the tit for tat law (Gintis, 2000). This result is also consistent with other studies suggesting that social exclusion reduces the inclination to cooperate with others and decreases prosocial behavior (Williams, 2000; Twenge et al., 2007)

Interestingly, when this behavioral reaction stops, the emotional response increases, as if there is a cost for the subjects to stop punishing the excluder.

Even if social pain is a kind of primordial and primitive feeling it seems that money can interact with this feeling and can hence, in some way, modify the perception of this dangerous situation.

Declaration of Conflicting Interest

The authors declared that they had no conflicts of interest with respect to their authorship or the publication of this article.

Funding

This work was funded by ground from the ANR (Agence National pour la Recherche) and FRM (Fondation pour la Recherche Médicale).

References

- Baumeister, R.F. (2005). *The cultural animal: Human nature, meaning and social life*. New York: Oxford University Press.
- Baumeister, R.F., & Leary, M. R. (1995). The need to belong: desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychological Bulletin*, 117 (3): 497-529.
- Boucsein W. (1992). *Electrodermal activity*. Wuppertal, Germany: University of Wuppertal.
- Campbell, W. K., Krusemark, E. A., Dyckman, K. A., Brunell, A. B., McDowell, J. E., Cacioppo J. T., & Hawkley L. C. (2009) Perceived social isolation and cognition. *Trends Cognitive Science* 13: 447-454.
- Chen, Z., Williams, K. D., Fitness, J., & Newton, N. C. (2008). When hurt will not heal: exploring the capacity to relive social and physical pain. *Psychological Science*, 19 (8): 789-795.
- Critchley, H.D. (2002). Electrodermal responses: What happens in the brain. *The neuroscientist*, 8 (2): 132-142.
- Dawson, M.E., Schell, A.M., & Filion, D.L. (2000). The electrodermal system. In: Cacioppo, J.T, Tassinary, L.G., Berntson, G., eds. *Handbook of Psychophysiology*. Cambridge, UK: Cambridge University Press. pp 200-223.
- DeWall, C.N., & Baumeister, R.F. (2006). Alone but feeling no pain: Effects of social exclusion on physical pain tolerance and pain threshold, affective forecasting and interpersonal empathy. *Journal of Personality and Social Psychology*, 91 (1): 1-15.
- DeWall C. N., MacDonald, G., Webster, G. D., Masten, C., Baumeister, R. F., Powell, C., Combs, D., Schurtz, D. R., Stillman, T. F., Tice, D. M., & Eisenberger, N. I. (2010). Tylenol reduces social pain: Behavioral and neural evidence. *Psychological Science*.
- Eisenberger, N.I., Jarcho, J.M, Lieberman, M.D., & Naliboff, B.D. (2006). An experimental study of shared sensitivity to physical and social rejection. *Pain*, 126: 132-138.

- Eisenberger, N.I., Lieberman, M.D. (2005). Why it hurts to be left out. The neurocognitive overlap between physical and social pain. In Williams, K.D., Forgas J.P., & von Hippel, W., eds. Psychological Press, Taylor and Francis Group, New York. pp 109-127.
- Eisenberger N.I., & Lieberman, M.D. (2004). Why rejection hurts: A common neural alarm system for physical and social pain. *Trends in Cognitive Science*, 8: 294-300.
- Eisenberger N.I., Lieberman, M.D., & Williams, K.D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 302: 290–292.
- Gintis, H. (2000). Strong reciprocity and human sociality. *J Theor Biol*, 206 (2), 169-179.
- Hillebrandt, H., Sebastian, C. & Blakemore, S. (2011). Experimentally induced social inclusion influences behavior on trust games. *Cognitive Neuroscience*, 2(1), 27-33
- House, J. S., Landis, K. R., & Umberson, D. (1988). Social relationships and health. *Science*, 241(4865), 540-545.
- Maner, J. K., DeWall, C. N., Baumeister, R. F., & Schaller, M. (2007). Does social exclusion motivate interpersonal reconnection? Resolving the "porcupine problem". *J Pers Soc Psychol*, 92(1), 42-55.
- Nelson E.E., Panksepp J. (1998) Brain substrates of infant-mother attachment: contributions of opioids, oxytocin, and norepinephrine. *Neuroscience Biobehavioral Review* 22:437-452.
- Gunther Moor, B., Crone, E. A., & van der Molen, M. W. The heartbrake of social rejection: heart rate deceleration in response to unexpected peer rejection. *Psychol Sci*, 21(9), 1326-1333.
- O'Connor, M. F., Wellisch, D. K., Stanton, A. L., Eisenberger, N. I., Irwin, M. R., & Lieberman, M. D. (2008). Craving love? Enduring grief activates brain's reward center. *Neuroimage*, 42(2), 969-972.
- Panksepp J. (2003). Neuroscience. Feeling the pain of social loss. *Science* 302:237-239
- Seymour B., Singer T., & Dolan R. (2007). The neurobiology of punishment. *Nature Reviews of Neurosciences* 8(4): 300-11.

- Twenge, J. M., et al. (2006). A magnetoencephalography investigation of neural correlates for social exclusion and self-control. *Soc Neurosci, 1*(2), 124-134.
- Twenge, J. M., Baumeister, R. F., DeWall, C. N., Ciarocco, N. J., & Bartels, J. M. (2007). Social exclusion decreases prosocial behavior. *J Pers Soc Psychol, 92*(1), 56-66.
- van Beest, I., & Williams, K.D. (2006). When inclusion cost and ostracism pays, ostracism still hurts. *Journal of Personality and Social Psychology, 91*: 218-228.
- van Beest, I., Wilke, H., & van Dijk, E. (2003). The excluded player in coalition formation. *Pers Soc Psychol Bull, 29*(2), 237-247.
- van Beest, I., Van Dijk, E., De Dreu, C.K.W, Wilke, H.A.M. (2005). Do-no-harm in coalition formation: Why losses inhibit exclusion and promote fairness cognitions. *Journal of Experimental Social Psychology, 41*, 609-617.
- Vohs, K.D., Mead, N.L, & Goode, M.R. (2006). The psychological consequences of money. *Science, 314*: 1154-1156.
- Williams, K.D. (2007). Ostracism: the kiss of social death. *Social and Personality Compass, 1*: 236-247.
- Williams, K. D., Cheung, C.K.T., & Choi, W. (2000). Cyberostracism: Effects of being ignored over the Internet. *Journal of Personality and Social Psychology, 79*, 748-762.
- Younger, J., Aron, A., Parke, S., Chatterjee, N., & Mackey, S. (2010). Viewing picture of a romantic partner reduces experimental pain: involvement of neural reward systems. *PLOS One, 5* (10): e13309, 1-7.
- Zadro, L., Williams, K.D., & Richardson, R. (2004). How low can you go? Ostracism by a computer lowers belonging, control, self-esteem, and meaningful existence. *Journal of Experimental Social Psychology, 40*: 560-567.
- Zhou, X., Vohs, K.D., & Baumeister, R. F.(2009). The symbolic power of money: reminders of money alter social distress and physical pain. *Psychological Science, 20* (6): 700-706.
- Zhong, C-B., & Leonardelli, G.J. (2008). Cold and lonely: does social exclusion literally feel cold? *Psychological Science, 19* (9): 838-842.

Figure captions

Fig.1. In the upper part of the picture (A) the game time course: each block lasted 20 trials (a trial was represented by a throw of the ball). In the bottom part, on the left side (B) the average percentage of throws sent to the two players during the game and on the right side (error bars represent SEM) (C) the average numbers of skin conductance peaks during the three periods of the game (error bars represent SEM) .

Fig.2. In the upper part of the picture (A) the game time course: each block lasted 20 trials (a trial was represented by a throw of the ball). In the bottom part, on the left side (B) the average percentage of throws sent to the two players during the game (error bars represents SEM) and on the right side (C) the average number of skin conductance peaks during the three periods of the game (error bars represents SEM).

Fig.3. In the upper part of the picture (A) the game time course: each block lasted 20 trials (a trial was represented by a throw of the ball). In the bottom part, on the left side (B) the average percentage of throws sent to the two players during the game and on the right side (error bars represents SEM) (C) the average number of skin conductance peaks during the three periods of the game (error bars represents SEM).

FIGURES

Fig. 1.

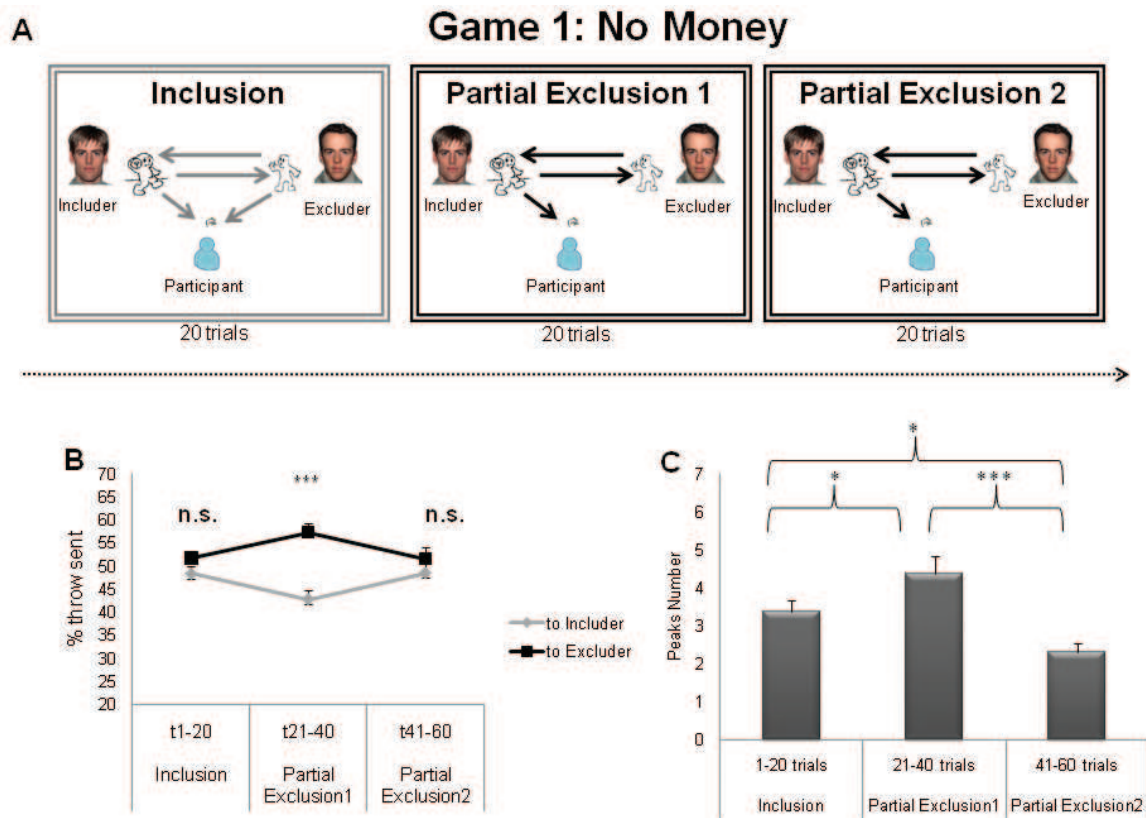


Fig. 2.

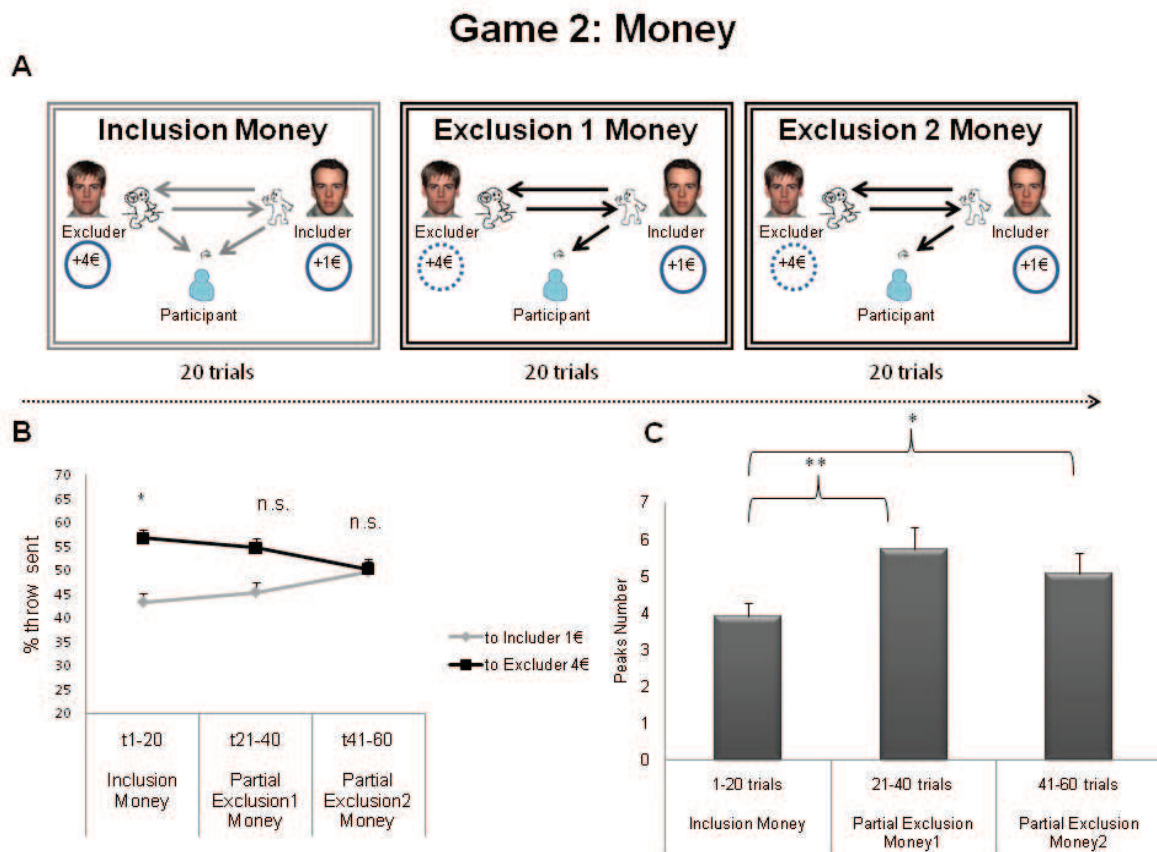
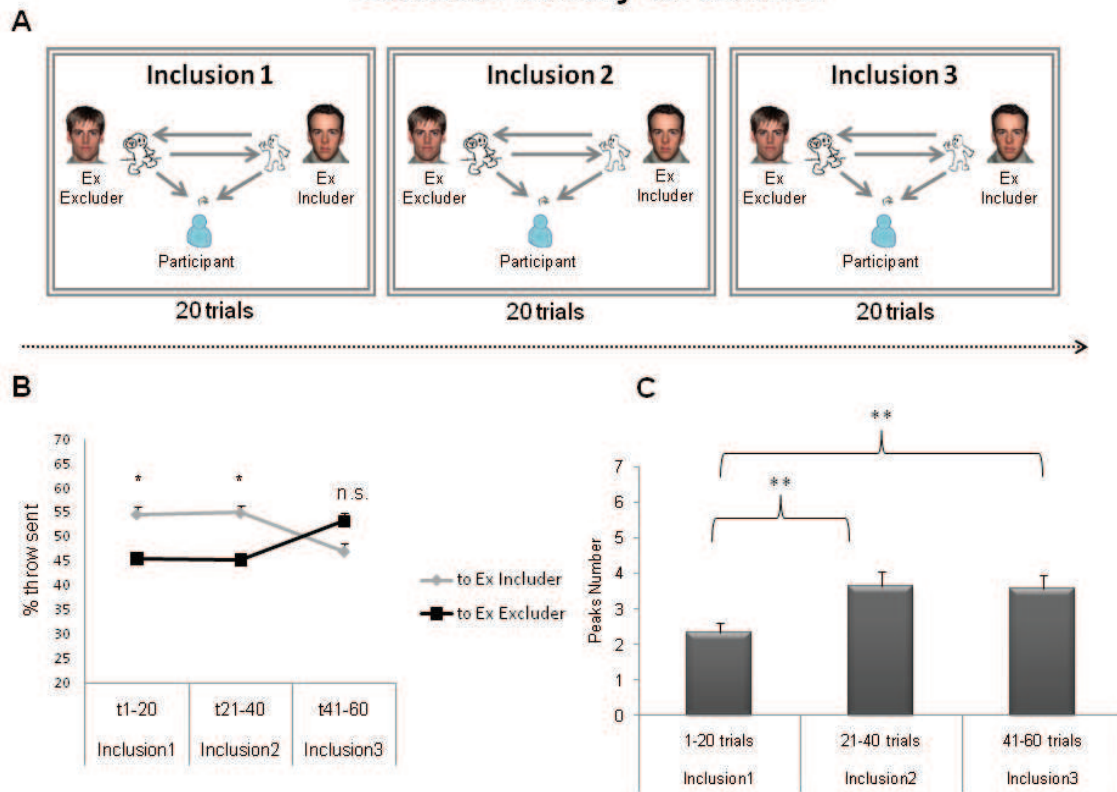


Fig. 3.

Game 3: Money to Others



Supplementary material

Fig. S1. Skin conductance recording across the three games

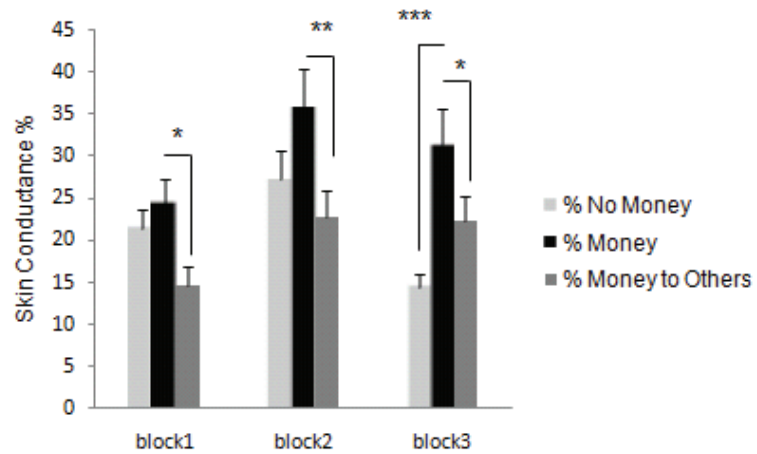
The picture shows the skin conductance picks across the three games and the three blocks. Money game paradigm is shown in black line, money to others game in dark grey and no money game in light grey.

Fig.S2. Self-Reported Mood and Need Threatened Questionnaires

After each game the participant filled a questionnaire about mood and need threatened (Williams et al. 2001). As showed by the picture there is an evolution of mood and need index from the no money gamey to money and to money to others (Anova repeated measures, Bonferroni corrected, $p < 0.001$)

Fig. S1.

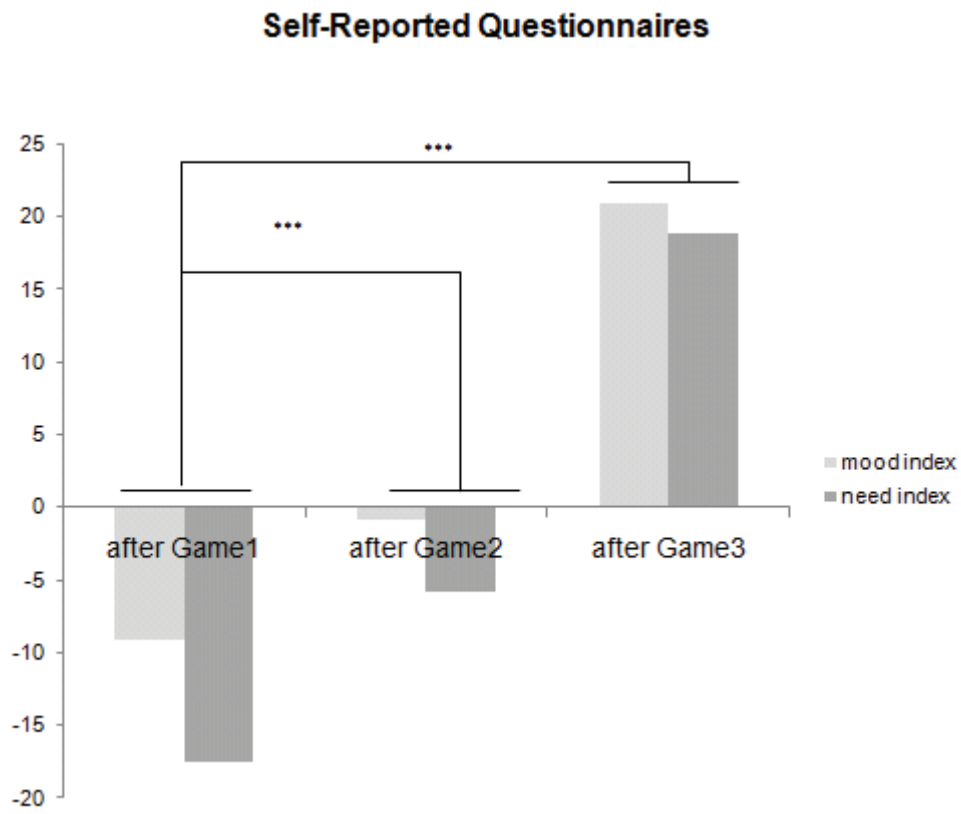
Skin Conductance Recording summary across the three games



Anova measures repeated, Bonferroni Corrected

- * $p = 0.012$ block1
- ** $p = 0.004$ block2
- *** $p = 0.000$ block3
- * $p = 0.047$ block3

Fig. S2.



Anova measure repeated $p < 0.001$

VI.2. Article 2

VI.2.1. Résumé

Dans ce premier projet iEEG, nous avons exploré les bases neuronales de la douleur sociale. La douleur sociale est l'expérience désagréable provenant de la perception d'une distance psychologique des personnes ou des groupes auxquels nous désirons appartenir. Des recherches évidences en neurosciences sociale ont proposé l'hypothèse d'un « overlap » entre les régions cérébrales qui caractérisent la douleur physique et sociale (Eisenberger et al., 2003 ; 2007 ; Way et al., 2009). La douleur sociale représente un péril qui peut affecter le bien être de l'individu et il semble bien exister une correspondance directe entre douleur sociale et pathologies telles que la dépression, les troubles cardiovasculaires et le déclin cognitif (Gow et al., 2007). A partir de ces évidences sur l'implication de la douleur sociale sur la vie quotidienne, il apparaît important d'explorer les conséquences de ce type de douleur sur notre cerveau.

Nous avons utilisé l'EEG intracérébrale (iEEG) pour étudier la dynamique cérébrale temporelle de la douleur sociale chez 15 patients épileptiques lors d'un jeu de balle à l'ordinateur, le « *Cyberball* ». Lors de ce jeu les patients jouaient avec deux autres participants, qu'ils pensaient être connectés en réseau dans deux autres pièces de l'hôpital. Le jeu était en réalité préprogrammé de façon à ce que les patients subissent trois blocs d'exclusion totale, dans lesquels ils ne recevaient pas du tout la balle des autres participants.

Une première analyse temps-fréquence a démontré une augmentation de la puissance des oscillations de type thêta (3-7 Hz) au cours de l'exclusion dans l'insula antérieure et postérieure, dans le cortex cingulaire antérieur subgénual (sACC), dans des aires du cortex préfrontal et dans le gyrus fusiforme. L'insula antérieure a montré une réponse initiale rapide à l'exclusion, mais le signal a rapidement disparu, en revanche l'insula postérieure decharge de façon constante dans les trois blocs d'exclusion. L'activité du sACC a augmenté dans le deuxième bloc et elle est restée importante. Ceci suggère que l'insula antérieure code les caractéristiques affectivo-cognitives qui peuvent être modulé par un effet d'habituation à la condition d'exclusion, tandis que l'insula postérieure semble avoir un rôle plus sensoriel primitif du codage de la douleur sociale et que le sACC est important pour son apprentissage. Un résultat particulièrement intéressant et inattendu concerne l'activité thêta dans le gyrus fusiforme, une région qui n'est pas directement connectée à l'élaboration de la douleur. Plus précisément, son

activité thêta était maximale au cours des 700 premières ms de l'essai (1 essai = 1 lancé de la balle) lors de la condition d'exclusion. Ceci suggère que le gyrus fusiforme code la valeur sociale des visages.

L'analyse de la synchronie neuronale, en analysant un ample spectre de fréquence (3-100Hz) a montré que globalement notre cerveau était plus synchronisé dans les oscillations thêta lors de l'exclusion, comparé à l'inclusion.

Nos résultats montrent globalement que l'activité thêta constitue la signature neuronale de l'exclusion sociale à travers laquelle les régions impliquées dans la douleur sociale se chargent, mais également communiquent entre elles grâce aux phénomènes de synchronisation cérébrale.

VI.2.2. Le signal thêta comme signature neurale de l'exclusion sociale

Article soumis à PNAS, accepté pour review

En cours de révision.

Article ayant fait l'objet d'une présentation de poster à la conférence internationale Society for Neuroscience, San Diego, Californie, Novembre 2010. Récompensé d'un prix : Best Research. (Cristofori et al., 2010).

Cristofori I., Moretti L., Harquel S., Posada A., Deiana G., Isnard J., Mauguière F., & Sirigu A. (2010, November). The Neural Signature of Social Pain, in: Society for Neuroscience, San Diego, Californie, November 2010

Biological Sciences

Neuroscience

Theta Signal as the Neural Signature of Social Exclusion

Irene Cristofori^{ab, b}, Laura Moretti^{ab}, Sylvain Harquel^a, Andres Posada^{ab}, Gianluca Deiana^{ab},
Jean Isnard^{bc}, François Mauguière^{bc}, Angela Sirigu^{ab}

^{ab}Centre de Neurosciences Cognitives, UMR 5229, CNRS, Bron, France

^bClaude Bernard University Lyon 1, Lyon 69000, France

^cHôpital Neurologique, Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Epileptologie, Bron 69677,
France

Correspondence to: Dr. Angela Sirigu
Centre de Neurosciences Cognitives, CNRS
67, Blv. Pinel
69675 Bron
FRANCE

E-mail: sirigu@isc.cnrs.fr

Tel : +33 0437911231

Fax +33 0437911212

Number of text pages:XX

Number of figures: 5

Abstract

The feeling of being excluded from a social interaction triggers social pain, a sensation sometimes as intense as actual physical pain. The physical pain processing relies on the activity of a specific cortical network, namely the *pain matrix*. To date little is known about the neural underpinnings of social pain. We addressed this issue by using intracranial EEG in 15 epileptic patients performing a computerized ball exchange game where inclusion and exclusion blocks were alternated. Time-frequency analyses showed an increase in power and synchrony of theta band oscillations (3-7 Hz) during exclusion in the anterior and posterior insula, the anterior cingulate cortex (ACC), orbitofrontal cortex and the fusiform "face area". Interestingly, the anterior insula showed an initial fast response to exclusion but the signal rapidly faded out. By contrast, activity in the ACC gradually increased and remained significant thereafter. This suggests that the insula encodes the quasi-physical sensory features of social pain, while the ACC is more linked to learning aspects. Theta activity in the fusiform "face area" during the first 700 ms of exclusion trials was maximal and time-locked to the observation of a player poised to exclude the participant. This result point out that the fusiform "face area" is able to encode the social value of faces. Taken together, our data suggest that theta activity represents the neural signature of social pain. The time course of such signal varies within the regions that are critical for social pain.

\body

Introduction

Social pain is commonly referred to the distressing experience arising from the loss of social connections. As such the experience of being excluded or devalued by desired relational partners or groups are considered examples of social pain (1). This type of pain may be associated with a perception of rejection, social exclusion and all the physical and verbal cues that make an individual feel disconnected from others (2). Social pain has major consequences on the survival and well being of the individuals. Its effects can be long lasting (3) and associated with physical diseases like cardiovascular pathologies or cognitive decline including Alzheimer (4). The feeling of social inclusion seems to be so deeply rooted in our brains that the mere fact of imagining that we are excluded by others is often sufficient to trigger social pain (5).

Social pain has become a growing subject of interest in neuroscience. Several studies have been conducted, in which feelings of social exclusion were experimentally provoked. The Cyberball paradigm is a good example of this approach. It is a tossing game, played on a computer, where the participant has to pass the ball to other subjects in an interactive way (6). The partners are fictitious and their behavior (inclusion or exclusion of the participant) is controlled by the computer. However, the participant is informed that they are real and located in another room.

Using this simple paradigm, it has been possible to identify some features of social pain in humans, including an increased level of stress during exclusion periods and a decrease in self-esteem (7-8). Strikingly, these effects are so pervasive that participants often prefer to be included in the game, even if this means enduring a monetary loss (9). From a neurophysiological point of view the brain mechanisms involved in social pain processing remain unknown. Few neuroimaging studies have reported that social pain involves some regions pertaining to the so-called physical pain matrix (10-11). This matrix is a complex neural circuit activated when people experience the unpleasant sensation caused by a nociceptive stimulus.

In this circuit two distinguishable pathways are present: one sensory, one cognitive-affective (12). The sensory pathway codes information concerning the location, the duration and the intensity of the painful input. It involves sensory structures like the thalamus, the sensorimotor cortices (S1 and S2) and the insula. The cognitive-affective pathway processes information about the unpleasantness value of the nociceptive stimulus and it is coded in more anterior structures such as the anterior cingulate cortex (ACC) and the prefrontal cortex

(dlPFC and vlPFC). As shown by a recent fMRI study on social pain, vlPFC, ACC and anterior insula are activated during exclusion periods and ACC activity correlates with stress perception (10). Based on this observation and the fact that ACC response in the dorsal region increases with the subjective feeling of unpleasantness (13), it has been suggested that this latter structure is important for regulating social pain perception.

Another demonstration that the pain matrix mediates both physical and social pain is given by the well known “empathy for pain” studies. As shown in these studies the pain experienced when seeing a partner suffering activates the affective-cognitive pathway of the pain matrix, and in particular the ACC and anterior insula (14). Recently, a new study has shown that social pain also recruits some somatosensory regions involved in the expression of physical pain. When people experience rejection in their life, social pain activates the sensory pathway including the somatosensory cortex (S1) and the posterior insula (15).

Taken together, all of these results suggest that physical and social pain share, at least partially, a common neural substrate (16). However, the functional role that some nodes of the well-known physical pain matrix may play in social pain remains unclear. To address this issue, we used direct intracranial recording of brain activity in 15 epileptic patients with implanted electrodes performing a revised version of the Cyberball game (11). In our task, three inclusion periods alternated with three exclusion periods (see Fig. 1 and Methods). We predicted that exclusion periods would trigger low cerebral waves, i.e. waves located in the theta band frequency. Theta signals, compared to more cognitive cerebral waves such as gamma or beta (17) are known to be associated with emotional feelings and primitive sensations (18), physical pain (19) and empathy for pain (20).

Fig.1 Insert Here

RESULTS

Theta waves as the neural code for social pain

Across all subjects we analyzed n=827 channels with a bipolar montage. The analysis of all time-frequency bands (from 3 to 100 Hz) showed a main and consistent effect only in low frequency bands (see Fig. S2 for a global view of all the pair of electrodes analyzed across subjects). As predicted, we found a significant higher theta wave activity (3-7 Hz) during exclusion trials, compared to the inclusion ones. The theta activity was present throughout the trial and not time-locked to any stimulus (i.e. partners’ faces or ball thrown) suggesting that this signal may be induced by the general feeling of exclusion. Following we performed time-

frequency analyses. For each patient we first performed a statistical analysis comparing the time-frequency window of the inclusion and exclusion trials. We subsequently plotted the z-score of the signal (obtained from the baseline "technical exclusion period") during the course of the game. For each region identified with this approach and designated thereafter regions of interest (ROI), we performed a group statistical analysis across and between blocks and across subjects. We used a non parametric Bonferroni corrected permutation test (10.000 permutations), to compare the three blocks of exclusion with themselves (two by two), and also each of the three blocks of exclusion with the corresponding inclusion blocks.

This significant theta effect was present in some major regions of the social-physical pain matrix, including, the anterior insula (3 out of 7 patients), the posterior insula (4 out of 9 patients), the subgenual anterior cingulate cortex (BA 32, 1 out of 1 patients), the orbitofrontal cortex (BA 47, 4 out of 7 patients and BA 10, 5 out of 7 patients), the supplementary motor area (BA 6, 5 out of 7 patients), the dorsolateral prefrontal cortex (BA 9, 4 out of 6 patients), the inferior temporal area (10 out of 11 patients) including the fusiform face area (FFA) (BA 37, 7 out of 9 patients).

Even if the theta pattern was similar for all these regions, detailed analyses revealed subtle differences in the activation pattern of each region according to the task characteristics.

Figure 2 shows the results of group analysis for all the significant theta effects found in anterior and posterior insula.

Fig. 2 Insert Here

Group analysis of inclusion and exclusion trials between blocks, for the anterior (AI) and posterior (PI) insula are shown in Fig 2. (B.1 and B.2). For both regions theta signal in the exclusion blocks was significantly (Permutation test, Bonferroni corrected $p < 0.05$) greater compared to the inclusion blocks (except for the last block in AI, where no significant difference between inclusion and exclusion mean trials was found). For the AI an analysis across the different blocks of exclusion, showed a significant difference ($p < 0.05$) of the first and the second block compared to the last one, where the signal rapidly decreased. In contrast, in the PI the signal was significantly greater in the second (Permutation test, Bonferroni corrected $p < 0.05$) block of exclusion as compared to the first one.

Time-Frequency analysis showed a similar pattern of activation in the AI and PI. Time-frequency diagrams showed a clear theta band wave for the exclusion trials (Permutation test, Bonferroni corrected, $p < 0.05$) (Fig 2.C). Average theta power over time course of the game (Fig.2. B) revealed clear differences between the anterior and the posterior regions of the

insula. In the anterior insula there is an increased z-score activation from the first to the second block (maximum z-score in the first block of exclusion = 7.61; maximum z-score in the second block of exclusion = 18.33) and a drastic decrease in the third and last blocks (maximum z-score in the third block of exclusion = 2,03). In the posterior insula, by contrast, we observed an increased z-score from the first (maximum z-score = 0.98 to the second block of exclusion (maximum z-score = 2.08) and to the third block of exclusion (maximum z-score = 2.36). Globally the theta wave effect in the exclusion blocks is stronger for the anterior insula compared to the posterior insula. This pattern of results holds if we look at the group statistics involving all subjects (see Fig.2 A).

Although the amygdala is thought to be important for emotion processing, we did not find any significant response in this area during the task. In other words, for this region, there was neither a significant difference across inclusion and exclusion trials in time-frequency analysis, nor a significant effect in the z-score of theta band during the course of the game (Permutation test, Bonferroni corrected, $p > 0.05$). This observation holds for all the subjects ($n=10$) having electrodes in this region. (See SI Fig. S4.A).

Another important region of the pain matrix that has been identified in several social pain studies (5-10) is the cingulate cortex.

Fig.3. Insert Here

As can be seen on the time-frequency diagram in figure 3, the only region in the cingulate cortex that responds significantly (Permutation test, Bonferroni corrected $p < 0.05$) to the exclusion period in the theta band frequency, is the subgenual anterior cingulate cortex (sACC). This region is well known for its implication in emotion processing and mood disorders regulation as sadness. It also has important cortical connections with regions as the nucleus accumbens, amygdala, hypothalamus, orbitofrontal cortex (21).

Results on game course average change in theta power showed that activation within the sACC (BA 32) decreased slightly from the first (maximum z-score = 7.12), to the second (maximum z-score = 6.97) and finally to the third block (maximum z-score = 5.49) of exclusion. Interestingly, it appears that the time of occurrence of the first theta activation, with respect to the beginning of the game, decreases progressively from the first (35 s) to the second (15 s) and to the third (5 s) block of exclusion. These data suggest that the subject learns about the exclusion condition and that the sACC is directly involved in learning and predicting the exclusion event. The other regions of the cingulate cortex (pACC and dPCC) failed to show any significant variation between inclusion and exclusion trials, suggesting that

that the feeling of being excluded is mediated by a specific sector of the cingulate cortex, namely the subgenual portion.

The others regions that showed a significant theta activity (Permutation test, Bonferroni corrected $p < 0.05$), during exclusion period were the orbitofrontal cortex (BA47 and BA10), the dorsolateral prefrontal cortex (BA9) and the supplementary motor area (SMA- BA6) (SI Fig.S2). The primary somatosensory cortex (S1), typically involved in physical pain processing was not found to be affected by social pain in our experiment (SI Fig. S4.B) (Permutation test, Bonferroni corrected $p > 0.05$).

Fusiform brain area: a specific pattern of exclusion perception

Although the fusiform brain area is not a classical node of the pain matrix (either social or physical) our results show a significant response within this area, probably due to task demands. In particular, we found that the theta band in the fusiform brain area was more active during exclusion compared to inclusion trials.

Fig.4. Insert Here

Looking at within trial data, we found that the significant theta activation is restricted to the first 700 ms and last 400 ms of the exclusion trials. If we consider the first 700 ms of each trial, we observe a significant difference between the first and the last block of exclusion ($p < 0.05$). This can be seen in the graph bar in the Fig.4.B. The group statistics for the fusiform face area, show that the z-score of every block of exclusion is significantly higher than the z-score of the corresponding inclusion block ($p < 0.001$). All the statistics were made using Bonferroni corrected permutation tests ($n = 10,000$). The evolution of the theta z-score during the game for a representative electrode in patient GA is shown in figure 4.C (circled dot). For this electrode the z-score of theta activation was significantly stronger for exclusion compared to inclusion blocks (Permutation test, Bonferroni corrected, $p < 0.05$). Interestingly activity increased from the first (z-score=3.29) to the second block (z-score=3.86) and to the third block (z-score=6.30). This pattern is present in all the subjects having electrodes located in this area ($n = 7$) and was not found in other visual regions such as the occipital cortex (SI Fig.S4 C). Looking at within trial data, it appears that the significant theta activation is restricted to the first 700 ms and last 400 ms of the exclusion trials (Fig.4.D). If we consider the first 700 ms of the trial, we observe a significant difference between the first and the last block of exclusion ($p < 0.05$). This can be seen in the graph bar in Fig.4.E.

Theta Neural Synchrony on the Brain

Phase synchrony between pair of electrodes is a complex phenomenon that can be unrelated to the single power of the electrodes. This phenomenon can give us important information about functional connections between remote cerebral regions (22). Synchrony between regions can reflect the existence of either common processing or information transfer. To evaluate if social pain involves synchronization between different areas of the brain, we measured phase synchrony for all pairs of electrodes, in all the subjects. Overall, we found an increased synchrony during exclusion trials for the theta and a lower effect for the others frequency band (alpha, beta, low and high gamma). This is not surprising considering that the theta band was the only one to be affected during the exclusion trials in our task (see above). As a consequence, in the following section we will focus exclusively on the theta band synchrony (detailed data are shown for all frequencies in Figure S5).

Fig.5. Insert Here

We conducted the analysis for two separate time windows: the first one from 0 to 0,7sec corresponding to a period of uncertainty, where the subject doesn't know the direction taken by the ball (inclusion or exclusion) and a second one from 0,7 to 2 sec corresponding to a period of certainty, where ball direction toward a participant is clear. In both periods (certainty and uncertainty) we found the theta phase synchrony in the exclusion trials to be higher than the inclusion trials. Overall, 81.0% and 80.6% of the significant pairs of electrodes (3% and 4.1% among all pairs) were more synchronized during exclusion blocks, irrespective of the period (uncertainty or certainty). Figure 5 shows this pattern. Also, in the uncertainty period, a substantial number of electrodes are significantly synchronized. This could reflect the fact that during the exclusion period, even when the subjects did not know yet the direction of the ball, they were in an exclusion feeling state, i.e. they expected not to receive the ball. The difference of Phase Locking Value (PLV) between Exclusion and Inclusion period $\Delta PLV(t,f)$ was simply defined as $\Delta PLV(t,f) = PLV_{N_e}(t,f) - PLV_{N_i}(t,f)$, with N_e and N_i corresponding to the set of exclusion and inclusion trials respectively.

The power of the synchrony ΔPLV in E>I (E, exclusion and I, inclusion) is stronger for specific regions. For example for the uncertainty period (0-0.7 sec) there is more synchrony between the left anterior insula and the left posterior insula, between the right superior frontal gyrus (BA6) and the right middle frontal gyrus (BA6), between the left posterior insula and the left hippocampus and between the left parahippocampal gyrus and left medial frontal gyrus (BA10) (See Table S3 for the exact coordinates). In this period short range synchronies

are predominant and almost all the synchronies are between the electrodes located in the same hemisphere (left or right). Concerning the second period of the trial (0.7-2 sec), there is more synchrony between the left and the right anterior insula, between the left amygdala and the left anterior insula, between left insula and superior temporal gyrus (BA 41-22), between inferior frontal gyrus (BA9) and left insula, between right parahippocampal gyrus and right insula, and between the right and the left superior frontal gyrus (BA6). Additionally, there are regions for which the power of the synchrony (Δ PLV) is more marked in inclusion compared to exclusion trials (I>E). These are mainly frontal brain regions. This could reflect the involvement of these regions in the reward system. It could be that the inclusion is perceived as a form of recompense by the participants. The details of these analyses appear in table S3. We also plotted the phase synchrony maps of the other frequency windows: alpha, beta, low and high gamma (see SI Fig. S5) but as they clearly show the effect is lower compared to theta signal.

DISCUSSION

Our results show that the feeling of pain provoked by social exclusion in a computer ball tossing game has a clear *theta* signature in the human brain. This signature is visible in some of the most important regions of the so called “physical pain matrix”. The observation that social and physical pain rely, at least partially, on the same neural network is also confirmed by recent fMRI studies (10, 13, 23). Our work goes beyond these results by showing that theta wave is the neural code through which the brain processes this kind of "painful" information. These waves go from 3 to 7 Hz and they are well known in the literature for being linked to several primary aspects of human behavior: spatial navigation (24), working memory (25, 26), emotion regulation (27-28), and learning (29, 30). A recent study in mice has shown that theta waves are present in ACC during fear learning (19). These signals are also involved in empathy for pain in humans (31). Several theories have considered theta waves in an evolutionistic perspective. It was then shown that these waves are more present during childhood compared to adult life, and more predominant in species belonging to the lower part of the evolutionistic scale (31). Theoretically, theta activations are considered a sort of impulsive and primitive kind of signals that are replaced by more "cognitive waves" during the ontogenesis (in particular alpha and those in the higher frequencies bands) (32). These results are consistent with our findings if one assumes that the feeling of being excluded by our peers is a "primitive" human sensation. It is well known for many animal species,

including *homo sapiens*, that survival is directly linked to the capacity of individuals to be connected with each other and to preserve the social bond that makes us feel good, loved and accepted (33, 34).

Classically the pain matrix involves several brain regions, segmented into two sub-networks: a physical one that elaborates the sensory propriety of a nociceptive stimulus; an affective one that elaborates the cognitive features of this stimulus (12). In the present study, the brain regions that were found to present theta wave activation, in response to social exclusion, belong to the affective sub network of the pain matrix, except for the posterior insula and the fusiform face area. The anterior insula is classically associated with empathy, compassion, fairness and cooperation but also with proprioceptive awareness as the representation of emotional states (35, 36). Here we have shown that it is also involved in the subjective feeling of social exclusion, probably playing a role at the interface between sensory and cognitive aspects of social pain. Indeed, the activity within this area is higher in the two first exclusion blocks than in the following ones. In contrast with this pattern, the posterior portion of the insular cortex although responded to exclusion, no specific modulation across blocks was observed. Rather the response within this area was constant during the different exclusion blocks, as would have been expected from a region processing the sensorial and visceral components of pain. This conclusion is in line with previous results showing that the posterior portion of the insular cortex mediates the processing of primary interoceptive representations and sensations, due to its large connections with the thalamus (36).

In this study, the cingulate cortex presented a theta wave only in its subgenual sector (sACC). In Eisenberger et al's study (11) using a similar paradigm the authors reported an activation of the dorsal middle portion of the ACC. But a recent study considers dACC as a region associated with expectation violation (our subjects did not expect to receive negative feedbacks during the game). By contrast, sACC would be linked to the pure feeling of social pain (37); it is more active when people are excluded from an in-group compared to an out-group (38) and its activity is reduced when people are excluded but received a social emotional support, i.e. receiving supporting messages during exclusion (39). The involvement of the sACC in social pain is consistent with the fact that this area is strongly connected to others limbic structures and the anterior insula and is associated with the expression of negative emotions such as sadness and depression (21). In our study, there was a rapid decrease in the latency of the sACC response from the first to the last block of exclusion which suggests that this structure is important for learning the social value of exclusion.

A critical aspect that seems to hold for all regions (except the fusiform area) activated in the exclusion trials are that the firing of theta band is present steadily during the totality of the trial. This suggests that the feeling of social pain is an on-going state. In other words, social pain is not directly associated to a precise stimulus, but to the understanding of being excluded and to the experience of this unpleasant feeling

In our study, the fusiform area was found to be more active in the exclusion than in the inclusion trials during the time when subjects were paying attention to the partner because the direction of the ball was not yet known. Interestingly, this effect increased from the first to the last block, which suggests that the subjects were learning the affective value of the face of the other players. In agreement with this view, it is known that the fusiform face area is involved in the coding of faces (40, 41) but also in learning the affective values of face (42). Strikingly here we show that this area responds with theta wave exclusively during exclusion trials and more important, this activity is time locked to a period where the ball is not moving. It is tempting to suggest that this period is used by the subject to encode the social value of the partner's face.

As shown by the synchrony results, theta waves do not only represent the neural code through which the regions of the so called pain matrix elaborate this kind of feelings, but also the neural signature through which distant brain regions communicate when social pain is experienced. These regions include several nodes that belong to the sensory (amygdala, posterior insula) and affective (anterior insula, the anterior cingulate cortex and the prefrontal cortex) pain matrix. Other structures like the hippocampus and parahippocampal formation may be involved in the learning of social pain because of their involvement in the generation of theta oscillations (43). The fact that we found so many cortical regions synchronized, it is not surprising, because normally the low frequency oscillations involve large-scale synchrony (22). Moreover, we observed an important theta interhemispheric synchronization during the second part of the trial, as the exclusion certainty amplifies the signal.

Taken together, the data presented in this work, suggest that theta slow waves play a crucial role in the processing of painful feelings such as social exclusion. Specifically, our results show the brain temporal dynamics of social exclusion and associates theta waves to this primitive feeling. Our findings contribute to a better understanding of the neural basis of this complex phenomenon.

METHODS:

Further details on experimental paradigm, recording's characteristics, electrodes locations and the images reconstructions, statistics, time-frequency analysis and phase-lock value, can be found in *SI Methods*.

Experimental Paradigm. We used a modified version of the Cyberball task (Eisenberger et al 2003) to explore the cerebral effects generated by exclusion from different partners during a ball game on the computer. Fig. S1 illustrated the paradigm time course, where blocks of inclusion and exclusion were alternated.

The participants were told that the goal of the study was to investigate neural activity during social interaction and that they would be playing a virtual ball-tossing game with two other participants, each one placed in different rooms. Before playing the game, participants were shown the webcam-like videos of the others two players saying that there were ready to play. The experimental paradigm was implemented with the software Presentation (version 11, Neurobehavioral Systems). To perform the game, subjects had to press one of two response mouse buttons: the left one to send the ball to the participant to the left side of the screen and the right one to send to the participant on the right side. To avoid gender effect, men played with other men and women played with women participants. Each recording began with a static picture of the two virtual players in the upper corners of the screen, an arm and a buddy icon representing the participant, in the bottom central part of the screen. The names and the photos of the partners were displayed below each of the two virtual players' animated cartoon representations. We used the animations firstly employed by Williams in 2000 (1), representing the two virtual players, the subject and the ball. The ball tossing game program was set for 186 throws per recording, with the computer players waiting 0.2-0.5 seconds before making a throw to heighten the sense that the participant was actually playing with real individuals. The game time course consisted of three alternated inclusion and exclusion blocks of 30 trials each. More precisely, the game started with two block of inclusion (60 trials), followed by one of exclusion (30 trials), one of inclusion (30 trials), and two blocks of exclusion at the end (60 trials) (separated by 6 trials of inclusion to catch participant's attention). On the whole, the game lasted 10 minutes.

Subjects. Fifteen patients (males N=10, females N=5; mean age 34.8, range 19-51 yrs old) suffering from drug-refractory epilepsy were stereotactically implanted with depth electrodes as part of a presurgical evaluation. All the patients were right-handed. Neuropsychological assessment revealed normal general cognitive functioning. Subjects presented neither a

depressed mood nor anxiety as emerged from the POMS questionnaire (McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L. F. (1971). *Manual for the Profile of Mood States*. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Services.). The research protocol was approved by the local ethics committee (CPP, Lyon Sud-Est IV, Centre Léon Berard, Lyon) and sponsored by CNRS (CNRS n° 07011- 16/8090641). Before the study, participants gave a written informed consent where we explained that the recording had no implication in the epileptic treatment.

Time-frequencies analysis and phase-lock value (see *SI Methods*)

We performed a group statistical analysis across and between blocks, across subjects, for each region identified above and designated thereafter regions of interest (ROI). We used a non parametric permutation test (number of permutation = 10.000), Bonferroni corrected, to compare the exclusion blocks with the corresponding inclusion ones and time course of the signal within the three blocks of exclusion (two by two).

A non parametric permutation test was used with 10.000 permutations, and Bonferroni corrected ($p < 0.05$, number of bipolar montage * number of frequency windows) (See Methods and SI Methods for more details).

Phase-lock value

Here we compared the phase locked value (PLV) across each pair of electrodes for all the set of inclusion N_i and exclusion N_e trials. After the calculation of the PLV in \bar{N}_i and \bar{N}_e , we evaluated the difference (PLV N_e - PLV N_i) and obtained a Δ PLV through a randomization test with 200 shuffled values. The power of Δ PLV was tresholded by the significativity $p < 0.05$; [Bonferroni corrected i.e. number of frequency bands 5 (theta, alpha, beta, low gamma and high gamma)*2(temporal windows tested)].

ACKNOWLEDGMENTS:

We thank the patients for their kind cooperation and the clinical staff (301 Unit, Wertheimer Neurological Hospital of Lyon) for their help during testing. We are also grateful to Professor Marc Guenot for stereotactic electrodes implantation and Dr Michel Desmurget for his helpful comments on a first draft of the manuscript. This work was supported by ANR Grant to A.S and Fondation de la Recherche Médicale to AS and IC. The authors have declared no conflict of interest.

Author contributions: I.C. and A.S. designed research; I.C., S.H., L.M., A.P., G. D., J.I., F.M., and A.S. performed research; I.C., and S.H., analyzed data; S.H. developed analytic tool; and I.C., S.H. and A.S., wrote the paper.

REFERENCES:

1. MacDonald G, Leary M R (2005) Why social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychol Bull* 131: 202-223.
2. Williams KD, Forgas JP, Hippel von W (2005) The social outcast Social rejection, exclusion and ostracism. New York Psychological press.
3. Chen Z, Williams K D, Fitnees J, Newton N C (2007) When hurt will not heal. Exploring the capacity to relive social and physical pain. *Psychol Science* 19: 789-795.
4. Gow A J, Pattie A, Whiteman M C, Whalley L J, Deary I J (2007) Social support and successful aging: Investigating the relationships between lifetime cognitive change and life satisfaction. *J. Indiv Differ*: 28, 103–115.
5. Eisenberger N I (2006) Identifying the neural correlates underlying social pain: implication for developmental processes. *Human Develop* 49: 273-293.
6. Williams K D, Jarvis B (2006) Cyberball: a program for use in research on ostracism and interpersonal acceptance. *Behav Res Methods Instrum Comput* 38: 174-180.
7. Williams K D, Cheung C K T, Choi W (2000) CyberOstracism: effect of being ignored over the Internet. *J Personal Soc Psychol* 79: 748-762.
8. Williams K D, Bernieri F, Faulkner S, Grahe J, Gada-Jain N (2000) The scarlet letter study: five days of social ostracism. *J Person Interperson Loss* 5: 19-63.
9. Beest van I, Williams K D (2006a) When inclusion costs and ostracism pays, ostracism still hurts. *J Pers Soc Psychol* 91:918–928.
10. Eisenberger N I, Lieberman, M D, Williams, K D (2003) Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 302: 290–292.
11. Eisenberger N I, Gable S L, Lieberman M D (2007) Functional magnetic resonance imaging responses relate to differences in real-world social experience. *Emotion* 7: 745-754.
12. Peyron R, Laurent B, Garcia Larrea L (2000) Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 30: 263-88.

13. Masten C L, Eisenberger N I, Borofsky L A, Pfeifer J H, McNealy K, Mazziotta, J C, Dapretto M (2009) Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection. *SCAN* 4: 143-157.
14. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Raymond J D, Frith C D (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303: 1157-1162.
15. Kross E, Berman M G, Mischel W, Smith E E, Wager T D (2011) Social rejection shares somatosensory representations with physical pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 6270-6275.
16. Panksepp J (2004) Feeling the pain of social loss. *Science* 302: 237-239.
17. Buzsaki G (2002) Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33: 325-340.
18. Knyazev G (2006) Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci Biobehav R* 31: 377-395.
19. Liu, C. C., Ohara, S., Franaszczuk, P., Zagzoog, N., Gallagher, M., & Lenz, F. A. Painful stimuli evoke potentials recorded from the medial temporal lobe in humans. *Neuroscience*, 165(4) : 1402-1411.
20. Jeon D, Kim S, Chetana M, Jo D, Ruley H E, Lin S-Y, Rabah D, Kinet J-P, Shin H-S (2010) Observational fear learning involves affective pain system and Ca(v)1.2Ca(2) channels in ACC. *Nat. Neurosci.* 13 (4): 482-488.
21. Johansen-Berg H et al (2008) Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex*
22. Varela F, Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie (2001) The brainweb: the phase synchronization and large scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2: 229-239.
23. Eisenberger N I, Way B M, Taylor S E, Welch W T, Lieberman M D (2007) Understanding Genetic Risk for Aggression: Clues From the Brain's Response to Social Exclusion. *Biol Psychiatry* 61: 1100–1108.
24. Kahana M J, Sekuler R, Caplan J B, Kirschen M, Madsen J R (1999) Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature* 399: 781-784.
25. Rizzuto D S et al. (2003) Reset of human neocortical oscillation during a working memory task. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100: 7931-7936.
26. Raghavachari S et al. (2001) Gating of human theta oscillations by a working memory test. *J. Neurosci.* 21: 3175-3183.

27. Aftanas L I, Varlamov A A, Pavlov S V, Markhnev V P, Reva N V (2001) Affective picture processing: event-related synchronization within individually defined human theta band is modulated by valence dimension. *Neurosci. Lett.* 303: 115-118.
28. Kostandov E A, Kurnova N S, Cheremushkin E A, Ptreenko N E, Ashkinazi M L (2010) Spatial synchronization of EEG theta and alpha rhythms in an unconscious set to the perception of an emotional facial expression. *Neurosci. Behav. Physiol.* 40: 197-204.
29. Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T (1996) Theta band power in human scalp EEG and the encoding of new information. *NeuroReport* 7: 1235-1240.
30. Caplan J B, Glaholt M G (2007) The roles of EEG oscillations in learning relational information. *NeuroImage* 38: 607-616.
31. Mu Y, Fan Y, Mao L, Han S (2008) Event-related theta and alpha oscillations mediate empathy for pain. *Brain Res.* 1234: 128-136.
32. Knyazev G G (2007) Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci. Biobehavior. Rev.* 31: 377-395.
33. Cacioppo J T, Hawley L C (2009) Perceived social isolation and cognition. *Trends Cogn. Sci.* 13: 447-454.
34. Williams K D (2007) The kiss of social death. *Soc Person Psychol Compass* 1: 236-247.
35. Lamm C, Singer T (2010) The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Struct. Funct.* 214: 579-591.
36. Craig, A. D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*, 10(1), 59-70.
37. Somerville L H, Heatherton T F, Kelley W M (2006) Anterior cingulate cortex responds differentially to expectancy violation and social rejection. *Nat Neuro* 8: 1007-1008.
38. Krill, A., & Platek, S. M. (2009). In-group and out-group membership mediates anterior cingulate activation to social exclusion. *Front Evol Neurosci*, 1, 1.
39. Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K., Nittono, H., Ura, M., & Yamawaki, S. (2009). Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Soc Neurosci*, 4(5), 443-454.
40. Haxby J V, Hoffman E A, Gobbini M I (2000) The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 4: 223-233.
41. Kanwisher N, McDermott J, Chun M M (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17: 4302-4311.
42. Petrovic P et al. (2008) Learning affective values for faces is expressed in amygdala and fusiform gyrus. *SCAN* 3: 109-118.

43. Bland B H (1986) The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Prog Neurobiol* 26: 1-54.

Figures Legends:

Figure 1 Time course of ball tossing game (A). The game lasts 10 minutes and involves 186 trials. Each trial is defined by a throw of the ball. In order to maintain subjects' attention and involvement in the game higher, inclusion and exclusion blocks were alternated. First, the subject experiences two blocks of inclusion (i.e. 60 trials), followed by an exclusion period (i.e. 30 trials), by an inclusion period (i.e. 30 trials) and two blocks of exclusion (i.e. 30 trials for each) separated by a mini block of inclusion (i.e. 6 trials). Patients are told that they are going to play an interactive game with two players, placed in other rooms of the hospital. These two players are, fictitious. The patient is allowed as much time as he/she wants to choose to whom send the ball. Before starting the game, the subject is informed that the experimenter is connecting him/her to the server. During that time, the subject is instructed to observe the other (fictitious) players practicing the game for 30 trials. We used this "technical exclusion period" as baseline. **Trial time course (B).** Each trial lasts 2 sec and consists of an uncertainty period (0-0.7 sec) where the subject is waiting for the throw and a certainty period where the subject knows if he/she will receive the ball (0.7-1.6 sec the ball is moving and 1.6-2 sec the ball is received, static image). During all the course of the trial the participant sees the Cyberball interface (i.e. two cartoons players on the top of the screen and his/her hand on the bottom). The picture and the name of the fictitious participants were placed near the cartoon images.

Figure 2 Theta activity in anterior (left) and posterior insula (right). The top middle panel (A) shows a 3D brain template, revealing the insular cortex. The red dots indicate the positions of the electrodes that presented a theta activity in the anterior insula (AI) in all patients. The fuchsia dots show the electrodes that presented theta activity in the posterior insula (PI) in all patients. (A) represent the group statistics computed between subjects for the two regions AI and PI. The vertical bars in the two graphs represents the theta z-score activation during inclusion (grey bar) and exclusion blocks (black bar). (*) Significant effects between exclusion and the corresponding inclusion block, $p < .05$. N= total number of electrodes placed in the region. Dotted lines show significant differences across exclusion

blocks. (C) Shows the average theta power results for patient PE (circled dots) across blocks during the game. The periods of inclusion (I) and exclusion (E) are shown in light grey and black respectively. (B) Shows, average time-frequency diagram of theta signal for patient PE for all the inclusion, (left diagram), and all the exclusion (right diagram) trials; 0 = onset of inclusion or exclusion trial.

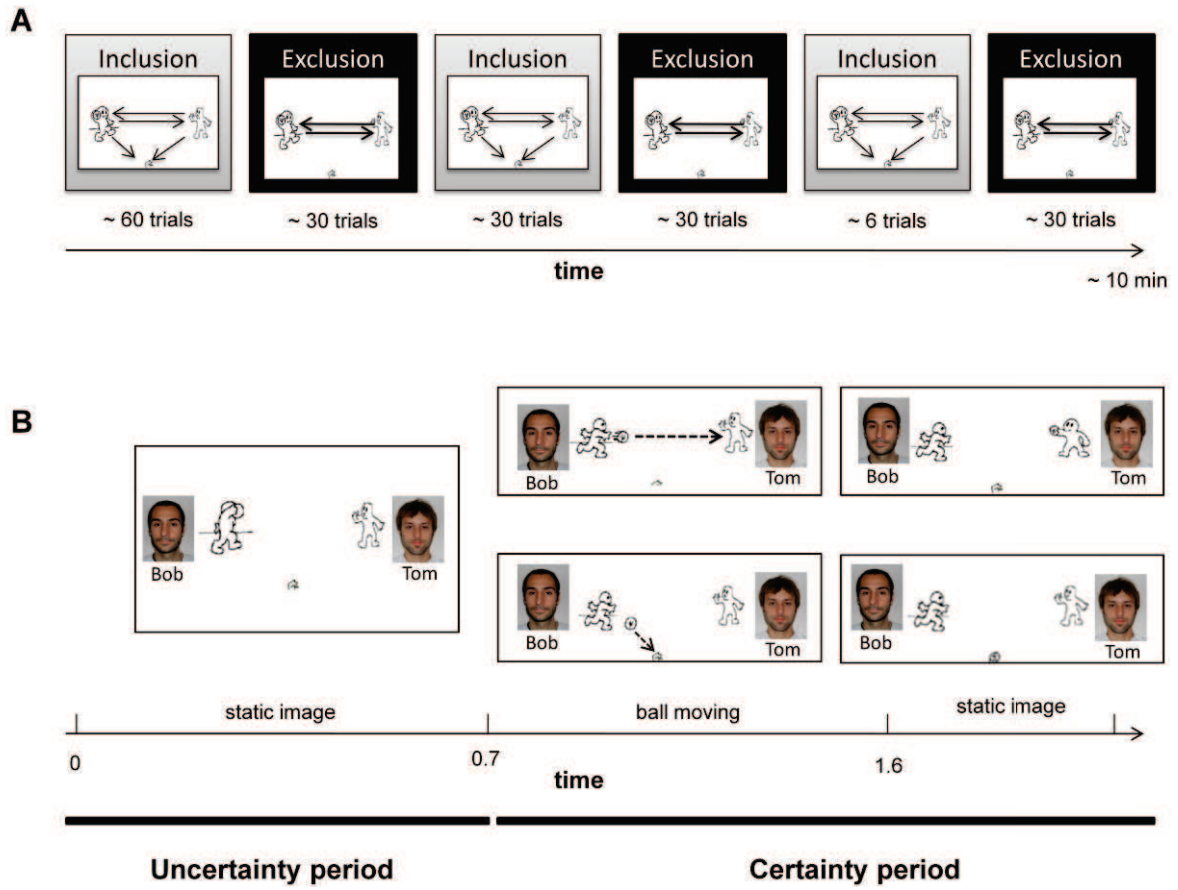
Figure 3 Theta activity in three different sectors of the cingulate cortex during the ball game task in all patients. Sagittal MRI template representing the recording locations for the intracranial electrodes located in the cingulate cortex. Circled dots represent data for patient (CT). Non-circled dots represent electrodes the other patients. (A-C). Time course of average theta power recorded throughout the experiment during inclusion (I) and exclusion (E) blocks in the (A) dorsal posterior (dPCC), (B) pregenual anterior (pACC) and (C) subgenual anterior (sACC) cingulate cortex. Power is coded as z-score calculated from a baseline period (“explicit exclusion”, where subjects were excluded for technical reasons). The right side of each panel shows average time frequency diagram of theta signal for inclusion (upper diagram), and exclusion (bottom diagram). 0 represents the onset of inclusion or exclusion. No activity was found in the dPCC or pACC in the exclusion trials (green circles). A significant response was found for the sACC (red circle). The bottom panel shows the group statistics between subjects, across blocks (D).

Figure 4 Theta band in the fusiform area. (A) Coronal template representing, for all patients, all the electrodes that showed significant theta power activation during exclusion. Light blue (fusiform area) and purple (inferior temporal cortex). The circled dot shows the responsive electrode for patient GA. (B) Group statistics of theta power between blocks, across subjects (n=7). (C) Individual theta frequency power during the game for the circled electrode. Power is coded as z-score calculated from the baseline period (patient GA). (D) Evolution of the theta band within a trial in BA 37 in all the subjects (n=7). The black and grey lines represent the mean theta power for Exclusion trials (\bar{X}_e) and Inclusion trials (\bar{X}_i) respectively. \bar{X}_i and \bar{X}_e are significantly different for two distinct periods of the trial: first from 0 to 0.7 s when the ball has not been thrown (static moment) and second from 1.6 to 2 s when the player receives the ball (static moment). (E) Moreover, in the first period (0-0.7s), that represents a period of uncertainty, there is a significant block effect for the Exclusion trials with an increase of theta activity from the first to the last block (p<0.05, Bonferroni corrected).

Figure 5 Phase synchrony of theta waves over the course of a trial: uncertainty (A) and certainty (B). The figure shows sagittal (top) and horizontal (bottom) orthogonal views of a transparent “glass brain”. The lines represent the significant phase-locking value differences (Δ PLVs) between exclusion and inclusion trials (Exclusion minus Inclusion) for all pairs of electrodes for two time windows: the uncertainty period A (0 s - 0.7 s) and the certainty period B (0.7 s - 2 s). Segments are colored and sized according to the difference of PLV in theta frequency band.

Figures

Fig.1



Figures

Fig.1

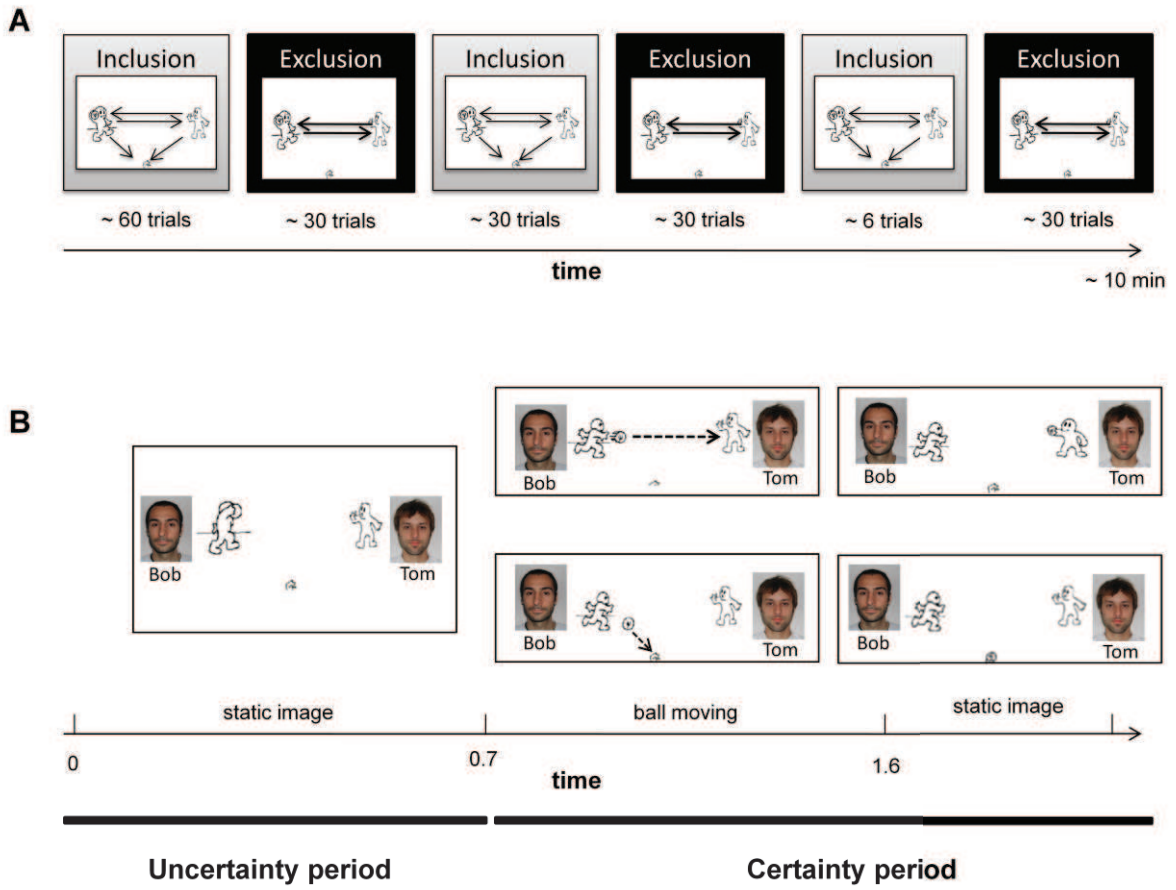


Fig.2

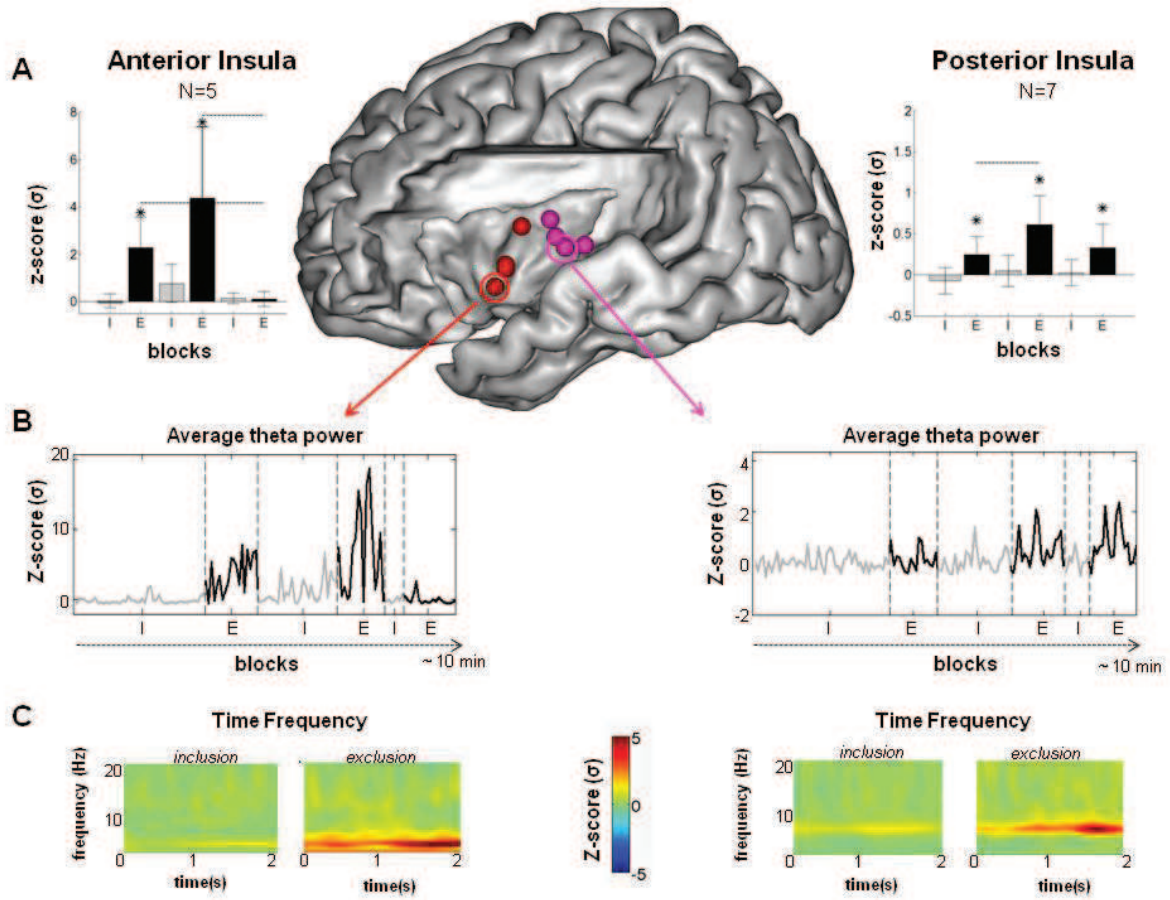


Fig.3

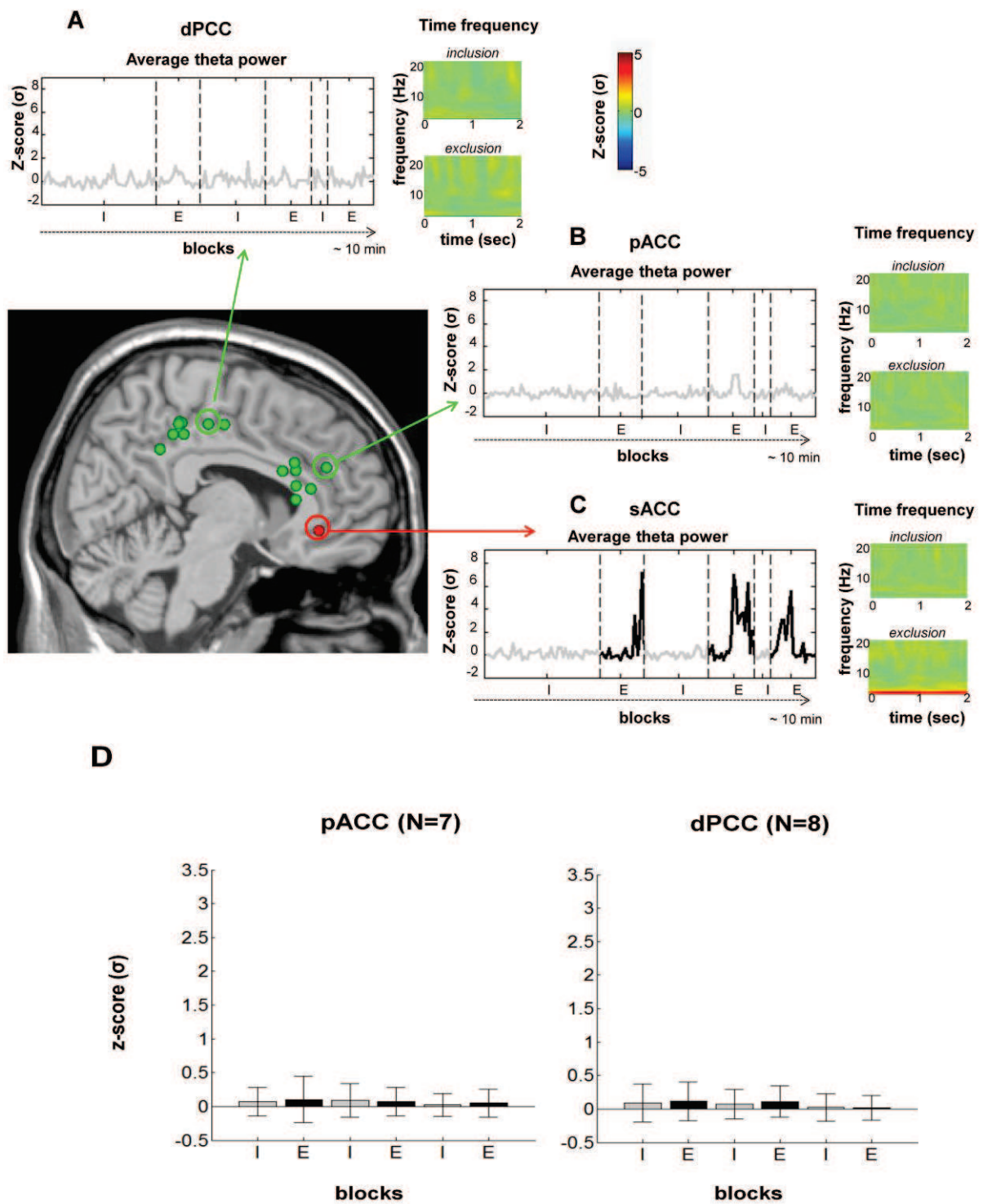


Fig. 4

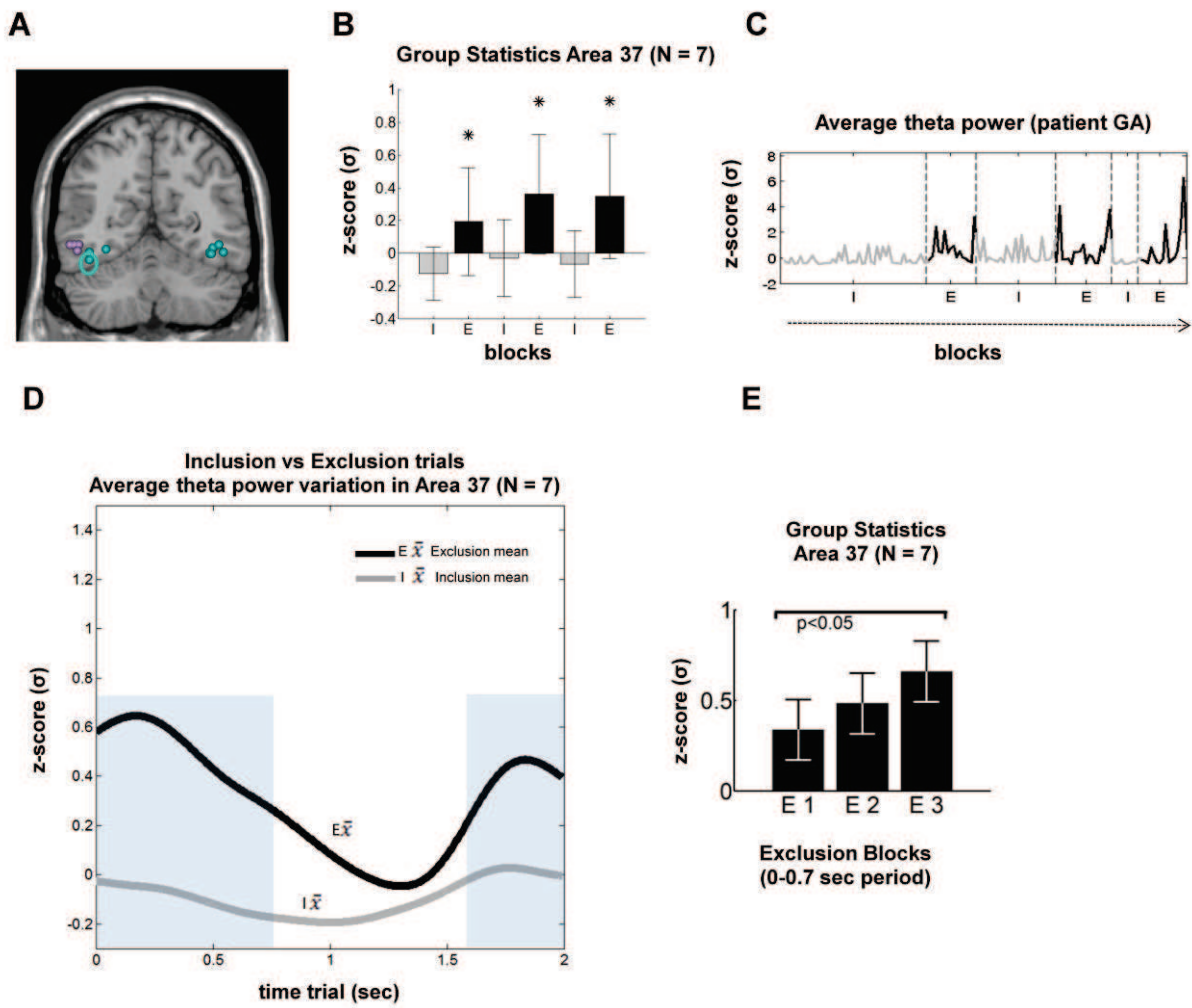
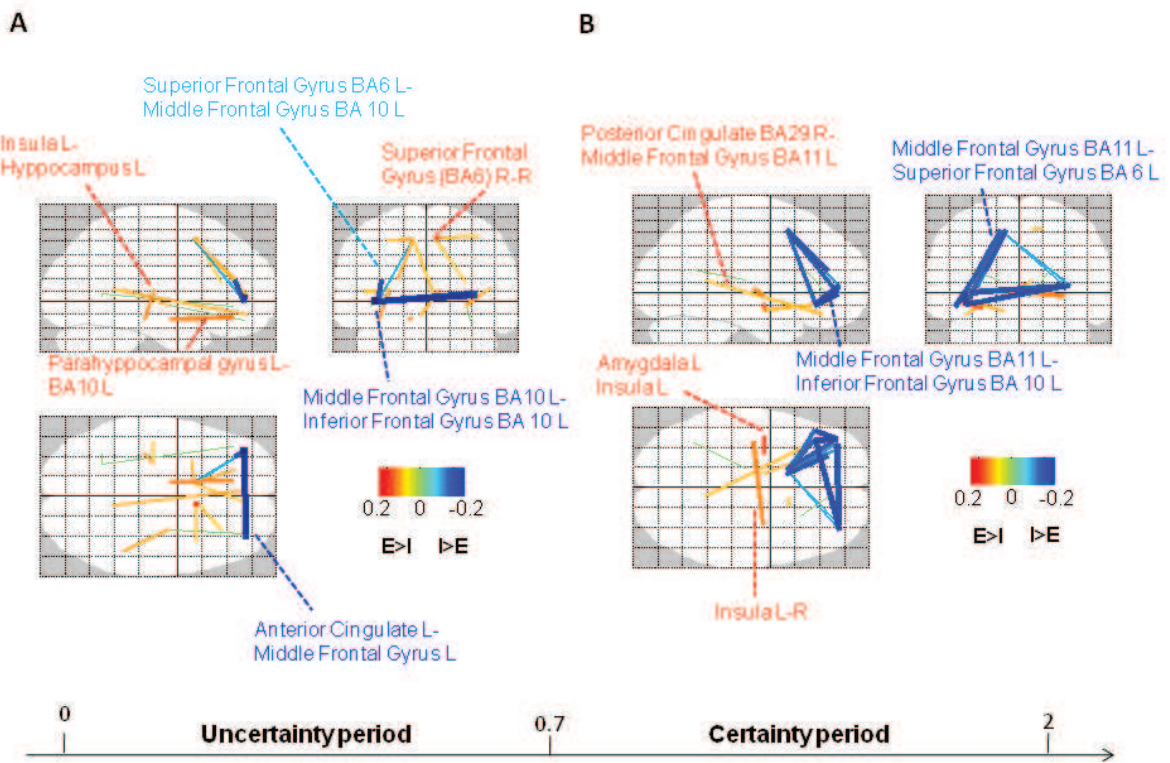


Fig.5



Supporting Information

S1 Methods

Self-reported questionnaire Immediately after the experiment, participants completed a questionnaire where we measured the impact of social exclusion, using a scale reported by Williams et al (1). The scale explored two behaviors: (1) the mood, dealing with questions about well-being, happiness, relaxation and acceptance) and (2) the need dealing with questions about the implication, self-esteem, control and visibility. Patients had to rate their mood and need using a scale ranging from -50 (not at all) to +50 (very much). As shown in Fig. S1 subjects experienced low levels of mood and of need during the game. The scores obtained in this scale were not used to make correlation with the cerebral activity, because every patient had different site of electrodes implantations. Nevertheless, these measures are important because they show that epileptic patients well perceived social exclusion during the game.

Intracranial recordings Patients were implanted intracerebrally with depth electrodes, each bearing five to fifteen recording sites (Ad-Tech Medical Instruments). The electrodes were implanted perpendicularly to the midsagittal plane using Talairach's stereotactic method (1). Recording sites were 2 mm long, 1 mm diameter cylinders, separated by a distance of 1.5 mm (DIXI Medical, Besancon, France). The structures to be explored were defined on the basis of ictal manifestations, electroencephalography (EEG), video-scalp EEG, angiography and neuroimaging studies. The experiment started at least 8 days after the electrodes implantation and at least after 24 h after the last seizure. At that time, anticonvulsive drug treatment had been reduced for at least 1 week to record spontaneous epileptic seizures during continuous video-scalp EEG recordings performed in equipped rooms. Continuous-depth EEGs were recorded on a 128-channel device (Micromed, Treviso, Italy), white matter/screw (intracranial) referenced, amplified, filtered (0.1–200 Hz bandwidth), sampled at 512 Hz, and stored together with digital markers of specific events of the task for subsequent off-line analysis. We defined different codes to identify inclusion (I) and exclusion (E) trials, and in each of these general conditions if the participant is throwing the ball, if he is receiving it or if the ball is thrown from one to the other of the fictitious participants.

Electrode location To maximally prevent the measurement of the same electrical signals by multiple sites, bipolar montages were calculated by subtracting the signals recorded from adjacent sites belonging to the same-depth electrode. This calculation resulted in a total of 827 bipolar recordings (here called for simplicity “electrodes”) across fifteen patients (see Fig.S2). For each bipolar montage, the Cartesian coordinates (x, y, z) were calculated as the medium location of the two adjacent recording sites, resulting in the following anatomical repartition: temporal lobe 47, 16% (n = 390), frontal lobe 32, 41% (n = 268), parietal lobe 15, 96% (n = 132) and occipital lobe 4, 47% (n = 37) of the all electrodes. On the whole the 45% (n = 371) of electrodes were recorded within the left hemisphere and the 55% (n = 456) in the right hemisphere.

Images reconstruction First electrode locations were measured from x-ray images obtained on a stereotaxic plan. For each recording site, the Cartesian coordinates (x, y, z) were calculated after normalization of the anatomical three-dimensional spoiled gradient recalled anatomical cerebral MRI into Talairach space using SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

Electrodes reconstruction in patients’ brain was obtained using the open software Anatomist/Brain Visa 3.1 software (<http://www.brainvisa.info>). First we converted the dicom MR images in Nifti format, through MRI Converter program.

Reoriented and preprocessed images were then segmented via the automated segmentation pipeline of Brain Visa, to obtain meshes of the two hemispheres and of the head. After all it was possible to import these images to Anatomist and to plot the contact electrodes in the brain reconstruction. The electrodes position was verified with subject post implantation anatomical IRM.

Time frequency analysis

Pre-processing The EEG signal from patients’ electrodes was first epoched by trials of 2000 ms (duration of a movie) for both periods of exclusion, inclusion, and baseline (technical exclusion). Trials implying motor action (mouse clicking) were excluded from analysis. Epoches data were detrended and then filtered with Butterworth filters: a low-pass with a cut-off frequency of 100 Hz and a band-stop centred at 50 Hz. The last step of pre-processing consisted of applying automatic artefact detection. Any trial showing an absolute voltage above a 300mV threshold was automatically rejected. The method also discarded any channel

presenting more than 5% of rejected trials. Data have been then visually inspected. 10, 3 % of trials (mean across subjects) were thus removed and a set of 827 recording sites across subjects was kept (5, 1 % of bad channels).

Wavelets transform Power spectra $S(t,f)$ was obtained by convoluting the signal with complex Gaussian Morlet's wavelet (3)

$$S_i(t, f) = |w(t, f) * s_i(t)|^2,$$

for time t , recording site i , frequency f_0 , s being the preprocessed signal and $w(t, f_0)$ the complex Morlet defined as

$$w(t, f) = A \cdot e^{\left(\frac{-t^2}{2\sigma_t^2}\right)} \cdot (\cos(2\pi ft) + i \cdot \sin(2\pi ft)),$$

with $A = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-1/2}$, $\sigma_t = \frac{1}{2\pi\sigma_f}$, and the constant ratio $\sigma_f = f/7$ providing a good compromise between the frequency and time resolution of wavelets. Frequency f_0 ranged from 3 to 100 Hz, with a step of 0.5 Hz between 3 and 10 Hz, and 1 Hz between 10 and 100 Hz. We then computed the normalized power spectra $S^{\text{norm}}(t, f)$ in a z-score way so that

$$S_i^{\text{norm}} = \frac{S_i(t, f) - \bar{B}_i(t, f)}{\sigma_{B_i(t, f)}}$$

, using the power spectra of baseline $B(t, f)$, $\bar{B}_i(t, f)$ and sigma being respectively its mean and standard deviation across trials.

Statistics Primary tests were done using a Mann-Whitney U test on power spectra $S(t, f)$ between exclusion and inclusion trials. Multi tests were done by dividing the TF power maps in 250 time frequency windows (4), whose resolution depend on the frequency band: from 3 to 10 Hz, 0.5Hz X 400 ms, and from 10 to 100 Hz, 10 Hz X 100 ms. Obtained P values were finally corrected using Bonferroni (250 TF windows X number of bipolar montages for the corresponding patient).

In order to observe the variations of TF power during all the experiment, we averaged the normalized power spectra $S_{\text{norm}}(t, f)$ across the trials duration (2 s) and frequency bands, so that $\bar{S}_i^{\text{norm}}(F) = \text{mean}_{t \in [0, 2]}(\text{mean}_{f \in FB}(S(f, t)))$, for frequency band F , with the frequency bands group $FB = \{[3 \ 7] [9 \ 11], [15 \ 20], [20 \ 40], [40 \ 100]\}$, corresponding to theta, alpha, beta and gamma rhythms. Due to the non gaussianity of the distributions of the computed \bar{S}_i^{norm} (high kurtosis values superior to 10), we performed a nonparametric permutation test (number of permutations = 10.000) between inclusion and exclusion trials.

Corresponding P values were corrected using Bonferroni (5 frequency bands X number of bipolar montages).

Group statistics were finally performed among common area between subjects. We compared the three exclusion blocks two by two with themselves, and also with all the inclusion period, using permutation tests (number of permutations = 10.000) corrected by Bonferroni (total number of tests).

Phase locking value The first step was to extract the instantaneous phase of signal $\varphi_i(t,f,n)$ for each electrode i , time t , frequency f , and trial n , from the previous convolution with Morlet wavelet $w(t,f) * s_i(t)$.

Then, for each pair of electrode p , the phase locking value (PLV) (4) was computed as:

$$PLV_N(t,f) = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N e^{j\theta(t,f,n)} \right|,$$

with $\theta(t,f,n)$ being the difference of phase between the two recording sites i_1 and i_2 of pair p :

$$\theta(t,f,n) = \varphi_{i_1}(t,f,n) - \varphi_{i_2}(t,f,n)$$

The difference of PLV between Exclusion and Inclusion period $\Delta PLV(t,f)$ was simply defined as $\Delta PLV(t,f) = PLV_{N_e}(t,f) - PLV_{N_i}(t,f)$, with N_e and N_i corresponding to the set of exclusion and inclusion trials respectively.

Statistics In order to evaluate the statistical significance of ΔPLV values, a randomization test was performed. 200 surrogate values of ΔPLV were computed on shuffled data (4), i.e. phase differences were calculated between shuffled trials, randomly permuted for one of the two signals without replacement. ΔPLV was thus considered as significant if its value was higher (or lower) than a pre-defined proportion P of surrogate values.

Due to the high number of electrode pairs (21054), $\Delta PLV(t,f)$ was averaged for the 5 frequency bands group FB previously defined, and for the two periods of time $T = \{[0, 0.7], [0.7, 2]\}$, to reduce the computational complexity. The significance level of 0.05 (proportion $P = 95\%$) was corrected by the number of frequencies and time windows, and thus set as 0.005 ($P = 99.5\%$). ΔPLV significant values are finally plotted in a glass brain template (from SPM5) (5).

All these signal and statistical analysis were evaluated with a toolbox developed by Sylvain Harquel at our team (CNRS UMR 5229, Lyon), working in Matlab (Matlab 7.5, MathWorks) space and using some Fieldtrip functions (2008-2009, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, The Netherlands (DCCN, DCC, DCN)).

References:

1. Williams K D, Cheung C K T, Choi W (2000) CyberOstracism: effect of being ignored over the Internet. *J Personal Soc Psychol* 79: 748-762.
2. Talairach J, Bancaud J (1974) Stereotaxic approach to epilepsy: methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations. *Progr Neurol Surg* 5: 297-354.
3. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J, 1996. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J. Neurosci* 16: 4240-4249.
4. Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ, 1999. Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapp* 8:194-208.
5. Gaillard R I, Dehane S, Adam C, Clémenceau S, Hasboun D, Baulac M, Cohen L & Naccache L (2009) Converging intracranial markers of conscious access. *Plos Biol.*7: 472-492.

Supplementary Figure Legend:

Fig. S1. Subjective emotional rating after the game. The negative values for both mood and need indicate perception of social pain induced by exclusion.

Fig. S2. Sagittal (left), coronal (middle), axial (right) normalized glass brain showing all implanted electrodes after normalization in Talairach's anatomical space. Significant electrodes (bipolar contacts) stands for all the electrodes that showed an increased theta power during exclusion period, compared to inclusion ($p_{corr} < 0.001$) are represented in red color.

Fig. S3. Neural response of frontal regions (BA10, BA47, BA9 BA6) during the ball game. On the left, group statistics for subjects having electrodes within the same regions of interest (ROI). The bars represent the theta z-score activation during inclusion (grey bar) and exclusion blocks (black bar). A significant effect between exclusion and the corresponding

inclusion block is indicated by the *. N= indicates number of electrodes placed in the region of interest. On the right single subject average theta (3-7 Hz) power recorded throughout the experiment during inclusion (I) and exclusion (E) blocks. Power is coded as z-score calculated from a baseline period (“explicit exclusion”, where subjects were excluded for technical reasons).

Fig. S4. Neural response of the amygdala, sensory cortex (S1) and occipital cortex during the game. On the left group statistics and on the right single subject of the average theta power (3-7 Hz) recorded during inclusion (I) and exclusion (E) blocks in the amygdala (A), S1 (B) and occipital cortex (C). Power is coded as z-score calculated from a baseline period (“explicit exclusion”, where subjects were excluded for technical reasons). No significant activity was observed in these regions following exclusion.

Fig. S5. Phase synchrony for alpha, beta, low gamma and high gamma frequencies for all trials during two time windows (0-0.7 sec) and (0.7-2 sec). Sagittal, coronal and axial views of the brain. The segments represent the significant phase-locking value differences (Δ PLVs) between exclusion and inclusion (Exclusion minus Inclusion) trials for all pairs of electrodes for the two time windows: the uncertainty period A (0 s - 0.7 s) and the certainty period B (0.7 s - 2 s). Segments are colored and sized according to the difference of PLV in each frequency band.

Figures Supplementary Information

Fig. S1

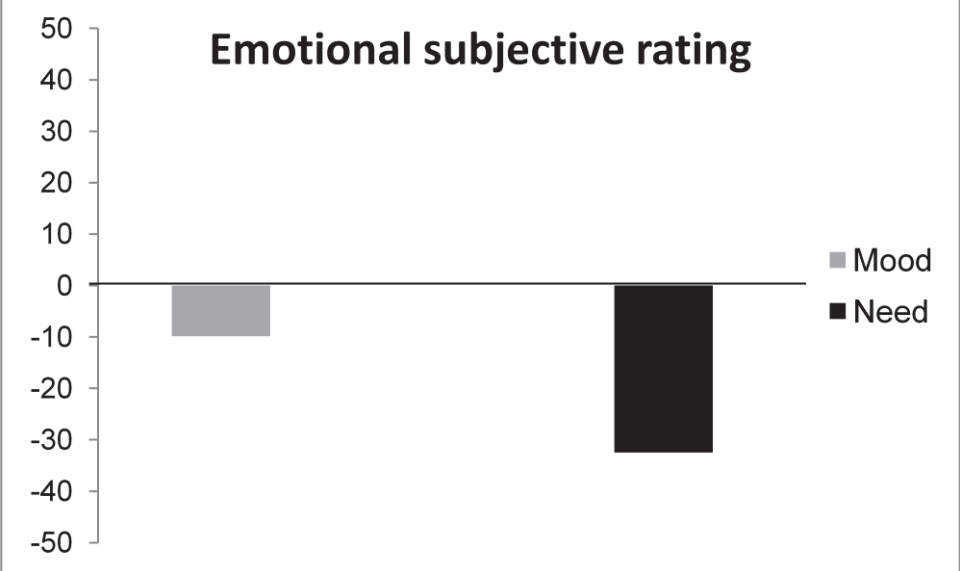


Fig. S2

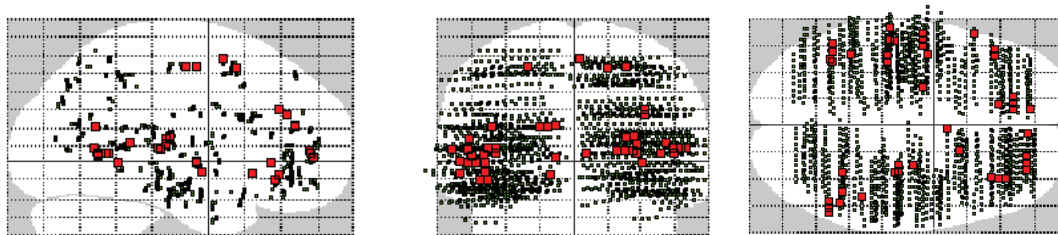


Fig. S4

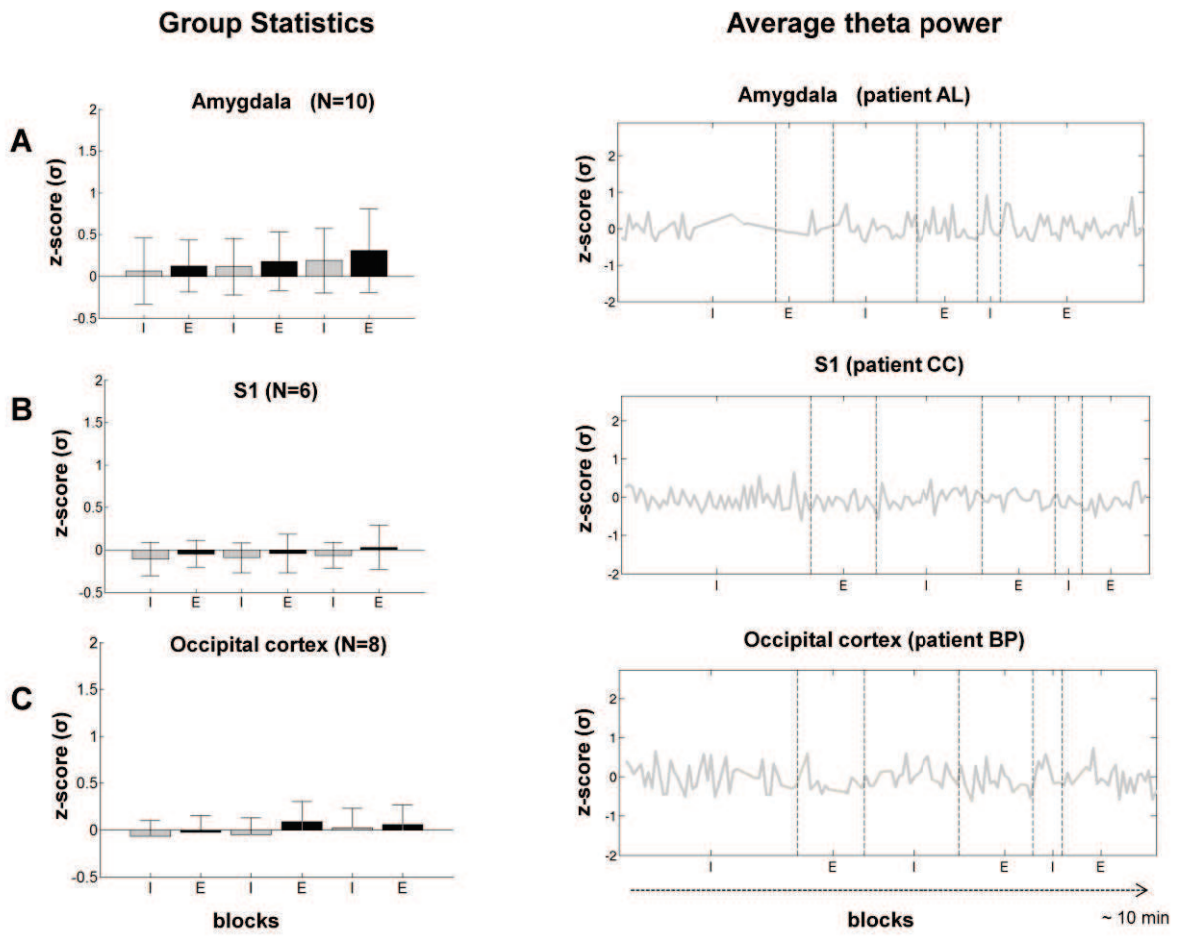
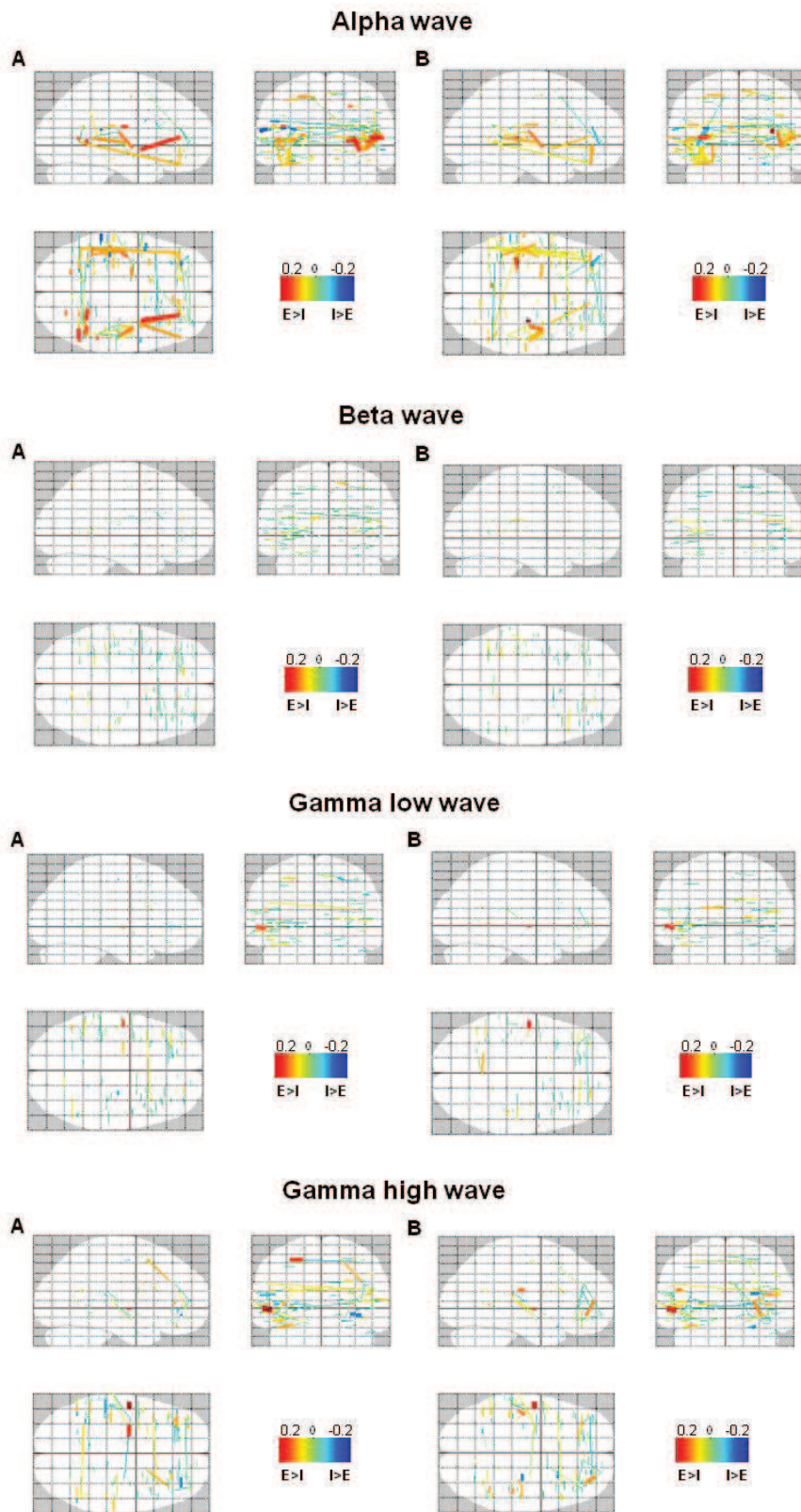


Fig. S5



Tables

Table S1. Talairach coordinates for all the bipolar recording sites presenting theta (3-7Hz) modulation in response to social exclusion for all patients (N=15).

Location	Patient	Site	Talairach <i>x, y, z</i>
Anterior Insula			
T'1-T'2	PE	L	-48, -5, -1
T'2-T'3	PE	L	-52, -5, -1
T'3-T'4	PE	L	-56, -5, 0
T'2-T'3	LV	L	-43, -2, -6
T'8-T'9	YP	L	-51, -19, 12
Posterior Insula			
H'5-H'6	PE	L	-52, -23, 6
H'7-H'8	PE	L	-60, -23, 6
H2-H3	PR	R	30, -18, 14
H3-H4	PR	R	33, -18, 14
H'7-H'8	SM	L	-38, -29, 7
H'8-H'9	SM	L	-42, -29, 7
H1-H2	JC	R	31, -20, 9
ACC			
K'1-K'2	CT	L	-11, 35, -8
BA 6 (SMA)			
S4-S5	DM	R	17, 14, 53
S1-S2	CT	R	3, 7, 58
S'6-S'7	CC	L	-26, -5, 54
S6-S7	CC	R	31, -10, 53
S5-S6	RY	R	18, 21, 47
BA 9			
U'1-U'2	CT	L	-8, 43, 20
U'2-U'3	CT	L	-12, 43, 19
U'3-U'4	CT	L	-20, 42, 18
U7-U8	CC	R	35, 39, 26
BA 10			
F1-F2	CT	R	6, 51, 4
F5-F6	CT	R	21, 50, 5
F6-F7	CT	R	25, 50, 5
F7-F8	CT	R	29, 50, 5
F'1-F'2	CT	L	-8, 51, 1
F7-F8	GA	R	29, 50, 5
F'7-F'8	CT	L	-31, 50, 0
F'8-F'9	CT	L	-35, 49, 0
F'9-F'10	CT	L	-39, 49, 0
BA 47			
K'9-K'10	CT	L	-42, 33, -11
K'10-K'11	CT	L	-46, 33, -11
K10-K10	BA	R	-38, 31, -1
K'9-K'10	DJ	L	-39, 24, 0

Fusiform Gyrus

L'3-L'4	AL	L	-39, -43, -13
L4-L5	GA	R	31, -49, -10
L'5-L'6	DJ	R	-38, -54, -10
L'8-L'9	DJ	L	-47, -54, -10
D7-D8	JC	R	42, -50, -17
L'9-L'10	YP	L	-40, -55, -19
L9-L10	PR	R	-44, -43, -7
L7-L8	GA	R	42, -49, -10
L'9-L'10	DJ	L	-38, -54, -10

Inferior Temporal

L9-L10	BP	R	49, -56, -7
L10-L11	BP	R	52, -56, -7
L11-L12	BP	R	55, -56, -7
L9-L10	GA	R	50, -50, -11

Table S2. Talairach coordinates of different sectors of the cingulate cortex (sACC, pACC, dPCC), for all subjects (N=15). Only the sACC showed a significant theta (3-7 Hz) response signal during social exclusion.

Patient	Electrodes	Talairach Coordinates <i>x, y, z</i>			Cingulate Portion
YP	G'1-2	4,69	-36,71	48,64	dPCC
PR	G1-2	-5,01	-37,22	47,51	dPCC
AL	Q'1-2	3,39	-35,64	48,04	dPCC
CC	K'1-2	-4,65	16,45	23,04	pACC
DJ	K'1-2	4,34	31,11	13,85	pACC
DJ	R1-2	3,25	-36,54	47,14	dPCC
GA	G1-2	2,99	-46,83	34,32	dPCC
GA	Y1-2	4,27	-40,08	42,12	dPCC
GA	K1-2	7,33	23,44	15,39	pACC
CT	K'1-2	-10,56	35,31	-7,86	sACC
CT	Y1-2	-11,26	22,63	27,3	pACC
CT	G'1-2	-10,38	-34,55	42,17	dPCC
DJ	R'1-2	7,25	-36,54	43,5	dPCC
RY	Y1-2	3,16	23,3	23,44	pACC
RY	G1-2	0,4	-21,91	47,39	dPCC
JC	K1-2	5,19	39,22	24,9	pACC

Table S3. Cerebral regions showing synchronized theta response during two temporal windows corresponding to the (1) uncertainty period (0-0.7 sec) and to (2) certainty period (0.7-2 sec), and for $\Delta\text{PLV } E>I$ and for $\Delta\text{PLV } I>E$. Region1 and Region2 indicate areas showing the highest theta synchronization.

$\Delta\text{PLV } E>I$ – Period 1

Region1	Side1	Coordinate1	Region2	Side2	Coordinate2
Superior Frontal Gyrus (BA6)	R	5, 14, 53	Superior Frontal Gyrus (BA6)	R	9, 14, 53
Parahippocampal Gyrus (BA34)	L	-10, -4, -15	Medial Frontal Gyrus (BA10)	L	-11, 41, -13
Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-7, 12, 52	Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-12, 12, 52
Insula	L	-26, -16, 9	Hippocampus	L	-33, -23, -15
Insula	R	29, -5, -2	Superior Temporal Gyrus (BA41)	R	47, -38, 10
Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-9, 12, 52	Medial Frontal Gyrus (BA9)	L	-20, 42, 18
Posterior Cingulate Cortex (BA29)	R	9, -46, 9	Medial Frontal Gyrus (BA10)	L	-3, 51, -11
Insula	L	-26, -16, 9	Insula	L	-44, -16, 9
Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-9, 12, 52	Medial Frontal Gyrus (BA10)	R	6, 51, 4
Superior Frontal Gyrus (BA6)	R	6, 14, 53	Inferior Frontal Gyrus (BA9)	R	29, 32, 15
Superior Frontal Gyrus (BA6)	R	5, 14, 53	Middle Frontal Gyrus (BA8)	L	-32, 20, 46
Posterior Cingulate Cortex (BA29)	R	9, -46, 9	Middle Frontal Gyrus (BA6)	R	8, 42, 3
Posterior Cingulate Cortex (BA29)	R	9, -46, 9	Anterior Cingulate Cortex (BA32)	R	8, 43, 20
Inferior Frontal Gyrus (BA9)	L	-40, 7, 26	Superior Temporal Gyrus (BA22)	L	-48, -5, -1

$\Delta PLV E > I$ – Period 2

Region1	Side1	Coordinate1	Region2	Side2	Coordinate2
Amygdala	L	-26, -3, -12	Superior Temporal Gyrus (BA21)	L	-41, -3, -9
Amygdala	L	-26, -3, -11	Insula	L	-36, -3, -10
Insula	R	33, -4, -2	Insula	L	-36, -11, 3
Parahippocampal Gyrus (BA34)	L	-10, -4, -15	Middle Frontal Gyrus (BA11)	L	-30, 42, -9
Superior Frontal Gyrus (BA6)	R	9, 14, 53	Superior Frontal Gyrus (BA6)	R	17, 14, 53
Posterior Cingulate Cortex (BA29)	R	9, -46, 9	Middle Frontal Gyrus (BA11)	L	-39, 38, -18
Parahippocampal Gyrus (BA36)	R	25, -30, -17	Insula	R	33, 3, -5
Parahippocampal Gyrus (BA34)	L	-15, -4, -14	Amygdala	L	-21, -3, -13
Inferior Frontal Gyrus (BA9)	L	-48, 8, 26	Insula	L	-42, -15, 21
Parahippocampal Gyrus (BA34)	L	-15, -4, -14	Superior Temporal Gyrus (BA42)	L	-66, -22, 7
Superior Frontal Gyrus (BA6)	R	9, 14, 53	Middle Frontal Gyrus (BA6)	L	43, 14, 54
Insula	L	-37, 4, -6	Superior Temporal Gyrus (BA41)	L	-38, -29, 7
Insula	R	29, -5, -3	Superior Temporal Gyrus (BA22)	R	54, -38, 10
Insula	L	-26, -16, 9	Insula	L	-29, 38, 4

$\Delta PLV I>E$ – Period 1

Region1	Side1	Coordinate1	Region2	Side2	Coordinate2
Middle Frontal Gyrus (BA10)	L	-35, 49, 0	Inferior Frontal Gyrus (BA10)	L	-39, 49, 0
Middle Frontal Gyrus (BA10)	L	-35, 49, 0	Middle Frontal Gyrus (BA10)	L	33, 50, 5
Middle Frontal Gyrus (BA10)	L	-32, 42, 17	Middle Frontal Gyrus (BA10)	L	-35, -49, 0
Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-9, 12, 53	Middle Frontal Gyrus (BA10)	L	-35, 49, 0
Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-9, 12, 52	Middle Frontal Gyrus (BA10)	R	29, 50, 5
Anterior Cingulate (BA32)	R	7, 44, -4	Anterior Cingulate (BA32)	R	10, 45, -5
Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-9, 12, 52	Medial Frontal Gyrus (BA9)	L	-24, 42, 18
Anterior Cingulate (BA24)	L	-2, 33, -4	Superior Frontal Gyrus (BA8)	R	21, 31, 48
Insula	L	-34, -7, -3	Middle Frontal Gyrus (BA11)	L	-31, 41, 16
Insula	L	-40, -11, 3	Insula	R	29, -5, -3
Insula	R	29, -5, -3	Insula	L	-44, -12, 3

ΔPLV I>E – Period 2

Region1	Side1	Coordinate1	Region2	Side2	Coordinate2
Inferior Frontal Gyrus (BA10)	L	-39, 49, 0	Middle Frontal Gyrus (BA11)	L	-38, 33, -10
Middle Frontal Gyrus (BA11)	L	-38, 33, -10	Middle Frontal Gyrus (BA10)	R	37, 50, 5
Inferior Frontal Gyrus (BA10)	L	-39, 49, 0	Inferior Frontal Gyrus (BA47)	L	-46, 33, -11
Middle Frontal Gyrus (BA11)	L	-38, 33, -10	Middle Frontal Gyrus (BA10)	R	33, 50, 5
Middle Frontal Gyrus (BA10)	L	-35, 49, 0	Middle Frontal Gyrus (BA10)	R	33, 50, 5
Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-9, 12, 52	Medial Frontal Gyrus (BA9)	L	-24, 42, 18
Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-13, 12, 52	Inferior Frontal Gyrus (BA10)	L	-39, 49, 0
Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-9, 12, 52	Middle Frontal Gyrus (BA11)	L	-38, 33, -10
Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-13, 12, 52	Middle Frontal Gyrus (BA11)	L	-38, 33, -10
Superior Frontal Gyrus (BA6)	L	-9, 12, 52	Inferior Frontal Gyrus (BA47)	L	-46, 33, -11

VI.3. Article 3

VI.3.1. Résumé

La détection de l'ostracisme, nécessaire à la survie chez des animaux au mode de vie social, suppose l'existence d'un « signal d'erreur » efficace. Des études ont fait l'hypothèse que la perception de la douleur sociale active les mêmes régions du cerveau que la détection des blessures physiques, ce qui fait sens d'un point de vue évolutif.

Dans cette étude nous essayons d'identifier les régions cérébrales qui sont activées lorsqu'un individu ressent la sensation d'exclusion opérée par un seul individu qui exclu l'autre (le participant) de manière intentionnelle, et en même temps nous tentons d'identifier si d'autres régions, autres que celles impliquées dans la douleur sociale, peuvent être modulées par ce type de douleur. Pour atteindre ces objectifs nous avons modifié le paradigme classique du « Cyberball » en faisant jouer les patients avec 3 autres joueurs qui au cours du temps iront définir des rôles précis : un « *good* » qui enverra tout le temps la balle au patients, un « *neutral* », qui enverra la balle de façons équitable à tous le joueurs et un « *bad* », qui n'enverra jamais la balle au patient. Cette modification nous permettra de comprendre si au niveau neuronal, une exclusion partielle sera capable d'activer des régions liées à la douleur sociale. Afin d'observer une modulation des régions autres que celles classiques de la douleur sociale, nous avons ajouté au paradigme du Cyberball un set de photos des autres joueurs et leurs images brouillées « *scrambles* » respectives avant et après le jeu.

En examinant l'activité cérébrale des 5 patients épileptiques ayant des électrodes implantées dans leur cerveau pour des raisons cliniques, lorsqu'ils interagissaient avec les trois joueurs lors du Cyberball et lorsqu'ils regardaient la série de photos et des « *scrambles* » respectifs des autres avant et après le jeu.

L'exclusion ressentie au cours du jeu nous a démontré une activation thêta en particulier du lobe insulaire qui semble bien être un nœud essentiel de la douleur. Fait encore plus intéressant, le cortex visuel qui est une région du cerveau qui normalement enregistre les caractéristiques purement perceptives des visages et des objets, s'active de façon rapide (100ms) lors de la vue du visage du joueur qui a exclu le patient (*bad*). Ces résultats montrent donc que la douleur sociale provoquée par une exclusion de nos propres pairs a un impact énorme sur l'activité de notre cerveau qui l'enregistre comme si c'était de la douleur physique. Les résultats démontrent également que les régions visuelles (BA 17 et BA 19) normalement dédiées à l'acheminement de l'information visuelle peuvent apprendre à

reconnaitre de façon rapide la valeur sociale des visages, en particulier ceux qui représentent une menace pour notre survie sociale. Nous pensons que la capacité du cortex visuel à détecter de façon rapide l'information sociale constitue un marqueur d'une réponse à la douleur sociale.

VI.3.2. Le codage social précoce par les aires corticales visuelles

Early coding of threatening faces by cortical visual areas

Lucia Carriero^{a§}, Irene Cristofori^{a§}, Sylvain Harquel^a, Jean Isnard^b, François Mauguière^b,
Angela Sirigu^a

^aCentre de Neurosciences Cognitives, UMR 5229, CNRS, Bron, France

^bEpilepsy Department, Neurological Hospital, Bron

§: Both authors contributed equally to this work

Correspondence to: Dr. Angela Sirigu

Centre de Neurosciences Cognitives, CNRS

67, Blv. Pinel

69675 Bron

FRANCE

E-mail: sirigu@isc.cnrs.fr <<mailto:sirigu@isc.cnrs.fr>>

Telephone +33 0437911231

Fax +33 0437911212

Number of text pages: XXX

Number of figures: XXX

Abstract

Social interactions are a fundamental need in human life. Social exclusion in particular triggers the feeling of hurt, which has a precise neurobiological underpinning in our brain.

We examined brain activity of 5 epileptic patients with deep electrodes implantation, while they played an interactive ball-tossing game (Cyberball). At the beginning of the game all the players behave fairly. However, after a fixed number of trials, a *bad* player stopped intentionally to send the ball to the patients. Before and after the game, a set of pictures of the players were shown. The pain caused by social exclusion enhances theta power activation in regions usually involved in physical pain, namely in the anterior and posterior insula.

Moreover, the experience of being excluded and the mere perception of the face of the *bad* player, strongly activated brain regions usually encoding for pure perceptual features of the visual stimuli. A fast visual component, the P1 component was elicited by the presentation of the *bad* player picture. Our data show that the visual areas (BA 17 and BA 19) quickly recognize the social value of faces after the experience of exclusion. We believe that the ability of the visual cortex to detect rapid social information is the sign of an effective social response to pain.

Introduction

Social pain is an unpleasant feeling resulting from social rejection by others (Baumeister, 2002). The effects of social pain are extremely serious for individual health and their durability can be a real threat for life (Cacioppo & Hawkley, 2009). When we refer to social pain we usually adopt words belonging to physical pain vocabulary (i.e. hurt). This overlap is not a simple semantic coincidence. Indeed, recent research in neurosciences has shown that social pain involves partially the same brain structures as physical pain (Eisenberger et al., 2003; 2004; 2007; MacDonald & Leary, 2005; Panksepp, 1998). Physical pain is processed through the so-called "pain matrix" a complex neural network involving two pathways: one sensorial and one cognitive-affective. Both physical and social pains share the cognitive-affective network that involves in particular: the anterior insula, the anterior cingulate cortex (subgenual ACC, sACC and dorsal ACC, dACC) and the dorsolateral prefrontal cortex (Eisenberger et al., 2003; 2007).

The detection of a threat is critical for human survival. Evidences from different fields indicate that human brain is very efficient at perceiving dangerous stimuli in the environment (Anderson et al., 2003; LeDoux, 1996; Anderson & Phelps, 2001; Vuilleumier & Schwartz, 2001; Vuilleumier, et al., 2001). Quick attentional resources can thus be efficiently activated, favoring adaptive behaviors in response to threats (Purtois et al., 2010). One may think that quickly detecting potential sources of threat in our social environment might constitute an evolutionary advantage. For example, a specific cue can trigger an aversive disposition based upon previous associations with it. Thus, the brain needs to constantly update how we estimate specific cues depending on past emotional experiences. A person who excludes us might represent a real danger for our need of belonging (Williams, 2000) and in the long term for our health (depression, isolation, cognitive degeneration) (Gow et al., 2007). The mechanisms supporting the encoding of these evaluations are still poorly understood.

In the present study we used a modified version of the Cyberball game (Eisenberger et al., 2003; Andari et al., 2010), in which three players having three different roles interact with the participant. The most used Cyberball paradigm, concerns a "two players configuration", i.e. the real participant interact with two other players (Williams, 2000; 2006).

We preferred a modified Cyberball configuration with 3 players in order to better define the social value associated to each players' profiles: one is the *good*, one is the *bad* and another one is the *neutral* player. After a period of inclusion, in which all the players interact fairly with the participant, a period of transition begins. In the final part of the game, exclusion happens. In this case the *good* player selectively sends the ball to the participant, the *neutral* player shares fairly his throws between the other players, and the *bad* player totally ignores

the participant. Based on this paradigm, here we were able to show for the first time that the partial exclusion from only one player can produce a painful signal in the brain as has been classically reported in studies with total exclusion (i.e. all the players exclude the participants). Moreover here, we hypothesized that a partial exclusion can be interpreted by our brain as a dangerous situation through the activation of the core components of the pain matrix. Theta oscillations (3-7 Hz) represent an ideal candidate for representing the emotional state of exclusion. Indeed, these oscillations are normally considered primitive waves, involved in primordial aspects of human life. Theta waves are important in learning, spatial orientation, emotion regulation (Knyazevn 2007), but also in empathy for pain in animals (Jeon et al., 2010) and in humans (Mu et al., 2008).

We enriched our original paradigm with the presentation of pictures of the three players and a scrambled version of the pictures before and after the Cyberball game. We hypothesized that the effects of social pain would be evident on pictures presentation after the game. We suggest that our brain would be able to quickly detect and differentiate the elaboration of a threatening stimulus (i.e. the picture of the *bad* player). To this aim we performed both time-frequencies and evoked potential responses analyses. We expect that a threatening stimulus (i.e. the picture of the *bad* player) will induce an early modulation of visual evoked potentials.

Materials and Methods

Participants

Five epileptic patients implanted with intracranial electrodes (mean age 36 yrs old \pm 15.33, 3 males) participated in the present study. These patients suffered from drug-refractory partial epilepsy, and were implanted with depth electrodes as part of a presurgical identification of potential epileptogenic foci. Patient's structural MRI and 18FDG PET scans showed no dysplasia or hypometabolism in any of the visual areas under investigation. The experiments were carried out at least 8 days after electrode implantation. For all that time, anticonvulsive drug treatments were suspended in order to record spontaneous epileptic seizures. All participants were right-handed with normal (or corrected-to-normal) vision, and gave their informed written consent prior to the beginning of the study, which was approved by the local ethical committee (Université Léon Bernard, Lyon I).

Stimuli material and procedure

We used a modified version of the Cyberball game (Williams & Jarvis, 2006; Williams et al., 2000; Andari et al., 2010). The experimental paradigms were implemented via the software

Presentation (version 9, Neurobehavioral Systems). Subjects were told they were going to play against three other players connected via internet. The other players were represented by cartoon drawings associated to photos of unknown actors. The participant's character was located at the bottom centre of the screen and was represented by an animated hand (see Fig. 1). Participants could choose to throw the ball to the players by pressing the corresponding left/right/middle mouse buttons (left to send to the participant on the left side of the screen, right to send to the participant on the right side of the screen and middle to send to the participant in the middle of the screen). The game involved 180 throws, and the duration of the game was around 12 min. The probabilities that the other players would throw the ball to the participant were systematically varied during the game. After an initial period of inclusion (60 trials during which all the players equally threw the ball to the participant), a period of transition followed. In the transition period the participant had 70% chances of receiving the ball from a player ("*good*"), 30% chances of receiving the ball from another player ("*neutral*") and 10% chances of receiving the ball from the remaining player ("*bad*"). During the final part of the game (60 trials), designated the exclusion period, player *bad* never tossed the ball to the participants. Prior to the game and after it, the photos of the players and their scrambled versions were presented to participant in a rapid random sequence. These images were shown for 130 msec, followed by a fixation cross. The inter stimulus interval was equal to 500, 750 or 1000 msec. A total number of 240 pictures were taken from the Nigstim database (Tottenham et al., 2002) (60 pictures for each of the bad, god and neutral player and 60 scramble images of each pictures). These images were presented to the subjects both before and after the game (see fig. 1). All the pictures depicted neutral faces.

All stimuli had the same luminance and the same contrast. In order to avoid any kind of gender effect male patients played with male players and female patients with female players. At the end of the experiment subjects were asked to evaluate if they felt excluded by the other participants, how much they trusted through a ± 50 Likert scale was used (+50 totally agree and -50 totally disagree). We also asked the participants whether they felt threatened and we evaluated their general mood during the game. The participant knows he was interacting with real other players through an Internet connection, but in the reality all the game was pre-programmed.

Data acquisition

Stereotaxic implantation and iEEG electrodes location.

The study on intracranial implanted patients was conducted at the Hopital Neurologique of Lyon. Electrodes were stereotaxically implantated taking into account the patients' structural

brain anatomy [guidelines reported in Isnard et al. (2004)]. Recording electrodes consisted of 0.8 mm multicontact cylinders (DIXI Medical) implanted perpendicularly to the midsagittal plane and according to Talairach and Bancaud's stereotaxic technique (Talairach and Bancaud, 1973). Contacts were 2mm long, ranging from 5 to 15 per electrode, and spaced 1.5 mm one from each other. Continuous-depth EEGs were recorded via Brain Quick System Plus amplifiers (Micromed), filtered at 0.1–200 Hz bandwidth and sampled at 512 Hz.

Data analysis

Behavioral data analysis. The percentages of ball thrown were calculated via Non-Parametric tests (Friedman's ANOVA), since the distribution of the data (number of tosses among participants) was non-Gaussian.

iEEG: The continuous signal was low-pass filtered (50 Hz) and visually inspected. Trials including epileptic spikes and artifacts were discarded. EEG recordings were performed 8 days after electrodes implantation, in order to avoid epileptic seizures, and the iEEG over the regions of interest was free of spike-waves interferences. Signals were processed with an ad hoc software package for electrophysiological analyses developed at CNRS UMR 5229, Lyon, working in Matlab (Matlab 7.5, MathWorks) space and using Fieldtrip functions (2008-2009, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, The Netherlands (DCCN, DCC, DCN)).

Time-Frequency

We performed a group statistical analysis across and between blocks, across subjects, for each region. Primary tests were done using a Mann-Whitney U test on power spectra $S(t, f)$ between Inclusion, Transition and Exclusion trial. Multi tests were done by dividing the TF power maps in 250 time frequency windows (4), whose resolution depend on the frequency band: from 3 to 10 Hz, 0.5Hz X 400 ms, and from 10 to 100 Hz, 10 Hz X 100 ms. Obtained P values were finally corrected using Bonferroni (250 TF windows X number of bipolar montages for the corresponding patient).

In order to observe the variations of TF power during all the experiment, we averaged the normalized power spectra $S_{\text{norm}}(t, f)$ across the trials duration (2 s) and frequency bands, so that $\bar{S}_i^{\text{norm}}(F) = \text{mean}_{t \in [0, 2]}(\text{mean}_{f \in FB}(S(f, t)))$, for frequency band F, with the frequency bands group $FB = \{[3 \ 7] [9 \ 11], [15 \ 20], [20 \ 40], [40 \ 100]\}$, corresponding to theta,

alpha, beta and gamma rhythms. Due to the non gaussianity of the distributions of the computed \bar{S}_i^{norm} (high kurtosis values superior to 10), we performed a nonparametric permutation test (number of permutations = 10.000) between inclusion and exclusion trials. Corresponding P values were corrected using Bonferroni (5 frequency bands X number of bipolar montages).

Through the non parametric permutation test we performed a group statistical analysis across and between blocks, across subjects, for each region identified above and designated thereafter regions of interest (ROI). We used a non parametric permutation test (number of permutation = 10.000), Bonferroni corrected, to compare the three blocks of the game (inclusion-transition-exclusion) with themselves (two by two), and also each of the three blocks with the corresponding previous block.

As baseline we use an “explicit exclusion” for technical reasons (30 trails), where we said to participants that for technical reason not everybody would be connected to the game. After this “explicit exclusion” We communicated to participants when the definitive connection would be effective for all the players and from this moment no other technical problem will occur. We used time-frequency analysis only for the game time course analysis.

ERP: The continuous signal was low-pass filtered (50 Hz) and visually inspected. Trials including epileptic spikes and artifacts were discarded on the basis of an automated threshold rejection criterion (100 mV). Epoch’s length, in phase with the pictures appearance, lasts of 700 msec including a 200 msec pre-stimulus baseline.

The averaged visual evoked potentials (VEP) were then low-pass filtered at 20 Hz and high-pass filtered at 0.5 Hz to further reduce noise. The baseline-to-peak amplitudes of the P1 component were extracted from occipital, occipito-temporal and occipito-parietal sites and measured with a continuous t-test. We considered two peaks amplitude as significantly different if the waveforms were diverging for at least 8 consecutive samples.

Results

Behavioral data

We analyzed the total number of ball throws delivered by the participant to each player all over the game and the self-reported preferences at the questionnaires after the game. In particular we focused on the throws that the patients sent to the other players (*good*, *bad*, and *neutral* profiles). We observed that the total number of balls sent by the patients to the other

players (*good*, *bad* and *neutral* profile) during the three phases of the game, it is not significant from a statistical point of view (Friedman's ANOVA non parametric test, $p > 0.05$). After the game we asked to the patients if they felt excluded by one of the players. As shown in Fig. 3 also these self-reported questionnaires, data are not significant and show only a tendency effect (Friedman's ANOVA non parametric test, $p > 0.05$).

Electrophysiological data

Time-Frequency analysis during game course

As shown in previous studies (Eisenberger et al., 2003; 2007; Way et al., 2007) being excluded in the course of an interactive game elicits neural activations in the insula, a key brain region for pain processing. We found the same kind of activations in the context of a partial exclusion paradigm (only one player excluding the patients) (Fig.4). When we analyzed all the pairs of electrodes during the game, in our patients, we found a significant modulation in theta power (3-7 Hz) in both the anterior and posterior insula. This effect became visible when the *bad* player begun to exclude the patients (transition phase). It became stronger at when this exclusion was complete). The z-scores (Fig.4.A and B) showed that theta power was higher during the exclusion period than during both the inclusion ($p < 0.01$) and transition ($p < 0.01$) periods. A stronger theta effect during the transition period compared to the inclusion period was also present ($p < 0.01$).

Remarkably, the theta power associated with the activity of posterior insula was lower than the theta power associated with the activity of the anterior insula, as can be seen by comparing z-scores for these two areas (Fig.4.A and B).

Fig.5 shows the time-frequency windows for a representative patient (HN) in the anterior (left side) and posterior insula (right), during inclusion, transition and exclusion phases. Each diagram represents the theta power average during all the trials within a specific period of the game. As the diagrams clearly show no theta activity was present during inclusion period in either the anterior or the posterior insula (Fig.5.A.1 and B.1). By contrast, the average theta power started to increase dramatically at the beginning of the transition period (Fig.5A.2 and B.2) and kept doing so throughout the exclusion period (Fig.5.A.3 and B.3). The theta power differences among periods (transition vs inclusion and exclusion vs transition) was significant ($p < 0.01$).

For the same subject (HN) evolution of the theta power is shown during the whole course of game (inclusion, transition and exclusion phase) in both the anterior and posterior insula (Fig. 6.A and B). The z-scores were clearly higher, in the anterior compared to the posterior insula.

We performed a t-test (2-tailed paired t-test, $p < 0.05$), to determine whether the amplitude of the P1 peak elicited by the different pictures after game was significantly different across conditions (i.e. *bad vs good*, *good vs neutral* and *bad vs neutral*). We calculated the grand average visual ERPs for the regions implicated in visual processing. As can be seen in Fig.7 a pronounced P1 component was recorded from electrodes implanted in visual regions and in particular areas BA 19 (middle temporal area) and BA 17 (primary visual cortex) (Fig.7.A and B). Interestingly, after the game, the P1 component was significantly higher for the pictures of the *bad* player than for the picture of the *neutral* player ($p < 0.05$, corrected). The P1 component amplitude was significantly different in the other comparison (*good vs bad*) ($p < 0.05$) but not in the *good vs neutral* ($p > 0.05$). Other regions involved in faces processing as fusiform face area (BA 37, Fig7.C) did not show any modulation of the P1 component. Fig.8 shows the mean amplitude of the P1 component for two visual regions evoked above. Intriguingly the P1 component occurs significantly earlier in BA19 (mean 139 msec) than in BA17 (mean 168 msec), ($p < 0.05$).

Discussion

The main results we obtained is that being excluded by one of the players of the Cyberball games modulates a very early component of the visual information processing, namely the P1 component of the ERP.

These most striking result of our study comes out from the ERP analysis. Socially threatening stimuli, such as the pictures presented after the exclusion, rapidly modulated early components of the visual processing, i.e. the P1 component.

The P1 component is classically associated with selective visual attention (Mangun et al., 1998). Recent evidence has also linked this signal to cognitive processing (Taylor, 2002). The two regions responding to social threat were the BA19 (or MT Middle Temporal Area) and the BA 17 (or primary visual cortex). These areas are known for encoding basic aspects of visual information, such as stimuli brightness, contrast and orientation (Hillyard & Anllo-Vento, 1998). Here we show that these two areas also encode the social valence of a visual stimulus.

Interestingly, in BA 19 the P1 component of the *bad* player profile occurred earlier than the P1 component of the *bad* player profile in the BA 17. This observation suggests that such dangerous information as a threatening person who excludes us, is encoded through a top-down process that bypasses BA 17, where the signal occurs at a later latency.

Taken together, these findings show that socially threatening face is rapidly identified in our visual cortex through top-down mechanisms.

As complementary result of this study we had that partial exclusion also activates a key structure of the pain matrix namely the insula. The painful feeling associated with the experience of being excluded, has been recently explored in several neuroimaging studies (Eisenberger et al., 2003; 2007; Way et al., 2007; Kross et al., 2011). Activations were identified in the anterior and posterior insula, in the anterior cingulate cortex (sACC and dACC) and in the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC). Here, we observe for the first time that being selectively excluded by only one player (among three) is sufficient to trigger theta wave power in anterior and posterior insula, two critical regions for physical and social pain processing (Eisenberger et al., 2003; Kross et al., 2011). The theta power increase observed during social pain in this study is consistent with other works that have related theta slow waves to primitive aspects of human life, such as learning (Klimesh et al., 1996) and spatial navigation (Kahana et al., 1999). Moreover developmental theories suggest that theta waves are primordial waves, already present during childhood (Kneyzev, 2007). It might be possible that the modulation of theta power is a way for our brain to respond to the perception of the threat of social distance. It makes sense that our brain uses these slow oscillations that are already present during childhood, to better cope with social exclusion. Recent studies have also associated theta waves with some other aspects of pain such as empathy for pain in mice (Joen et al., 2010) and in humans (Mu et al., 2008). With our study we had evidence that also the partial exclusion (only from a player) is sufficient to trigger theta wave oscillation in both the anterior and posterior insula.

References

Andari, E., Duhamel, J. R., Zalla, T., Herbrecht, E., Leboyer, M., & Sirigu, A. (2010). Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(9), 4389-4394.

- Anderson, A. K., Christoff, K., Panitz, D., De Rosa, E., & Gabrieli, J. D. (2003). Neural correlates of the automatic processing of threat facial signals. *J Neurosci*, 23(13), 5627-5633.
- Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (2001). Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature*, 411(6835), 305-309.
- Baumeister, R. F., Twenge, J. M., & Nuss, C. K. (2002). Effects of social exclusion on cognitive processes: anticipated aloneness reduces intelligent thought. *J Pers Soc Psychol*, 83(4), 817-827.
- Cacioppo, J. T., & Hawkey, L. C. (2009). Perceived social isolation and cognition. *Trends Cogn Sci*, 13(10), 447-454.
- Eisenberger, N. I., Gable, S. L., & Lieberman, M. D. (2007). Functional magnetic resonance imaging responses relate to differences in real-world social experience. *Emotion*, 7(4), 745-754.
- Eisenberger, N. I., & Lieberman, M. D. (2004). Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends Cogn Sci*, 8(7), 294-300.
- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., & Williams, K. D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302(5643), 290-292.
- Hillyard, S. A. & Anllo-Vento, L. (1998). Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 95, 781-787.
- Jeon, D., Kim, S., Chetana, M., Jo, D., Ruley, H. E., Lin, S. Y., et al. (2010). Observational fear learning involves affective pain system and Cav1.2 Ca²⁺ channels in ACC. *Nat Neurosci*, 13(4), 482-488.
- Kahana M J, Sekuler R, Caplan J B, Kirschen M, Madsen J R (1999) Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature* 399: 781-784.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T (1996) Theta band power in human scalp EEG and the encoding of new information. *NeuroReport* 7: 1235-1240.

LeDoux, J. (1996). *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Simon & Schuster.

MacDonald, G., Leary, M. R. (2005). Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychological Bulletin*, 131, 202-223.

Mangun, G. R., Buonocore, M. H., Girelli, M., & Jha, A. P. (1998). ERP and fMRI measures of visual spatial selective attention. *Hum Brain Mapp*, 6(5-6), 383-389.

Mercure, E., Dick, F., & Johnson, M. H. (2008). Featural and configural face processing differentially modulate ERP components. *Brain Res*, 1239, 162-170.

Mu, Y., Fan, Y., Mao, L., & Han, S. (2008). Event-related theta and alpha oscillations mediate empathy for pain. *Brain Res*, 1234, 128-136.

Olson, I. R., Chun, M. M., & Allison, T. (2001). Contextual guidance of attention: human intracranial event-related potential evidence for feedback modulation in anatomically early temporally late stages of visual processing. *Brain*, 124(Pt 7), 1417-1425.

Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience*. New York: Oxford University Press.

Pourtois, G., Spinelli, L., Seeck, M., & Vuilleumier, P. (2010). Temporal precedence of emotion over attention modulations in the lateral amygdala: Intracranial ERP evidence from a patient with temporal lobe epilepsy. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 10(1), 83-93.

Rodman, H. R., Gross, C. G., & Albright, T. D. (1990). Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. II. Effects of superior colliculus removal. *J Neurosci*, 10(4), 1154-1164.

Sincich, L. C., Park, K. F., Wohlgemuth, M. J., & Horton, J. C. (2004). Bypassing V1: a direct geniculate input to area MT. *Nat Neurosci*, 7(10), 1123-1128.

Taylor, M. J. (2002). Non-spatial attentional effects on P1. *Clin Neurophysiol*, 113(12), 1903-1908.

Tottenham N, Borscheid A, Ellertsen K, Marcus DJ, Nelson CA (2002) Categorization of facial expressions in children and adults: Establishing a larger stimulus set. *J Cogn Neurosci* 14 (Suppl):S74.

Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron*, 30(3), 829-841.

Vuilleumier, P., & Schwartz, S. (2001). Beware and be aware: capture of spatial attention by fear-related stimuli in neglect. *Neuroreport*, 12(6), 1119-1122.

Williams, K. D., Cheung, C. K., & Choi, W. (2000). Cyberostracism: effects of being ignored over the Internet. *J Pers Soc Psychol*, 79(5), 748-762.

Williams, K. D., & Jarvis, B. (2006). Cyberball: a program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance. *Behav Res Methods*, 38(1), 174-180.

Figures Legends

Fig. 1 The experimental paradigm consists in a ball-tossing game via computer interface with 3 other players (modified version of the Cyberball game). The pictures of the other players and their corresponding scrambles, totally 360 pictures were presented before and after the game. The game is characterized by three distinct periods: a first one (inclusion) where all the participants share fairly the throws of the ball, a second one (transition) where the other players started to modify their attitude in the ball throwing (i.e. one player started to be the “*god*” sending 70% of his balls to the participant; one other started to be the “*bad*” stopping to send the ball to the participant 10% and another one the “*neutral*” that is always fair with all the players) and a third and last period (exclusion) where the “*god*” send to the participant 80% of his throws, the “*bad*” the 0% and the “*neutral*” the 33%. The behavior of other players (“*bad*”, “*good*” and “*neutral*”) is computer generated.

Fig. 2 Time course of ball tosses during the Cyberball game. Number of balls sent by the participant to the *good*, the *bad* and to the *neutral* player. The transition in bad or good player behavior from impartial (equal probability of throwing the ball to each player) to partial toward participant (0% of the probability of throwing the ball to the participant for the bad and 100% probability of throwing the ball to participant for the good) was progressive.

Fig. 3 Exclusion feeling (A) and trust (B) from self-reported questionnaires. After the game, we asked the patients to rate in a scale from -50 to +50 their level of exclusion feeling and trustiness to the other players. No difference is perceived in the two scales (exclusion feeling and trustiness), $p > 0.05$.

Fig. 4 Group Statistics (A) and (B) represent the group statistics computed between subjects for the two regions anterior and posterior insula respectively. The vertical bars in the two graphs represent the theta power z-score activation during inclusion (light grey bar), transition (dark grey bar) and exclusion blocks (black bar). * Significant effects between exclusion, transition and inclusion the corresponding inclusion block, $p < .05$. N= total number of electrodes placed in the region.

Fig. 5 Time-frequency diagrams of a representative patient (1) showing the theta wave modulation during the different phases of the game: inclusion (A.1 and B.1), transition (A.2

and B.2) and exclusion (C.1 and C.2) for the anterior (left side A), and posterior (right side B) insula. For each block (inclusion, transition and exclusion) we analyzed all the trials, except these where the subject was throwing the ball.

Fig. 6 Theta average (A) and (B) show the detailed results of a representative patient (1) for the average theta power over the course of the game. The periods of inclusion, transition and exclusion are shown in light grey, dark grey and black respectively.

Fig. 7 Grand average visual ERPs at: V1 (A), V5 (B) and fusiform area (C), showing the short latency P100 for the pictures of the bad player (red line) significantly higher compared to the pictures of the good player (green) and to the picture of the neutral player (blue), for the V1 (A) and V5 (B) regions but not for fusiform area (C). The bold line stands for the period where the difference was significant. The P100 latency was shorter in V5 (B) compared to V1 (A).

Fig. 8 Maximal Peak Amplitude for BA 19 and BA 17.

Figures

Fig.1

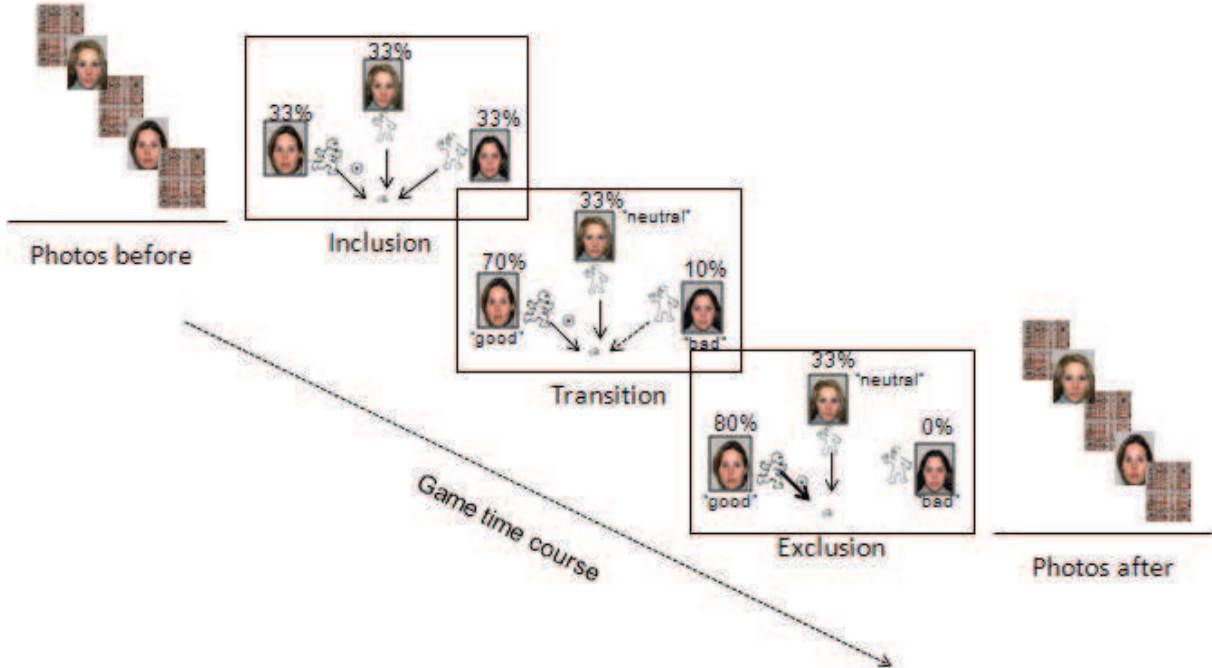


Fig. 2

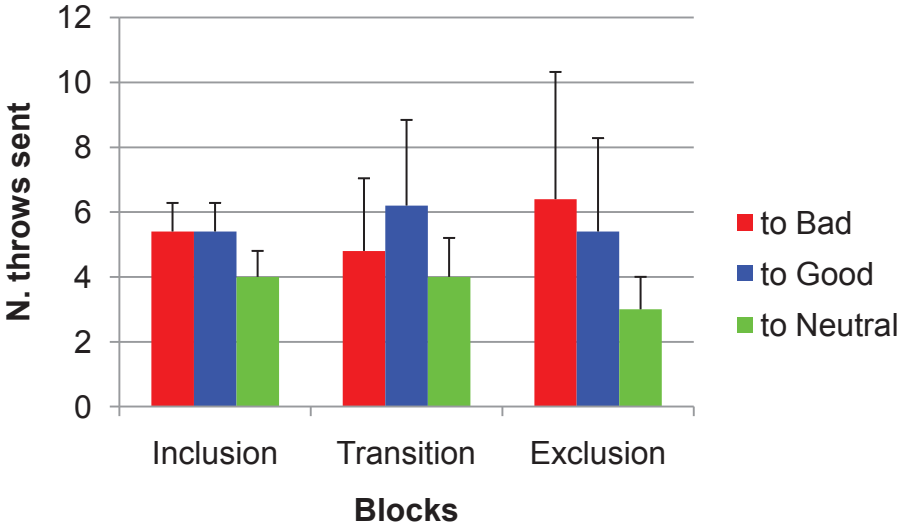
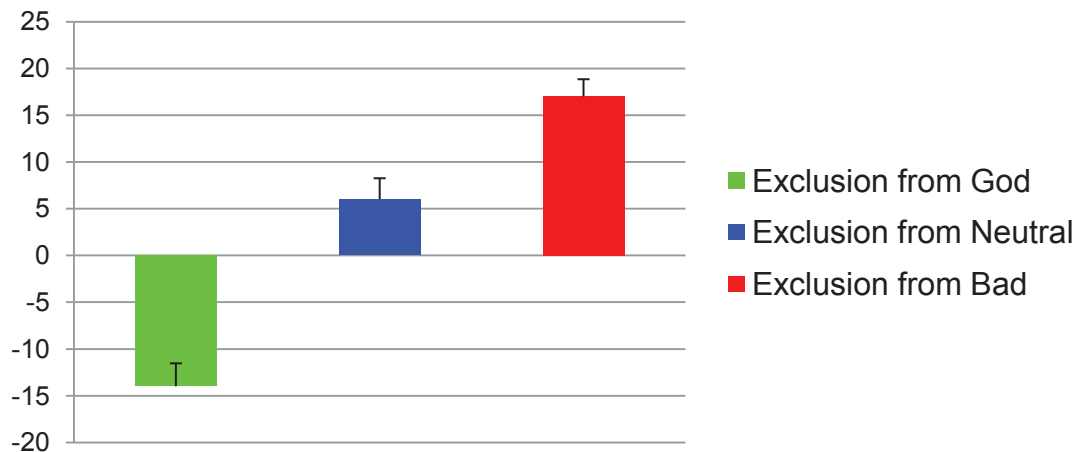


Fig.3

A

Did you feel EXCLUDED during the game?



B

Were the players FAIR during the game?

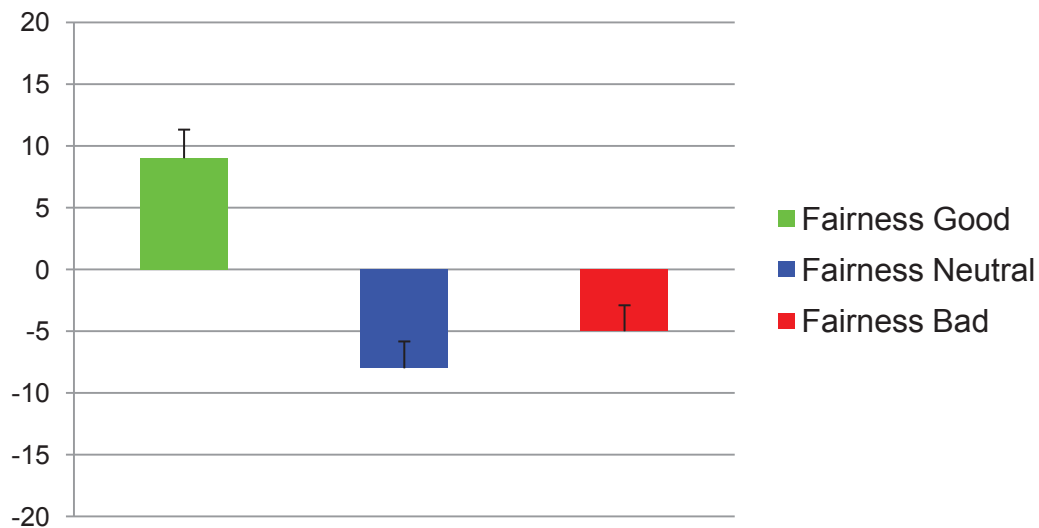


Fig. 4

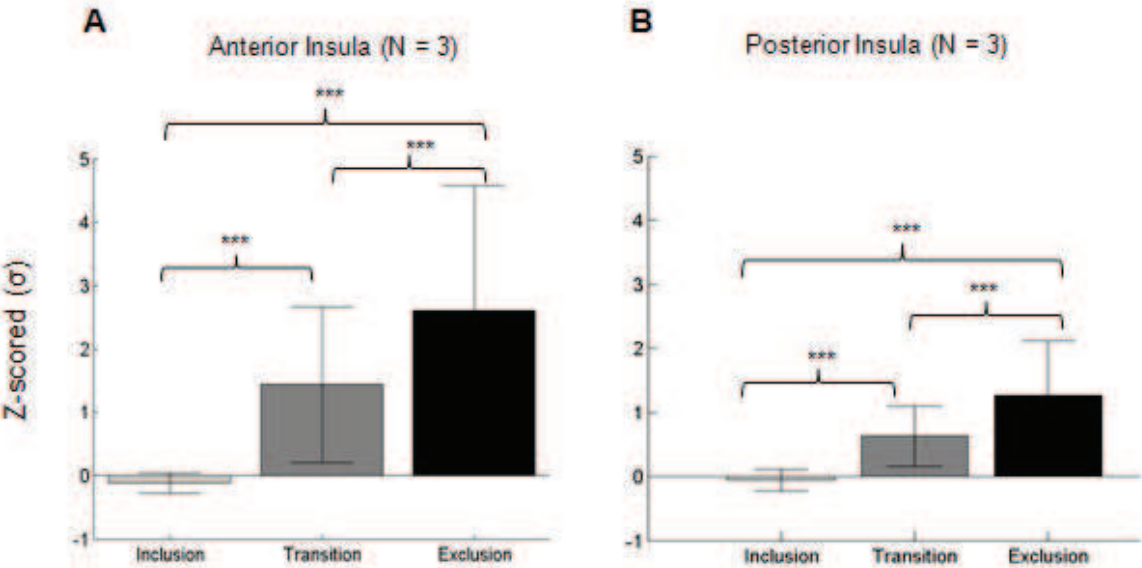


Fig. 5

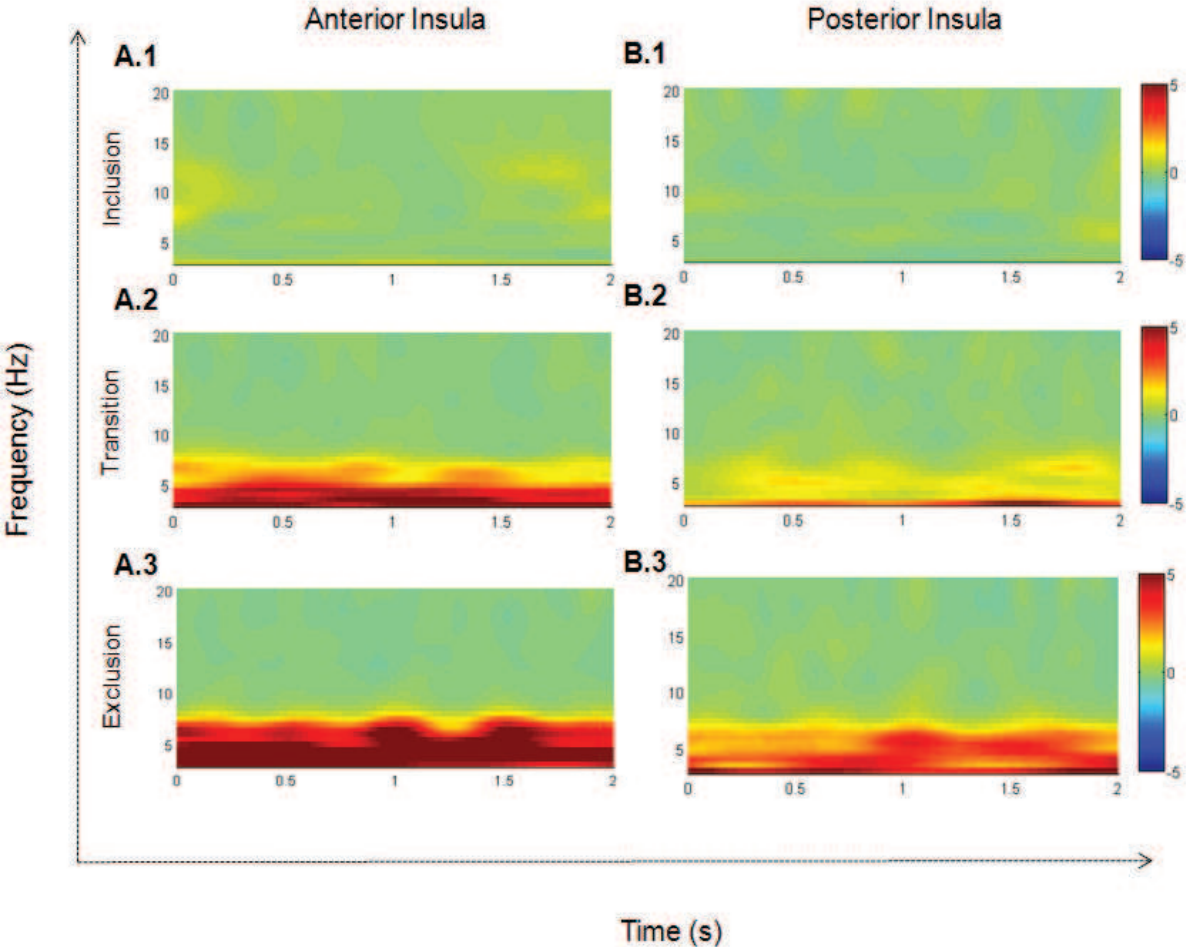
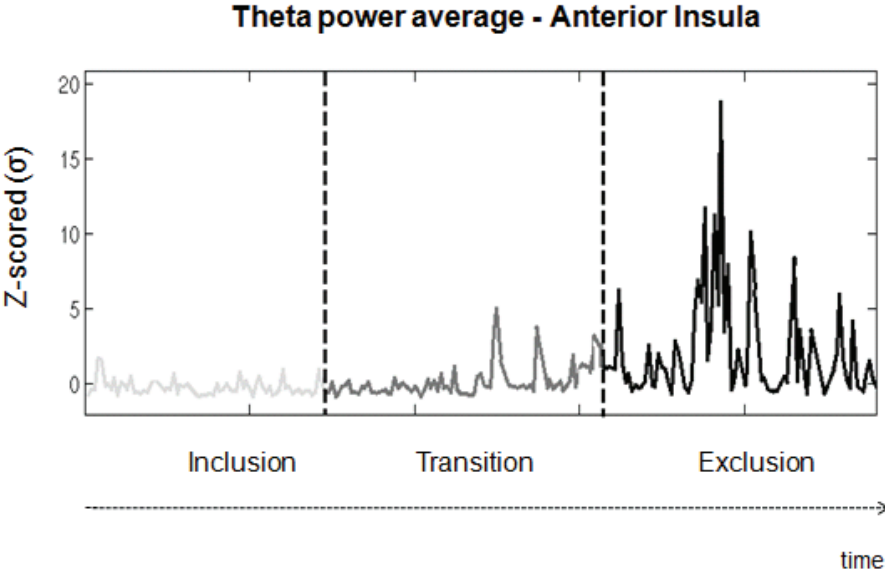


Fig. 6

A



B

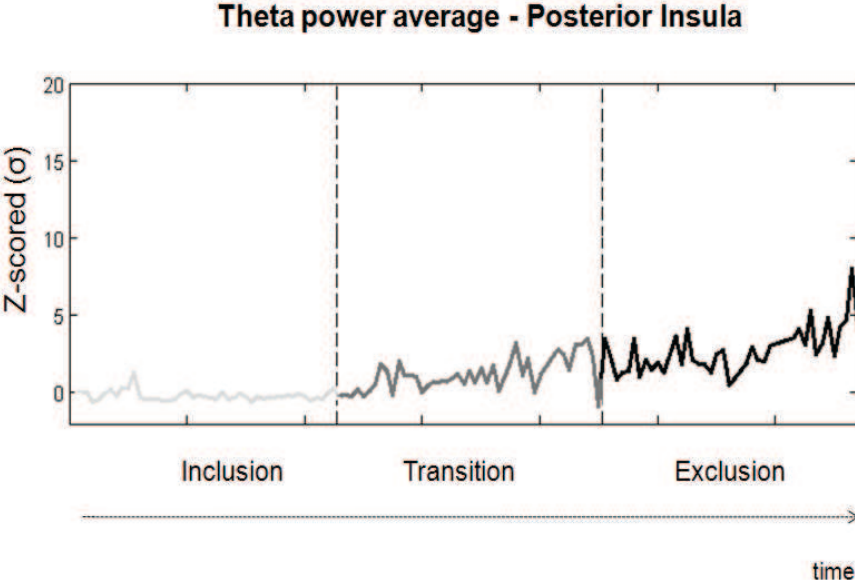


Fig. 7

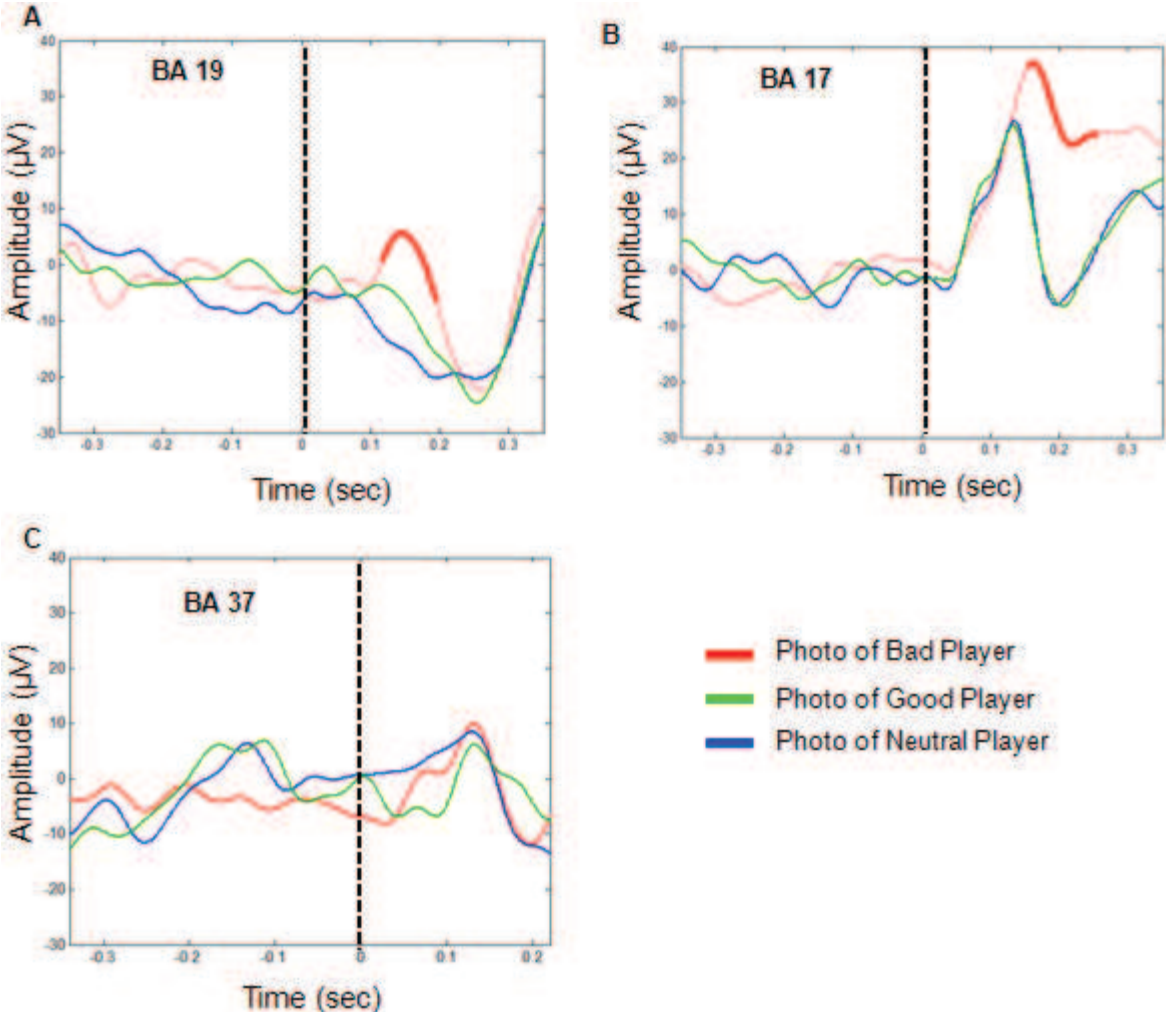
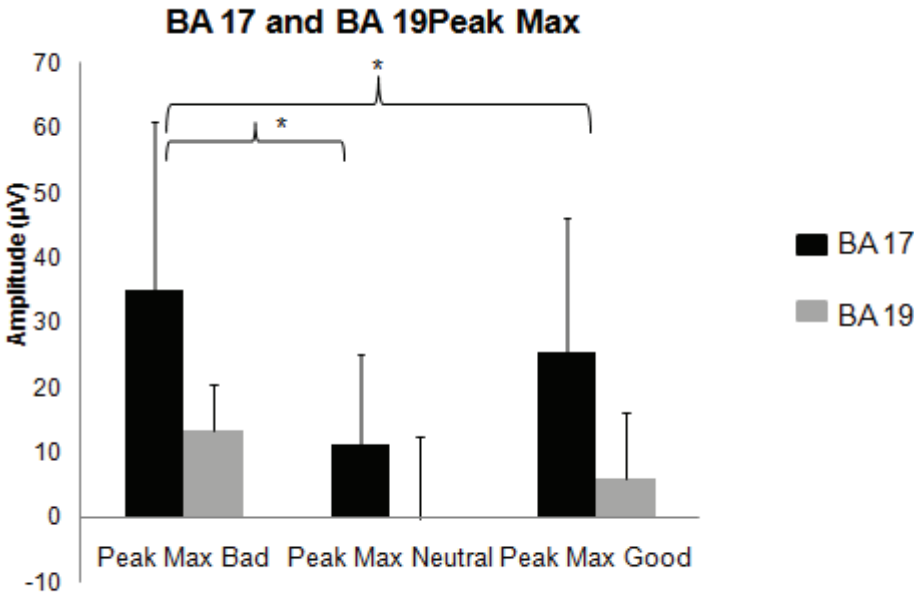


Fig. 8



VI.4. Article 4

VI.4.1. Résumé

Dans cette étude, nous essayons de comprendre les mécanismes cérébraux survenant lorsqu'une récompense monétaire positive (gain d'argent) ou négative (perte d'argent) et associée à l'exclusion sociale et le sentiment de douleur sociale consécutive. Des preuves en psychologie sociale montrent que les personnes ne perçoivent pas de façon différente les situations où l'exclusion a des conséquences positives (ne pas perdre de l'argent) ou négatives (ne pas gagner de l'argent), tel que cela a été rapporté à partir d'auto-questionnaires (Van Beest et al., 2006). L'interaction entre la récompense et la douleur physique ou sociale est soulignée par les études comportementales les plus récentes, en supposant que l'argent ou son souvenir donnent un sentiment d'auto-efficacité qui permet de diminuer la perception de la douleur (Zhou et al., 2009). A ce jour nous ignorons encore les conséquences neuronales d'une exclusion lors d'une récompense monétaire. Pour pallier à ce manque de connaissances, nous explorons chez 6 patients épileptiques implantés avec des électrodes profondes pour des raisons de diagnostic médical, la modulation neurale d'une récompense monétaire positive ou négative sur la douleur sociale. Nos résultats ont révélé une dissociation entre le cortex insulaire antérieur et postérieur. Les deux régions de l'insula présentent une signature cérébrale composée d'ondes thêta (3-7 Hz) pendant l'exclusion sociale, mais seulement l'insula antérieure peut détecter la différence entre une expérience douloureuse récompensée par l'argent et une exclusion non récompensée. L'insula antérieure montre une puissance d'activation thêta inférieure lors d'une exclusion sociale récompensée. En accord avec plusieurs études sur la douleur, nos données suggèrent que l'insula postérieure est un nœud sensoriel de la douleur sociale, pas capable de différencier et de coder juste de la sensation viscérale d'exclusion, alors que la partie antérieure est un nœud affectivo-cognitif, sensible à la modulation d'une récompense monétaire.

VI.4.2. Les récompenses monétaires modulent l'activité cérébrale lors de la douleur sociale

Monetary rewards modulate brain activity during social pain

Irene Cristofori^a, Sylvain Harquel^a, Jean Isnard^b, François Mauguière^b, Angela Sirigu^a

^aCentre de Neurosciences Cognitives, UMR 5229, CNRS, Bron, France

^bEpilepsy Department, Neurological Hospital, Bron

Correspondence to: Dr. Angela Sirigu

Centre de Neurosciences Cognitives, CNRS

67, Blv. Pinel

69675 Bron

FRANCE

E-mail: sirigu@isc.cnrs.fr <<mailto:sirigu@isc.cnrs.fr>>

Telephone +33 0437911231

Fax +33 0437911212

Abstract

Social pain is a negative feeling arising from the perception of a psychological distance and exclusion from others. This non-physical pain relies on neural areas that are, for a part, involved in the perception of physical pain. Recently, some studies have linked the social pain and punishment/reward systems in agreement with the view that they cover similar fundamental human needs. However, the neural network that mediates monetary reward effects on the modulation of the social pain is not known. Here, we aim to understand how the brain modulates social pain when a positive or negative monetary reward is present. To this end, we explored the neural modulation of reward's effects on social pain in 6 intracranial implanted epileptic patients. Our results revealed a major difference between responses of the anterior and posterior insular cortex. These two regions presented a theta wave signature characteristic of social pain, but only the anterior insula showed differences in activity between a rewarding and a non rewarding exclusion. This region showed lower theta power activation during a condition where social exclusion was accompanied by a monetary reward. These data suggest that the posterior insula is a sensorial node of social pain that just processes the visceral sensation of exclusion. By contrast, the anterior insula is an affective-cognitive node, sensitive to the presence of a monetary reward.

Introduction

Social pain is an intense and acute feeling, that people perceive when they are excluded from a social relationship (Eisenberger, 2006). This kind of pain presents long lasting and deleterious psychological and physiological consequences such as depression, aggression and cognitive degeneration (Gow et al., 2005). The critical consequences of social pain arise from the fact that it is important, for human beings, to feel connected with others and to be part of a group. Evidence from different studies has shown that social and physical pain share, for a part, the same neurobiological (Eisenberger et al., 2003, 2007) and neurochemical pathways (Panksepp, 2003; DeWall et al., 2011), which has important evolutionary implications. Detecting social pain is as important as detecting physical pain for individual survival and health (Panksepp, 2003). In our brain pain is expressed through a well-known “Pain Matrix”. It consists of a group of neural structures involved in different aspects of pain processing. The so called sensory pathway codes the sensorial aspects of pain (i.e. location, intensity of pain stimulation) and involves mainly the posterior insula and the somatosensory cortex. By contrast, the affective-cognitive pathway processes the cognitive aspects of pain and the unpleasant feelings associated with experience of pain. This pathway involves mainly the anterior insula, the anterior cingulate cortex and the dorsolateral prefrontal cortex (Peyron et al., 2000). Studies on social pain (Eisenberger et al., 2003; 2007; Way et al., 2007) and empathy for pain (Singer et al., 2004) have shown that the affective cognitive component of the “Pain Matrix” is active during non physical pain. However, recently, a study reported that social pain can be coded in the sensory pathway as well (Kross et al., 2011).

The bond with others and the avoidance of social exclusion are fundamental needs. From this perspective the closeness to others can be compared to a kind of reward that humans try to obtain. We are both social animals sensitive to inclusion, and cultural creatures sensitive to money and rewards. Recently, a psychosocial study attempted to elucidate the role of money on social exclusion (van Beest et al., 2006). By associating a positive reward to exclusion, (i.e. “not losing money”), the authors found that exclusion was such powerful feeling that a monetary reward could not overcome it, at least at the explicit level (self-reported questionnaires). However, converging evidence still suggest that monetary reward and social pain could be biologically related. Indeed, the success of another person can generate a feeling of envy and an activation of the pain network (dACC), while the pleasure derived from the misfortunes of others (“shadenfreude”) can activate the reward system (ventral striatum)(Takahashi et al., 2009). Also, money seems to diminish the distress during social exclusion and reduce the perception of physical pain experimentally induced by thermal

stimulation. By contrast the memory of having spent money increases both social and physical pain perception (Zhou et al., 2009).

The aim of this study is to investigate the neural correlates of reward modulation in a social exclusion task performed via a computer interface. We tested 6 epileptic patients, implanted with deep intracranial electrodes for evaluation of intractable epilepsy. To induce a feeling of social exclusion, we used a modified version of the *Euro – Cyberball Task* (van Best et al., 2006). This game is a ball tossing game where partners interact with each others through ball throws. Patients performed two games, in a random order. In a first game, patients gained three euros each time they received a ball and lost one euro each time they didn't receive it. In a second game, patients lost one euro each time they received the ball and gained three euros each time they did not receive it. In both games two blocks of 60 trials were performed, one of inclusion and one of exclusion. Based on this experimental paradigm (Fig. 1), we obtain 4 conditions: G1 inclusion gain (G1 I), G1 exclusion loss (G1 E), G2 inclusion loss (G2 I) and G2 exclusion gain (G2 E). This makes it possible to investigate a positive (G2 E) versus negative (G1 E) exclusion and a positive (G1 I) versus negative (G2 I) inclusion condition.

We aim to indentify the some cortical regions (if any) that modulate the valence of exclusion and segregate between a rewarding and a non rewarding exclusion. It is tempting to hypothesize that the regions involved in the sensory subsystem will code the visceral and primitive feeling of exclusion, whereas the regions involved in the cognitive-affective subsystem will discriminate the valence of the exclusion.

We paid special attention to theta oscillations. Indeed, these oscillations are associated with some primitive, sensory aspects of human life (i.e. learning, spatial navigation) and emotional coding (Knyazev, 2007). Recent evidence has associated theta slow waves with observational fear learning in mice (Jeon et al., 2010) and empathy for pain in humans (Mu et al., 2008).

Materials and Methods

Participants

Six patients (3 females) implanted with intracranial electrodes participated in the present study. The mean age was 37.33 years (\pm 9.33). The patients suffered from drug-refractory partial epilepsy and were implanted with deep electrodes for presurgical identification of epileptogenic foci. Patient's structural MRI and 18FDG PET scans showed no dysplasia or hypometabolism in any of the visual areas under investigation. The experiments were carried out at least 8 days after electrode implantation. During that time, anticonvulsive drug treatments were suspended in order to record spontaneous epileptic seizures. All participants were right-handed with normal (or corrected-to-normal) vision and gave their informed

written consent prior to the beginning of the study, which was approved by the local ethical committee (centre Léon Bernard, Lyon IV).

Experimental paradigm

We used a modified version of the Cyberball game (Williams & Jarvis, 2006). The experimental paradigms were implemented using Presentation (version 9, Neurobehavioral Systems). Participants were told that they were going to play against two other players connected via internet. These other players were represented by cartoon drawings. The participant's drawing appeared at the bottom of the screen in central position. It was symbolized by an animated hand (see Fig. 1). Patients could choose to throw the ball to the other players by pressing the left/right mouse buttons (left to send the ball to the participant on the left side of the screen and right to send the ball to the participant on the right side). The game consisted of 240 throws (60 per condition), and the total length of the game was roughly 10 min. Before starting the game, the subjects were told that the experimenter was connecting him/her to the server. During that time, the subjects were instructed to observe the other (fictitious) players practicing the game for 30 trials. We used this "technical exclusion period" as baseline. The participants were informed about the rules of the two games, but they did not know about the inclusion / exclusion manipulation. During Game 1, participants got + 3€ for each ball they received and lost – 1€ for each throw they did not receive. In a first block of inclusion (60 trials), the subjects received 1/3 of the total amount of the balls and consequently they had the impression to earn money. This block was followed by a second block of exclusion (60 trials), where subjects received no throws during the entire block. Hence they had the impression that they were losing money. Game 2 followed the same organization: 60 trials of inclusion and 60 trials of exclusion. Order of presentation was counterbalanced between subjects for Game 1 and Game 2. A table summarizing the net gain associated with the two games is presented in Fig. 2.

At the end of each game, the subjects were asked about their general mood (i.e. "I felt rejected") and about their fundamental needs threatened because of exclusion (i.e. "I felt I had the control of the situation during the game"), through a scale ranging from -50 (not at all) to +50 (totally). The exclusion condition determinates the loss of some fundamental the needs such as the need to belong, the need to control the situation, the need to have a sense of their life, the need to have a high self-esteem (Williams, 1997). These questionnaires were adapted from the scales used by Williams et al. in a previous paper (Williams et al. 2000).

Data acquisition

Stereotaxic implantation and iEEG electrodes location.

This study was conducted at the Neurological Hospital of Lyon. Electrodes were stereotaxically implanted taking into account the patients' structural brain anatomy [guidelines reported in Isnard et al. (2004)]. Recording electrodes were multicontact cylinders (\varnothing 0.8 mm; DIXI Medical) implanted perpendicularly to the midsagittal plane according to Talairach and Bancaud's stereotaxic technique (Talairach and Bancaud, 1973). Contacts were 2mm long, ranging from 5 to 15 per electrode, and spaced 1.5 mm one from each other.

Data analysis

Behavioral data analysis. Considering that the distribution of the data was not distributed normally, percentages of ball thrown were submitted to a Non-Parametric Wilcoxon Test.

iEEG: Continuous-depth EEGs were recorded on a 128-channel device (Micromed, Treviso, Italy), white matter/screw (intracranial) referenced, amplified, filtered (0.1–200 Hz bandwidth), sampled at 512 Hz, and stored together with digital markers of specific task events for subsequent off-line analyses. The signal was low-pass filtered (50 Hz) and visually inspected. Different codes were used to identify whether a trial was an inclusion (IG1 and IG2) or exclusion (EG1 and EG2) trial, whether the participants were throwing the ball, whether they were receiving it or whether the ball was exchanged between the fictitious participants. We discarded the trials when the participants were sending the ball.

Trials containing epileptic spikes and artifacts were discarded. Signals were processed with an ad hoc software developed in our lab with Matlab (Matlab 7.5, MathWorks) and some Fieldtrip functions (2008-2009, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, The Netherlands (DCCN, DCC, DCN)).

Time-frequencies analysis

We performed a group statistical analysis across and between blocks, across subjects, for each region identified above and designated thereafter regions of interest (ROI).

Primary tests were done using a Mann-Whitney U test on power spectra $S(t,f)$ between exclusion (EG1, EG2) and inclusion trials (IG1, IG2). Multi tests were done by dividing the TF power maps in 250 time frequency windows (4), whose resolution depend on the frequency band: from 3 to 10 Hz, 0.5Hz X 400 ms, and from 10 to 100 Hz, 10 Hz X 100 ms.

Obtained P values were finally corrected using Bonferroni (250 TF windows X number of bipolar montages for the corresponding patient).

In order to observe the variations of TF power during all the experiment, we averaged the normalized power spectra $S_{\text{norm}}(t, f)$ across the trials duration (2 s) and frequency bands, so that $\bar{S}_i^{\text{norm}}(F) = \text{mean}_{t \in [0,2]}(\text{mean}_{f \in \text{FB}}(S(f, t)))$, for frequency band F, with the frequency bands group $\text{FB} = \{[3 \ 7] [9 \ 11], [15 \ 20],[20 \ 40],[40 \ 100]\}$, corresponding to theta, alpha, beta and gamma rhythms. Due to the non gaussianity of the distributions of the computed \bar{S}_i^{norm} (high kurtosis values superior to 10), we performed a nonparametric permutation test (number of permutations = 10.000) between inclusion and exclusion trials. Corresponding P values were corrected using Bonferroni (5 frequency bands X number of bipolar montages).

Through the non parametric permutation test we compared the two blocks of exclusion with themselves (EG1 vs EG2) and also each of the two blocks of exclusion with the corresponding inclusion ones (EG1 vs IG1 and EG2 vs EG2). A non parametric permutation test was used with 10.000 permutations, and Bonferroni corrected ($p < 0.05$, number of bipolar montage * number of frequency windows).

Results

The participants did not send the ball more often to any of the fictitious participant in the inclusion blocks ($p > 0.05$). Self-reported questionnaires about general mood and threatened need collected after Game 1 and Game 2 (Fig.3) were not statistically different between the two games ($p > 0.05$). Interestingly, the mean value for both items was around zero, meaning that monetary reward compensated the exclusion feeling at least at the explicit level.

Regarding the spectral analysis, wavelet analysis was used to calculate intracranial EEG spectral power with high time-frequency (TF) resolution. We used a bipolar montage. We explored all time-frequency bands (from 3 to 100 Hz), but as predicted we only found significant effects in theta band (3-7 Hz).

The only region that showed a significant modulation related to reward during social pain was the insula. However, different patterns of theta oscillations across blocks were found for the anterior and the posterior insula.

We performed a group statistical analysis (Fig. 4) within and between blocks, across all subjects, for the anterior (Fig.4.A) and posterior (Fig.4.B) insula. We had 6 electrodes implanted in the anterior and 5 electrodes implanted in the posterior insula. We used a Bonferroni corrected non parametric permutation test (number of permutation = 10.000), to compare the two blocks of exclusion (EG1 vs EG2), and also each of the two blocks of

exclusion with the corresponding inclusion blocks (EG1 vs IG1 and EG2 vs IG2). As clearly shown in the figure, for the anterior insula (Fig. 4.A), each block of exclusion was significantly different from the corresponding block of inclusion ($p < 0.001$). Also EG1 was significantly higher than EG2 ($p < 0.05$), posterior insula activity showed significantly less modulation with respect to reward, and only one contrast reached significance level (EG1 vs IG1; $p < 0.01$) (Fig. 4.B).

Fig. 5 shows time-frequencies windows of all blocks for a representative patient (patient JJ). Each diagram represents the theta power averaged across all trials in a block (IG1, EG1, IG2 and EG2) respectively for the anterior (on the right side) and posterior insula (on the left side). In the anterior insula a clear theta pattern is visible in EG1 (Fig.5.1C) but not in IG1 (Fig.5.1.A), EG2 (Fig. 5.2.C), or IG2 (Fig.5.2.A). The anterior insula shows a theta activity when exclusion has a negative valence (exclusion plus losing money) but not when it has a positive valence (exclusion plus gaining money). By contrast, the posterior insula does not seem to be affected by the positive or negative valence of exclusion and theta oscillations are present in all exclusion conditions (Fig. 5.1.D and Fig.5.2.D). The posterior insula also shows a modest theta activity when inclusion has a negative value (Fig.5.2.B), suggesting that this region encodes the negative emotions and feelings such as exclusion or losing money. This would explain why it is not affected by the monetary reward as the anterior insula is.

Finally in Fig. 6, we plotted the average theta power during the time course of the 2 games (G1 and G2) for the anterior (A) and posterior (B) insula for a representative subject (patient JJ). For both games and these two regions, we also plotted the time-frequency windows. The anterior and posterior insula presented a significantly higher theta power in EG1 compared to IG1 ($p < 0.001$, Bonferroni corrected). In game 2, differences on theta average power were observed for the anterior insula between IG2 and EG2 ($p < 0.001$ Bonferroni corrected). Within this region, the theta power of EG2 was significantly inferior to the theta power of EG1 ($p < 0.05$, Bonferroni corrected). The posterior insula displayed significantly higher theta activation in EG1 than IG1 ($p < 0.001$, Bonferroni corrected). No difference was found between EG2 and IG1, nor EG2 and IG1 ($p < 0.001$, Bonferroni corrected). These results indicate that the posterior and anterior insula are modulated differently by monetary reward during social exclusion. Whereas the anterior insula was active only when exclusion had a negative effect (exclusion plus losing money), the posterior insula made no distinction between exclusion with a monetary gain or loss.

Figure 7 shows the mean theta pattern during the time course of the games in a single patient (patient BE) having an electrode in the orbitofrontal cortex. For this region, no theta

modulation was observed during rewarding inclusion or exclusion. This was the only patient with electrodes in prefrontal regions.

Discussion

These results provide the first direct that monetary reward affects brain activity during social pain. Recently, research showed that social pain and the reward system had a partially common neural substrate (Takahashi et al., 2009).

It is well known that brain systems underlying social pain rely on the neural circuits that mediate the affective component of physical pain (Eisenberger et al., 2003; 2007; Way et al., 2009, deWall et al., 2010). The main regions involved in these circuits are the anterior (Eisenberger et al., 2003) and anterior (Kross et al., 2011) insula, the dorsolateral prefrontal cortex (Eisenberger et al., 2003), the the dorsal (Eisenberger et al., 2003, 2007) and subgenual (Somerville et al. 2006, Burklund et al. 2007) parts of ACC

To date, the neuronal modulations of reward on social pain have not been explored in the literature. We therefore suggest that monetary rewards can compensate for exclusion perception.

Our behavioral data confirm previous data (van Beest et al., 2006) showing that patients do not report a better mood or less feelings of being threatened when a money gain was associated with social exclusion (Fig.3).

At a physiological level, monetary modulation of social pain was accompanied by significant changes in theta oscillations. Theta waves are low waves implicated in primitive processes such as learning, emotion regulation, spatial orientation (Knyazev, 2007) and more generally empathy for pain in both animals (Jeon et al., 2010) and humans (Mu et al. 2008). Consequently, it is tempting to speculate that theta oscillations modulate the activity of the “Pain Matrix” because social pain is as threatening as physical pain for our health and well being. A critical region for physical and social pain is the insula. Interestingly, in this region, we found a modulation theta oscillation during social pain and rewarding situations. However, only the anterior part of the insula was able to code the monetary reward information, through decreasing its activity when social exclusion was associated with a monetary gain (EG2). By contrast, the posterior insula was not affected by reward. This region responded in both exclusions conditions (rewarding and not rewarding), and in the inclusion condition when there is a loss of money. Therefore, one may suggest that the posterior insula codes for sensorial and visceral information and respond to indiscriminate exclusion and to the unpleasant sensation of losing money (IG2). The reward modulation in the anterior insula,

may be due to the intensive connections that exist between this region and both the anterior cingulate cortex and the frontal lobe (Craig, 2009).

To sum up, this study was the first one to explore the effects of monetary rewards on brain activity during social pain caused by social exclusion, differentiating the peculiar role of the insular cortex. The anterior part, as modulated by the reward during exclusion can be considered taking part of the cognitive pathway. On the contrary the posterior insula, with its indiscriminate activation during more general negative sensations (EG1, IG2, EG2), might be associated to the sensory pathway.

Our result could lead to a better understanding of social pain modulations and hence to better approaches for diagnosing and treating this type of pain.

References

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

Dewall, C. N., Macdonald, G., Webster, G. D., Masten, C. L., Baumeister, R. F., Powell, C., et al. (2011). Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci*, *21*(7), 931-937.

Eisenberger, N. I. (2006). Identifying the Neural Correlates Underlying Social Pain: Implications for Developmental Processes. *Human Development*, *49*, 273–293.

Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., & Williams, K. D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, *302*(5643), 290-292.

Gow, A. J., Whiteman, M. C., Pattie, A., Whalley, L., Starr, J., & Deary, I. J. (2005). Lifetime intellectual function and satisfaction with life in old age: longitudinal cohort study. *Bmj*, *331*(7509), 141-142.

Jeon, D., Kim, S., Chetana, M., Jo, D., Ruley, H. E., Lin, S. Y., et al. (2010). Observational fear learning involves affective pain system and Cav1.2 Ca²⁺ channels in ACC. *Nat Neurosci*, *13*(4), 482-488.

Khalsa, S. S., Rudrauf, D., Feinstein, J. S., & Tranel, D. (2009). The pathways of interoceptive awareness. *Nat Neurosci*, *12*(12), 1494-1496.

Knyazev, G. G. (2007). Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci Biobehav Rev*, *31*(3), 377-395.

Kross, E., Berman, M. G., Mischel, W., Smith, E. E., & Wager, T. D. (2011). Social rejection shares somatosensory representations with physical pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *108*(15), 6270-6275.

Leknes, S., & Tracey, I. (2008). A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci*, *9*(4), 314-320.

- Panksepp, J. (2003). Neuroscience. Feeling the pain of social loss. *Science*, 302(5643), 237-239.
- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*, 30(5), 263-288.
- Takahashi, H., Kato, M., Matsuura, M., Mobbs, D., Suhara, T., & Okubo, Y. (2009). When your gain is my pain and your pain is my gain: neural correlates of envy and schadenfreude. *Science*, 323(5916), 937-939.
- van Beest, I., & Williams, K. D. (2006). When inclusion costs and ostracism pays, ostracism still hurts. *J Pers Soc Psychol*, 91(5), 918-928.
- Vohs, K. D., Mead, N. L., & Goode, M. R. (2006). The psychological consequences of money. *Science*, 314(5802), 1154-1156.
- Williams, K. D. (1997). Social Ostracism. In R. M. K. (Ed.) (Ed.), *Aversive interpersonal behaviors* (pp. 133-170). New York: Plenum.
- Williams, K. D., Cheung, C. K., & Choi, W. (2000). Cyberostracism: effects of being ignored over the Internet. *J Pers Soc Psychol*, 79(5), 748-762.
- Zhou, X., Vohs, K. D., & Baumeister, R. F. (2009). The symbolic power of money: reminders of money alter social distress and physical pain. *Psychol Sci*, 20(6), 700-706.

Figure Legend

Fig. 1

The experimental procedure consisted of two separated games. During Game 1 (G1) each time participants receive the ball they gain 3 € and they loss 1 € each time they do not receive it. During Game 2 (G2) each time participants receive the ball they loss 3 € and they gain 1 € each time they do not receive it. Both G1 and G2 presented an inclusion and exclusion period, 60 trials each (1 trial = 1 throw of the ball). After each game the participants filled a self-reported questionnaire about the general mood and threaded need (Q1 and Q2).

Fig. 2

Schema summarizing up the gain net during the two games (G1 and G2).G1 and G2 were counterbalanced to control order effect, and any significant difference was reported.

Fig. 3

Self-Reported questionnaires about mood and threatened need (Q1 and Q2) filled out after each game. The explicit responses to the different kinds of exclusion were not significantly different ($p > 0.05$), i.e. the rewarding exclusion was not considered more positive, compared to the non rewarding one, at the explicit level.

Fig. 4

Group statistics between blocks and across subjects for the anterior (A) and posterior insula (B). The vertical bars in the two graphs represents the theta z-score activation during inclusion (grey bar) and exclusion blocks (black bar). IG1 stands for inclusion game 1, EG1 stands for exclusion game 2, IG2 stands for inclusion game 2 and EG2 stands for exclusion G2. *** Significant effects between exclusion and the corresponding inclusion block, $p < .001$ and * significant effects between exclusion blocks (EG1 and EG2), that it was only for the anterior insula ($p < 0.05$). N= total number of electrodes placed in the two portion of the insular cortex.

Fig. 5

The average time-frequency diagrams of theta signal for all the trials during the game 1 (G1), on the top, and game 2 (G2) on the bottom in a representative patient (patient JJ) for the anterior (left side) and posterior insula (right side). For each block: IG1 (Inclusion G1), EG1 (Exclusion G1), IG2 (Inclusion G2) and EG2 (Exclusion G2) we analyzed all the trials (a throw of the ball). 0 = onset of inclusion or exclusion trial.

Fig. 6

The top middle panel shows an implantation schema, revealing the electrodes (circled dots) of the insular cortex in patient JJ. The bottom part of the picture shows the detailed average theta power over the course of the game. The periods of inclusion (IG1 and IG2) and exclusion (EG1 and EG2) are shown in light grey and black respectively.

Fig. 7

Detailed average theta power over the course of the game for an electrode in the orbitofrontal (OBF) cortex (patient BE), where no theta activity modulation during rewarding pain have been found. The periods of inclusion (IG1 and IG2) and exclusion (EG1 and EG2) are shown in light grey and black respectively.

Figures

Fig. 1

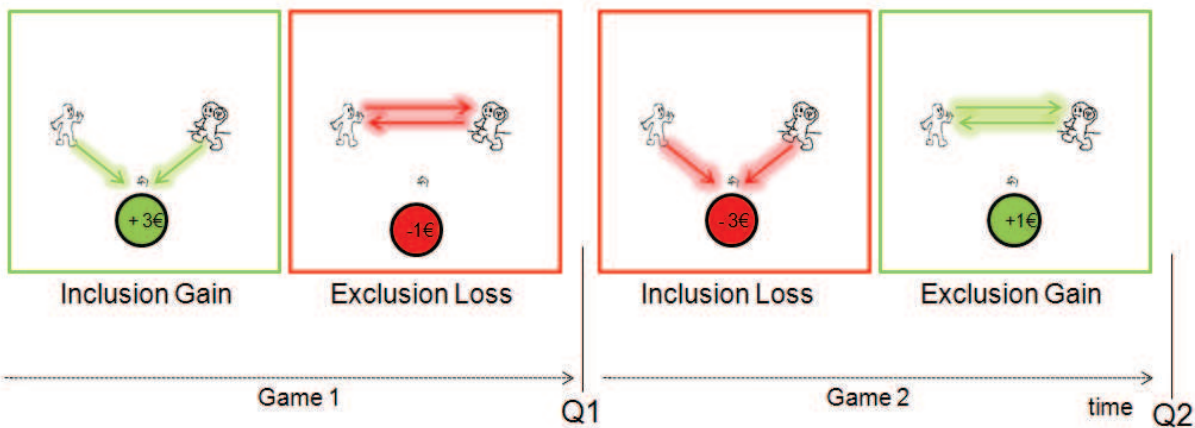


Fig. 2

GAME	Condition	NET Gain
G1	Inclusion	+ 20
G1	Exclusion	- 60
G2	Inclusion	- 20
G2	Exclusion	+ 60

Fig. 3

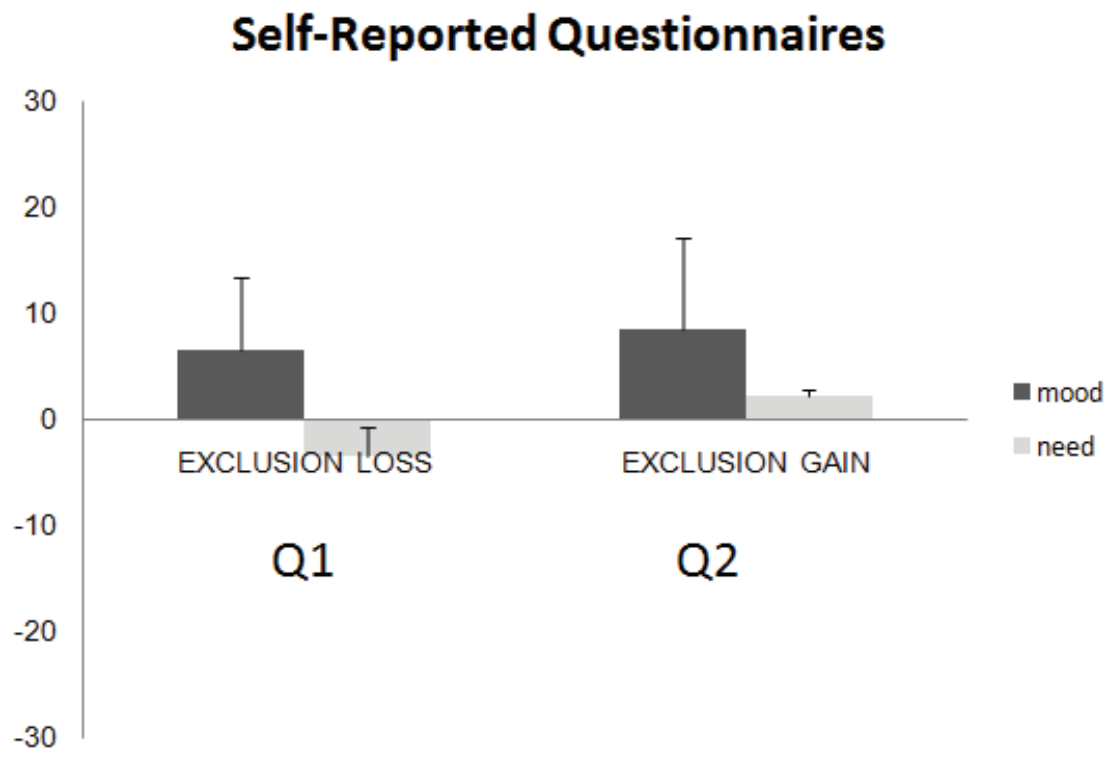


Fig. 4

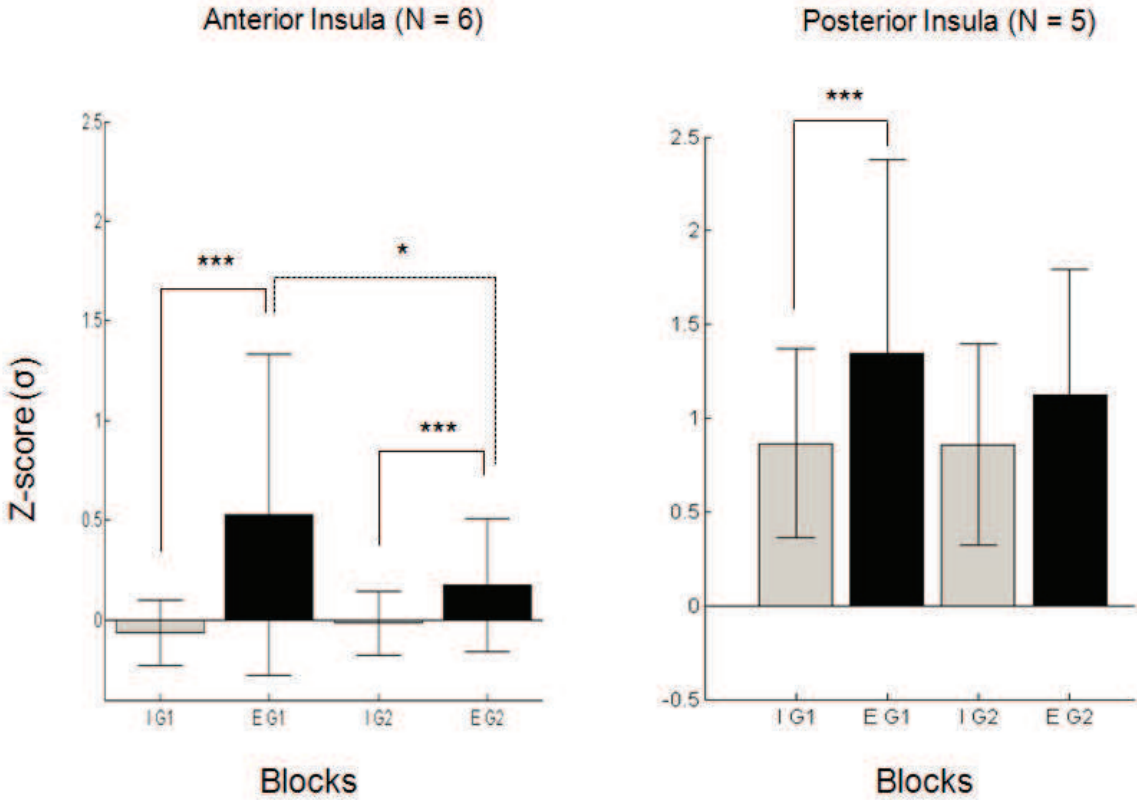


Fig. 5

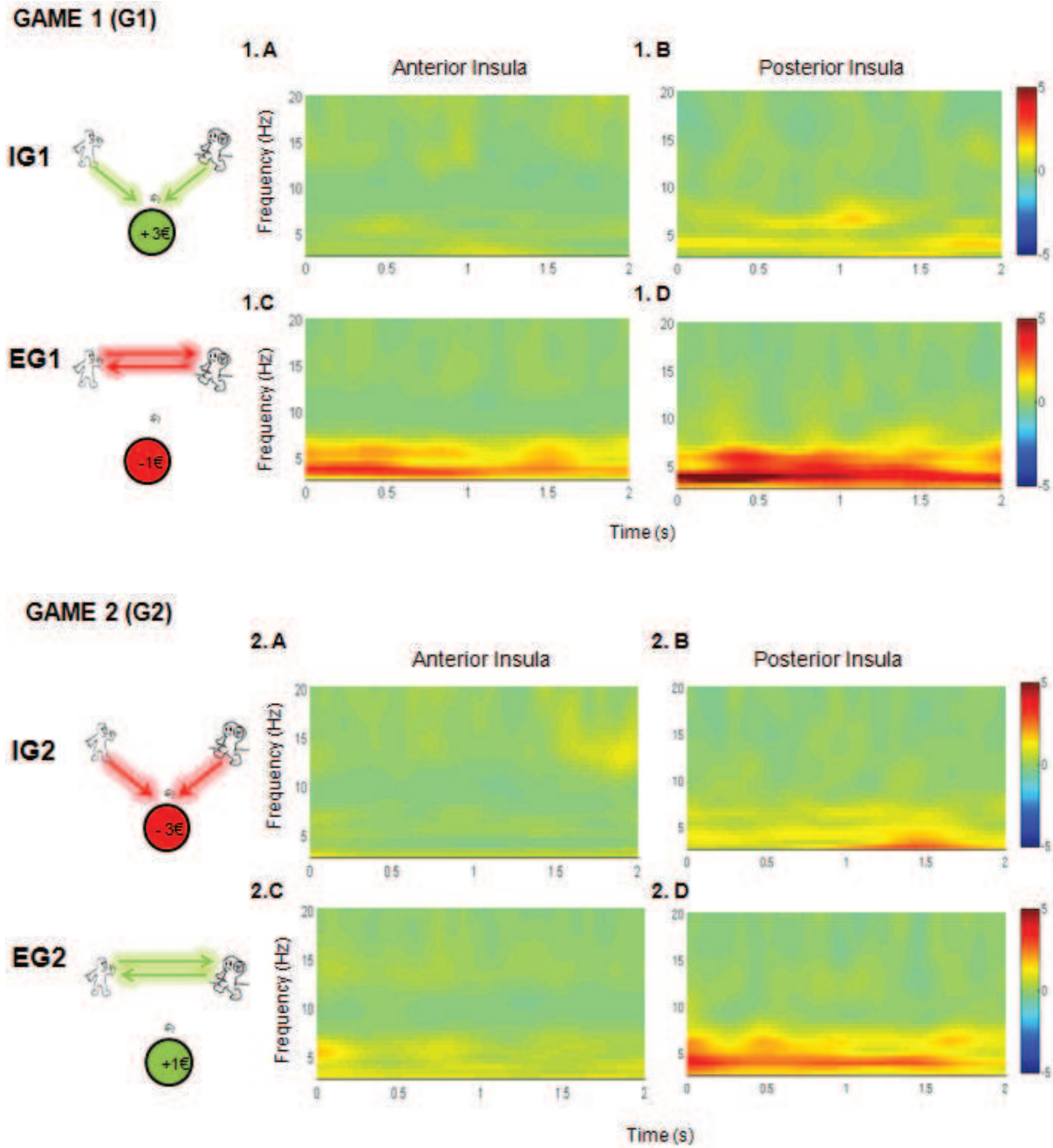


Fig. 6

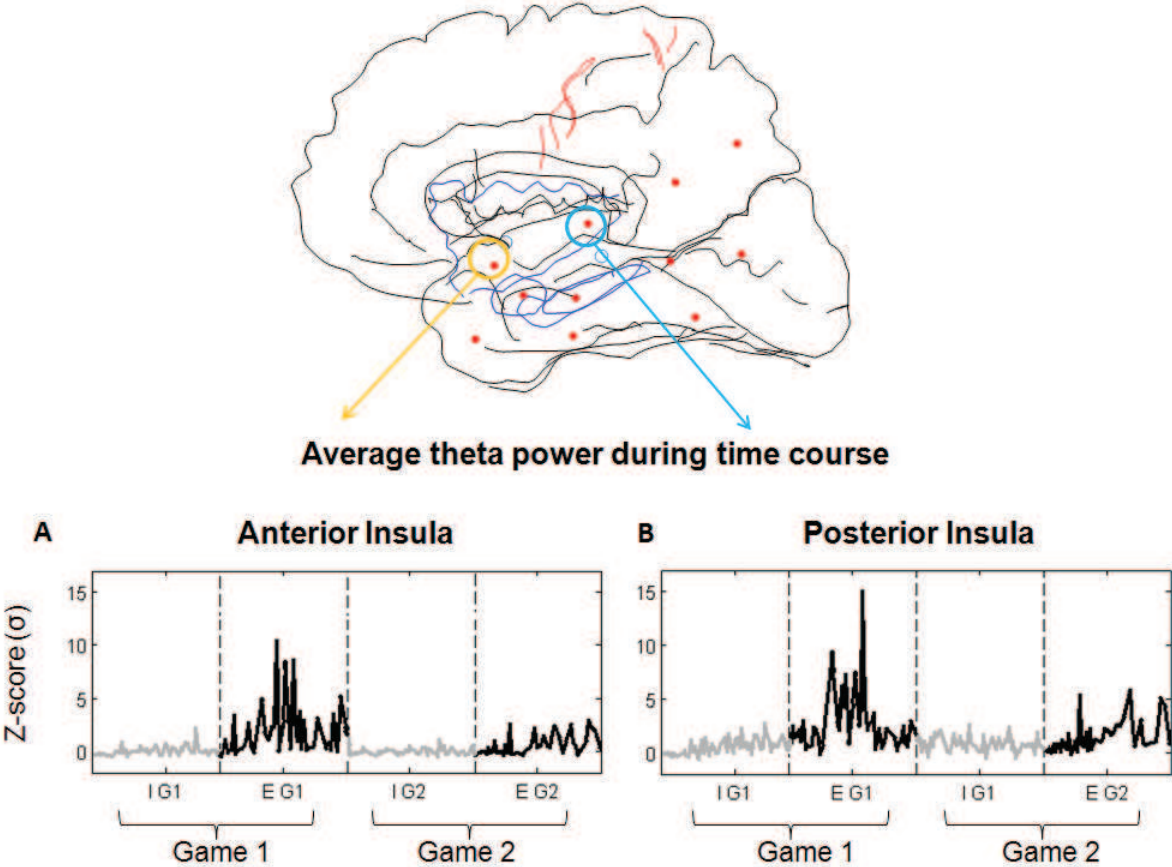


Fig. 7

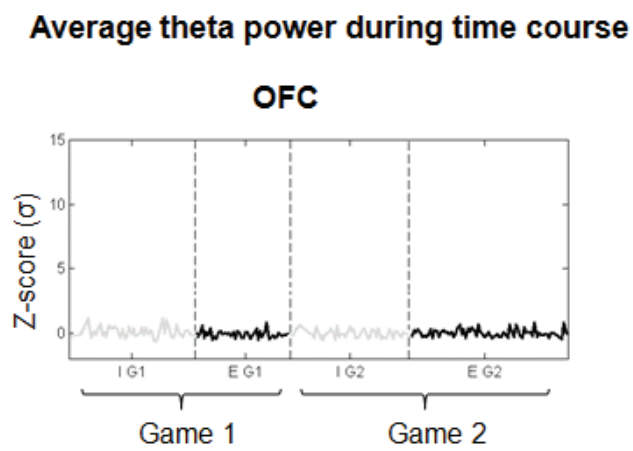


Table 1 Insular Electrodes - Bipolar Montage

Patient	Anterior Insula	Posterior Insula
JJ	T'4-T'5	H'6-H'7
GP	T1-T2	H1-H2
BE	P'2-P'3	H'1-H'2
HN	P'2-3	H'1-H'2
PJ	P'3-P'4	-
	T'2-T'3	-
BM	T'1-T'2	H'6-7

DISCUSSION

Chapitre VII

Discussion Générale

VII. Discussion Générale

VII.1.1 Résultats comportementaux avec la SCR

Lors de notre première étude, nous avons exploré les effets physiologiques et comportementaux d'une récompense monétaire sur la douleur sociale. Plus particulièrement, nous avons déterminé l'influence d'une récompense monétaire sur la douleur sociale. La douleur sociale est un sentiment primordial et primitif auquel les individus sont prêts à réagir dès le début de leur vie ; en effet la proximité des autres permet d'assurer la survie et le bien-être. Etant donné que la distance sociale vis à vis des autres est l'équivalente d'un grand danger, c'est pourquoi, il est plausible que l'argent puisse intervenir dans ce sentiment en modifiant la perception de cette situation dangereuse.

Pour cela nous avons fait passer trois expériences comportementales à des sujets sains, en utilisant la technique de la conductance cutanée de la peau (SCR). Le protocole expérimental consiste en un jeu interactif « *Cyberball* », durant lequel les participants vont jouer avec deux autres partenaires. Le premier jeu (condition sans argent, « Game 1 ») se base sur l'exclusion, par l'un des deux participants, du sujet. Dans le deuxième jeu (condition d'exclusion avec argent, « Game 2.A »), nous avons gardé le même protocole utilisé lors de la première séquence en associant à la réception de la balle une récompense monétaire. Dans le troisième jeu (« Game 2.B »), nous avons pu observer les réactions à cette exclusion en donnant aux sujets la possibilité de se venger ou pas, du joueur qui a exclu lors de l'interaction précédente.

Lors du premier jeu (Game1), nous avons montré que les sujets sont affectés négativement par une situation dans laquelle ils sont exclus par une seule personne. Plus précisément, nous avons observé que le simple fait d'être inclus par un joueur, tandis qu'un autre exclu, n'est pas suffisant pour augmenter le niveau d'humeur et celui de besoin menacés. Ainsi, les sujets présentent toujours des scores bas, ce qui a déjà été montré par plusieurs expériences, elles-mêmes basées sur exclusion par les deux joueurs (Williams et al., 2002 ; 2006). Au niveau comportemental, l'environnement expérimental que nous avons créé est accompagné d'une tentative immédiate d'obtenir la réinclusion ; par la personne qui nous exclut, ce qui se manifeste, au niveau du jeu, par un renvoi plus important de balles vers cette personne, et ce, tout de même, avec un fort coût émotionnel comme le démontre l'augmentation significative du nombre de pics de SCR pendant cette période. Lorsque le sujet s'aperçoit que son comportement ne produit pas de changements favorables dans la situation et qu'il n'obtient pas la réinclusion, ce dernier arrête sa tentative de reconnexion avec la personne qui l'exclut, d'autant plus que cela lui coûte émotionnellement. L'exclusion sociale induit chez les personnes un besoin de reconnexion, de faire de nouvelles connaissances, de travailler avec d'autres individus, ce qui se traduit par une attention plus

marquée envers de potentielles nouvelles cibles sociales (Maner, Dewart, Baumeister & Schaller, 2007). Les individus sont aussi plus enclin à donner de l'argent à des organisations étudiantes (Carter-Sowell, Chen & Williams, 2008), à coopérer (Williams & Sommer, 1997), à s'engager vers du mimétisme inconscient (imitation de la gestuel ou de l'intonation de la voix), envers les partenaires d'interaction ultérieure ayant auparavant exclu (Lakin, Chartrand & Arkin, 2008).

Du point de vue de l'influence de la récompense monétaire sur l'exclusion sociale, les résultats du deuxième jeu (« Game 2.A ») montrent une dissociation entre leur ressenti conscient, suite à cette à l'exclusion, et les réactions physiologiques observées à l'aide conductance de la peau. La perception de l'exclusion sociale semble en effet être réduite au moins à un niveau explicite (questionnaires de l'humeur et des besoins menacés), malgré cela, l'étude de la réponse de la conductance de la peau montre que celles-ci sont plus fortes que dans les deux autres jeux. Différentes explications peuvent être données pour cette réponse accrue au niveau physiologique :

- l'inclusion par un participant associée à une récompense monétaire n'est pas suffisante pour réduire la douleur causée par l'exclusion sociale d'un autre participant.
- l'exclusion sociale affecte encore plus les sujets lorsqu'elle est associée à une possibilité réduite d'obtenir une récompense plus importante.

Le troisième jeu (« Game 2.B »), qui était joué directement après la séquence « Game2.A », avec les même joueurs, a montré que cette réaction négative ressentie au cours de l'exclusion va au-delà du moment où elle a été expérimentée. Les participants ont en effet répondu lors de la première partie du jeu en suivant la loi du « *tit for tat* » (Gintis, 2000). En se basant sur d'autres études suggérant que l'exclusion sociale réduit la propension à coopérer avec les autres et diminue le comportement prosocial sur le long terme (Twenge et al., 2007). Lorsque cette réaction comportementale s'arrête, la réponse cutanée émotionnelle augmente, comme si arrêter de punir à un coût pour les sujets.

Même si la douleur sociale est une sorte de sentiment primordial et primitif auquel les individus sont prêts à réagir dès le début de leur vie, parce que la proximité à des autres et en particulier « *caregivers* » assurer la survie et le bien-être, et la distance sociale à partir cette personne est équivalent à un grand danger, il semble que l'argent puisse moduler cette sensation et peut en quelque sorte modifier la perception de cette situation dangereuse. Ce type d'études peut améliorer la compréhension des problèmes affectifs et culturels ainsi

que la nature des troubles psychiatriques dont les symptômes font état de sentiments de détresse sociale et de douleur.

VII. 1.2 Limites de l'étude

Les résultats intéressants de notre étude doivent être nuancés dans la mesure où il est probable qu'une population plus vaste aurait pu donner des résultats plus significatifs. Notamment nous aurions pu essayer de diviser nos sujets en des groupes différents selon des critères de personnalité, ou d'humeur.

Malgré ces limites liées à la population de sujets étudiés, nos résultats sont également intéressants et peuvent ouvrir des pistes de recherches importantes sur la façon dont le système de récompense peut agir sur l'exclusion sociale et si un facteur de soutien peut en quelque sorte réduire la douleur. Il est vrai que la conductance cutanée est une mesure physiologique de réponse émotionnelle et d'activation, mais elle représente toujours une mesure périphérique de ce qu'il pourrait arriver au niveau cortical.

Ces trois jeux pourraient être sûrement intéressants à étudier lors d'études de neuroimagerie par IRM fonctionnelle par exemple, et ce afin de comprendre comment ces types de modulations sont intégrés par notre cerveau (comme nous avons pu voir dans l'article 4).

VII.2.1 Résultats obtenus en iEEG

Dans ma deuxième étude (Article 2), nous avons voulu déterminer la dynamique spatio-temporelle de l'activité cérébrale liée à la douleur dans une expérience d'exclusion sociale. Nous avons utilisée une version modifiée du paradigme du « *Cyberball* ». Cette dernière a permis de dégager plusieurs résultats importants.

Premièrement, nous avons mis en évidence une signature neuronale de type thêta dans notre cerveau lors du sentiment de douleur sociale. Cette signature était clairement visible dans les régions cruciales de la dite « Matrice de la Douleur ». Ce résultat confirme des évidences précédentes montrant que la douleur sociale et physique partagent partiellement le même réseau neuronal (Eisenberger et al., 2003 ; Eisenberger et al. 2007 ; Masten et al., 2009). Classiquement, la « Matrice de la Douleur » implique plusieurs régions cérébrales, qui font partie de deux sous-réseaux : un premier, physique, qui élabore les propriétés sensorielles

du stimulus nociceptif et un second, affectif, qui élabore les propriétés cognitives et affectives liées au stimulus (Peyron et al. 2000).

Nous avons ensuite mis en évidence que les régions activées par l'onde thêta pendant l'exclusion sociale sont des régions faisant partie principalement de la composante affective de la «Matrice de la Douleur» (exception faite pour l'insula postérieure et le gyrus fusiforme). Dans notre étude les régions qui ont été activées par la douleur sociale étaient : l'insula antérieure, l'insula postérieure, le cortex cingulaire antérieure dans sa partie subgenuale (sACC) et le gyrus fusiforme.

L'activité de l'insula antérieure confirme bien le rôle qu'elle joue dans les aspects affectifs de la douleur, dont l'empathie (Singer et al., 2004), mais également, la proprioception (Craig, 2009) et la représentation des états émotionnels (Lamm & Singer, 2010).

La partie postérieure de l'insula, confirme bien son implication dans la représentation primaire des sensations négatives, viscérales et douloureuses (Insard et., 2011). Il a été démontré que les personnes souffrant d'un refus récent dans leur vie activent la composante affective (dont l'insula antérieure) et sensorielle (dont l'insula postérieure)(Kross et al., 2011). En particulier, la partie postérieure de l'insula était active de façon constante et continue dans les trois blocs d'exclusion sociale, contrairement à l'insula antérieure qui présentait une activation modulée au cours du temps. L'activité de cette dernière était importante pendant les deux premiers blocs d'exclusion où le participant sentait l'exclusion sociale de façon intensive. Cependant au cours du dernier bloc la réponse de cette région s'était atténuée, probablement à cause de l'habituation à l'exclusion. Cette observation est consistante avec les évidences théoriques qui montrent que l'insula postérieure code l'information sensorielle et tandis que sa région antérieure est plutôt liées aux aspect affectivo-cognitif (Peyron et al., 2000).

Une autre région que nous avons trouvée active, est la partie subgenuale du cortex cingulaire antérieur (sACC), une région clé, particulièrement intéressante dans la douleur sociale. Les premières études ont rapporté l'activation, lors de l'exclusion, de la partie dorsale de cette région cérébrale (Eisenberger et al. 2003). Toutefois, une étude récente estime que le dACC est une région associée plutôt à une violation de l'attente. En revanche, le sACC serait lié à la sensation pure de la douleur sociale (Somerville et al., 2006). De plus, le sACC serait plus actif lorsque les personnes sont exclues d'un « *in-group* » par rapport à un « *out-group* »(Krill & Platek, 2009) et son activité serait réduite lorsque les personnes sont exclues mais reçoivent des messages de soutien au cours de l'exclusion (Onoda et al., 2006). L'implication du sACC dans la douleur sociale est cohérente avec le fait que cette structure cérébrale est

étroitement liée à d'autres structures limbiques et l'insula antérieure, et qu'elle est associée à l'expression des émotions négatives comme la tristesse et la dépression (Johansen-Berger et al., 2008). En particulier, notre étude a mis en évidence une diminution rapide de la latence de la réponse du sACC, et ce du premier au dernier bloc de l'exclusion, ce qui suggère que cette structure est importante pour l'apprentissage de la valeur sociale de l'exclusion.

Au-delà, des données citées ci-dessus, il est également connu que le cortex préfrontal (en particulier le vIPFC et le dlPFC) est largement impliqué dans l'aspect cognitif du traitement de la douleur physique et sociale (Peyron et al., 2000 ; Eisenber et al., 2003). Nous y retrouvons également une activation thêta lors de l'exclusion.

Un aspect critique, qui semble valable pour toutes les régions actives lors de l'exclusion (sauf pour le gyrus fusiforme), est que la bande thêta est présente de façon constante durant la totalité de l'essai (lancé de la balle). Ceci suggère que le sentiment de douleur sociale est une condition continue (« *on-going* »). En d'autres termes, la douleur sociale n'est pas directement associée à un stimulus précis, mais à la compréhension de l'exclusion et à l'expérience de cette sensation désagréable.

Finalement, la région du gyrus fusiforme (FFA) s'est révélée être plus active pendant l'exclusion par rapport à l'inclusion. Cette région ne fait pas partie de la « Matrice de la Douleur », mais elle a présenté une modulation thêta particulière. Plus précisément, l'activation thêta était liée aux trials d'exclusion, mais pas dans la durée totale du trial, comme pour les autres régions. De façon intéressante pendant l'exclusion sociale, cette région n'était pas activée lorsque la balle était en mouvement. En d'autres termes, le gyrus fusiforme s'activait lorsque les autres joueurs décidaient l'envoi de la balle. Probablement l'activité ici observée, peut être reliée au fait que le sujet regardait les images des personnes qui l'excluaient. Encore plus intéressant, cette augmentation thêta, avait un effet qui augmentait significativement du premier au dernier block d'exclusion, ce qui suggère que cette région a appris la valeur affective du visage des autres joueurs. En accord avec ce point de vue, il est connu que le FFA est impliqué dans le codage des visages (Haxbi et al., 2000 ; Kanwisher et al., 1997) et dans l'apprentissage de la valeur affective des visages (Petrovic et al., 2008). En tout cas, ce qui semble surprenant, c'est que cette région FFA répond aux ondes thêta exclusivement pendant les essais d'exclusion et pendant une période où la balle n'est pas en mouvement. Il est tentant de suggérer que cette période est utilisée par le sujet pour coder la valeur sociale des visages.

Comme résultat complémentaire, nous avons observé que les aires du cerveau impliquées dans la communication de la douleur utilisent principalement la synchronie de phase de l'oscillation thêta. Ceci n'est pas surprenant, en considérant que la douleur sociale

implique un vaste réseau neuronal et que notre cerveau utilise des ondes lentes (telles que les thêta et alpha) pour des communications entre des régions distantes (Uhlhaas et al., 2009). L'évidence que notre cerveau utilise la synchronie thêta pour communiquer la douleur sociale entre les différentes régions du cerveau est cohérente avec la théorie développementale. Les ondes à basse fréquence thêta sont plus représentatives lors de l'enfance (Gogtay et al., 2004 ; Whitford et al., 2007). Etant donné que les individus doivent détecter le péril de la douleur sociale à partir du début de leur existence, il est donc sensé de déduire que notre cerveau utilise la synchronie d'une onde déjà disponible pendant l'enfance pour une information ainsi dangereuse.

Prises ensemble, les données présentées dans cette étude donnent à penser que les ondes lentes thêta jouent un rôle crucial dans le traitement des sentiments douloureux tels que l'exclusion sociale. Les ondes thêta ne représentent pas seulement le code neural à travers lequel les régions de la « Matrice de la Douleur » élaborent ce genre de sentiments, mais aussi la signature des neurones à travers laquelle les régions éloignées du cerveau communiquent au cours de la douleur sociale. Ces régions comprennent plusieurs nœuds qui appartiennent à la composante sensorielle (amygdale, insula postérieure) et affective (insula antérieure, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal) de la « Matrice de la Douleur ». D'autres, comme l'hippocampe peuvent être impliquées dans l'apprentissage de la douleur sociale en raison de leur implication dans la production d'oscillations thêta (Buzsaki, 2002).

Pour résumer, la présente étude montre la dynamique spatio-temporelle de la douleur sociale. Ce faisant, elle contribue à une meilleure compréhension des bases neurales de ce phénomène. Nos résultats fournissent des données importantes pour permettre de mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques responsables de la douleur sociale. Cette étude pourrait servir de base pour mettre en évidence les mécanismes pouvant réduire ce type de douleur chez les personnes qui y sont fortement exposées ou bien pour les personnes souffrant de dépression ou désordre de l'humeur.

Dans notre troisième étude en iEEG (Article 3) nous avons voulu voir si au niveau cortical l'exclusion perçue par un seul joueur dans le jeu du « *Cyberball* » peut être suffisante pour activer le nœud critique de la douleur sociale. En même temps, grâce aux résultats de notre deuxième étude, nous avons voulu observer si d'autres régions telles que le fusiforme, peuvent avoir un rôle important dans le codage de la valeur sociale des visages.

L'analyse temps-fréquence lors du « *Cyberball* » a démontré que même l'exclusion par un seul joueur permet également d'activer une structure clé de la matrice de la douleur : l'insula. Ici, nous observons pour la première fois que le fait d'être sélectivement exclu par un seul joueur (parmi trois) est suffisant pour déclencher l'activation des ondes thêta. En particulier, nous avons retrouvé ce signal thêta dans l'insula antérieure et postérieure, deux régions critiques pour le traitement de la douleur sociale (Eisenberger et al, 2003, 2007 ; Kross et al., 2011). Il se pourrait que la modulation de la puissance thêta soit une façon dont notre cerveau réagit à la perception de la menace de la distance sociale.

Le résultat le plus frappant de notre étude ressort de l'analyse ERP des photos après le jeu. Nous avons pu constater que l'exclusion par un des trois joueurs du « *Cyberball* » module une composante très précoce du traitement des informations visuelles, à savoir la composante P1 de l'ERP. La composante P1 est classiquement associée à l'attention visuelle sélective (Mangun et al., 1998), mais des résultats plus récents concernant ce signal montrent qu'elle est associée à plusieurs aspects cognitifs (Taylor, 2002). Les deux régions qui ont répondu à cette modulation sont les BA19 (ou MT région temporel moyenne) et la BA17 (ou le cortex visuel primaire). Les deux aires BA19 et BA17 sont bien connues pour coder les aspects fondamentaux de l'information visuelle, tels que la luminosité, le contraste et l'orientation des stimuli (Hillyard & Anllo-Vento, 1998). Ici, nous montrons pour la première fois que ces deux zones sont également impliquées dans le codage de la valence sociale d'un stimulus visuel, en particulier du sujet qui nous a précédemment exclus.

Un fait encore plus intéressant est que la composante P1 pour le joueur qui exclu (« *bad* ») dans la BA 19 a une latence inférieure par rapport à l'aire BA 17. Ces données pourraient laisser supposer que les informations dangereuses comme le visage d'une personne menaçante qui nous exclut, sont élaborées à travers un traitement « *top-down* » survenant en contournant le cortex visuel primaire BA17 où le signal se produit à une latence plus tardive (168 msec par rapport aux 139 msec de la BA 19).

Pris ensemble, nos résultats mettent en évidence pour la première fois que les stimuli sociaux menaçants, comme la personne qui nous exclut dans une interaction sociale produisant la douleur, sont rapidement modulés dans notre cortex visuel par le biais des mécanismes de type « *top-down* ». Donc l'expérience de la douleur sociale n'est pas simplement traitée dans des régions strictement liée à l'expérience douloureuse, mais des modulations surviennent également dans des autres régions cérébrales comme celles du codage de l'information visuelle.

Avec notre quatrième étude en IEEG (Article 4) nous avons obtenu des résultats qui pour la première fois mettent en évidence les corrélats neuronaux des effets d'une récompense monétaire lors de la douleur sociale. De précédentes études en psychologie sociale (Van Beest et al., 2006) avaient déjà montré que l'argent semble ne pas affecter la perception au niveau explicite (testée à l'aide des réponses aux questionnaires d'auto-évaluation) de l'exclusion. Mais d'autres recherches ont commencé à mettre en évidence que la douleur sociale et le système de récompense partagent une voie neurale commune (Takahashi et al., 2009); car les deux sont impliqués dans la satisfaction des besoins primaires et fondamentaux. Il est déjà bien connu, tout comme nous avons pu le voir grâce à notre étude (Article 2), que les systèmes cérébraux qui sous-tendent la douleur sociale se sont développés en utilisant les circuits neuronaux qui soutiennent principalement la composante affective de la douleur physique (Eisenberger et al, 2003;. 2007; Way et al, 2009, Dewall et al, 2010). À ce jour, aucune étude en neuroimagerie n'a essayé d'explorer la modulation neuronale de la récompense sur la douleur sociale, même si certaines études ont observé au niveau comportemental que la récompense peut dans certains cas altérer le sentiment d'exclusion ou la perception des douleurs physiques, donnant un sentiment d'auto-efficacité et de satisfaction des besoins (Vohs et al., 2006). Nous sommes des créatures animales sensibles aux rejets sociaux, mais nous sommes également sensibles aux récompenses apprises telles que l'argent (Baumeister, 2002). Nous avons supposé que la récompense monétaire ne peut pas compenser la perception explicite de l'exclusion, mais que certaines aires cérébrales sont probablement capables d'être modulées par l'interaction entre douleur sociale et récompense monétaire.

Nos données comportementales corroborent les données précédentes qui confirment que l'exclusion au niveau explicite, même si elle est associée à une valeur positive telle que gagner de l'argent, n'est pas perçue comme une situation moins menaçante et n'affecte pas l'humeur générale, ceci observé grâce à des questionnaires d'auto-évaluation. Pour les résultats dérivants des enregistrements intracrâniens, nous avons confirmé les résultats obtenus au cours des deux autres études en trouvant une modulation de l'oscillation thêta dans la douleur sociale lors d'une récompense monétaire.

La région essentielle pour le codage de la douleur sociale est représentée par l'insula. Dans cette région, nous avons trouvé une modulation thêta pendant la douleur sociale récompensée. Mais l'insula entière ne répond pas selon le même schéma, seule sa partie antérieure semble capable de coder les informations liées à la récompense monétaire, en diminuant son activité lors de l'exclusion sociale, associée à une valeur positive (gagner de l'argent, EG2). D'autre part, l'insula postérieure ne semble pas être affectée par les

modulations de récompense et répond de manière significative dans les deux exclusions (positive ou négative), et aussi dans l'inclusion lorsqu'il y a une perte d'argent. Par conséquent, la partie postérieure semble coder la sensation viscérale négative et son activité n'est pas sélective à l'exclusion, mais aussi à la sensation désagréable de perdre de l'argent pendant l'inclusion (IG2). La preuve que la signature thêta de l'insula antérieure est modulée par la récompense est probablement due à ses vastes connexions avec le cortex cingulaire antérieur et le lobe frontal (Craig, 2009; Kahalsa et al, 2009). D'autre part, l'insula postérieure, en raison de ses liens avec le thalamus ventral, à travers les traits spinothalamiques (Weiss et al., 2005), semble être un centre de sensations viscérales négatives.

Cette étude explore pour la première fois les effets de la récompense monétaire sur le cerveau au cours de la douleur sociale causée par l'exclusion sociale à partir d'un jeu de balle en réseau. Notre étude se situe dans la lignée d'autres études qui essaient de trouver de facteurs qui peuvent limiter la douleur et ses conséquences sur le long terme.

VI.2.2 Limites des études iEEG

Une des limites fondamentales de ces types d'études est intrinsèquement liée à la technique d'investigation utilisée, l'iEEG intracrânien. Il est clair que cette technique nous a permis d'ouvrir une fenêtre unique et extraordinaire dans la façon d'explorer le cerveau. Nous avons pu directement observer l'activité électrique des régions cérébrales qui font partie de la « Matrice de la Douleur » sociale, leurs modulations suite à une récompense monétaire et suite à l'exclusion par une personne seule, déterminer avec certitude la localisation de cette activité et ce avec une excellente précision temporelle. Cependant, l'unicité de ce type d'enregistrement pose des limites non négligeables, tels que les enregistrements chez des patients épileptique implantés chirurgicalement. Premièrement, une exploration complète du cerveau n'est évidemment pas possible; en deuxième lieu, il a été difficile et long de trouver des patients ayant des schémas d'implantations similaires ou comparables ; pour finir utiliser comme modèle de cognition humaine un cerveau « pathologique » qui aurait pu subir des réorganisations importantes suite à des décharges épileptiques est très largement critiquable. En particulier, le fait d'étudier une situation telle que le sentiment d'exclusion sociale, peut soulever quelques limites supplémentaires dans nos recherches. Les patients épileptiques, surtout ceux souffrants d'une épilepsie du lobe temporele (TLE), montrent une vulnérabilité émotionnelle (Bartolomei et al., 2009) tout en étant plus disposés à développer des

syndromes dépressives et des modifications dans le système sérotoninergique (Ryvlin et al., 2008).

Il faut souligner que dans toutes nos études intracrâniennes nous avons systématiquement rejeté le signal cérébral présentant des pics épileptiques pathologiques. Pour tous les limites que nous avons mentionnés il semblerait être extrêmement intéressant de corroborer nos résultats par une étude en EEG de scalpe sur les sujets sains.

VII.3 Conclusions et Perspectives

En définitive, nous avons montré grâce à nos études en iEEG que le codage de la douleur sociale est représenté dans notre cerveau par une activation thêta au sein des aires comprenant la «matrice neuronale de la douleur». Ces régions sont : l'insula antérieure et postérieure, le cortex cingulaire antérieur dans sa partie subgenuale, le cortex orbitofrontal et préfrontal dorsolatéral, chacune de ces régions montrant un pattern d'activation particulier.

Nous avons également montré que le codage thêta était impliqué dans des régions non spécifiques à la douleur sociale comme le gyrus fusiforme dans sa partie concernée pour l'élaboration des visages. Mais l'activation dans cette région était limitée à l'intervalle de temps durant laquelle le sujet était en train d'observer les visages des autres joueurs la balle n'étant pas en mouvement. Ce résultat très intéressant indiquerait pour la première fois que même des régions n'appartenant pas au circuit classique de la douleur peuvent permettre l'élaboration de l'information douloureuse. L'oscillation de type thêta semble bien être la signature neuronale de la douleur sociale, des régions spécifiques du cerveau montrent cette onde pendant l'exclusion. De plus, des régions distantes entre elles, communiquent dans notre cerveau l'information douloureuse comme le suggèrent les données concernant la synchronie de phase en thêta.

Nous avons ultérieurement vu que la douleur sociale peut moduler également d'autres régions qui ne sont pas strictement liées à l'élaboration de la douleur, comme le gyrus fusiforme, mais aussi des régions visuelles plus primitives telle que le cortex visuel primaire et l'aire temporo-médiane. En particulier, la composante P1 dans BA17 et BA19 semblent nous indiquer qu'un système de type « *top-down* » régle cette modulation, car la P1 de BA19 était plus précoce que celle de BA17.

D'autres régions semblent bien être le cœur de la douleur, comme l'insula, qui dans sa partie postérieure arrive à moduler la valence positive ou négative de la douleur, contrairement à sa partie plus postérieure qui semble bien être un nœud viscéral qui réagit de façon indiscriminée à la douleur sociale (positive ou négative). Notre étude comportementale nous avait déjà indiqué la possibilité d'une dissociation entre la réponse aux questionnaires, dans lequel les individus se sentent moins exclus lorsqu'ils gagnaient de l'argent, et leurs pics de SCR très élevées. Cet aspect pourrait être en accord à la dissociation retrouvée dans l'insula postérieure et antérieure.

En considérant, les fortes répercussions de la douleur sociale sur notre existence, commencer à s'intéresser à la douleur sociale et ses effets devient décisif dans une société où la solitude est considérée comme l'un de ses plus grands maux. Comme nous l'avons préalablement précisé, notre étude pourrait avoir des répercussions positives sur la compréhension des facteurs pouvant jouer un rôle crucial dans la réduction de la douleur sociale.

Pour pallier aux lacunes de nos études concernant, par exemple une exploration plus exhaustive du cerveau, il aurait été judicieux de coupler notre enregistrement iEEG à un enregistrement EEG chez les sujets sains. Nous pourrions, par exemple, envisager d'utiliser ce type d'étude pour mieux comprendre les mécanismes subjacents à la douleur sociale.

REFERENCES

Chapitre VIII

Bibliographie

Bibliographie

- Aftanas, L. I., Varlamov, A. A., Pavlov, S. V., Makhnev, V. P., & Reva, N. V. (2001). Affective picture processing: event-related synchronization within individually defined human theta band is modulated by valence dimension. *Neurosci Lett*, 303(2), 115-118.
- Allen, N. B., & Badcock, P. B. (2003). The social risk hypothesis of depressed mood: evolutionary, psychosocial, and neurobiological perspectives. *Psychol Bull*, 129(6), 887-913.
- Andari, E., Duhamel, J. R., Zalla, T., Herbrecht, E., Leboyer, M., & Sirigu, A. (2010). Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(9), 4389-4394.
- Anderson, A. K., Christoff, K., Panitz, D., De Rosa, E., & Gabrieli, J. D. (2003). Neural correlates of the automatic processing of threat facial signals. *J Neurosci*, 23(13), 5627-5633.
- Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (2001). Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature*, 411(6835), 305-309.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 9(4), 463-484.
- Avenanti, A., Buetti, D., Galati, G., & Aglioti, S. M. (2005). Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nat Neurosci*, 8(7), 955-960.
- Avenanti, A., Minio-Paluello, I., Bufalari, I., & Aglioti, S. M. (2006). Stimulus-driven modulation of motor-evoked potentials during observation of others' pain. *Neuroimage*, 32(1), 316-324.
- Avenanti, A., Minio-Paluello, I., Bufalari, I., & Aglioti, S. M. (2009). The pain of a model in the personality of an onlooker: influence of state-reactivity and personality traits on embodied empathy for pain. *Neuroimage*, 44(1), 275-283.
- Avenanti, A., Minio-Paluello, I., Sforza, A., & Aglioti, S. M. (2009). Freezing or escaping? Opposite modulations of empathic reactivity to the pain of others. *Cortex*, 45(9), 1072-1077.
- Axmacher, N., Henseler, M. M., Jensen, O., Weinreich, I., Elger, C. E., & Fell, J. (2011). Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(7), 3228-3233.
- Aziz, Q., Schnitzler, A., & Enck, P. (2000). Functional neuroimaging of visceral sensation. *J Clin Neurophysiol*, 17(6), 604-612.

- Baciu, M. V., Bonaz, B. L., Papillon, E., Bost, R. A., Le Bas, J. F., Fournet, J., et al. (1999). Central processing of rectal pain: a functional MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20(10), 1920-1924.
- Ballantine, H. T., Jr. (1988). Historical overview of psychosurgery and its problematic. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 44, 125-128.
- Bancaud, J., & Talairach, J. (1992). Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv Neurol*, 57, 3-58.
- Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M., & Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*, 125(Pt 2), 310-319.
- Barner-Barry, C. (1986). Rob: children's tacit use of peer ostracism to control aggressive behavior. *Ethol Sociobiol*, 7, 281-293.
- Basar, E., Guntekin, B., & Oniz, A. (2006). Principles of oscillatory brain dynamics and a treatise of recognition of faces and facial expressions. *Prog Brain Res*, 159, 43-62.
- Baumeister, R. F., Tice, D.M. (1990). Anxiety and social exclusion. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 9, 165-195.
- Baumeister, R. F., & Leary, M. R. (1995). The need to belong: desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychol Bull*, 117(3), 497-529.
- Baumeister, R. F., Twenge, J. M., & Nuss, C. K. (2002). Effects of social exclusion on cognitive processes: anticipated aloneness reduces intelligent thought. *J Pers Soc Psychol*, 83(4), 817-827.
- Beck, A. T., Laude, R., & Bohnert, M. (1974). Ideational components of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry*, 31(3), 319-325.
- Beeney, J. E., Franklin, R. G., Jr., Levy, K. N., & Adams, R. B., Jr. (2011). I feel your pain: Emotional closeness modulates neural responses to empathically experienced rejection. *Soc Neurosci*, 1-8.
- Bell, G. S., & Sander, J. W. (2001). The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*, 10(4), 306-314; quiz 315-306.
- Bernstein, M. J., Young, S. G., Brown, C. M., Sacco, D. F., & Claypool, H. M. (2008). Adaptive responses to social exclusion: social rejection improves detection of real and fake smiles. *Psychol Sci*, 19(10), 981-983.
- Bernstein, M. J., Young, S. G., Brown, C. M., Sacco, D. F., & Claypool, H. M. (2008). Adaptive responses to social exclusion: social rejection improves detection of real and fake smiles. *Psychol Sci*, 19(10), 981-983.
- Berthier, M., Starkstein, S., & Leiguarda, R. (1988). Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol*, 24(1), 41-49.
- Blackhart, G. C., Eckel, L. A., & Tice, D. M. (2007). Salivary cortisol in response to acute social rejection and acceptance by peers. *Biol Psychol*, 75(3), 267-276.

- Bohlin, G. (1979). Delayed habituation of electrodermal orienting response as a function of increased level of arousal. *Psychophysiology*, 13, 345-351.
- Bolling, D. Z., Pitskel, N. B., Deen, B., Crowley, M. J., McPartland, J. C., Mayes, L. C., et al. Dissociable brain mechanisms for processing social exclusion and rule violation. *Neuroimage*, 54(3), 2462-2471.
- Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., & Buchel, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*, 125(Pt 6), 1326-1336.
- Boucsein, W. (1992). *Electrodermal activity*. New York: Plenum.
- Bovard, E. D. (1985). In R. B. Williams (Ed.), *Perspective on Behavioral Medicine* (Vol. 2). New York: Academic Press.
- Bresnahan, S. M., Anderson, J. W., & Barry, R. J. (1999). Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 46(12), 1690-1697.
- Brooks, J., & Tracey, I. (2005). From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat*, 207(1), 19-33.
- Brothers, L. (1990). The neural basis of primate social communication. *Motivation and Emotion*, 14, 81-91.
- Burklund, L. J., Eisenberger, N. I., & Lieberman, M. D. (2007). The face of rejection: rejection sensitivity moderates dorsal anterior cingulate activity to disapproving facial expressions. *Soc Neurosci*, 2(3-4), 238-253.
- Buss, D. M. (1991). Evolutionary personality psychology. *Annu Rev Psychol*, 42, 459-491.
- Buzsaki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33(3), 325-340.
- Buzsaki, G. (2005). Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus*, 15(7), 827-840.
- Buzsaki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679), 1926-1929.
- Cacioppo, J. T., & Hawkley, L. C. (2009). Perceived social isolation and cognition. *Trends Cogn Sci*, 13(10), 447-454.
- Cacioppo, J. T., Hawkley, L. C., Crawford, L. E., Ernst, J. M., Burleson, M. H., Kowalewski, R. B., et al. (2002). Loneliness and health: potential mechanisms. *Psychosom Med*, 64(3), 407-417.
- Cairns, R. B., Cairns, B.D., Neckerman, H.J., Ferguson, L.L. (1989). Attractiveness of group as function of self-esteem and acceptance by group. *Developmental Psychology*, 59, 77-82.

- Campbell, W. K., Krusemark, E. A., Dyckman, K. A., Brunell, A. B., McDowell, J. E., Twenge, J. M., et al. (2006). A magnetoencephalography investigation of neural correlates for social exclusion and self-control. *Soc Neurosci*, 1(2), 124-134.
- Caplan, J. B., & Glaholt, M. G. (2007). The roles of EEG oscillations in learning relational information. *Neuroimage*, 38(3), 604-616.
- Carden, S. E., Barr, G. A., & Hofer, M. A. (1991). Differential effects of specific opioid receptor agonists on rat pup isolation calls. *Brain Res Dev Brain Res*, 62(1), 17-22.
- Case, R. B., Moss, A. J., Case, N., McDermott, M., & Eberly, S. (1992). Living alone after myocardial infarction. Impact on prognosis. *Jama*, 267(4), 515-519.
- Casey, K. L., Minoshima, S., Berger, K. L., Koeppe, R. A., Morrow, T. J., & Frey, K. A. (1994). Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol*, 71(2), 802-807.
- Casey, K. L., Minoshima, S., Morrow, T. J., & Koeppe, R. A. (1996). Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol*, 76(1), 571-581.
- Chen, Z., Williams, K. D., Fitness, J., & Newton, N. C. (2008). When hurt will not heal: exploring the capacity to relive social and physical pain. *Psychol Sci*, 19(8), 789-795.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). Age and sex effects in the EEG: development of the normal child. *Clin Neurophysiol*, 112(5), 806-814.
- Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M., & Iadarola, M. J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol*, 82(4), 1934-1943.
- Coie, J. D., Dodge, K. A., Terry, R., & Wright, V. (1991). The role of aggression in peer relations: an analysis of aggression episodes in boys' play groups. *Child Dev*, 62(4), 812-826.
- Collins, D. R., & Pare, D. (2000). Differential fear conditioning induces reciprocal changes in the sensory responses of lateral amygdala neurons to the CS(+) and CS(-). *Learn Mem*, 7(2), 97-103.
- Craig, A. D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*, 10(1), 59-70.
- Crepon, B., Navarro, V., Hasboun, D., Clemenceau, S., Martinerie, J., Baulac, M., et al. (2010). Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. *Brain*, 133(Pt 1), 33-45.
- Crick, N. R., Casas, J. F., & Ku, H. C. (1999). Relational and physical forms of peer victimization in preschool. *Dev Psychol*, 35(2), 376-385.
- Crick, N. R., & Nelson, D. A. (2002). Relational and physical victimization within friendships: nobody told me there'd be friends like these. *J Abnorm Child Psychol*, 30(6), 599-607.

- Critchley, H. D. (2002). Electrodermal responses: what happens in the brain. *Neuroscientist*, 8(2), 132-142.
- Crowley, M. J., Wu, J., McCarty, E. R., David, D. H., Bailey, C. A., & Mayes, L. C. (2009). Exclusion and micro-rejection: event-related potential response predicts mitigated distress. *Neuroreport*, 20(17), 1518-1522.
- Danziger, N. (2006). [Neurological basis of the emotional dimension of pain]. *Rev Neurol (Paris)*, 162(3), 395-399.
- Danziger, N., Faillenot, I., & Peyron, R. (2009). Can we share a pain we never felt? Neural correlates of empathy in patients with congenital insensitivity to pain. *Neuron*, 61(2), 203-212.
- Dar, R., Ariely, D., & Frenk, H. (1995). The effect of past-injury on pain threshold and tolerance. *Pain*, 60(2), 189-193.
- Dawson, M. E., Schell, A.M., & Filion, D.L. . (2000). The electrodermal system. In L. G. T. J.T. Cacioppo, & G.L. Bernston (Eds.) (Ed.), *Handbook of Psychophysiology* (2nd ed. ed., pp. 200-223). Cambridge, MA: Cambridge University Press.
- Deacon, T. W. (1997). *The symbolic species: The co-evolution of language and the brain*.
- Decety, J., & Jackson, P. L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 3(2), 71-100.
- Derbyshire, S. W., Jones, A. K., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D., & Firestone, L. L. (1997). Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*, 73(3), 431-445.
- DeSteno, D., Valdesolo, P., & Bartlett, M. Y. (2006). Jealousy and the threatened self: getting to the heart of the green-eyed monster. *J Pers Soc Psychol*, 91(4), 626-641.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118 (Pt 1), 279-306.
- DeWall, C. N. (2011). Hurt feelings? You could take a pain reliever. *Harv Bus Rev*, 89(4), 28-29.
- DeWall, C. N., & Baumeister, R. F. (2006). Alone but feeling no pain: Effects of social exclusion on physical pain tolerance and pain threshold, affective forecasting, and interpersonal empathy. *J Pers Soc Psychol*, 91(1), 1-15.
- Dewall, C. N., Macdonald, G., Webster, G. D., Masten, C. L., Baumeister, R. F., Powell, C., et al. (2011). Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci*, 21(7), 931-937.
- Dewall, C. N., Masten, C. L., Powell, C., Combs, D., Schurtz, D. R., & Eisenberger, N. I. (2011). Do neural responses to rejection depend on attachment style? An fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci*.

- DeWall, C. N., Twenge, J. M., Gitter, S. A., & Baumeister, R. F. (2009). It's the thought that counts: The role of hostile cognition in shaping aggressive responses to social exclusion. *J Pers Soc Psychol*, 96(1), 45-59.
- Dickerson, S. S., Kemeny, M.E. (2004). Acute stressor and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130, 355-391.
- Downey, G., Feldman, S. I., Ayduk, O. (2000). Rejection sensitivity and male violence in romantic relationships. *Personal Relationships*, 7, 45-61.
- Downey, G., & Feldman, S. I. (1996). Implications of rejection sensitivity for intimate relationships. *J Pers Soc Psychol*, 70(6), 1327-1343.
- Edelberg, R. (1972). Electrical activity of the skin: Its measurement and uses in psychophysiology. In N. S. Greenfield, Sternbach, R. A. (Eds.) (Ed.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. pp.367-418). New York: Holt.
- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D. (2005). Broken hearts and broken bones: The neurocognitive overlap between social pain and physical pain. In J. P. F. Williams, & W. von Hippel (Eds.) (Ed.), *The Social Outcast: Ostracism, Social Exclusion Rejection, and Bullying* (pp. 109-127). New York: Cambridge University Press.
- Eisenberger, N. I. (2006). Identifying the Neural Correlates Underlying Social Pain: Implications for Developmental Processes. *Human Development*, 49, 273–293.
- Eisenberger, N. I. (2008). Understanding the moderators of physical and emotional pain: A neural system-based approach. *Psychological Injury*, 19(189), 189-195.
- Eisenberger, N. I., Gable, S. L., & Lieberman, M. D. (2007). Functional magnetic resonance imaging responses relate to differences in real-world social experience. *Emotion*, 7(4), 745-754.
- Eisenberger, N. I., Inagaki, T. K., Rameson, L. T., Mashal, N. M., & Irwin, M. R. (2009). An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: the role of sex differences. *Neuroimage*, 47(3), 881-890.
- Eisenberger, N. I., Jarcho, J. M., Lieberman, M. D., & Naliboff, B. D. (2006). An experimental study of shared sensitivity to physical pain and social rejection. *Pain*, 126(1-3), 132-138.
- Eisenberger, N. I., & Lieberman, M. D. (2004). Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends Cogn Sci*, 8(7), 294-300.
- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., & Williams, K. D. (2003). Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. *Science*, 302(5643), 290-292.
- Eisenberger, N. I., Taylor, S. E., Gable, S. L., Hilmert, C. J., & Lieberman, M. D. (2007). Neural pathways link social support to attenuated neuroendocrine stress responses. *Neuroimage*, 35(4), 1601-1612.
- Eisenberger, N. I., Way, B. M., Taylor, S. E., Welch, W. T., & Lieberman, M. D. (2007). Understanding genetic risk for aggression: clues from the brain's response to social exclusion. *Biol Psychiatry*, 61(9), 1100-1108.

- Eisendrath, S. J. (1995). Psychiatric aspects of chronic pain. *Neurology*, 45(12 Suppl 9), S26-34; discussion S35-26.
- Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L., et al. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, 425(6954), 184-188.
- Engel, A. K., Moll, C. K., Fried, I., & Ojemann, G. A. (2005). Invasive recordings from the human brain: clinical insights and beyond. *Nat Rev Neurosci*, 6(1), 35-47.
- Fabo, D., Magloczky, Z., Wittner, L., Pek, A., Eross, L., Czirjak, S., et al. (2008). Properties of in vivo interictal spike generation in the human subiculum. *Brain*, 131(Pt 2), 485-499.
- Féré, C. (1888). Note on changes in electrical resistance under the effect of sensory stimulation and emotion. *Comptes rendus des seances de la société de biologie*, 5, 217-219.
- Feshbach, N. D. (1969). Student teacher preferences for elementary school pupils varying in personality characteristics. *J Educ Psychol*, 60(2), 126-132.
- Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*, 5(7), 565-575.
- Foltz, E. L., & White, L. E. (1968). The role of rostral cingulumotomy in "pain" relief. *Int J Neurol*, 6(3-4), 353-373.
- Fowles, D. C., Christie, M. J., Edelberg, R., Grings, W. W., Lykken, D. T., & Venables, P. H. (1981). Committee report. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, 18(3), 232-239.
- Fox, A. S., Oakes, T. R., Shelton, S. E., Converse, A. K., Davidson, R. J., & Kalin, N. H. (2005). Calling for help is independently modulated by brain systems underlying goal-directed behavior and threat perception. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(11), 4176-4179.
- Frot, M., Magnin, M., Mauguiere, F., & Garcia-Larrea, L. (2007). Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cereb Cortex*, 17(3), 610-620.
- Frot, M., & Mauguiere, F. (1999). [Operculo-insular responses to nociceptive skin stimulation in humans. A review of the literature.]. *Neurophysiol Clin*, 29(5), 401-410.
- Frot, M., Mauguiere, F., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2008). Parallel processing of nociceptive A-delta inputs in SII and midcingulate cortex in humans. *J Neurosci*, 28(4), 944-952.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Laurent, B., & Mauguiere, F. (1997). Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport*, 8(17), 3785-3789.
- Gardner, W. L., Pickett, C. L., Knowles, M. (2005). Social snacking and shielding: using situational symbols, selves, and surrogates in the service of belonging needs. In K. D. Williams, Forgas, J. P., von Hippel, W. (Ed.), *The social outcast: ostracism, social exclusion, rejection and bullying* (pp. 227-242). New York: Psychological Press.

- Geller, D. M. G., L., Silver, M., Sternberg, W.C. . (1974). On being ignored: The effects of the violation of implicit rules of social interaction. *Sociometry*, 37(4), 541-556.
- Gintis, H. (2000). Strong reciprocity and human sociality. *J Theor Biol*, 206(2), 169-179.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(21), 8174-8179.
- Gonsalkorale, K., Williams, K. D. (2007). The KKK won't let me play: Ostracism even by a despised outgroup hurts. *European Journal of Social Psychology*, 37, 1176-1186.
- Gottman, J. M., & Krokoff, L. J. (1989). Marital interaction and satisfaction: a longitudinal view. *J Consult Clin Psychol*, 57(1), 47-52.
- Gow, A. J., Whiteman, M. C., Pattie, A., Whalley, L., Starr, J., & Deary, I. J. (2005). Lifetime intellectual function and satisfaction with life in old age: longitudinal cohort study. *Bmj*, 331(7509), 141-142.
- Gruter, M., Masters, R. D. (1986). Ostracism: a social and biological phenomenon. *Ethol Sociobiol*, 7, 149-395.
- Guenot, M., Isnard, J., Ryvlin, P., Fischer, C., Mauguier, F., & Sindou, M. (2004). SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia*, 45(11), 1368-1374.
- Guenot, M., Isnard, J., Ryvlin, P., Fischer, C., Ostrowsky, K., Mauguier, F., et al. (2001). Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. StereoElectroEncephaloGraphy. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact Funct Neurosurg*, 77(1-4), 29-32.
- Gundel, H., O'Connor, M. F., Littrell, L., Fort, C., & Lane, R. D. (2003). Functional neuroanatomy of grief: an fMRI study. *Am J Psychiatry*, 160(11), 1946-1953.
- Gunnar, M. R., Sebanc, A. M., Tout, K., Donzella, B., & van Dulmen, M. M. (2003). Peer rejection, temperament, and cortisol activity in preschoolers. *Dev Psychobiol*, 43(4), 346-358.
- Gunther Moor, B., Crone, E. A., & van der Molen, M. W. (2010). The heartbrake of social rejection: heart rate deceleration in response to unexpected peer rejection. *Psychol Sci*, 21(9), 1326-1333.
- Hadland, K. A., Rushworth, M. F., Gaffan, D., & Passingham, R. E. (2003). The effect of cingulate lesions on social behaviour and emotion. *Neuropsychologia*, 41(8), 919-931.
- Halgren, E., Marinkovic, K., & Chauvel, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106(2), 156-164.

- Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11(1), 43-48.
- Hebben, N. (1985). Toward the assesement of clinical pain. In G. M. Aronoff (Ed.), *Evaluation and treatment of chronic pain* (pp. pp. 151-175). Baltimore: Urban & Schwarzenburg.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 54(4), 425-432.
- Herman, B. H., & Panksepp, J. (1978). Effects of morphine and naloxone on separation distress and approach attachment: evidence for opiate mediation of social affect. *Pharmacol Biochem Behav*, 9(2), 213-220.
- Hillebrandt, H., Sebastian, C., Blakemore, S. (2011). Experimentally induced social inclusion influences behavior on trust games. *Cognitive Neuroscience*, 2(1), 27-33.
- Hillyard, S. A., & Anllo-Vento, L. (1998). Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 781-787.
- Hogan, R., Jones, W.H., Cheek, J.M. (1985). Socioanalytic theory: An alternative to armadillo psychology. In B. R. Schenker (Ed.), *The self and social life* (pp. 175-198). New York: McGraw-Hill.
- House, J. S., Landis, K. R., & Umberson, D. (1988). Social relationships and health. *Science*, 241(4865), 540-545.
- Hutchison, W. D., Davis, K. D., Lozano, A. M., Tasker, R. R., & Dostrovsky, J. O. (1999). Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci*, 2(5), 403-405.
- Ibanez, A., Hurtado, E., Lobos, A., Escobar, J., Trujillo, N., Baez, S., et al. (2011). Subliminal presentation of other faces (but not own face) primes behavioral and evoked cortical processing of empathy for pain. *Brain Res*, 1398, 72-85.
- Isnard, J., Magnin, M., Jung, J., Mauguiere, F., & Garcia-Larrea, L. (2011). Does the insula tell our brain that we are in pain? *Pain*, 152(4), 946-951.
- Jackson, P. L., Brunet, E., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2006). Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia*, 44(5), 752-761.
- Jackson, T., Iezzi, T., Chen, H., Ebnet, S., & Eglitis, K. (2005). Gender, interpersonal transactions, and the perception of pain: an experimental analysis. *J Pain*, 6(4), 228-236.
- James, W. (1890). *The principles of psychology*. New York: Henry Holt.
- Jensen, O., & Lisman, J. E. (2005). Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. *Trends Neurosci*, 28(2), 67-72.
- Jeon, D., Kim, S., Chetana, M., Jo, D., Ruley, H. E., Lin, S. Y., et al. (2010). Observational fear learning involves affective pain system and Cav1.2 Ca²⁺ channels in ACC. *Nat Neurosci*, 13(4), 482-488.

- Kahana, M. J., Seelig, D., & Madsen, J. R. (2001). Theta returns. *Curr Opin Neurobiol*, 11(6), 739-744.
- Kahana, M. J., Sekuler, R., Caplan, J. B., Kirschen, M., & Madsen, J. R. (1999). Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature*, 399(6738), 781-784.
- Kalin, N. H., Shelton, S. E., & Barksdale, C. M. (1988). Opiate modulation of separation-induced distress in non-human primates. *Brain Res*, 440(2), 285-292.
- Kalin, N. H., Shelton, S. E., Rickman, M., & Davidson, R. J. (1998). Individual differences in freezing and cortisol in infant and mother rhesus monkeys. *Behav Neurosci*, 112(1), 251-254.
- Khalsa, S. S., Rudrauf, D., Feinstein, J. S., & Tranel, D. (2009). The pathways of interoceptive awareness. *Nat Neurosci*, 12(12), 1494-1496.
- Kirk, I. J., & Mackay, J. C. (2003). The role of theta-range oscillations in synchronising and integrating activity in distributed mnemonic networks. *Cortex*, 39(4-5), 993-1008.
- Kirov, R., Weiss, C., Siebner, H. R., Born, J., & Marshall, L. (2009). Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(36), 15460-15465.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*, 29(2-3), 169-195.
- Knyazev, G. G. (2007). Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci Biobehav Rev*, 31(3), 377-395.
- Knyazev, G. G., Savostyanov, A. N., & Levin, E. A. (2005). Uncertainty, anxiety, and brain oscillations. *Neurosci Lett*, 387(3), 121-125.
- Knyazev, G. G., Schutter, D. J., & van Honk, J. (2006). Anxious apprehension increases coupling of delta and beta oscillations. *Int J Psychophysiol*, 61(2), 283-287.
- Knyazev, G. G., Slobodskoi-Plyusnin, Y. Y., Savost'yanov, A. N., Levin, E. A., & Bocharov, A. V. (2010). Reciprocal relationships between the oscillatory systems of the brain. *Neurosci Behav Physiol*, 40(1), 29-35.
- Kostandov, E. A., Kurova, N. S., Cheremushkin, E. A., Petrenko, N. E., & Ashkinazi, M. L. (2010). Synchronization of EEG theta and alpha rhythms in an unconscious set to the perception of an emotional facial expression. *Neurosci Behav Physiol*, 40(2), 197-204.
- Krill, A., & Platek, S. M. (2009). In-group and out-group membership mediates anterior cingulate activation to social exclusion. *Front Evol Neurosci*, 1, 1.
- Kross, E., Berman, M. G., Mischel, W., Smith, E. E., & Wager, T. D. (2011). Social rejection shares somatosensory representations with physical pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(15), 6270-6275.

- Kurzban, R., & Leary, M. R. (2001). Evolutionary origins of stigmatization: the functions of social exclusion. *Psychol Bull*, 127(2), 187-208.
- Lachaux, J. P., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp*, 8(4), 194-208.
- Lachaux, J. P., Rudrauf, D., & Kahane, P. (2003). Intracranial EEG and human brain mapping. *J Physiol Paris*, 97(4-6), 613-628.
- Lakin, J. L., & Chartrand, T. L. (2003). Using nonconscious behavioral mimicry to create affiliation and rapport. *Psychol Sci*, 14(4), 334-339.
- Lakin, J. L., Chartrand, T. L., & Arkin, R. M. (2008). I am too just like you: nonconscious mimicry as an automatic behavioral response to social exclusion. *Psychol Sci*, 19(8), 816-822.
- Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage*, 54(3), 2492-2502.
- Lamm, C., Nusbaum, H. C., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2007). What are you feeling? Using functional magnetic resonance imaging to assess the modulation of sensory and affective responses during empathy for pain. *PLoS One*, 2(12), e1292.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Ahern, G. L., Schwartz, G. E., & Davidson, R. J. (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry*, 154(7), 926-933.
- Lang, S., Yu, T., Markl, A., Muller, F., & Kotchoubey, B. (2011). Hearing others' pain: neural activity related to empathy. *Cogn Affect Behav Neurosci*.
- Leary, M. R. (1990). Responses to social exclusion: Social anxiety, jealousy, loneliness, depression and low self-esteem. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 9, 221-229.
- Leary, M. R., Koch, E.J., Hechnbleiker, N.R. (2001). Emotional responses to interpersonal rejection. In M. R. Leary (Ed.), *Interpersonal Rejection*. New York: Oxford University Press.
- Leary, M. R., Kowalski, R. M., Smith, L., Phillips, S. (2003). Teasing, rejection, and violence: Cases studies of the school shootings. *Aggressive bahavior*, 29, 202-214.
- Leary, M. R., Kelly, K. M., Cottrel, C. A., Schreindorfer, L. S. (2005). Individual differences in the need to belong: mapping the nomological network. *Work. Pap Dep. Psychol. Wake Forest University, Winston-Salem, NC*.
- Leary, M. R., Haupt, A. L., Strausser, K. S., & Chokel, J. T. (1998). Calibrating the sociometer: the relationship between interpersonal appraisals and state self-esteem. *J Pers Soc Psychol*, 74(5), 1290-1299.
- Leary, M. R., Twenge, J. M., & Quinlivan, E. (2006). Interpersonal rejection as a determinant of anger and aggression. *Pers Soc Psychol Rev*, 10(2), 111-132.

- Lanteaume, L., Bartolomei, F., & Bastien-Toniazzo, M. (2009). How do cognition, emotion, and epileptogenesis meet? A study of emotional cognitive bias in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 15(2), 218-224.
- LeDoux, J. (1996). *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Simon & Schuster.
- Leknes, S., & Tracey, I. (2008). A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci*, 9(4), 314-320.
- Li, Y., Umeno, K., Hori, E., Takakura, H., Urakawa, S., Ono, T., et al. (2009). Global synchronization in the theta band during mental imagery of navigation in humans. *Neurosci Res*, 65(1), 44-52.
- Lieberman, M. D., Gaunt, R., Gilbert, D.T., Trope, Y. (2002). Reflection and reflexion: A social cognitive neuroscience approach to attributional inference. In I. M. Z. (Ed.) (Ed.), *Advances in experimental social psychology* (Vol. 34, pp. 199-249). New York: Academic Press.
- Lieberman, M. D. (2007). Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu Rev Psychol*, 58, 259-289.
- Lieberman, M. D., & Eisenberger, N. I. (2009). Neuroscience. Pains and pleasures of social life. *Science*, 323(5916), 890-891.
- Lieberman, M. D., Hariri, A., Jarcho, J. M., Eisenberger, N. I., & Bookheimer, S. Y. (2005). An fMRI investigation of race-related amygdala activity in African-American and Caucasian-American individuals. *Nat Neurosci*, 8(6), 720-722.
- Liu, C. C., Ohara, S., Franaszczuk, P., Zagzoog, N., Gallagher, M., & Lenz, F. A. (2010). Painful stimuli evoke potentials recorded from the medial temporal lobe in humans. *Neuroscience*, 165(4), 1402-1411.
- Lorenz, J., Cross, D. J., Minoshima, S., Morrow, T. J., Paulson, P. E., & Casey, K. L. (2002). A unique representation of heat allodynia in the human brain. *Neuron*, 35(2), 383-393.
- Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(Pt 5), 1079-1091.
- Lothe, A., Didelot, A., Hammers, A., Costes, N., Saoud, M., Gilliam, F., et al. (2008). Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: a [18F]MPPF PET study. *Brain*, 131(Pt 10), 2765-2782.
- MacDonald, G., Leary, M. R. (2005). Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychological Bulletin*, 131, 202-223.
- MacDonald, G., Kingsbury, R. (2006). Does physical pain augment anxious attachment? *Journal of Social and Personal Relationships*, 23, 291-304.
- MacDonald, G., Jensen-Campbell, L. A. (2011). *Social Pain: Neuropsychological and health implications of loss and exclusion*. Washington: American Psychological Association.

- MacLean, P. D., & Newman, J. D. (1988). Role of midline frontolimbic cortex in production of the isolation call of squirrel monkeys. *Brain Res*, 450(1-2), 111-123.
- Maner, J. K., DeWall, C. N., Baumeister, R. F., & Schaller, M. (2007). Does social exclusion motivate interpersonal reconnection? Resolving the "porcupine problem". *J Pers Soc Psychol*, 92(1), 42-55.
- Mangina, C. A., & Beuzeron-Mangina, J. H. (1996). Direct electrical stimulation of specific human brain structures and bilateral electrodermal activity. *Int J Psychophysiol*, 22(1-2), 1-8.
- Mangun, G. R., Buonocore, M. H., Girelli, M., & Jha, A. P. (1998). ERP and fMRI measures of visual spatial selective attention. *Hum Brain Mapp*, 6(5-6), 383-389.
- Masten, C. L., Eisenberger, N. I., Borofsky, L. A., McNealy, K., Pfeifer, J. H., & Dapretto, M. (2011). Subgenual anterior cingulate responses to peer rejection: a marker of adolescents' risk for depression. *Dev Psychopathol*, 23(1), 283-292.
- Masten, C. L., Eisenberger, N. I., Borofsky, L. A., Pfeifer, J. H., McNealy, K., Mazziotta, J. C., et al. (2009). Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 4(2), 143-157.
- Masten, C. L., Eisenberger, N. I., Pfeifer, J. H., & Dapretto, M. (2010). Witnessing peer rejection during early adolescence: Neural correlates of empathy for experiences of social exclusion. *Soc Neurosci*, 1-12.
- Masten, C. L., Morelli, S. A., & Eisenberger, N. I. (2011). An fMRI investigation of empathy for 'social pain' and subsequent prosocial behavior. *Neuroimage*, 55(1), 381-388.
- Matthews, G., Amelang, M. (1993). Extraversion, arousal theory and performance: a study of individual differences in the EEG. *Personality and Individual Differences*, 14, 347-364.
- Mauguiere, F. (2004). [Drug-resistant partial epilepsies: introductory remarks on their classification, pathophysiology and surgical treatment]. *Rev Neurol (Paris)*, 160 Spec No 1, 5S11-20.
- Mauguiere, F. (2004). The role of secondary somatosensory cortex and insula in pain. *Suppl Clin Neurophysiol*, 57, 62-71.
- McCracken, L. M., Carson, J. W., Eccleston, C., & Keefe, F. J. (2004). Acceptance and change in the context of chronic pain. *Pain*, 109(1-2), 4-7.
- Melzack, R. (1989). Labat lecture. Phantom limbs. *Reg Anesth*, 14(5), 208-211.
- Melzack, R. (1990). Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci*, 13(3), 88-92.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(699), 971-979.
- Mercure, E., Dick, F., & Johnson, M. H. (2008). Featural and configural face processing differentially modulate ERP components. *Brain Res*, 1239, 162-170.

- Merskey, H. (1979). Pain terms: a list with definitions and note on usage. Recommended by the International Association for the Study of Pain (IASP) Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 6, 249-252.
- Miller, R. (1991). *Cortico-hippocampal interaction and the representation of contexts in the brain*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer.
- Mima, T., Nagamine, T., Nakamura, K., & Shibasaki, H. (1998). Attention modulates both primary and second somatosensory cortical activities in humans: a magnetoencephalographic study. *J Neurophysiol*, 80(4), 2215-2221.
- Mizuki, Y., Tanaka, M., Isozaki, H., Nishijima, H., & Inanaga, K. (1980). Periodic appearance of theta rhythm in the frontal midline area during performance of a mental task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 49(3-4), 345-351.
- Moita, M. A., Rosis, S., Zhou, Y., LeDoux, J. E., & Blair, H. T. (2003). Hippocampal place cells acquire location-specific responses to the conditioned stimulus during auditory fear conditioning. *Neuron*, 37(3), 485-497.
- Moriguchi, Y., Decety, J., Ohnishi, T., Maeda, M., Mori, T., Nemoto, K., et al. (2007). Empathy and judging other's pain: an fMRI study of alexithymia. *Cereb Cortex*, 17(9), 2223-2234.
- Morris, J. S., Friston, K. J., Buchel, C., Frith, C. D., Young, A. W., Calder, A. J., et al. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain*, 121 (Pt 1), 47-57.
- Morris, J. S., Ohman, A., & Dolan, R. J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 393(6684), 467-470.
- Morris, J. S., Scott, S. K., & Dolan, R. J. (1999). Saying it with feeling: neural responses to emotional vocalizations. *Neuropsychologia*, 37(10), 1155-1163.
- Morrison, I., Lloyd, D., di Pellegrino, G., & Roberts, N. (2004). Vicarious responses to pain in anterior cingulate cortex: is empathy a multisensory issue? *Cogn Affect Behav Neurosci*, 4(2), 270-278.
- Mu, Y., Fan, Y., Mao, L., & Han, S. (2008). Event-related theta and alpha oscillations mediate empathy for pain. *Brain Res*, 1234, 128-136.
- Najib, A., Lorberbaum, J. P., Kose, S., Bohning, D. E., & George, M. S. (2004). Regional brain activity in women grieving a romantic relationship breakup. *Am J Psychiatry*, 161(12), 2245-2256.
- Nelson, E. E., & Panksepp, J. (1998). Brain substrates of infant-mother attachment: contributions of opioids, oxytocin, and norepinephrine. *Neurosci Biobehav Rev*, 22(3), 437-452.
- Nishitani, N. (2003). Dynamics of cognitive processing in the human hippocampus by neuromagnetic and neurochemical assessments. *Neuroimage*, 20(1), 561-571.

- Nyhus, E., & Curran, T. (2010). Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(7), 1023-1035.
- Ochsner, K. N., Ludlow, D. H., Knierim, K., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G. C., et al. (2006). Neural correlates of individual differences in pain-related fear and anxiety. *Pain*, 120(1-2), 69-77.
- O'Connor, M. F., Wellisch, D. K., Stanton, A. L., Eisenberger, N. I., Irwin, M. R., & Lieberman, M. D. (2008). Craving love? Enduring grief activates brain's reward center. *Neuroimage*, 42(2), 969-972.
- Ogino, Y., Nemoto, H., Inui, K., Saito, S., Kakigi, R., & Goto, F. (2007). Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex*, 17(5), 1139-1146.
- O'Keefe, J., & Recce, M. L. (1993). Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*, 3(3), 317-330.
- Olson, I. R., Chun, M. M., & Allison, T. (2001). Contextual guidance of attention: human intracranial event-related potential evidence for feedback modulation in anatomically early temporally late stages of visual processing. *Brain*, 124(Pt 7), 1417-1425.
- Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K., Nittono, H., Ura, M., & Yamawaki, S. (2009). Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Soc Neurosci*, 4(5), 443-454.
- Oshiro, Y., Quevedo, A. S., McHaffie, J. G., Kraft, R. A., & Coghill, R. C. (2009). Brain mechanisms supporting discrimination of sensory features of pain: a new model. *J Neurosci*, 29(47), 14924-14931.
- Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience*. New York: Oxford University Press.
- Panksepp, J. (2003). Neuroscience. Feeling the pain of social loss. *Science*, 302(5643), 237-239.
- Panksepp, J., Herman, B., Conner, R., Bishop, P., & Scott, J. P. (1978). The biology of social attachments: opiates alleviate separation distress. *Biol Psychiatry*, 13(5), 607-618.
- Petrovic, P., & Ingvar, M. (2002). Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain*, 95(1-2), 1-5.
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M. C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., et al. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain*, 122 (Pt 9), 1765-1780.
- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*, 30(5), 263-288.
- Phan, K. L., Wager, T. D., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2004). Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectr*, 9(4), 258-266.

- Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., et al. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389(6650), 495-498.
- Pickett, C. L., Gardner, W. L., & Knowles, M. (2004). Getting a cue: the need to belong and enhanced sensitivity to social cues. *Pers Soc Psychol Bull*, 30(9), 1095-1107.
- Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., Clare, S., Menon, R. S., Matthews, P. M., et al. (1999). Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*, 284(5422), 1979-1981.
- Pourtois, G., Spinelli, L., Seeck, M., & Vuilleumier, P. (2010). Temporal precedence of emotion over attention modulations in the lateral amygdala: Intracranial ERP evidence from a patient with temporal lobe epilepsy. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 10(1), 83-93.
- Price, D. D., Bushnell, M. C. (2004). Overview of pain dimension and their psychological modulation. In I. Press. (Ed.), *Psychological methods of pain control, basic science and clinical perspective* (pp. 3-17): Donald D Price, M Catherine Bushnell.
- Price, D. D., & Barrell, J. J. (2000). Mechanisms of analgesia produced by hypnosis and placebo suggestions. *Prog Brain Res*, 122, 255-271.
- Price, D. D., Von der Gruen, A., Miller, J., Rafii, A., & Price, C. (1985). A psychophysical analysis of morphine analgesia. *Pain*, 22(3), 261-269.
- Raghavachari, S., Kahana, M. J., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Kirschen, M. P., Bourgeois, B., et al. (2001). Gating of human theta oscillations by a working memory task. *J Neurosci*, 21(9), 3175-3183.
- 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(5328), 968-971.
- Rizzuto, D. S., Madsen, J. R., Bromfield, E. B., Schulze-Bonhage, A., Seelig, D., Aschenbrenner-Scheibe, R., et al. (2003). Reset of human neocortical oscillations during a working memory task. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(13), 7931-7936.
- Robinson, B. W. (1967). Vocalization evoked from forebrain in macaca mulatta. *Physiology & Behavior*, 2, 345-354.
- Rodman, H. R., Gross, C. G., & Albright, T. D. (1990). Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. II. Effects of superior colliculus removal. *J Neurosci*, 10(4), 1154-1164.
- Roy, J. C., Boucsein, W., Fowles, D.C., Gruzelier, J.H. (1993). *Progress in Electrodermal Research*. New York: Plenum.
- Saarela, M. V., Hlushchuk, Y., Williams, A. C., Schurmann, M., Kalso, E., & Hari, R. (2007). The compassionate brain: humans detect intensity of pain from another's face. *Cereb Cortex*, 17(1), 230-237.
- Salinas, E., & Sejnowski, T. J. (2001). Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci*, 2(8), 539-550.

- Sander, J. W., Hart, Y. M., Johnson, A. L., & Shorvon, S. D. (1990). National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet*, 336(8726), 1267-1271.
- Sander, J. W., & Shorvon, S. D. (1996). Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61(5), 433-443.
- Saul, L. J., & Davis, H. (1933). Action currents in central nervous system. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 29, 255-259.
- Sawamoto, N., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Kanda, M., Fukuyama, H., et al. (2000). Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 20(19), 7438-7445.
- Schachter, S. (1959). *The psychology of affiliation*. Stanford CA: Stanford University Press.
- Sebastian, C., Viding, E., Williams, K. D., & Blakemore, S. J. (2010). Social brain development and the affective consequences of ostracism in adolescence. *Brain Cogn*, 72(1), 134-145.
- Sebastian, C. L., Roiser, J. P., Tan, G. C., Viding, E., Wood, N. W., & Blakemore, S. J. (2010). Effects of age and MAOA genotype on the neural processing of social rejection. *Genes Brain Behav*, 9(6), 628-637.
- Seidenbecher, T., Laxmi, T. R., Stork, O., & Pape, H. C. (2003). Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science*, 301(5634), 846-850.
- Sheldon, A. (1996). You can be the baby brother but you aren't born yet: Preschool girls' negotiation for power and access in pretend play. *Research on Language and Social Interaction*, 29, 57-80.
- Siapas, A. G., Lubenov, E. V., & Wilson, M. A. (2005). Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron*, 46(1), 141-151.
- Siddle, D. A. (1991). Orienting, habituation, and resource allocation: an associative analysis. *Psychophysiology*, 28(3), 245-259.
- Sincich, L. C., Park, K. F., Wohlgemuth, M. J., & Horton, J. C. (2004). Bypassing V1: a direct geniculate input to area MT. *Nat Neurosci*, 7(10), 1123-1128.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 303(5661), 1157-1162.
- Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*, 24(1), 49-65, 111-125.
- Skaggs, W. E., McNaughton, B. L., Wilson, M. A., & Barnes, C. A. (1996). Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus*, 6(2), 149-172.

- Smith, E. R., Murphy, J., & Coats, S. (1999). Attachment to groups: theory and measurement. *J Pers Soc Psychol*, 77(1), 94-110.
- Smith, W. K. (1945). The functional significance of the rostral cingulate cortex as revealed by its responses to electrical stimulation. *Journal Neurophysiology*, 8, 241-255.
- Snapp, C. M., Leary, M.R. . (2001). Hurt feelings among new acquaintances: Moderating effects of interpersonal familiarity. *Journal of Social and Interpersonal Relationships*, 18(3), 315-326.
- Somerville, L. H., Heatherton, T. F., & Kelley, W. M. (2006). Anterior cingulate cortex responds differentially to expectancy violation and social rejection. *Nat Neurosci*, 9(8), 1007-1008.
- Sora, I., Takahashi, N., Funada, M., Ujike, H., Revay, R. S., Donovan, D. M., et al. (1997). Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(4), 1544-1549.
- Takahashi, H., Kato, M., Matsuura, M., Mobbs, D., Suhara, T., & Okubo, Y. (2009). When your gain is my pain and your pain is my gain: neural correlates of envy and schadenfreude. *Science*, 323(5916), 937-939.
- Taylor, M. J. (2002). Non-spatial attentional effects on P1. *Clin Neurophysiol*, 113(12), 1903-1908.
- Taylor, S. E., Klein, L. C., Lewis, B. P., Gruenewald, T. L., Gurung, R. A., & Updegraff, J. A. (2000). Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. *Psychol Rev*, 107(3), 411-429.
- Tedeschi, J. T. (2001). Social power, influence, and aggression. In J. P. Forgas, Williams, K.D. (Ed.), *Social Influences: Direct and indirect processes* (pp. 109-128). New York: Psychological Press.
- Tracey, I. (2010). Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med*, 16(11), 1277-1283.
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55(3), 377-391.
- Tranel, D., & Damasio, H. (1994). Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance responses. *Psychophysiology*, 31(5), 427-438.
- Tranel, D., & Damasio, H. (1994). Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance responses. *Psychophysiology*, 31(5), 427-438.
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2-3), 105-111.
- Turken, A. U., & Swick, D. (1999). Response selection in the human anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci*, 2(10), 920-924.

- Twenge, J. M. (2005). When social rejection lead to aggression? The influences of situations, narcissism, emotion, and replenishing connections. In K. D. Williams, Forgas, J. P., von Hippel, W. (Ed.), *The social outcast: ostracism, social exclusion, rejection, and bullying* (pp. 201-212). New York: Psychology Press.
- Twenge, J. M., Baumeister, R. F., DeWall, C. N., Ciarocco, N. J., & Bartels, J. M. (2007). Social exclusion decreases prosocial behavior. *J Pers Soc Psychol*, 92(1), 56-66.
- Twenge, J. M., Baumeister, R. F., Tice, D. M., & Stucke, T. S. (2001). If you can't join them, beat them: effects of social exclusion on aggressive behavior. *J Pers Soc Psychol*, 81(6), 1058-1069.
- Uchino, B. N., Cacioppo, J. T., & Kiecolt-Glaser, J. K. (1996). The relationship between social support and physiological processes: a review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychol Bull*, 119(3), 488-531.
- Uhlhaas, P. J., Roux, F., Rodriguez, E., Rotarska-Jagiela, A., & Singer, W. (2009). Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends Cogn Sci*, 14(2), 72-80.
- Underwood, M. K., Scott, B. L., Galperin, M. B., Bjornstad, G. J., & Sexton, A. M. (2004). An observational study of social exclusion under varied conditions: gender and developmental differences. *Child Dev*, 75(5), 1538-1555.
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willloch, F., Rummeny, E., Conrad, B., et al. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain*, 109(3), 399-408.
- van Beest, I., van Dijk, E., De Dreu, C.K.W, Wilke, H.A.M. (2005). Do-no-harm in coalition formation: Why losses inhibit exclusion and promote fairness cognitions. *Journal of Experimental Social Psychology*, 41, 609-617.
- van Beest, I., Wilke, H., & van Dijk, E. (2003). The excluded player in coalition formation. *Pers Soc Psychol Bull*, 29(2), 237-247.
- van Beest, I., & Williams, K. D. (2006). When inclusion costs and ostracism pays, ostracism still hurts. *J Pers Soc Psychol*, 91(5), 918-928.
- Vanderwolf, C. H. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 26(4), 407-418.
- Venables, P. H., Christie, M.J. (1980). Electrodermal activity. In I. Martin, Venables, P.H., editors (Ed.), *Techniques in psychophysiology* (pp. 3-67). New York: John Wiley.
- Vertes, R. P. (2005). Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory. *Hippocampus*, 15(7), 923-935.
- Vogt, B. A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci*, 6(7), 533-544.
- Vogt, B. A., Derbyshire, S., & Jones, A. K. (1996). Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. *Eur J Neurosci*, 8(7), 1461-1473.

- Vogt, B. A., Rosene, D. L., & Pandya, D. N. (1979). Thalamic and cortical afferents differentiate anterior from posterior cingulate cortex in the monkey. *Science*, 204(4389), 205-207.
- Vohs, K. D., Mead, N. L., & Goode, M. R. (2006). The psychological consequences of money. *Science*, 314(5802), 1154-1156.
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron*, 30(3), 829-841.
- Vuilleumier, P., & Schwartz, S. (2001). Beware and be aware: capture of spatial attention by fear-related stimuli in neglect. *Neuroreport*, 12(6), 1119-1122.
- Wallin, B. G. (1981). Sympathetic nerve activity underlying electrodermal and cardiovascular reactions in man. *Psychophysiology*, 18(4), 470-476.
- Warnick, J. E., McCurdy, C. R., & Sufka, K. J. (2005). Opioid receptor function in social attachment in young domestic fowl. *Behav Brain Res*, 160(2), 277-285.
- Way, B. M., Taylor, S. E., & Eisenberger, N. I. (2009). Variation in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with dispositional and neural sensitivity to social rejection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(35), 15079-15084.
- Weiss, N., Lawson, C., Greenspan, J., Ohara, S., Lenz, F.A. (2005). Studies of human ascending pain pathways. *Thalamus Relat Syst*, 3, 71-86.
- Whitford, T. J., Rennie, C. J., Grieve, S. M., Clark, C. R., Gordon, E., & Williams, L. M. (2007). Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Hum Brain Mapp*, 28(3), 228-237.
- Williams, K. D. (1997). Social Ostracism. In R. M. K. (Ed.) (Ed.), *Aversive interpersonal behaviors* (pp. 133-170). New York: Plenum.
- Williams, K. D., Sommer, K. L. (1997). Social ostracism by coworkers: Does rejection lead to loafing or compensation? *Personal. Soc. Psychol. Bull.*, 23, 693-706.
- Williams, K. D., Shore, W.J., Graha, J.E. . (1998). The silent treatment: Perceptions of its behaviors and associated feelings. *Group Processes and Intergroup Relations*, 1(2), 117-141.
- Williams, K. D. (2001). *Ostracism: The Power of Silence*. New York.
- Williams, K. D. (2007). Ostracism. *Annu Rev Psychol*, 58, 425-452.
- Williams, K. D., Cheung, C. K., & Choi, W. (2000). Cyberostracism: effects of being ignored over the Internet. *J Pers Soc Psychol*, 79(5), 748-762.
- Williams, K. D., & Jarvis, B. (2006). Cyberball: a program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance. *Behav Res Methods*, 38(1), 174-180.

- Wood, P. B. (2006). Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control. *Pain*, 120(3), 230-234.
- Worrell, G. A., Gardner, A. B., Stead, S. M., Hu, S., Goerss, S., Cascino, G. J., et al. (2008). High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain*, 131(Pt 4), 928-937.
- Younger, J., Aron, A., Parke, S., Chatterjee, N., & Mackey, S. (2010). Viewing pictures of a romantic partner reduces experimental pain: involvement of neural reward systems. *PLoS One*, 5(10), e13309.
- Zadro, L., Williams, K.D. (2001). Ostracism: on being ignored, excluded and rejected. In M. R. Leary (Ed.), *Interpersonal Rejection* (pp. 21-53). New York: Oxford University Press.
- Zadro, L. (2004). Ostracism: Empirical studies inspired by real-world experiences of silence and exclusion. PhD Thesis University New South Wales.
- Zadro, L., Williams, K.D., Richardson, R. (2005). Riding the "O" train: comparing the effects of ostracism and verbal dispute on target and sources. *Group Processes and Intergroup Relations*, 8, 125-143.
- Zadro, L., Boland, C., & Richardson, R. . (2006). How long does it last? The persistence of the effects of ostracism in the socially anxious. *Journal of Experimental Social Psychology*, 42, 692-697.
- Zhang, Z. H., Dougherty, P. M., & Oppenheimer, S. M. (1999). Monkey insular cortex neurons respond to baroreceptive and somatosensory convergent inputs. *Neuroscience*, 94(2), 351-360.
- Zhong, C. B., & Leonardelli, G. J. (2008). Cold and lonely: does social exclusion literally feel cold? *Psychol Sci*, 19(9), 838-842.
- Zhou, X., Vohs, K. D., & Baumeister, R. F. (2009). The symbolic power of money: reminders of money alter social distress and physical pain. *Psychol Sci*, 20(6), 700-706.
- Zubieta, J. K., Ketter, T. A., Bueller, J. A., Xu, Y., Kilbourn, M. R., Young, E. A., et al. (2003). Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission. *Arch Gen Psychiatry*, 60(11), 1145-1153.

Fig.3

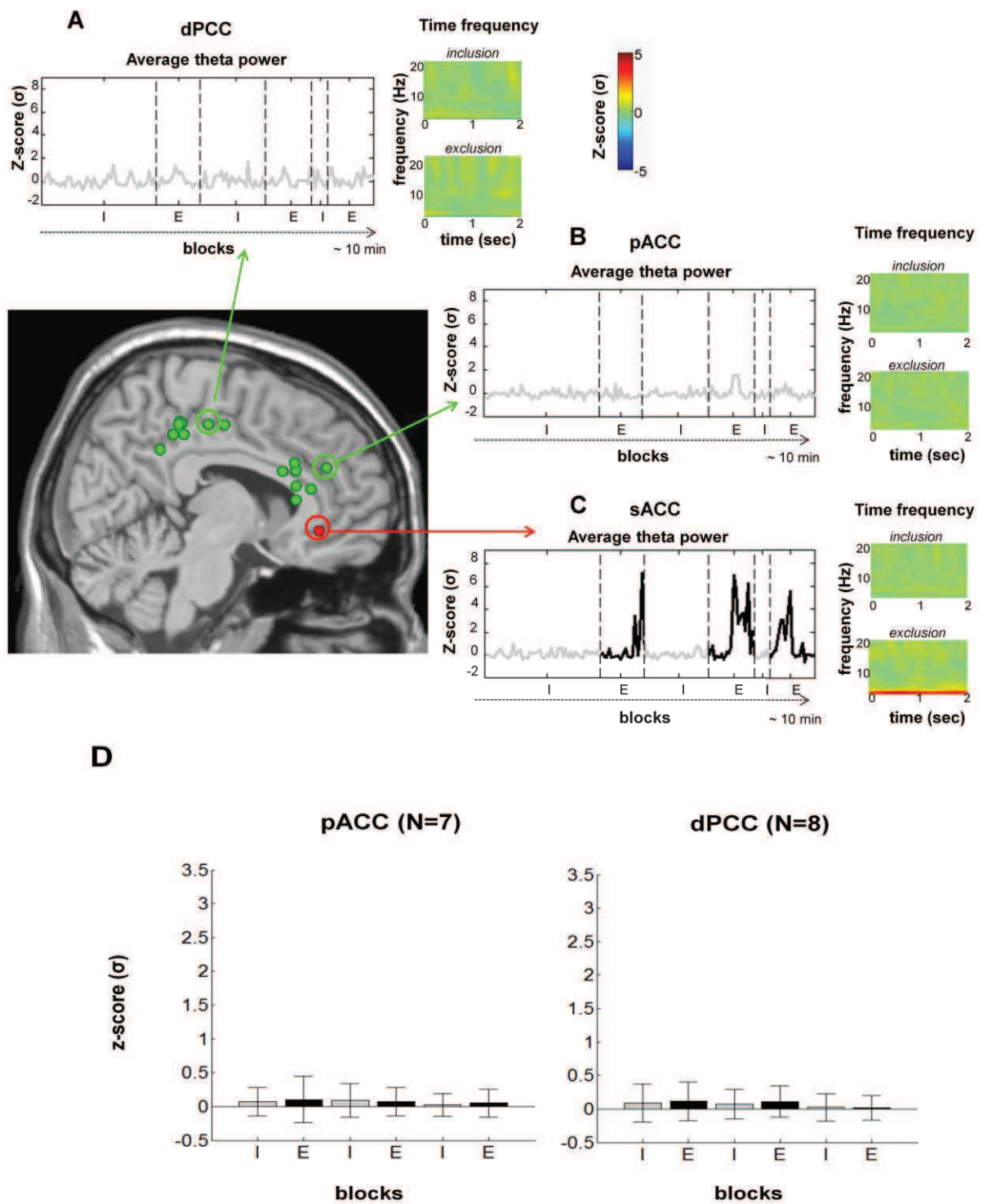
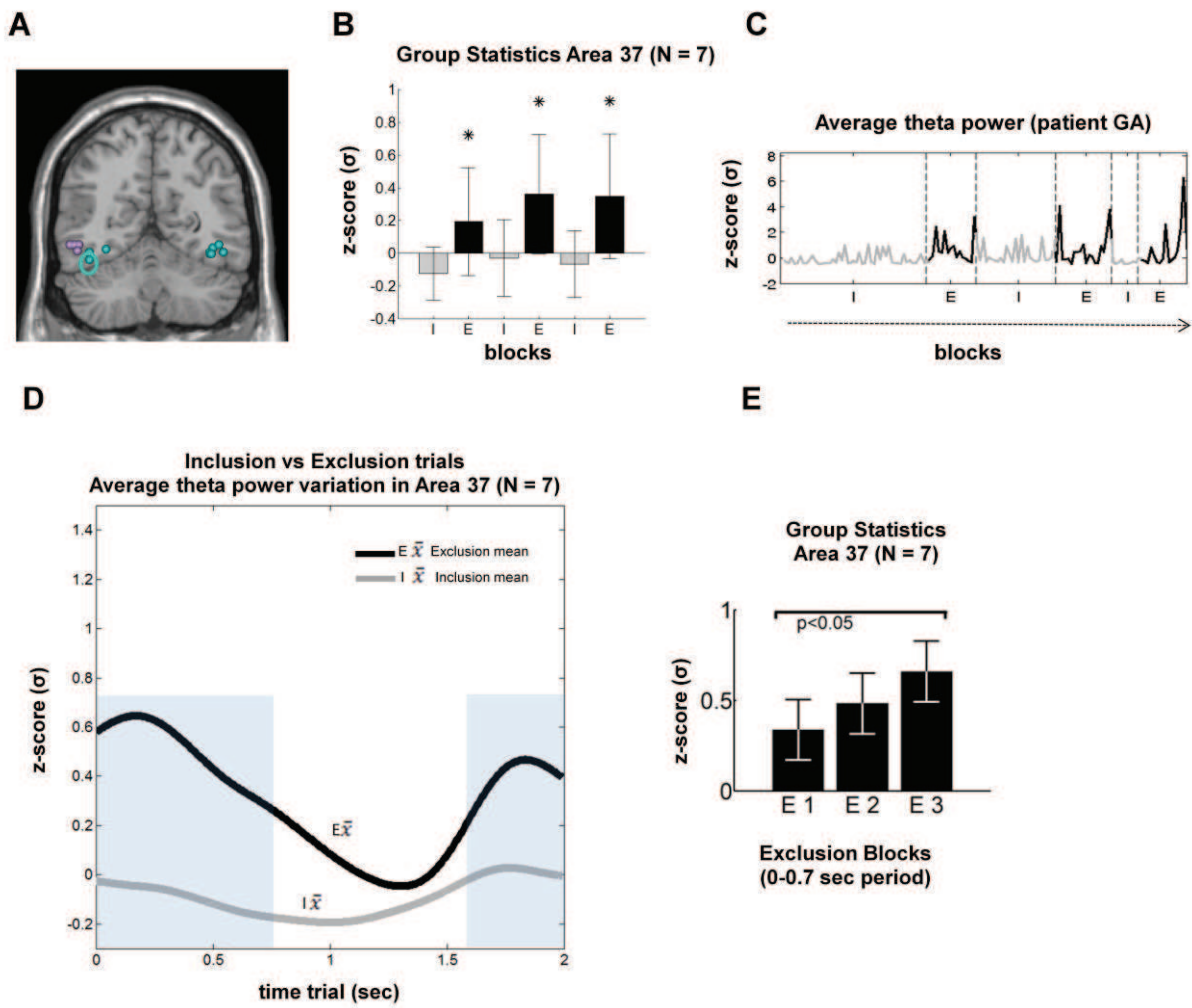


Fig. 4



Figures Supplementary Information

Fig. S1

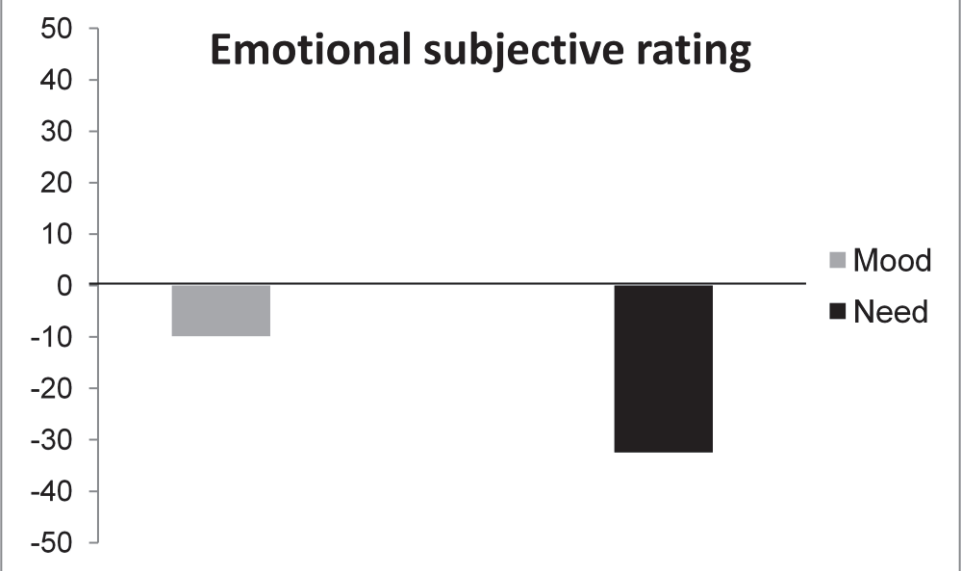


Fig. S3

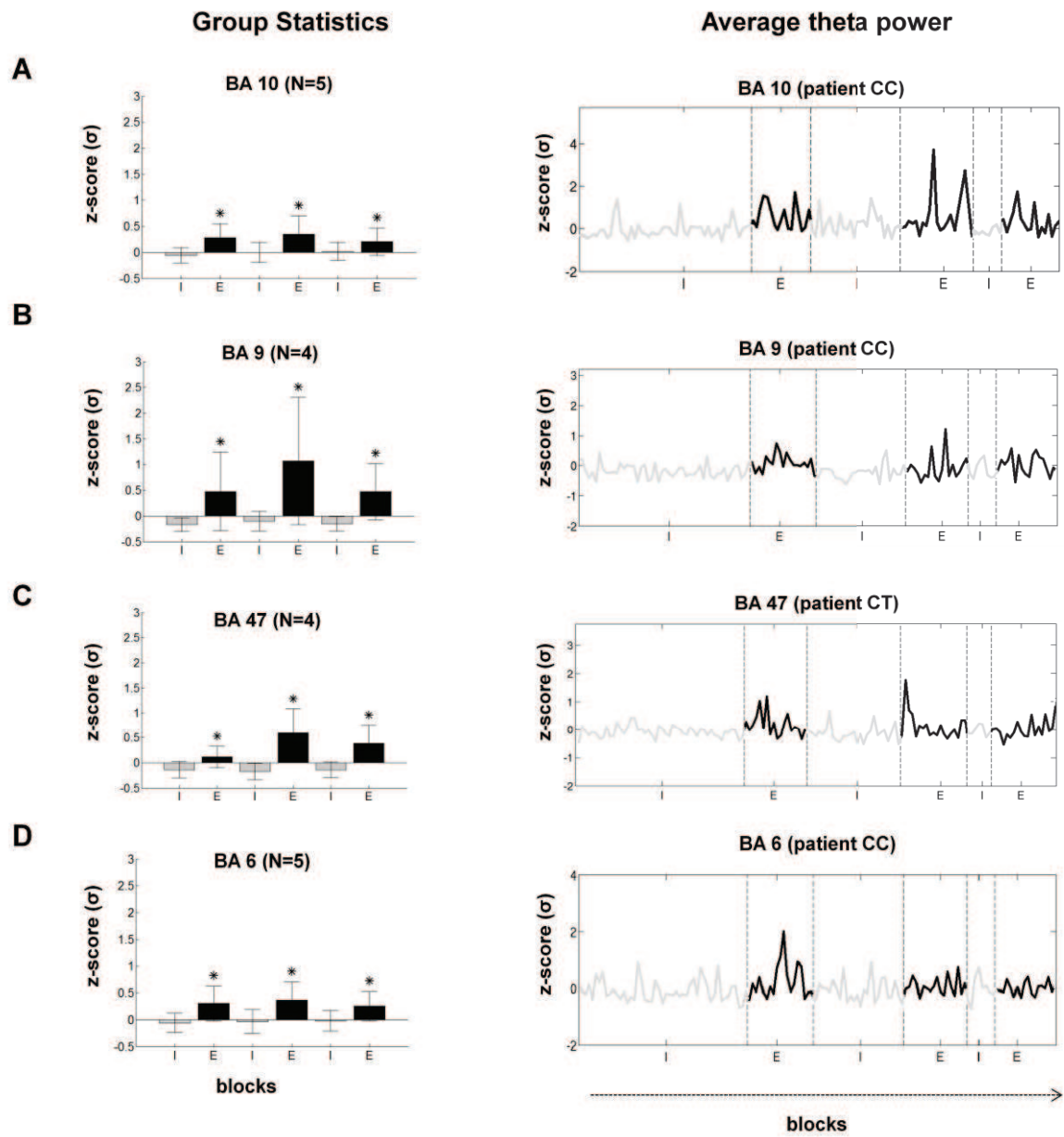


Fig. S4

