

IL TUO DOLORE NEL MIO SISTEMA MOTORIO. UNO STUDIO DI STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA

ALESSIO AVENANTI E SALVATORE MARIA AGLIOTI

*Università di Roma «La Sapienza» e Centro di Ricerche di Neuropsicologia,
IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma*

Riassunto. Il sistema motorio è intimamente legato al dolore e ai processi imitativi ed empatici. Mediante stimolazione magnetica transcranica, abbiamo esplorato le rappresentazioni cortico-spinali di soggetti che osservavano iniezioni che penetravano in mani e piedi di un modello a loro sconosciuto. La semplice visione di un evento doloroso in una parte del corpo è in grado di produrre una inibizione selettiva della rappresentazione cortico-spinale di quel distretto corporeo, similmente a quanto avviene durante la percezione reale di uno stimolo nocicettivo. Tale inibizione sembrerebbe legata agli aspetti sensoriali, ma non affettivi del dolore altrui. La rappresentazione degli aspetti sensoriali del dolore altrui nel nostro sistema motorio potrebbe essere cruciale per l'apprendimento sociale delle reazioni al dolore.

INTRODUZIONE

In base ai correnti modelli neuroscientifici dei processi imitativi ed empatici, la visione di un determinato stato emotivo, percettivo o motorio in un'altra persona attiva rappresentazioni cognitive e processi neurali simili nell'individuo che osserva tale stato (Preston e de Waal, 2002; Gallese, 2001, 2003). La scoperta nella corteccia premotoria della scimmia di neuroni che divengono attivi durante l'esecuzione e durante l'osservazione di una specifica azione (*mirror neurons*) (Di Pellegrino, Fadiga, Fogassi, Gallese e Rizzolatti, 1992; Gallese, Fadiga, Fogassi e Rizzolatti, 1996, Rizzolatti, Fogassi e Gallese, 2001), supporta l'idea di meccanismi simulativi *mirror-matching* alla base dei processi empatici (Gallese, 2001, 2003). In linea con questa ipotesi, diversi studi di stimolazione magnetica transcranica (TMS) e di neuroanatomia funzionale in esseri umani dimostrano che la semplice osservazione di azioni, può produrre attivazioni nei circuiti neurali motori implicati nell'esecuzione delle stesse, *come se* chi osserva stesse effettivamente compiendo i movimenti in prima persona (Jeannerod, 1997; Rizzolatti *et al.*, 2001). Ad esempio, la visione di azioni produce un aumento di eccitabilità del sistema cortico-spinale specifico per i muscoli coinvolti nel movimento osservato (Fadiga, Fogassi, Pavesi e Rizzolatti, 1995). Inoltre, la visione di azioni compiute con effettori

diversi (bocca, mano, piede) produce delle attivazioni fronto-parietali che rispettano il classico *homunculus motorius*, indicando una organizzazione somatotopica del *mirror system* per le azioni (Buccino, Binkofski, Fink, Fadiga, Fogassi, Gallese, Seitz, Zilles e Rizzolatti, 2001). Diversi studi suggeriscono che i meccanismi neurali simulativi scoperti e descritti in relazione alle azioni potrebbero riguardare anche il riconoscimento di sensazioni ed emozioni negli altri (Gallese, 2001, 2003): osservare individui che mostrano espressioni facciali emotive o che ricevono delle stimolazioni tattili, può produrre infatti attivazioni in circuiti neurali implicati nell'imitazione (Carr, Iacoboni, Dubeau, Mazziotta e Lenzi, 2003) o nell'esperienza personale delle stesse emozioni (Wicker, Keysers, Plailly, Royet, Gallese e Rizzolatti, 2004) o sensazioni (Keysers, Wicker, Gazzola, Anton, Fogassi e Gallese, 2004).

Solo in anni recenti la ricerca nel campo delle neuroscienze ha iniziato a indagare i processi neurali legati al dolore altrui. L'idea che un meccanismo simulativo *mirror-matching* possa essere alla base dell'empatia per il dolore è supportata da uno studio di registrazione da singola unità in pazienti chirurgici, in cui è stato identificato un neurone nella corteccia cingolata anteriore che rispondeva sia al dolore esperito sia a quello osservato in un'altra persona (Hutchison, Davis, Lozano, Tasker e Dostrovsky, 1999). Inoltre, in un resoconto aneddotico, è stato descritto un insolito paziente che riportava di provare dolore durante l'osservazione in altre persone di stimoli da lui ritenuti dolorosi (Bradshaw e Mattingley, 2001). Merita particolare attenzione uno studio di neuroanatomia funzionale che si è occupato di indagare i correlati neurali dell'empatia per il dolore a livello della *pain matrix*, cioè di quella complessa rete cerebrale per l'analisi e la rappresentazione degli aspetti sensoriali ed affettivi del dolore esperito personalmente (che vengono elaborati rispettivamente in diverse strutture cerebrali sensorimotorie ed emozionali-limbiche). Mediante fMRI, Singer, Seymour, O'Doherty, Kaube, Dolan e Frith (2004) hanno dimostrato che il sapere che il proprio partner sta per ricevere degli stimoli dolorosi attiva siti nella divisione affettiva della *pain matrix*, che include la corteccia cingolata anteriore e l'insula. L'attività cerebrale in queste strutture risulta inoltre correlata ai punteggi di empatia emozionale dei soggetti misurati mediante questionario di personalità. In base a questi risultati, l'empatia per il dolore altrui coinvolgerebbe le strutture affettive, ma non le strutture sensorimotorie, che sarebbero attive solamente durante la percezione del proprio dolore.

Ma è possibile che l'osservazione di stimoli visivi che evocano in modo diretto un evento sensoriale doloroso produca un'attivazione dei nodi sensorimotori della *pain matrix*? E che la visione di stimolazioni dolorose in diversi distretti corporei si rifletta in una modulazione specifica del sistema sensorimotorio? Studi neurofisiologici sul

dolore esperito personalmente hanno dimostrato che stimoli nocicettivi producono una marcata inibizione del sistema motorio cortico-spinale (Kofler, Glocker, Leis, Seifert, Wissel, Kronenberg e Fuhr, 1998; Farina, Valeriani, Rosso, Aglioti, Tamburin, Fiaschi e Tinazzi, 2001; Farina, Tinazzi, Le Pera e Valeriani, 2003; Le Pera, Graven-Nielsen, Valeriani, Oliverio, Di Lazzaro, Tonali e Arendt-Nielsen, 2001; Valeriani, Restuccia, Di Lazzaro, Oliverio, Profice, Le Pera, Saturno e Tonali, 1999; Valeriani, Restuccia, Di Lazzaro, Oliverio, Le Pera, Profice, Saturno e Tonali, 2001; Svensson, Miles, McKay e Ridding, 2003). È possibile, dunque, che la semplice osservazione di eventi dolorosi in altre persone attivi il nodo motorio della *pain matrix*, producendo una inibizione del sistema cortico-spinale, similmente a quanto avviene durante la percezione di stimoli nocicettivi? Nel presente lavoro abbiamo testato queste ipotesi mediante l'utilizzo della TMS. Mediante la tecnica del singolo impulso abbiamo studiato i cambiamenti di eccitabilità cortico-spinale legati alla osservazione ed empatizzazione di situazioni dolorose o neutre che riguardano diverse parti del corpo di un modello non legato affettivamente al soggetto.

METODO

In un gruppo di diciotto soggetti normali destrimani (9 femmine, età media=22,4 anni, *range*=20-25) e privi di controindicazioni alla TMS (Wasserman, 1998) è stata stimolata la corteccia motoria primaria sinistra (nella presunta area di rappresentazione della mano) mediante stimolazione magnetica a singolo impulso durante l'osservazione di filmati dolorosi e neutri. Come indice di eccitabilità del sistema cortico-spinale è stata misurata l'ampiezza picco-picco dei potenziali evocati motori (*motor evoked potentials*, MEPs) da due muscoli della mano destra: il primo dorsale interosseo (*first dorsal interosseus*, FDI, nella regione dell'indice) e l'abduktore del mignolo (*abductor digiti minimi*, ADM, nella regione del mignolo). Le risposte elettromiografiche sono state registrate e amplificate per mezzo di un Viking IV (Nicolet biomedical, USA), con un filtro passa-banda di 20-2500 Hz, mentre la TMS focale è stata eseguita con uno stimolatore a forma di otto (ciascuna ala avente un diametro di 9 cm) connesso ad uno stimolatore Magstim 200 Rapid (Magstim, Whitland, Dyfed, UK). L'esperimento è stato programmato mediante il software Psychophysics Toolbox (www.psychtoolbox.org) e Matlab (www.mathworks.com) che controllavano la sequenza e la durata dei video-clip e che triggerava la TMS e la registrazione EMG.

L'esperimento era articolato in tre fasi. Nella fase preliminare di preparazione elettrofisiologica, veniva individuata la «posizione otti-

male» (OSP), definita come il sito dello scalpo dal quale la TMS può indurre dei MEPs di massima ampiezza in entrambi i muscoli target. Mediante un sistema di neuronavigazione a campo magnetico (*Polhemus spatial digitizer*), la OSP era localizzata nello spazio stereotassico standard di Talairach e Tournoux (1988). In ciascun soggetto la OSP era localizzata entro l'area 4 di Brodmann (coordinate medie: $x=-41$; $y=-14,1$; $z=68,2$, figura 1).

Ponendo lo stimolatore sulla OSP era poi determinata la soglia motoria (SM) del soggetto, definita, in accordo allo standard internazionale, come la minima intensità di stimolazione in grado di indurre un'ampiezza dei MEPs maggiore di $50 \mu\text{V}$ in almeno 5 stimolazioni su 10 (Rossini, Barker, Caramia, Caruso, Cracco, Dimitrijevic, Hallett, Katayama, Lücking, Maertens de Noordhout, Mardsen, Murray, Rothwell, Swash e Tomberg, 1994).

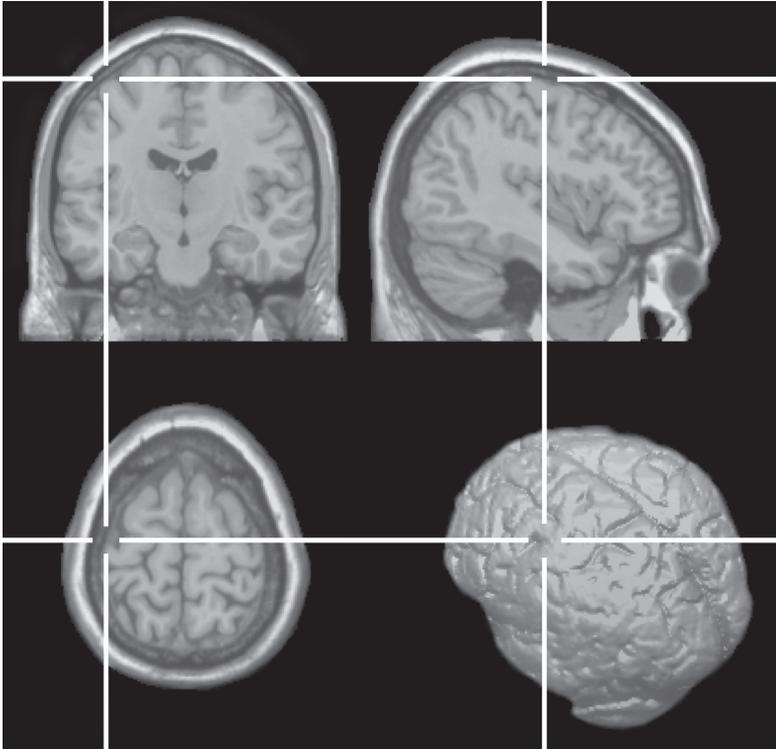


FIG. 1. Ricostruzione nello spazio stereotassico standard del sito della stimolazione magnetica (OSP). In ciascun soggetto la OSP cadeva all'interno dell'area 4 di Brodmann. Coordinate medie Talairach e Tournoux: $x=-41$; $y=-14,1$; $z=68,2$.

Nella successiva fase di registrazione, l'intensità di stimolazione era settata al 130% della soglia motoria. In tale fase venivano presentati i filmati e raccolti i MEPs. I video ritraevano tre diverse parti del corpo di un modello sconosciuto al soggetto: la regione dell'indice (che mette in evidenza il muscolo FDI) e del mignolo (che mette in evidenza l'ADM) di una mano destra, e il dorso di un piede destro (cioè una parte del corpo distante dai muscoli target). Ciascuna parte del corpo era presentata in una situazione neutra (visione dell'arto in una posizione statica) e in una «dolorosa» (visione di un ago di una siringa che penetra nel muscolo in profondità) per un totale di sei condizioni. Ciascuna condizione consisteva in un blocco di quindici presentazioni (*trial*) di uno stesso tipo di filmato. Ciascun *trial* iniziava con un segnale di avvertimento (una croce bianca su sfondo nero che appariva per 1000 msec.) seguito dal filmato (della durata di 1800 msec.). A partire dal segnale di avvertimento si iniziava a registrare l'attività EMG. Dopodiché, ad un tempo variabile dall'inizio del filmato veniva somministrato lo stimolo magnetico (tra 1200 e 1600 msec. – nel caso delle immagini dolorose questo intervallo corrispondeva alla fase finale dell'iniezione, quando l'ago era penetrato completamente) e si registrava un MEP simultaneamente da entrambi i muscoli. Terminato il video, lo schermo appariva nero nel periodo *intertrial* (7200 msec.). In questo modo l'intervallo tra gli stimoli magnetici era di 10 sec. ($\pm 0,4$), in modo da evitare modificazioni dell'eccitabilità cortico-spinale indotte da una stimolazione prolungata nel tempo (Chen, Classen, Gerloff, Celnik, Wassermann e Hallet, 1997). Al termine del blocco lo schermo appariva bianco per un tempo variabile. L'ordine di presentazione delle condizioni era randomizzato.

Alla fine delle sessioni di TMS, 16 soggetti (8 femmine) hanno valutato gli aspetti sensoriali (intensità) ed emozionali (spiacevolezza) del dolore presumibilmente provato dal modello in ciascuna delle sei situazioni osservate. Ciascun filmato era presentato quattro volte in ordine randomizzato per ciascun tipo di valutazione. A metà soggetti veniva chiesto di valutare prima l'intensità del dolore, all'altra metà veniva richiesto di valutare prima la spiacevolezza. Per esprimere i giudizi era usata una scala a 8 punti: il soggetto veniva istruito ad assegnare il punteggio 0 se riteneva che la situazione non fosse dolorosa; in caso contrario poteva esprimere un giudizio che andava da 1 (dolore minimo) a 7 (dolore massimo).

Analisi dei dati

I MEPs sono stati analizzati *off-line*. I *trial* con segni di attivazioni motorie precedenti alla TMS sono stati esclusi dall'analisi (in ciascun

soggetto il numero di tracce con artefatti motori erano inferiori al 5% del numero totale). È stata misurata l'ampiezza media dei MEPs di ciascun muscolo per ciascuna delle sei condizioni di osservazione ed è stata normalizzata esprimendola come percentuale di cambiamento rispetto alla gran media dei MEPs (*baseline*). Sui MEPs è stata eseguita un'ANOVA per misure ripetute a tre vie con i seguenti fattori: Muscolo dal quale si registra (FDI, ADM), Parte del corpo ritratta nei filmati (FDI, ADM, piede) e Situazione (neutra, dolorosa). Sono stati quindi eseguiti dei confronti *post-hoc* usando il test di Duncan.

I valori medi di intensità e spiacevolezza del dolore attribuito al modello sono stati analizzati mediante due ANOVA per misure ripetute a due vie mettendo a fattore la Parte del corpo ritratta nei filmati (piede, FDI, ADM) e la Situazione (neutra, dolorosa).

Sono state infine eseguite delle analisi della regressione multipla tra le valutazioni del dolore presumibilmente provato dal modello e i dati fisiologici. Sono stati considerati come predittori le valutazioni soggettive e come variabili dipendenti alcuni indici derivati dai MEPs. In tal modo si è cercato di indagare se e a quali aspetti delle valutazioni soggettive le modulazioni dell'eccitabilità cortico-spinale fossero legate (a intensità e/o spiacevolezza del dolore, cioè rispettivamente ad aspetti sensoriali e/o emozionali). Per ciascun soggetto sono stati calcolati i punteggi di intensità e spiacevolezza separatamente per i filmati dei piedi e per i filmati delle mani (media dei punteggi ottenuti con FDI e ADM). Inoltre, sono stati calcolati tre indici di cambiamento di eccitabilità cortico-spinale (*ICE*) seguendo la seguente procedura: per ciascun muscolo e per ciascuna parte del corpo sono state computate sei differenze normalizzate (*dn*) dell'ampiezza dei MEPs registrati durante la condizione «dolorosa» e quella neutra. Si è passati poi a mediare tali differenze nei due muscoli seguendo un criterio di rapporti spaziali tra le parti del corpo (*same, near, e far body part*): si è mediata la *dn* registrata dal muscolo FDI durante la visione dei filmati riguardanti il muscolo FDI, con la *dn* registrata dal muscolo ADM durante la visione dei filmati riguardanti il muscolo ADM (*same body part ICE*). L'indice *same body part* rappresenta, dunque, il cambiamento di eccitabilità delle rappresentazioni cortico-spinali dei muscoli target quando si osserva in un'altra persona un'iniezione negli stessi muscoli (rispetto a quando si osservano i muscoli in una situazione neutra). Allo stesso modo sono state mediate le *dn* registrate dal muscolo FDI e ADM durante la visione dei filmati dei muscoli del lato opposto della mano (rispettivamente ADM e FDI, *near body part ICE*) e durante l'osservazione dei filmati del piede (*far body part ICE*).

RISULTATI

Dall'analisi dei MEPs è emersa una interazione triplice significativa Muscolo dal quale si registra x Parte del Corpo ritratta x Situazione ($F_{(2,36)} = 18,51, p < 0,00001$). Come mostrato in figura 2, per il muscolo FDI, il filmato dell'iniezione nel muscolo FDI (situazione dolorosa) produce una riduzione dell'ampiezza dei MEPs rispetto all'immagine statica (situazione neutra) dello stesso muscolo ($p = 0,0004$). La visione di un'iniezione nel muscolo ADM produce un aumento rispetto all'immagine neutra dello stesso muscolo ($p = 0,03$). Un *pattern* speculare di risultati si ottiene per il muscolo ADM: l'immagine dell'ADM dolorosa produce un'inibizione del potenziale motorio che risulta diverso in ampiezza rispetto all'immagine neutra ($p = 0,01$), mentre l'immagine del muscolo FDI dolorosa produce un aumento del MEP rispetto all'immagine neutra ($p = 0,05$).

Da notare che in entrambi i muscoli, con le immagini del piede non si evidenziano differenze significative legate al fattore Situazione

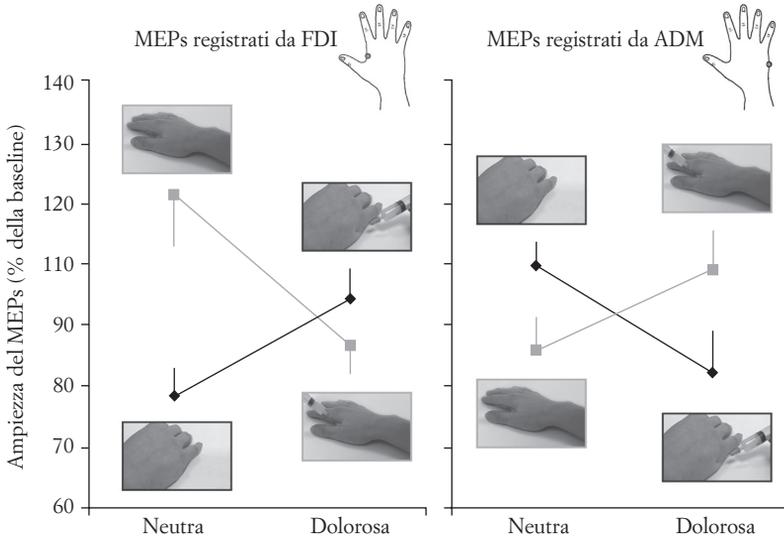


FIG. 2. Modulazioni di eccitabilità delle rappresentazioni cortico-spinali dei muscoli FDI e ADM durante la visione di filmati riguardanti la mano. Le ampiezze dei MEPs sono espresse come percentuale di cambiamento rispetto alla baseline. Le barre verticali rappresentano gli errori standard. Nel riquadro di sinistra sono riportati i MEPs registrati dal muscolo FDI, nel riquadro di destra quelli raccolti dall'ADM. In grigio chiaro i MEPs ottenuti con i filmati ritraenti il muscolo FDI, in nero quelli ottenuti con i filmati del muscolo ADM.

(figura 3). Rispetto alle immagini statiche (situazione neutra), i MEPs registrati durante la visione dei filmati con la siringa (situazione dolorosa) risultano leggermente più ampi, ma tale differenza è lontana dalla significatività (per entrambi i muscoli: $p > 0,05$).

I confronti tra immagini neutre rivelano delle differenze legate all'orientamento della mano (figura 2): registrando dal muscolo FDI, si ottengono dei MEPs più ampi con le immagini della regione dell'indice (in cui è ben visibile il muscolo FDI) rispetto alle immagini della regione del mignolo della mano (che mette in evidenza il muscolo ADM, $p = 0,00002$). In maniera speculare, i MEPs ottenuti dal muscolo ADM risultano più ampi quando si osserva lo stesso muscolo rispetto a quando si osserva il muscolo FDI ($p = 0,05$).

I confronti tra immagini «dolorose» rivelano degli effetti legati alla parte del corpo stimolata: in particolare per entrambi i muscoli il filmato più efficace nel produrre una riduzione di eccitabilità è quello che coinvolge il muscolo dal quale si registra. Per il muscolo ADM, l'immagine dell'ADM «dolorosa» produce MEPs di minore ampiezza rispetto a quelli ottenuti con i filmati dell'iniezione nel dorso del piede

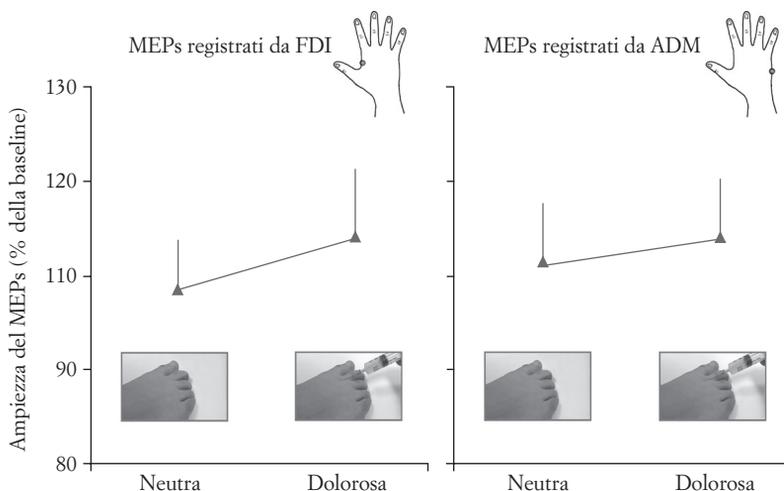


FIG. 3. Modulazioni di eccitabilità delle rappresentazioni cortico-spinali dei muscoli FDI e ADM durante la visione di filmati riguardanti il piede. Le ampiezze dei MEPs sono espresse come percentuale di cambiamento rispetto alla baseline. Le barre verticali rappresentano gli errori standard. Nel riquadro di sinistra sono riportati i MEPs registrati dal muscolo FDI, nel riquadro di destra quelli raccolti dall'ADM. Da notare che non risulta alcuna differenza significativa tra filmati neutri e «dolorosi».

($p=0,001$) e nel muscolo FDI ($p=0,04$). Per quanto attiene al muscolo FDI, con la visione dell'iniezione nel muscolo FDI si registrano MEPs di ampiezza ridotta rispetto a quelli ottenuti con il filmato del piede ($p=0,01$), ma non significativamente diversi rispetto a quelli prodotti con il filmato dell'iniezione nel muscolo ADM ($p>0,05$).

Le analisi sui giudizi soggettivi hanno confermato l'assunto circa la «dolorosità» dei filmati che ritraggono l'iniezione e la «neutralità» delle immagini statiche. In entrambe le ANOVA è stato riscontrato un effetto principale della Situazione (giudizi di intensità: $F_{(1,15)}=592,98$, $p<0,00001$; giudizi di spiacevolezza: $F_{(1,15)}=673,06$, $p<0,00001$).

Le analisi della regressione multipla hanno evidenziato che i giudizi soggettivi riguardanti il dolore provato dal modello nei due punti della mano predicono l'indice neurofisiologico *same body part* ($F_{(2,13)}=9,54$, $p=0,003$) ma non il *near body part ICE* ($F_{(2,13)}<1$). Il *same body part ICE* risulta correlato significativamente con i giudizi di intensità del dolore riguardante le stessi parti del corpo ($\beta=-0,57$, $t_{(13)}=-2,80$, $p=0,015$) ma non con i giudizi di spiacevolezza ($\beta=-30$, $t_{(13)}=-1,47$, $p=0,16$, si veda la figura 4). Infine, i giudizi riguardanti i piedi non predicono il *far body part ICE* ($F_{(2,13)}<1$).

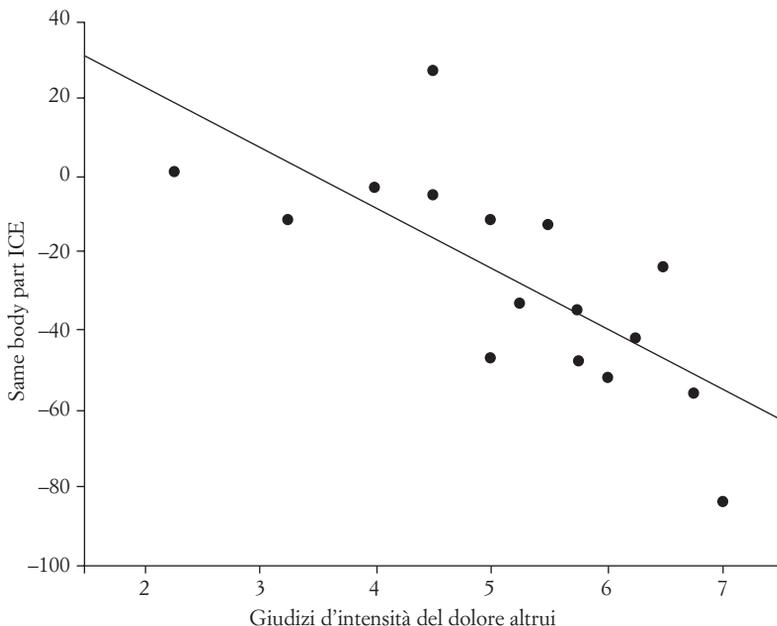


FIG. 4. Indice di cambiamento di eccitabilità (ICE) *same body part* (in ordinata) e giudizi di intensità del dolore altrui (in ascissa).

Il presente esperimento dimostra, per la prima volta, la presenza di modulazioni somatotopiche dell'eccitabilità del sistema motorio cortico-spinale legate all'osservazione del dolore altrui in diverse parti del corpo. Rispetto alla condizione neutra, la visione di un evento «doloroso» che coinvolge un muscolo della mano produce una inibizione nei MEPs registrati dal muscolo stesso, similmente a quanto avviene durante la percezione reale di uno stimolo nocicettivo (Kofler *et al.*, 1998; Farina *et al.*, 2001, 2003; Le Pera *et al.*, 2001; Valeriani *et al.*, 1999, 2001; Svensson *et al.*, 2003). Inoltre quando si osserva il «dolore» in diverse parti del corpo, l'effetto di riduzione di eccitabilità più efficace si ha quando il muscolo dal quale si registra è implicato nella stimolazione dolorosa che si sta osservando. Di rilievo che l'osservazione dei filmati dolorosi del piede non produce modulazioni nei MEPs registrati dai muscoli della mano (pur in presenza di giudizi di dolorosità comparabili tra filmati di iniezioni in diverse parti del corpo).

Al pari del *mirror system* per le azioni (Fadiga *et al.*, 1995) le presenti modulazioni cortico-spinali indotte dall'osservazione del dolore altrui appaiono specifiche per i muscoli coinvolti. L'idea generale suggerita da questi risultati è che così come l'osservazione di azioni attive le rappresentazioni motorie specifiche di quei movimenti, la visione diretta di uno stimolo doloroso attiva le rappresentazioni *sensorimotorie* legate all'esperienza di quello stimolo.

Studi di TMS dimostrano che l'inibizione indotta da uno stimolo nocicettivo tonico nel sistema motorio sembra seguire l'andamento temporale dei giudizi psicofisici di intensità del dolore (Farina *et al.*, 2001; Le Pera *et al.*, 2001). Nel presente esperimento si ottiene un'inibizione della rappresentazione cortico-spinale dei muscoli implicati nella stimolazione nocicettiva che è strettamente legata agli aspetti sensoriali (ma non affettivi) del dolore empatizzato, come mostrato dalla correlazione negativa tra giudizi di intensità del dolore e l'indice *same body part ICE*: tale indice rappresenta il grado con cui l'osservazione di eventi dolorosi in punti specifici della mano produce un cambiamento di eccitabilità nella rappresentazione cortico-spinale degli stessi muscoli coinvolti nella stimolazione osservata (si veda la sezione *metodi*); dunque, la correlazione negativa del *same body part ICE* con i giudizi di intensità del dolore, implica che quanto più un osservatore valuta l'esperienza dolorosa altrui come intensa (indipendentemente dal giudizio di spiacevolezza), tanto più il suo sistema cortico-spinale si inibisce in maniera somatotopicamente specifica.

È possibile affermare che l'inibizione sia legata in maniera specifica alla osservazione del «dolore», piuttosto che alla visione di un più generale «evento sensoriale»? Il presente esperimento non permette una

chiara risposta in tal senso, mancando una condizione di controllo in cui i soggetti osservano stimoli tattili somministrati negli stessi siti della mano. Ad ogni modo, lo stretto legame tra intensità del dolore presumibilmente provato dal modello ed inibizione neurofisiologica suggerisce una selettività di quest'ultima per gli eventi considerati come dolorosi. Ciò è stato recentemente supportato dall'osservazione sperimentale che l'inibizione è assente durante l'osservazione di eventi sensoriali innocui somministrati negli stessi muscoli mediante un bastoncino di cotone (Avenanti, 2004; Avenanti, Bueti e Aglioti, 2004; Avenanti, Bufalari e Aglioti, 2004; Avenanti, Bueti, Galati e Aglioti, 2005).

Lo stretto legame tra osservazione di eventi nocicettivi e gli aspetti sensoriali (ma non affettivi) dell'esperienza dolorosa evidenziato dal nostro esperimento, è in apparente contrasto con lo studio di Singer *et al.* (2004) nel quale l'empatia per il dolore del proprio partner produce un'attivazione delle componenti affettive della *pain matrix* (ma non di quelle sensorimotorie). I paradigmi usati nella nostra ricerca e in quella di Singer *et al.* (2004) risultano diversi sotto più aspetti, non limitandosi ad una differenza di tecnica impiegata (TMS *vs.* fMRI). In primo luogo, mentre nell'esperimento di Singer *et al.* (2004) i soggetti non osservavano il dolore nell'altra persona (ma venivano avvertiti mediante un *cue* visivo simbolico che questa stava per ricevere uno stimolo nocicettivo), nel presente esperimento i partecipanti osservavano direttamente un evento doloroso (*flesh and bone*). In secondo luogo, nel presente esperimento sono state mostrate immagini di un modello sconosciuto e quindi privo di relazioni affettive con il partecipante. Dunque, l'utilizzo di persone affettivamente legate ai soggetti sperimentali nello studio di Singer *et al.* (2004) può aver enfatizzato gli aspetti emozionali dell'empatia per il dolore altrui, mentre nel presente esperimento, l'osservazione diretta degli stimoli dolorosi in sconosciuti può aver evocato un tipo di dolore simulativo maggiormente legato (quanto meno a livello cortico-spinale) agli aspetti sensoriali-discriminativi del dolore, piuttosto che a quelli affettivo-motivazionali. Una sorta di «contagio sensorimotorio»: un meccanismo di risonanza motoria che compie un *matching* diretto con gli aspetti sensoriali di base dell'esperienza dolorosa altrui (intensità e localizzazione del dolore).

È probabile che la visione di eventi dolorosi in una persona sconosciuta produca delle attivazioni non solo nei nodi sensorimotori della *pain matrix*, ma anche in quelli affettivi: semplicemente, mediante TMS abbiamo potuto studiare con un'alta specificità unicamente ciò che avviene a livello motorio. Un paradigma in cui si confrontino mediante le due tecniche (TMS e fMRI) gli effetti prodotti dall'osservazione *flesh and bone* di stimoli dolorosi somministrati a persone sconosciute e/o legate affettivamente ai partecipanti potrebbe vagliare queste ipotesi e risolvere le apparenti diversità dei risultati dei due studi.

Se da un lato è ragionevole che il meccanismo alla base del contagio sensorimotorio (cioè il *mapping* di aspetti sensoriali di base nel proprio sistema motorio) possa consentire di apprendere socialmente le reazioni a stimoli potenzialmente nocivi, mediante una sorta di apprendimento vicario, e possa quindi rappresentare un vantaggio evolutivo (Bradshaw e Mattingley, 2001), non è semplice spiegare il significato della rappresentazione somatotopica a grana fine di un tale meccanismo. Sul piano puramente speculativo si può ipotizzare che la selettività dell'effetto inibitorio impedisca la messa in atto di retrazioni riflesse ed automatiche non necessarie nelle condizioni in cui si è ragionevolmente certi che, come nel nostro caso, nessuno stimolo doloroso verrà effettivamente somministrato.

Nel presente esperimento, l'inibizione specifica per il muscolo che riceve lo stimolo doloroso è accompagnata apparentemente da una facilitazione del muscolo opposto della mano. Ad esempio, i MEPs registrati dal muscolo ADM durante l'osservazione di una iniezione nel muscolo FDI sono più ampi rispetto a quelli ottenuti con l'immagine statica del muscolo FDI. È possibile che l'osservazione di uno stimolo doloroso in un muscolo produca, accanto all'inibizione dello stesso, una facilitazione di muscoli contigui. Ciò suggerirebbe che a livello del sistema motorio cortico-spinale il dolore altrui sarebbe rappresentato in maniera parzialmente diversa rispetto al dolore esperito personalmente. Contrariamente a quanto avviene con l'osservazione di azioni (Fadiga *et al.*, 1995; Rizzolatti *et al.*, 2001), il sistema cortico-spinale potrebbe riflettere una diversa codifica tra esperienza personale e altrui (Decety e Sommerville, 2003).

Alternativamente, tale facilitazione potrebbe essere non specificamente legata alle immagini dolorose, quanto piuttosto alla forte inibizione che si ottiene con le immagini della mano in una posizione statica: quando si osserva un solo lato di questa, si ottiene un aumento dei MEPs registrati dal muscolo dello stesso lato (facilitazione cortico-spinale della parte osservata), ed una riduzione dei MEPs registrati da un muscolo del lato opposto (inibizione di una parte contigua al di fuori della vista). Studi neurofisiologici hanno dimostrato che osservare una parte del corpo o focalizzare l'attenzione su di essa può produrre un aumento dell'ampiezza delle componenti a media e lunga latenza dei potenziali evocati somatosensoriali (Taylor-Clarke, Kennet e Haggard, 2002) ed una facilitazione di potenziali evocati motori (Gandevia e Rothwell, 1987). In altre condizioni si può ottenere in aggiunta ad una attivazione della rappresentazione sensorimotoria a cui si presta attenzione, anche una deattivazione nelle aree di rappresentazione sensorimotorie al di fuori del focus attentivo (Drevets, Burton, Videen, Snyder, Simpson e Raichl, 1995, Carlsson, Petrovic, Skare, Petersson e Ingvar, 2000; Porro, Baraldi, Pagnoni, Serafini, Facchin,

Maieron e Nichelli, 2002). Questi fenomeni sono stati attribuiti all'effetto modulante dei processi di attenzione selettiva sull'attività delle aree corticali sensoriali (Posner, 1995; Drevets *et al.*, 1995; Carlsson *et al.*, 2000; Corbetta e Shulman, 2002), che in alcuni casi, come nel presente, potrebbe agire ad un livello «motorio». Dunque, quando un muscolo della mano non è sotto il focus attentivo, la sua rappresentazione cortico-spinale può risultare inibita. La facilitazione del muscolo sul lato della mano opposto allo stimolo doloroso potrebbe essere dunque semplicemente il prodotto di un «ritorno verso la *baseline*». Ciò è anche suggerito dalla assenza di correlazioni tra l'indice *near body part ICE* e i giudizi soggettivi e supportato dall'assenza dell'effetto di facilitazione riscontrata adottando prospettive in cui sono ben visibili entrambi i muscoli dai quali si registra (Avenanti, 2004; Avenanti *et al.*, 2004a; Avenanti *et al.*, 2004b; Avenanti *et al.*, 2005).

CONCLUSIONI

La semplice visione di un evento doloroso in una parte del corpo è in grado di produrre una riduzione di eccitabilità della rappresentazione di quel distretto corporeo a livello del sistema cortico-spinale, similmente a quanto avviene durante la percezione reale di uno stimolo nocicettivo (Kofler *et al.*, 1998; Farina *et al.*, 2001, 2003; Le Pera *et al.*, 2001; Valeriani *et al.*, 1999, 2001; Svennson *et al.*, 2003). Tale inibizione sembrerebbe legata agli aspetti sensoriali ma non affettivi del dolore altrui. In accordo con i modelli simulativi dei processi empatici (Gallese, 2001, 2003), la modulazione dell'eccitabilità cortico-spinale osservata nel presente studio potrebbe riflettere una organizzazione somatotopica della controparte sensorimotoria di un sistema neurale preposto alla percezione del proprio dolore e alla empatizzazione del dolore altrui. Proponiamo che gli aspetti sensoriali ed affettivi di un'esperienza dolorosa altrui vengano mappati sugli stessi substrati nervosi implicati nell'esperienza dolorosa personale (*pain matrix*), producendo analoghi effetti di modulazione: ciò implica che gli aspetti sensoriali vengano mappati nelle strutture sensorimotorie della *pain matrix*, producendo, ad esempio, un effetto di inibizione del sistema-corticospinale, mentre quelli emozionali sarebbero elaborati a livello delle strutture affettive, come la corteccia cingolata anteriore e l'insula (Singer *et al.*, 2004).

BIBLIOGRAFIA

AVENANTI A. (2004). Sentire il dolore altrui nel proprio sistema motorio. Uno studio di Stimolazione Magnetica Transcranica. Comunicazione presentata

- al Congresso Nazionale della Sezione di Psicologia Sperimentale dell'Associazione Italiana di Psicologia, Sciacca, Italy.
- AVENANTI A., BUETI D., AGLIOTI S.M. (2004a). Selective inhibition of motor representations during observation of pain. Abstract presentato al «First Congress of the European Neuropsychological Societies», Modena, Italy.
- AVENANTI A., BUFALARI I., AGLIOTI S.M. (2004b). Others' pain embodied in one's own motor system. Abstract presentato a «Neuroscience 2004», San Diego, CA.
- AVENANTI A., BUETI D., GALATI G., AGLIOTI S.M. (2005). Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. Manoscritto non pubblicato.
- BRADSHAW J.L., MATTINGLEY J.B. (2001). Allodynia: A sensory analogue of motor mirror neurons in a hyperaesthetic patient reporting instantaneous discomfort to another's perceived sudden minor injury? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70, 135-136.
- BUCCINO G., BINKOFSKI F., FINK G.R., FADIGA L., FOGASSI L., GALLESE V., SEITZ R.J., ZILLES K., RIZZOLATTI G. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: An fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 13, 400-404.
- CARLSSON K., PETROVIC P., SKARE S., PETERSSON K.M., INGVAR M. (2000). Tickling expectations: Neural processing in anticipation of a sensory stimulus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 691-703.
- CARR L., IACOBONI M., DUBEAU M.C., MAZZIOTTA J.C., LENZI G.L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 100, 5497-5502.
- CHEN R., CLASSEN J., GERLOFF C., CELNIK P., WASSERMANN E.M., HALLET M. (1997). Depression of motor cortex excitability by low frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48, 1398-1403.
- CORBETTA M., SHULMAN G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 201-215.
- DECETY J., SOMERVILLE J.A. (2003). Shared representations between self and other: a social cognitive neuroscience view. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 527-533.
- DI PELLEGRINO G., FADIGA L., FOGASSI L., GALLESE V., RIZZOLATTI G. (1992). Understanding motor events: A neurophysiological study. *Experimental Brain Research*, 91, 176-180.
- DREVETS W.C., BURTON H., VIDEEN T.O., SNYDER A.Z., SIMPSON J.R., RAICHEL M.E. (1995). Blood flow changes in human somatosensory cortex during anticipated stimulation. *Nature*, 373, 249-252.
- FADIGA L., FOGASSI L., PAVESI G., RIZZOLATTI, G. (1995). Motor facilitation during action observation: A magnetic stimulation study. *Journal of Neurophysiology*, 73, 2608-2611.
- FARINA S., VALERIANI M., ROSSO T., AGLIOTI S.M., TAMBURIN S., FIASCHI A., TINAZZI M. (2001). Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin-induced pain. A study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 314, 97-101.
- FARINA S., TINAZZI M., LE PERA D., VALERIANI M. (2003). Pain-related modulation of the human motor cortex. *Neurological Research*, 25, 130-42.
- GALLESE V. (2001). The «shared manifold» hypothesis. From mirror neurons to empathy. *Journal of Consciousness Studies*, 8, 33-50.
- GALLESE V. (2003). The manifold nature of interpersonal relations: The quest for a common mechanism. *Philosophical Transactions of the Royal Society London: Biological Sciences*, 358, 517-528.

- GALLESE V., FADIGA L., FOGASSI L., RIZZOLATTI G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119, 593-609.
- GANDEVIA S.C., ROTHWELL J.C. (1987). Knowledge of motor commands and the recruitment of human motoneurons. *Brain*, 110, 1117-1130.
- HUTCHISON W.D., DAVIS K.D., LOZANO A.M., TASKER R.R., DOSTROVSKY J.O. (1999). Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 2, 403-405.
- JEANNEROD M. (1997). *The cognitive neuroscience of action*. Oxford: Blackwell.
- KEYSERS C, WICKER B., GAZZOLA V., ANTON J.L., FOGASSI L., GALLESE V. (2004). A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. *Neuron*, 42, 335-346.
- KOFLER M., GLOCKER F.X., LEIS A.A., SEIFERT C., WISSEL J., KRONENBERG M.F., FUHR P. (1998). Modulation of upper extremity motoneurone excitability following noxious finger tip stimulation in man: A study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 246, 97-100.
- IACOBONI M., WOODS R.P., BRASS M., BEKKERING H., MAZZIOTTA J.C., RIZZOLATTI G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, 286, 2526-2528.
- LE PERA D., GRAVEN-NIELSEN T., VALERIANI M., OLIVERIO A., DI LAZZARO V., TONALI P.A., ARENDT-NIELSEN L. (2001). Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clinical Neurophysiology*, 112, 1633-1641.
- MAEDA F., KLEINER-FISMAN G., PASCUAL-LEONE A. (2002). Motor facilitation while observing hand actions: Specificity of the effect and role of observer's orientation. *Journal of Neurophysiology*, 87, 1329-1335.
- PORRO C.A., BARALDI P., PAGNONI G., SERAFINI M., FACCHIN P., MAIERON M., NICHELLI P. (2002). Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *Journal of Neuroscience*, 22, 3206-14.
- POSNER M. (1995). Modulation by instruction. *Nature*, 373, 198-199.
- PRESTON S.D., DE WAAL F.B.M. (2002). Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behavioral and Brain Sciences*, 25, 1-72 (2002).
- RIZZOLATTI G., FOGASSI L., GALLESE V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 661-670.
- ROSSINI P.M., BARKER A.T., CARAMIA M.D., CARUSO G., CRACCO R.Q., DIMITRIJEVIC M.R., HALLET M., KATAYAMA Y., LÜCKING C.H., MAERTENS DE NOORDHOUT A.L., MARDSEN C.D., MURRAY N.M.F, ROTHWELL J.C., SWASH M., TOMBERG C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: Basic principles and procedures for routine clinical applications: report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 70-92.
- SAITOH Y., SHIBATA M., SANADA Y., MASHIMO T. (1999). Motor cortex stimulation for phantom limb pain. *Lancet*, 353, 212.
- 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, 1157-1162.
- SVENSSON P., MILES T.S., MCKAY D., RIDDING M.C. (2003). Suppression of motor evoked potentials in a hand muscle following prolonged painful stimulation. *European Journal of Pain*, 7, 55-62.
- TAYLOR-CLARKE M., KENNET S., HAGGARD P. (2002). Vision modulates somatosensory cortical processing. *Current Biology*, 12, 233-236.
- TALAIRACH J., TOURNOUX P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimension proportional system: An approach to cerebral imaging*. New York: Thieme.

- VALERIANI M., RESTUCCIA D., DI LAZZARO V., OLIVERIO A., PROFICE P., LE PERA D., SATURNO E., TONALI P. (1999). Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1475-1480.
- VALERIANI M., RESTUCCIA D., DI LAZZARO V., OLIVERIO A., LE PERA D., PROFICE P., SATURNO E., TONALI P. (2001). Inhibition of biceps brachii muscle motor area by painful stimulation of the skin. *Experimental Brain Research*, 139, 168-172.
- WICKER B., KEYSERS C., PLAILLY J., ROYET J.P., GALLESE V., RIZZOLATTI G. (2003). Both of us disgusted in my insula: The common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 40, 655-664.
- WASSERMAN E.M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108, 1-16.

[Ricevuto il 15 settembre 2004]

[Accettato l'11 febbraio 2005]

Summary. Motor system is intimately linked to pain and to imitative and empathic processes. Using transcranial magnetic stimulation, we explored cortico-spinal representations of hand muscles of subjects observing needles entering hands or feet of an unknown model. The mere vision of a painful event in a body part can bring about a selective inhibition of the cortico-spinal representation of that body part, similar to what happen during the real perception of a nociceptive stimulus. This inhibition seems linked to the sensory, but not affective, aspects of the others' pain. Mapping the sensory qualities of others' pain onto our motor system may be crucial for the social learning of reactions to pain.

La corrispondenza va inviata ad Alessio Avenanti, Dipartimento di Psicologia, Università di Roma «La Sapienza», Via dei Marsi 78, 00185 Roma, E-mail: alessio.avenanti@uniroma1.it