

# Il versante sensorimotorio dell'empatia per il dolore

ALESSIO AVENANTI E SALVATORE MARIA AGLIOTI

## Introduzione

---

In questo capitolo ci occupiamo dei fenomeni e dei meccanismi neurali alla base della capacità umana di empatizzare con le azioni, le emozioni e le sensazioni altrui, e in particolare dell'attività neurale indotta dall'osservare e immaginare il dolore in un'altra persona. Mostreremo che la rappresentazione del dolore altrui determina l'attivazione di strutture neurali simili a quelle attivate durante l'esperienza personale del dolore, e che nell'empatia per il dolore possono essere utilizzate le strutture neurali coinvolte nel processamento sia emozionale che sensorimotorio.

Il dolore è una complessa esperienza soggettiva sensoriale ed emozionale, associata a un danno reale o potenziale dell'organismo [1-4]. Il dolore ha una importante funzione protettiva, legata all'esecuzione di reazioni di fuga ed evitamento. Per questo motivo, il dolore è strettamente connesso al sistema motorio [2, 5]. Contribuiscono all'esperienza del dolore le componenti sensoriali-discriminative (per esempio la valutazione della localizzazione, della durata e dell'intensità di uno stimolo doloroso) e quelle affettive-motivazionali (per esempio la spiacevolezza dello stimolo doloroso) [1-3]. Le componenti sensoriali ed emozionali sono rappresentate in nodi distinti di una complessa rete neurale definita "matrice del dolore" [6-9]. L'elaborazione neurale di stimoli dolorifici è stata molto studiata. Sappiamo assai meno dell'attività neurale sottostante all'empatia per il dolore.

Il termine "empatia" traduce il tedesco *Einfühlung*. Tale termine è stato introdotto nella psicologia dell'esperienza estetica da Theodor Lipps [10] per indicare la relazione tra l'artista e il fruitore che proietta se stesso nel-

L'opera d'arte. L'estensione del concetto all'ambito dell'intersoggettività ha portato a ritenere che l'empatia sia intrinsecamente legata a un processo interiore di imitazione [10].

L'empatia ha un ruolo sociale fondamentale, in quanto permette la condivisione di esperienze, credenze, scopi e stati interni con altri individui. È opinione diffusa che l'empatia sia molto importante nella psicoanalisi e nella terapia psicoanalitica [11-13]. Nel *Motto di spirito e la sua relazione con l'inconscio* [14] Freud (influenzato da Lipps, per il quale nutriva grande ammirazione) ha usato questo concetto per indicare il mettersi, consciamente o inconsciamente, al posto di un altro. Secondo Kohut [15, 16], l'empatia permette al terapeuta di comprendere quanto accade nella psiche del paziente in un modo che è molto vicino all'esperienza personale. Ciò implica che il terapeuta debba penetrare nella vita psichica del paziente attraverso un processo di "introspezione vicariante" [15]. Sembra dunque che, nella tradizione psicoanalitica, l'empatia vada collegata alla comprensione esperienziale degli stati psichici altrui. Questa concezione dell'empatia è vicina alle descrizioni che possiamo trovare nella filosofia della mente, nella psicologia e nelle neuroscienze, descrizioni basate sul concetto di "simulazione". Secondo le teorie della simulazione (ST), noi comprendiamo il comportamento e gli stati mentali degli altri "mettendoci nei loro panni" e in tal modo replichiamo in noi stessi, in modo non manifesto, i loro stati interni [17-27]. Secondo la formulazione neuroscientifica, l'empatia comporta il fatto che gli stati percettivi, motori o emozionali di un determinato individuo attivano rappresentazioni neurali corrispondenti in un altro individuo che li osserva [24-27].

## Rappresentazione neurale del dolore fisico

---

Il dolore è una sensazione corporea complessa ed enigmatica che tipicamente segnala un danno all'organismo reale o potenziale.

L'esperienza del dolore può essere descritta lungo due assi fenomenici principali: a) la dimensione sensoriale-discriminativa, che comprende le proprietà spaziali e temporali e l'aspetto dell'intensità del dolore; b) la dimensione affettiva-motivazionale, legata alla spiacevolezza dello stimolo e alle reazioni comportamentali e vegetative che esso suscita [1-3].

In accordo con una concezione multidimensionale del dolore, le tecniche di neuroimaging (per esempio la tomografia a emissione di positroni, PET, e la risonanza magnetica funzionale, fMRI) dimostrano che in que-

sta esperienza è coinvolta una complessa rete neurale, la “matrice del dolore” [6-9]. Le componenti sensoriali e affettive del dolore sono rappresentate in due distinti nodi della matrice del dolore, quello sensorimotorio e quello affettivo. Il nodo sensorimotorio comprende la corteccia somatosensoriale primaria (S1) e quella secondaria (S2), ma anche strutture sensorimotorie come il cervelletto e le aree motorie e premotorie. Studi su animali hanno dimostrato che la corteccia somatosensoriale riceve dal talamo somatosensoriale afferenze somatiche dolorose e non dolorose [28-30] e contiene neuroni nocicettivi che codificano le caratteristiche principali della dimensione sensoriale-discriminativa dell'elaborazione dello stimolo somatico, come gli aspetti spaziali e temporali e l'intensità dello stesso [30-34]. Analogamente, studi di neuroimaging sugli esseri umani indicano che S1 e S2 elaborano le caratteristiche sensoriali del dolore e presentano un'organizzazione somatotopica [6, 8, 35-39]. Lesioni in queste aree possono indurre deficit della sensazione dolorosa in pazienti cerebrolesi [40, 41]. Per esempio, Ploner e Coll. [41] hanno osservato che un paziente, reduce da una lesione che coinvolgeva S1 e S2, non esperiva la tipica sensazione di dolore termico evocata da stimoli laser erogati sul braccio controlesionale: ciò indica che per esperire normalmente le sensazioni dolorose è necessario che le cortecce somatosensoriali siano intatte. Il paziente riferiva tuttavia una sensazione spiacevole ma localizzabile e difficilmente definibile, in assenza di una netta sensazione di dolore, il che suggerisce che il danno alle cortecce somatiche aveva compromesso gli aspetti sensoriali ma non quelli affettivi dell'esperienza dolorosa.

Il nodo affettivo della matrice del dolore comprende il giro anteriore del cingolo (ACC) e la corteccia insulare (IC) [42-50], aree filogeneticamente antiche che, secondo la concezione classica, fanno parte del sistema limbico [51] e del “cervello viscerale” di cui parla MacLean [52].

Nei primati, la ACC riceve afferenze dai nuclei mediali del talamo, che contengono i neuroni nocicettivi; fra questi, il nucleo parafascicolare e la parte ventrocaudale del nucleo dorsale mediale [53, 54]. La presenza di afferenze nocicettive dirette alla ACC è ulteriormente suggerita dall'osservazione che nell'uomo stimoli dolorosi inducono potenziali evocati elettroencefalografici con origine nel cingolo anteriore e dalla identificazione di singoli neuroni nocicettivi nella ACC dell'uomo [55, 56], della scimmia [57] e del coniglio [58]. Gli studi di neuroimaging mettono in evidenza il ruolo della ACC nelle sensazioni spiacevoli collegate al dolore fisico [6-8]. Rainville e Coll. [49] hanno utilizzato la suggestione ipnotica per modulare la percezione di sensazioni spiacevoli durante stimolazioni

dolorose. Quando, sotto ipnosi, si suggerì ai soggetti sperimentali di percepire le stimolazioni dolorose come estremamente spiacevoli, ci fu un concomitante incremento dell'attività della ACC rispetto a quando si suggerì di percepire la medesima stimolazione come meno spiacevole [49]. L'attività delle aree somatiche rimase invece inalterata. Analogamente, alcuni studi confermano che livelli crescenti di attività della ACC corrispondono a livelli crescenti di spiacevolezza e distress [59, 60]. Gli individui maggiormente sensibili al dolore presentano una maggiore attività della ACC e riferiscono livelli superiori di spiacevolezza percepita evocata dalla stimolazione dolorosa [61].

Nei primati, anche la IC riceve afferenze nocicettive talamocorticali dirette [54], e si ritiene che sia implicata nella regolazione del sistema vegetativo [62, 63]. Il coinvolgimento della IC nell'esperienza soggettiva del dolore è in accordo con una sua funzione in processi di ordine superiore che sono rilevanti per la regolazione omeostatica [54, 64] e per la consapevolezza dei processi corporei interni [65]. Lesioni della IC possono produrre una condizione clinica chiamata "asimboia per il dolore" o sindrome di Schilder-Stengel, in cui i pazienti presentano un deficit nella componente affettiva-motivazionale del dolore pur conservando la componente sensoriale-discriminativa. Tali pazienti percepiscono gli stimoli dolorosi ma non mostrano alcuna reazione emotiva appropriata alla stimolazione ricevuta [66]. Gli studi di neuroimaging indicano che la dimensione affettiva del dolore viene codificata soprattutto nel settore anteriore della IC (insula anteriore o AI) [6-8].

## Oltre la nocicezione

---

Diverse esperienze dolorose, che vanno dal ricevere una iniezione al provare un dolore da arto fantasma in seguito ad amputazione, sono rappresentate nei diversi nodi della matrice del dolore [67]. Ma il dolore non ha soltanto una dimensione fisica relativa a un danno tissutale. Il dolore anche è un'esperienza umana universale con cui ci si riferisce per denotare ogni tipo di sofferenza psichica [54].

È interessante notare che in molte lingue il "dolore sociale" (il dolore derivato da una ferita sociale, per esempio in caso di relazioni sociali minacciate, danneggiate o perdute) viene descritto con parole tipicamente riservate al dolore fisico ("cuore spezzato", "rompere le ossa"). Studi lesionali nell'animale e di neuroimaging nell'essere umano indica-

no un'ampia sovrapposizione dei circuiti neurali sottostanti al dolore fisico e sociale [68, 69]. Un recente studio di neuroimaging sull'uomo mostra che i medesimi settori della ACC che sono coinvolti nella percezione degli stimoli dolorosi si attivano anche durante l'esperienza di rifiuto sociale [70]<sup>1</sup>.

Un'altra indicazione di attività neurale collegata al dolore in assenza di stimolazioni fisiche nocive viene da un recente studio giapponese di neuroimaging in cui i soggetti ascoltavano parole onomatopoeiche in giapponese evocanti dolore e sillabe prive di senso [71]. L'ascolto di parole onomatopoeiche evocanti dolore induceva nell'ACC un incremento del segnale di risonanza magnetica, suggerendo l'attivazione di una rappresentazione affettiva del dolore (vedi cap. 10 in questo volume).

Il dolore è stato concepito da alcuni filosofi [72, 73] come un'esperienza soggettiva essenzialmente privata, ma gli studi condotti nell'ambito delle neuroscienze supportano l'opinione che l'elaborazione del dolore abbia un'importante dimensione sociale.

Gli studi sull'empatia per il dolore confermano e ampliano ulteriormente questa visione. Nei paragrafi seguenti mostreremo che le dimensioni affettive e sensorimotorie del dolore che si presume sia esperito da un'altra persona sono rappresentate, nell'osservatore, nei circuiti neurali deputati al processamento del dolore soggettivo. Discuteremo anche l'importante ruolo del sistema motorio nell'esperienza personale del dolore e in alcuni aspetti della cognizione sociale. Questi dati possono permetterci di costruire un concetto di empatia su basi neuroscientifiche.

## Il dolore e il sistema motorio

---

Il dolore è collegato ai sistemi di azioni, quel settore della matrice del dolore (parte del nodo sensorimotorio) che è coinvolta nell'implementazione di reazioni appropriate a stimoli realmente o potenzialmente nocivi. Gli stimoli nocicettivi possono indurre una serie di risposte difensive

---

<sup>1</sup> In questo studio sull'esclusione sociale i soggetti venivano sottoposti a risonanza magnetica mentre giocavano con altri soggetti a un videogioco che consisteva nel lanciare e ricevere un pallone, e in cui finivano per essere esclusi. Come negli studi sul dolore fisico, la ACC era più attiva quando i giocatori venivano esclusi rispetto a quando potevano giocare e il grado di attivazione cerebrale correlava con il livello di distress indotto dall'esclusione [70].

o reattive: riflessi di retrazione, comportamenti di evitamento e reazioni emozionali-motorie [2, 74, 75]. Inoltre, il dolore cronico colpisce il controllo motorio, limitando e compromettendo non solo i movimenti reali [76] ma anche la loro rappresentazione mentale [77, 78]. La stimolazione elettrica [79-81] o magnetica [82] della corteccia motoria primaria (M1) può attenuare i sintomi in pazienti con dolore cronico intrattabile (per esempio dolore da arto fantasma); in soggetti amputati l'intensità del dolore cresce con la riduzione della rappresentazione dell'arto in M1 [67, 83]. La base fisiologica di questi fenomeni è prevalentemente ignota, ma essi suggeriscono la presenza di effetti bidirezionali tra dolore e sistemi motori; l'attività specifica dei sistemi motori influenzerebbe dunque l'attività dei sistemi nocicettivi e ne verrebbe influenzata. In accordo con questi dati, alcuni studi di neuroimaging hanno mostrato che la somministrazione [8, 50, 84, 85] o addirittura l'anticipazione [86, 87] di stimoli dolorosi può indurre modificazioni dell'attività metabolica in M1 e in altre strutture motorie. Risultati più consistenti sono stati ottenuti mediante stimolazione magnetica transcranica (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)<sup>2</sup>. Gli studi con la TMS nell'essere umano mostrano una forte riduzione dell'eccitabilità dei sistemi motori corticospinali in associazione con diversi tipi di stimolazione nocicettiva [88-91]. Questa inibi-

---

<sup>2</sup> La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è una tecnica neurofisiologica non invasiva basata sull'induzione elettromagnetica di Faraday. Un breve impulso elettrico che scorre in una bobina genera un campo magnetico. Se la sua intensità cambia nel tempo, il campo magnetico induce una corrente secondaria in un qualsiasi conduttore che si trovi nelle vicinanze. Per la stimolazione cerebrale si produce un impulso elettrico in una bobina collocata sopra la testa del soggetto. Quando un breve impulso passa attraverso la bobina, si genera un campo magnetico che passa, con un'attenuazione trascurabile, attraverso il cranio. Questo campo magnetico variabile nel tempo induce nel cervello una corrente elettrica causando una depolarizzazione delle membrane cellulari e dunque un'attivazione neurale. In molti esperimenti vengono applicati impulsi TMS sulla corteccia motoria. La stimolazione della corteccia motoria può attivare per via trans-sinaptica il sistema corticospinale producendo una risposta nei muscoli dell'estremità controlaterale, il potenziale motorio evocato (MEP), che può essere registrato mediante elettrodi. L'ampiezza dei MEP viene utilizzata come misura dell'eccitabilità corticospinale. L'ampiezza di questi potenziali viene modulata dal contesto comportamentale, e questa modulazione può essere utilizzata per valutare gli effetti centrali di varie manipolazioni sperimentali. Il metodo è stato utilizzato nella ricerca neuroscientifica di base per studiare l'effetto di stimolazioni nocicettive reali sull'eccitabilità corticospinale [5], nella neuroscienza cognitiva per studiare la modulazione del sistema motorio durante l'osservazione di eventi dolorosi somministrati ad altri [133] o durante l'osservazione di azioni compiute da altri [98, 99].

zione motoria rappresenta probabilmente il correlato elettrofisiologico di un riflesso difensivo di retrazione.

Gli studi menzionati mettono in luce un importante legame tra dolore e sistemi motori. Mostreremo più avanti che questo legame può verificarsi anche a livello sociale. Ci occuperemo adesso del ruolo del sistema motorio in alcuni importanti aspetti della cognizione sociale e dell'empatia.

## Sistema motorio e neuroni-specchio

---

Recenti ricerche sui primati umani e non umani hanno enfatizzato l'importante ruolo dei sistemi motori nei processi cognitivi di ordine superiore [92-94]. È particolarmente rilevante per il nostro discorso la scoperta, nelle cortecce premotorie e parietali della scimmia, di una particolare popolazione di cellule bimodali visuomotorie che sono state chiamate "neuroni-specchio". La caratteristica funzionale più notevole di questi neuroni è l'incremento della loro frequenza di scarica sia quando la scimmia esegue un'azione sia quando osserva un'azione simile eseguita da un altro soggetto, scimmia o essere umano [95-97].

Prove dell'esistenza di un sistema specchio motorio (Motor Mirror System, MMS) negli esseri umani provengono da studi di TMS a impulso singolo; questi studi mostrano che la semplice osservazione di un dato movimento produce uno specifico incremento di ampiezza dei MEP registrati dai muscoli coinvolti nell'esecuzione reale dei movimenti osservati [98, 99].

Il legame tra la percezione e l'esecuzione di azioni è ulteriormente confermato da studi comportamentali i quali mostrano che l'esecuzione di una data azione è migliorata dall'osservazione della stessa azione (e peggiorata dalla visione di un'azione diversa) [100, 101]. È importante il fatto che gli studi di neuroimaging e neurofisiologici sull'essere umano indichino che durante l'osservazione dell'azione si attivano strutture fronto-parietali note per essere coinvolte nell'esecuzione dell'azione [102-111]. Inoltre, l'osservazione di azioni eseguite con effettori diversi attiva regioni diverse delle aree premotorie e parietali, indicando che il sistema motorio a specchio può essere organizzato in base a regole somatotopiche [112]. Questi studi indicano che gli esseri umani hanno un MMS simile a quello scoperto nelle scimmie. Quando osserviamo un'azione eseguita da un altro, il nostro sistema motorio diventa attivo *come se* noi stessi fossimo impegnati nell'eseguire quell'azione. Questa imitazione non manifesta

può essere considerata una simulazione interna dell'azione. Si è sostenuto che simulare le azioni altrui può essere essenziale per comprenderle [21-23, 25, 26, 93, 113-118]. Queste simulazioni motorie interne inducono stati condivisi tra noi stessi e l'altro, e possono permetterci di comprendere direttamente il significato delle azioni altrui senza la mediazione di una riflessione esplicita [23, 26]. Il MMS potrebbe dunque costituire un sistema fondamentale per codificare e comprendere azioni osservate che possono essere di grande importanza non solo per l'apprendimento e l'imitazione dei movimenti ma anche per altri aspetti sociali della cognizione, come per esempio comprendere le intenzioni e le credenze degli altri [97, 119-121].

## Dai neuroni-specchio all'empatia

Una letteratura neuroscientifica in rapida crescita suggerisce che noi comprendiamo il comportamento e i pensieri degli altri almeno in parte ponendoci "nei loro panni" [21-26]. Parecchi autori hanno sostenuto che i processi simulativi, scoperti e descritti nel campo delle azioni, possono costituire una caratteristica fondamentale del nostro cervello sociale e della nostra capacità di comprendere quello degli altri ed empatizzare con esso [23-26].

L'empatia è la capacità di avere una comprensione esperienziale diretta dei sentimenti e degli stati interni altrui [22, 23, 26]. L'empatia è profondamente radicata nell'esperienza del nostro corpo [122], e questa esperienza ci consente di riconoscere direttamente gli altri in quanto *persone* simili a noi [23, 123]. Poiché possediamo un corpo, possiamo facilmente cogliere, attraverso un processo di condivisione, il significato delle azioni, sensazioni o emozioni espresse dagli altri [23].

Secondo gli attuali modelli neuroscientifici dell'empatia, un determinato stato motorio, percettivo o emozionale di un individuo attiva rappresentazioni e processi neurali corrispondenti in un altro individuo che osserva quello stato [22-24, 27]. Un meccanismo fondamentale nell'esperienza empatica può dunque consistere nel trasformare una rappresentazione visiva riguardante un'altra persona in una rappresentazione corporea in prima persona [27, 124, 125].

Questa caratteristica potrebbe essere un attributo fondamentale di forme anche estremamente complesse di empatia, e a livello neurale potrebbe essere implementata mediante molteplici meccanismi simulati-



vi a specchio [22, 23]. In accordo con questa visione, alcuni sistemi cerebrali con proprietà "specchio" sono stati recentemente descritti anche negli ambiti dell'emozione [126-129] e dell'elaborazione sensoriale [50, 125, 130-134]. È possibile che il MMS sia solo uno dei sistemi del nostro cervello sociale che ci consentono di avere una conoscenza esperienziale diretta degli altri.

Dati che supportano l'idea dell'attività "specchio" in un ambito puramente sensoriale sono stati ottenuti in due recenti studi sull'"empatia per il tatto" [130, 131]. Blakemore e Coll. [131] hanno scoperto un'attivazione di S1 organizzata topograficamente sia durante l'esperienza personale di stimoli tattili somministrati al viso o al collo, sia durante l'osservazione di tali stimoli somministrati ad altri soggetti.

In accordo con la teoria della simulazione (Simulation Theory, ST), diverse evidenze sperimentali indicano che la percezione delle emozioni attiva automaticamente alcuni meccanismi responsabili della generazione delle emozioni [25]. Per esempio, vedere delle espressioni facciali innesca sul proprio volto espressioni misurabili con l'elettromiografia anche in assenza di riconoscimento conscio dello stimolo [135, 136]. Inoltre, studi di neuroimaging indicano che reti simili di aree cerebrali motorie ed emozionali vengono attivate dalla percezione di espressioni emozionali e dall'imitazione manifesta di emozioni simili [126, 128, 137]. Gli studi su pazienti cerebrolesi mostrano che la corteccia fronto-parietale destra è necessaria per il corretto riconoscimento delle emozioni in base alla prosodia verbale [25, 138].

Anche le strutture somatosensoriali sono essenziali per il riconoscimento delle emozioni [139-142], e possono attivarsi in compiti che implicano un giudizio di espressioni facciali [141]. È importante ricordare che lesioni nelle aree somatosensoriali in pazienti cerebrolesi [25, 139] o interferenze con l'attività di queste strutture, ottenute per mezzo della TMS [140], compromettono il riconoscimento delle espressioni facciali. In linea con la ST, durante il riconoscimento di emozioni altrui specifiche strutture sensorimotorie possono fornire una descrizione somatica dell'esperienza derivata dal provare realmente la medesima emozione. Tale descrizione somatica potrebbe contribuire alla decodifica degli stati emotivi [25, 140, 142].

Una prova diretta della condivisione di rappresentazioni emozionali con gli altri proviene da studi sull'emozione del disgusto. Calder e Coll. [143] riferiscono il caso del paziente N.K., con lesione della IC sinistra e del putamen, che aveva un deficit selettivo nel riconoscimento dei segnali sociali di disgusto derivanti dalle espressioni facciali, dai suoni non ver-

bali e dalla prosodia emozionale. È interessante il fatto che questo deficit percettivo per le espressioni di disgusto era rispecchiato da un deficit equivalente nell'esperienza fenomenica della medesima emozione. Il paziente N.K. riportava di provare meno disgusto, in confronto ai soggetti di controllo, osservando scene che suscitavano tale emozione. Il coinvolgimento dell'insula nel riconoscimento del disgusto è stato confermato anche in studi di neuroimaging su soggetti sani [144]. Ad esempio un recente studio di neuroimaging [127] mostra che vedere sul volto di un'altra persona reazioni emozionali a odori sgradevoli attiva quei settori della AI e dell'ACC che vengono attivati anche quando il soggetto inala egli stesso i medesimi odori disgustosi.

## Rispecchiamento empatico del dolore altrui

---

Come abbiamo detto nell'Introduzione, nella complessa rete neurale detta "matrice del dolore" sono rappresentati diversi aspetti della esperienza dolorosa [6-9]. Le componenti emozionali (come la spiacevolezza) e le componenti sensoriali (come la localizzazione e l'intensità) degli stimoli dolorosi sono codificate rispettivamente nei nodi affettivo e sensorimotorio della matrice del dolore. La presenza di componenti sensoriali e affettive distinte rende il dolore un modello particolarmente interessante per testare le teorie simulative dell'empatia basate sulla nozione di rappresentazioni neurali condivise. È innegabile che la condivisione empatica delle rappresentazioni dolorose può godere di uno statuto speciale nell'ambito dei processi empatici. Da una parte, le rappresentazioni affettive condivise del dolore (angoscia, sgradevolezza) possono innescare processi legati in modo molto diretto a forme sofisticate di empatia, quali il comportamento di aiuto, o comportamento altruistico, e il ragionamento etico e morale [75, 122, 125]. Dall'altra, il condividere le rappresentazioni sensorimotorie del dolore può comportare che il dolore altrui sia direttamente esperito sul proprio corpo con conseguenze cruciali per l'apprendimento sociale dei comportamenti di protezione e per le reazioni di difesa in situazioni potenzialmente nocive [133, 145].

In questo paragrafo presentiamo dati che supportano l'idea di rappresentazioni neurali condivise tra sé e gli altri per quanto riguarda l'elaborazione del dolore. Secondo le attuali teorie neuroscientifiche dell'empatia [22-27], i meccanismi simulativi del tipo "specchio" descritti negli ambiti dell'azione, del tatto e dell'emozione possono anche costituire la base della

nostra esperienza empatica del dolore degli altri. La possibilità che la capacità umana di riconoscere il dolore altrui si fondi su un sistema specchio per il dolore è suggerita dal caso di un paziente affetto da un'insolita forma di allodinia (una condizione patologica in cui stimoli tattili non nocivi vengono percepiti come dolorosi) [145]. Il paziente sembrava esperire sul proprio corpo il dolore osservato. Quando sua moglie si procurava improvvisamente un lieve trauma (per esempio urtava con la mano il bordo del tavolo), lui si agitava molto e gridava che gli faceva male assistere a incidenti simili. Questa reazione non si verificava se la moglie si limitava a raccontare di aver urtato il tavolo. Sebbene il caso sia stato riferito in modo aneddotico, senza fornire alcuna informazione sui circuiti neurali coinvolti in fenomeni di questo tipo, questi effetti sono stati attribuiti a un sistema anomalo di "rispecchiamento del dolore" [145]. Un'evidenza più diretta di "neuroni-specchio per il dolore" proviene dai dati neurofisiologici sull'elaborazione del dolore in pazienti neurochirurgici [55]. Utilizzando microelettrodi, Hutchison e Coll. [55] hanno scoperto nella ACC neuroni nocicettivi e anche neuroni che scaricano preferenzialmente in presenza di stimoli dolorosi di tipo meccanico. In questo studio venne osservato un neurone che rispondeva selettivamente all'anticipazione e alla somministrazione di stimoli dolorosi di tipo meccanico (pizzicotti, punzecchiature con uno spillo) applicati sulla mano del paziente. È interessante il fatto che questo neurone rispondeva anche quando il soggetto osservava lo sperimentatore che veniva punzecchiato sulla mano [55].

Recenti studi di neuroimaging suggeriscono che solo le componenti affettive della matrice del dolore sono essenziali nell'empatia per il dolore, implicando così che solo le rappresentazioni emozionali del dolore vengono condivise con gli altri [50, 125, 132, 134]. In un primo studio di neuroimaging eseguito da Singer e Coll. [50] l'empatia per il dolore veniva indotta con segnali visivi arbitrari che segnalavano uno stimolo doloroso imminente per il partner amoroso del soggetto. L'empatia per il dolore induceva un incremento di attività cerebrale in AI e ACC, che fanno parte del settore affettivo della matrice del dolore. È importante notare che l'attività neurale in queste aree correlava con i punteggi di tratto dell'empatia emozionale del soggetto.

Un'attività neurale nella divisione affettiva della matrice per il dolore è stata riportata anche in studi di neuroimaging in cui il dolore coinvolgeva dei modelli umani sconosciuti: in questi studi i soggetti osservavano immagini [132] o filmati [125] in cui venivano somministrati stimoli potenzialmente dolorosi sulle mani o su altre parti del corpo, oppure filmati che presentavano espressioni facciali di dolore [134].

In tutti questi studi in cui i soggetti immaginavano il dolore di altri [50], osservavano espressioni facciali di dolore [134] o situazioni potenzialmente dolorose [132], si scoprì una certa attivazione di strutture che possono essere coinvolte nell'elaborazione somatica, come il talamo, il tronco encefalico, la corteccia parietale e il cervelletto; gli autori conclusero tuttavia che solo il settore affettivo della matrice del dolore è essenziale nell'empatia per il dolore.

## **Il versante sensorimotorio dell'empatia per il dolore**

La capacità di comprendere e di esperire indirettamente il dolore altrui può essere fondamentale per i legami sociali [24, 50, 75]. Studi di neuroimaging indicano che la percezione del dolore negli altri coinvolge soprattutto regioni cerebrali note per avere un ruolo importante nell'esperienza affettiva del dolore [50, 125, 132, 134]. Questa "risonanza affettiva" può essere alla base di forme complesse di empatia [50], per esempio compassione, pietà e comportamenti altruistici<sup>3</sup>.

Condividiamo con gli altri soltanto la rappresentazione emozionale del dolore? Dal punto di vista sia dello sviluppo ontogenetico che dell'evoluzione, una rappresentazione dettagliata della fonte e della natura del dolore altrui può essere cruciale per la sopravvivenza. Alcuni autori hanno ipotizzato che nella prima infanzia l'evitamento degli stimoli nocivi possa essere facilitato dal riconoscimento precoce del dolore altrui [145]. Noi sosteniamo che i meccanismi "specchio" che consentono rappresentazioni sensoriali dettagliate del dolore altrui (per esempio la loca-

<sup>3</sup> Lo studio di Singer e Coll. [50] può riflettere più direttamente l'attività di queste forme sofisticate di empatia. In questo studio l'attività neurale in ACC e in AI correlava positivamente con due questionari di personalità che valutavano nei soggetti il tratto empatia emozionale, per esempio la tendenza a esperire sentimenti di preoccupazione e di pietà in risposta all'angoscia altrui e la tendenza a voler aiutare gli altri. Negli altri studi con la risonanza magnetica che coinvolgevano modelli umani sconosciuti [125, 132, 143] l'attività nel settore affettivo della matrice del dolore può implicare un meccanismo più semplice di rispecchiamento dello stato emozionale spiacevole di un altro. Per esempio, nello studio di Jackson e Coll. [132] l'attività neurale nell'ACC correlava con il livello del dolore attribuito al modello ma non con il questionario di personalità utilizzato da Singer e Coll. [50]. È interessante il fatto che sia i livelli superiori che i livelli di base del meccanismo di empatia emozionale sono implementati nelle stesse strutture neurali emozionali (ACC e AI).

lizzazione e l'intensità di uno stimolo doloroso) sul proprio corpo possono essere fondamentali per l'apprendimento sociale delle reazioni di fuga o di evitamento di fronte a stimoli nocivi.

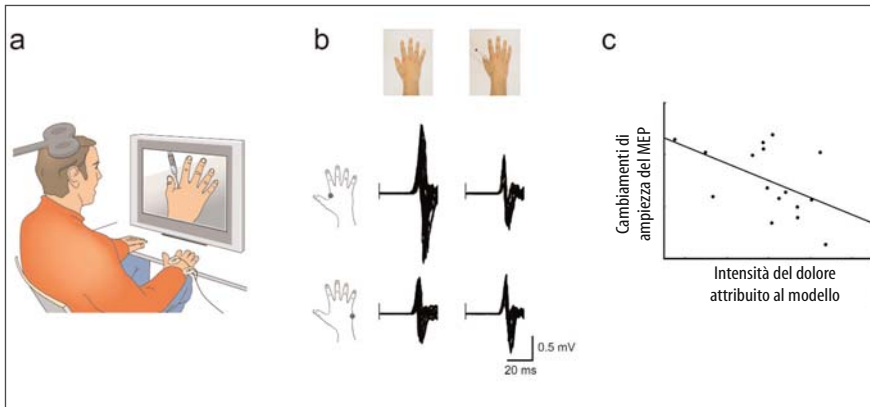
Perché nei precedenti studi di neuroimaging sull'empatia per il dolore non si sono riscontrate specifiche attivazioni somatiche? La spiegazione più semplice<sup>4</sup> è che gli studi precedenti abbiano utilizzato stimoli visivi non rilevanti da un punto di vista biologico per evocare una rappresentazione somatica dolorosa: per esempio raffigurazioni statiche di situazioni potenzialmente dolorose [132], punture molto superficiali sulle mani [125] o stimoli in cui il corpo non veniva mostrato direttamente [50, 134].

Possiamo supporre che la rappresentazione somatica del dolore altrui avvenga specialmente quando la scena visiva ha una rilevanza funzionale per l'individuo: per esempio, quando gli stimoli sono scioccanti o molto intensi, e possono dunque rappresentare un pericolo per l'organismo. In uno studio recente abbiamo mostrato degli stimoli dolorosi reali somministrati sul corpo di un modello sconosciuto ai soggetti [133]. Abbiamo usato la TMS<sup>5</sup> per registrare i cambiamenti di eccitabilità delle rappresentazioni corticospinali di muscoli della mano di soggetti, che osservavano alcuni aghi penetrare le mani o i piedi del modello oppure degli oggetti (Fig. 1, *a*). Come stimoli di controllo abbiamo utilizzato immagini statiche di mani e piedi e filmati di bastoncini di cotone che toccavano le stesse parti del corpo. Abbiamo rilevato una riduzione nell'ampiezza dei MEP specifica per il muscolo della mano, che i soggetti osservavano mentre veniva punto in profondità (Fig. 1, *b*). Non si è riscontrata alcuna inibizione dei muscoli della mano durante l'osservazione di stimoli tattili innocui o di aghi che pungevano i piedi oppure oggetti non appartenenti al corpo. È importante il fatto che questa inibizione motoria fosse chiaramente collegata alla valutazione empatica, da parte dell'osservatore, delle qualità sensoriali, ma non affettive, del dolore attribuito al modello. In altri termini, l'inibizione motoria più ampia venne riscontrata in quei soggetti che avevano valutato come più intenso il dolore sofferto dal modello (Fig. 1, *c*) [133].

---

<sup>4</sup> Per un'ipotesi alternativa vedi [149].

<sup>5</sup> Come abbiamo riportato sopra, precedenti studi con la TMS indicano che le stimolazioni nocicettive reali diminuiscono l'eccitabilità del sistema motorio corticospinale [5, 88-91]. Vale a dire che il dolore riduce l'ampiezza del MEP indotto dalla TMS. Questa inibizione motoria potrebbe rappresentare il correlato elettrofisiologico corticospinale di un riflesso di retrazione.



**Fig. 1 a-c.** **a:** durante la visione di diversi tipi di filmati veniva somministrato un impulso magnetico sulla corteccia motoria primaria di sinistra. I potenziali evocati motori (MEP) indotti da stimolazione magnetica transcranica (TMS) venivano registrati dal primo muscolo dorsale interosseo (FDI, nella zona del dito indice) e dall'abditore del mignolo (nella zona del mignolo) della mano destra dell'osservatore. **b:** esempi di MEP registrati dai muscoli dell'FDI (in alto) e dell'ADM (in basso) e di un ago che ne penetra in profondità la zona FDI. Si noti la specifica riduzione di ampiezza dei MEP registrati dal muscolo FDI durante l'osservazione di una siringa che penetra la zona FDI. **c:** modificazioni di ampiezza dei MEP registrati dall'FDI durante l'osservazione del dolore rispetto alla mano ferma correlati all'intensità del dolore attribuito al modello.

Gli effetti di inibizione motoria legata all'osservazione del dolore altrui sono stati interpretati come il riflesso dell'attività di un meccanismo speculare di simulazione somatica che estrae le qualità sensoriali fondamentali dell'esperienza dolorosa del modello (localizzazione e intensità dello stimolo nocivo) e le rappresenta sul sistema motorio dell'osservatore secondo regole topografiche [133]<sup>6</sup>. Questa ipotesi è fortemente supportata dalla natura inibitoria della risposta motoria, dalla specificità muscolare e dal legame tra l'inibizione dei MEP e l'intensità del dolore attribuito al modello.

Le risposte motorie al proprio dolore consentono reazioni di immobilizzazione o di fuga, e in ultima analisi favoriscono la sopravvivenza. L'inibizione corticospinale prodotta dalla visione del dolore indica che in conseguenza dell'osservazione di eventi dolorosi reali negli altri si verificano risposte motorie simili [133].

<sup>6</sup> Interpretazioni alternative – per esempio lo spostamento dell'attenzione sulla parte del corpo colpita dallo stimolo, o l'imitazione motoria predittiva del comportamento del modello – non rendono conto di alcune caratteristiche dei risultati neurofisiologici (il carattere inibitorio della risposta corticospinale e la specificità muscolare). Per una discussione di queste ipotesi alternative, vedi [133]).

Si noti che gli studi di neuroimaging indicano che l'anticipazione di stimoli dolorosi somministrati sul proprio corpo incrementa il segnale emodinamico in parecchie aree della matrice del dolore [46, 87, 146, 147]. Queste attivazioni innescate dall'anticipazione del dolore possono comprendere anche alcuni siti somatotopicamente organizzati nelle cortecce sensorimotorie primarie (M1, S1) [86, 148]. In accordo con l'ipotesi delle rappresentazioni condivise [24, 27], è possibile che le risposte simulative indotte dall'osservazione di stimolazioni dolorose reali in altri riflettano un'anticipazione del dolore soggettivo [132, 133, 149]. L'incorporazione selettiva del dolore altrui nel sistema corticospinale dell'osservatore, denotata da un punto di vista sensoriale più che emozionale, potrebbe essere cruciale per l'apprendimento sociale di reazioni agli stimoli dolorosi, in quanto potrebbe aiutare il sistema corticospinale dell'osservatore a implementare specifiche reazioni di fuga o di immobilizzazione o di congelamento motorio, prima che gli stimoli dolorosi vengano effettivamente esperiti [133].

Conferme all'idea di una condivisione di rappresentazioni sensorimotorie del dolore derivano da una serie di successivi esperimenti TMS [150-152], e soprattutto da due recenti studi di potenziali evocati somatosensoriali (SEP) [153] e laser (LEP) [154], che permettono di testare direttamente l'attività rispettivamente in S1 e in S2. In questi studi abbiamo rilevato alcuni potenziali cerebrali evocati da stimolazioni somatosensoriali [153] e nocicettive [154] che avevano origine nelle cortecce somatosensoriali ed erano modulati selettivamente dall'osservazione di stimolazioni dolorose reali in altri. In accordo con gli studi di TMS [133, 150-152], queste modulazioni erano strettamente legate alle dimensioni sensoriali, ma non affettive del dolore altrui. Alcuni dati preliminari di neuroimaging condotti nei nostri laboratori indicano che alcune strutture premotorie e parietali multisensoriali possono partecipare a questa rappresentazione delle componenti sensorimotorie del dolore altrui.

## Conclusioni

---

Nell'essere umano l'empatia per il dolore può basarsi non solo sulle rappresentazioni affettive-motivazionali [50, 125, 132, 134] ma anche su fini rappresentazioni somatiche [133]: ciò conferma l'idea che l'empatia sia basata su tipi diversi di meccanismi di simulazione sensoriali, motori ed emozionali [22-24, 27].

Possiamo ipotizzare almeno due forme di empatia legate tra loro sul piano dello sviluppo ontogenetico e dell'evoluzione. Una forma relativamente semplice di empatia basata su una risonanza somatica può essere coinvolta prioritariamente nella rappresentazione di stimoli esterni sul proprio corpo [133]: una rappresentazione che può essere importante per l'apprendimento delle reazioni al dolore [133, 145]. Una forma più complessa di empatia basata sulla risonanza affettiva può aver a che fare con la condivisione delle emozioni [50, 125, 132, 134] e con la valutazione dei legami sociali e delle relazioni interpersonali [50].

Nel loro insieme, gli studi sull'empatia per il dolore indicano che i settori affettivo e sensorimotorio della matrice del dolore sono importanti nodi della complessa rete neurale coinvolta non solo nell'esperienza personale del dolore [5-9, 50, 84-91] ma anche nell'empatia per il dolore altrui [50, 125, 132-134].

Una incorporazione di specifici aspetti sensoriali del dolore altrui si verifica nelle strutture sensorimotorie della matrice del dolore [133, 150-154], mentre le componenti emozionali delle esperienze dolorose dell'altro (insieme con i sentimenti di compassione verso l'altro) sono codificate nel settore affettivo della rete [50, 125, 132, 134]. Questa rappresentazione sensorimotoria e affettiva del dolore altrui può consentirci una diretta comprensione esperienziale empatica, senza che sia necessaria un'esplicita mediazione riflessiva. Noi utilizziamo le nostre rappresentazioni somatiche interne per comprendere quelle degli altri.

Dunque l'empatia per il dolore può assumere forme diverse in nodi diversi della complessa rete neurale che rappresenta sensazioni, sentimenti ed emozioni legati all'esperienza del dolore. I filosofi hanno sottolineato che le nostre sensazioni somatiche sono intrinsecamente private [72, 73]. La scienza cognitiva indica tuttavia che, almeno negli esseri umani, la dimensione sociale del dolore arriva a comprendere i livelli sensorimotori di base dell'elaborazione neurale.

## Bibliografia

---

1. Fernandez E, Turk DC (1992) Sensory and affective components of pain: separation and synthesis. *Psychol Bull* 112:205-217
2. Melzack R, Casey KL (1968) Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo DR (ed) *The skin senses*. Thomas, Springfield, IL, pp 423-443



3. Price DD, Harkins SW, Baker C (1987) Sensory-affective relationships among different types of clinical and experimental pain. *Pain* 28:297-308
4. International Association for the Study of Pain Task Force on Taxonomy (1994) Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press, Seattle, WA
5. Farina S, Tinazzi M, Le Pera D, Valeriani M (2003) Pain-related modulation of the human motor cortex. *Neurol Res* 25:130-142
6. Ingvar M (1999) Pain and functional imaging. *Philos Trans R Soc Lond Biol* 354:1347-1358
7. Rainville P (2002) Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 12:195-204
8. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L (2000) Functional imaging of brain responses to pain: a review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 30:263-288
9. Derbyshire SWG (2000) Exploring the pain neuromatrix. *Curr Rev Pain* 6:467-477
10. Lipps T (1903) Einfühlung, innere Nachahmung und Organenempfindung. *Arch Gesamte Psychol* 1:465-519
11. Beres D, Arlow JA (1974) Fantasy and identification in empathy. *Psychoanal Q* 43:26-50
12. Basch MF (1983) Empathic understanding: a review of the concept and some theoretical considerations. *J Am Psychoanal Assoc* 31:101-126
13. Bohart A, Greenberg LS (1997) Empathy reconsidered. American Psychological Association, Washington, DC
14. Freud S (1905) Il motto di spirito e la sua relazione con l'inconscio. *OSF* 5
15. Kohut H (1959) Introspection, empathy, and psychoanalysis: an examination of the relationship between mode of observation and theory. In: Ornstein PH (ed) *The search for the self*, vol 1. International University Press, New York, pp 205-232
16. Kohut H (1984) *How does analysis cure?* University of Chicago Press, Chicago
17. Goldman AI (1992) In defense of the simulation theory. *Mind Lang* 7:104-119
18. Gordon RM (1986) Folk psychology as simulation. *Mind Lang* 1:158-171
19. Gordon RM (1992) The simulation theory: objections and misconceptions. *Mind Lang* 7:11-34
20. Carruthers P, Smith PK (1996) *Theories of theories of mind*. Cambridge University Press, Cambridge, UK
21. Gallese V, Goldman A (1998) Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends Cogn Sci* 12:493-501
22. Gallese V (2001) The 'shared manifold' hypothesis: from mirror neurons to empathy. *J Consc Studies* 8:33-50
23. Gallese V (2003) The manifold nature of interpersonal relations: the quest for a common mechanism. *Philos Trans R Soc Lond Biol* 358:517-528
24. Preston SD, de Waal FBM (2002) Empathy: its ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci* 25:1-71
25. Adolphs R (2003) Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci* 4:165-178
26. Gallese V, Keyser C, Rizzolatti G (2004) A unifying view of the basis of social cognition. *Trends Cogn Sci* 8:396-403
27. Decety J, Jackson PL (2004) The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev* 3:71-100
28. Friedman DP, Murray EA (1986) Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol* 252:348-374

29. Rausell E, Jones EG (1991) Chemically distinct compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys relay principal and spinal trigeminal pathways to different layers of the somatosensory cortex. *J Neurosci* 11:226-237
30. Shi T, Apkarian AV (1995) Morphology of thalamocortical neurons projecting to the primary somatosensory cortex and their relationship to spinothalamic terminals in the squirrel monkey. *J Comp Neurol* 361:1-24
31. Kenshalo DR Jr, Isensee O (1983) Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 50:1479-1496
32. Chudler EH, Anton F, Dubner R, Kenshalo DR Jr (1990) Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J Neurophysiol* 63:559-569
33. Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A (1994) A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 372:770-773
34. Dong WK, Chudler EH, Sugiyama K et al (1994) Somatosensory, multisensory, and task-related neurons in cortical area 7b (PF) of unanesthetized monkeys. *J Neurophysiol* 72:542-564
35. Andersson JL, Lilja A, Hartvig P et al (1997) Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Exp Brain Res* 117:192-199
36. Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P (1998) Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol* 80:3312-3320
37. Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK et al (1999) Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci USA* 96:7705-7709
38. Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC (2001) Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol* 86:402-411
39. Bingel U, Lorenz J, Glauche V et al (2004) Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *Neuroimage* 23:224-232
40. Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA (1999) Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex. *Pain* 81:273-282
41. Ploner M, Freund HJ, Schnitzler A (1999) Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain* 81:211-214
42. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC et al (1994) Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 14:4095-4108
43. Craig AD, Reiman EM, Evans AC, Bushnell MC (1996) Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 384:258-260
44. Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP et al (1997) Functional MRI of pain- and attention related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 77:3370-3380
45. Jones AK, Brown WD, Friston KJ et al (1991) Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 244:39-44
46. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS et al (1999) Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 284:1979-1981
47. Talbot JD, Marrett S, Evans AC et al (1991) Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 251:1355-1358
48. Vogt BA, Derbyshire S, Jones AK (1996) Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. *Eur J Neurosci* 8:1461-1473
49. Rainville P, Duncan GH, Price DD et al (1997) Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277:968-971
50. Singer T, Seymour B, O'Doherty J et al (2004) Empathy for pain involves the affec-

- tive but not sensory components of pain. *Science* 303:1157-1162
51. Papez JW (1937) A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 38:725-743
  52. MacLean PD (1949) Psychosomatic disease and the "visceral brain": recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med* 11:338-353
  53. Apkarian AV, Shi T (1998) Thalamocortical connections of the cingulate and insula in relation to nociceptive inputs to the cortex. In: Ayrapetyan SN, Apkarian AV (eds) *Pain mechanisms and management*. IOS, Washington, DC, pp 212-220
  54. Craig AD (2003) Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 26:1-30
  55. Hutchison WD, Davis KD, Lozano AM et al (1999) Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2:403-405
  56. Lenz FA, Rios M, Zirh A et al (1998) Painful stimuli evoke potentials recorded over the human anterior cingulate gyrus. *J Neurophysiol* 79:2231-2234
  57. Koyama T, Tanaka YZ, Mikami A (1998) Nociceptive neurons in the macaque anterior cingulate activate during anticipation of pain. *Neuroreport* 9:2663-2667
  58. Sikes RW, Vogt BA (1992) Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol* 68:1720-1732
  59. Tolle TR, Kaufmann T, Siessmeier T et al (1999) Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 45:40-47
  60. Lieberman MD, Jarcho JM, Berman S et al. (2004) The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *Neuroimage* 22:447-455
  61. Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF (2003) Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:8538-8542
  62. Augustine JR (1985) The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res* 7:2-10
  63. Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev* 22:229-244
  64. Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM (2000) Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 3:184-190
  65. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P et al (2004) Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 7:189-195
  66. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R (1988) Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 24:41-49
  67. Flor H (2002) Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol* 1:182-189
  68. Panksepp J (1998) *Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions*. Oxford University Press, New York
  69. Eisenberger NI, Lieberman MD (2004) Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends Cogn Sci* 8:294-300
  70. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD (2003) Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science* 302:290-292
  71. Osaka N, Osaka M, Morishita M et al (2004) A word expressing affective pain activates the anterior cingulate cortex in the human brain: an fMRI study. *Behav Brain Res* 153:123-127
  72. Descartes R (1972) *Traité de l'homme*. In: Hall TS (trans) *Treatise of man*, Harvard University Press, Cambridge, MA
  73. Wittgenstein L (1963) *Philosophical Investigations*. Blackwell, Oxford, UK [trad. it.: *Ricerche filosofiche*. Einaudi, Torino, 1967]

74. Inghilleri M, Cruccu G, Argenta M, Polidori L, Manfredi M (1997) Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105:109-115
75. Williams AC (2002) Facial expression of pain: an evolutionary account. *Behav Brain Sci* 25:439-488
76. Lundt JB, Stholer CS, Widmer CG (1993) The relationship between pain and muscle activity in fibromyalgia and similar conditions. In: Vaeroy H, Merskey H (eds) *Progress in fibromyalgia and myofascial pain*. Elsevier, Amsterdam, pp 311-327
77. Schwoebel J, Friedman R, Duda N, Coslett HB (2001) Pain and the body schema: evidence for peripheral effects on mental representations of movement. *Brain* 124:2098-2104
78. Schwoebel J, Coslett HB, Bradt J et al (2002) Pain and the body schema: effects of pain severity on mental representation of movement. *Neurology* 59:775-777
79. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T et al (1991) Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir* 52:137-139
80. Saitoh Y, Shibata M, Sanada Y, Mashimo T (1999) Motor cortex stimulation for phantom limb pain. *Lancet* 353, 212
81. Drouot X, Nguyen JP, Peschanski M, Lefaucheur J-P (2002) The antalgic efficacy of chronic motor cortex stimulation is related to sensory changes in the painful zone. *Brain* 125:1660-1664
82. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP (2001) Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 31:247-252
83. Flor H, Elbert T, Knecht S et al (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375:482-484
84. Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA (1996) Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol* 76:571-81
85. Wager TD, Rilling JK, Smith EE et al (2004) Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303:1162-1167
86. Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P (2003) Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain. *Neuroimage* 19:1738-1747
87. Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D (2003) Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends Cogn Sci* 7:197-200
88. Farina S, Valeriani M, Rosso T et al (2001) Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin-induced pain: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 314:97-101
89. Le Pera D, Graven-Nielsen T, Valeriani M et al (2001) Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clin Neurophysiol* 112:1633-1641
90. Svensson P, Miles TS, McKay D, Ridding MC (2003) Suppression of motor evoked potentials in a hand muscle following prolonged painful stimulation. *Eur J Pain* 7:55-62
91. Urban PP, Solinski M, Best C et al (2004) Different short-term modulation of cortical motor output to distal and proximal upper-limb muscles during painful sensory nerve stimulation. *Muscle Nerve* 29:663-669
92. Georgopoulos AP (2000) Neural aspects of cognitive motor control. *Curr Opin Neurobiol* 10:238-241
93. Jeannerod M (1997) *The cognitive neuroscience of action*. Blackwell, Oxford, UK
94. Kosslyn SM, Ganis G, Thompson WL (2001) Neural foundation of imagery. *Nat Rev*

- Neurosci 2:635-642
95. Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L et al (1992) Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res* 91:176-180
  96. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (1996) Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 119:593-609
  97. Fogassi L, Ferrari PF, Gesierich B et al (2005) Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science* 308:662-667
  98. Fadiga L, Fogassi L, Pavesi G, Rizzolatti G (1995) Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J Neurophysiol* 73:2608-2611
  99. Fadiga L, Craighero L, Olivier E (2005) Human motor cortex excitability during the perception of others' action. *Curr Opin Neurobiol* 15:213-218
  100. Brass M, Bekkering H, Prinz W (2001) Movement observation affects movement execution in a simple response task. *Acta Psychol* 106:3-22
  101. Craighero L, Bello A, Fadiga L, Rizzolatti G (2002) Hand action preparation influences the responses to hand pictures. *Neuropsychologia* 40:492-502
  102. Grafton ST, Arbib MA, Fadiga L, Rizzolatti G (1996) Localization of grasp representation in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Exp Brain Res* 112:103-111
  103. Rizzolatti G, Fadiga L, Matelli M et al (1996) Localization of grasp representation in humans by PET. 1. Observation versus execution. *Exp Brain Res* 111:246-252
  104. Grèzes J, Costes N, Decety J (1998) Top-down effect of strategy on the perception of human biological motion: a PET investigation. *Cogn Neuropsychol* 15:553-582
  105. Grèzes J, Costes N, Decety J (1999) The effects of learning and intention on the neural network involved in the perception of meaningless actions. *Brain* 122:1875-1887
  106. Hari R, Forss N, Avikainen S et al (1998) Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:15061-15065
  107. Iacoboni M, Woods RP, Brass M et al (1999) Cortical mechanisms of human imitation. *Science* 286:2526-2528
  108. Cochin S, Barthelemy C, Roux S, Martineau J (1999) Observation and execution of movement: similarities demonstrated by quantified electroencephalography. *Eur J Neurosci* 11:1839-1842
  109. Grèzes J, Decety J (2001) Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 12:1-19
  110. Calvo-Merino B, Glaser DE, Grèzes J et al (2005) Action observation and acquired motor skills: an fMRI study with expert dancers. *Cereb Cortex* 15:1243-1249
  111. Costantini M, Galati G, Ferretti A et al (2005) Neural systems underlying observation of humanly impossible movements: an fMRI study. *Cereb Cortex* 15:1761-1767
  112. Buccino G, Binkofski F, Fink GR et al (2001) Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 13:400-404
  113. Jeannerod M (1994) The representing brain: neural correlates of motor intention and imagery. *Behav Brain Sci* 17:187-245
  114. Jeannerod M (2001) Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition. *Neuroimage* 14:S103-S109
  115. Decety J, Grèzes J (1999) Neural mechanisms subserving the perception of human actions. *Trends Cogn Sci* 3:172-178
  116. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (1996) Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cogn Brain Res* 3:131-141

117. Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V (2001) Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci* 2:661-670
118. Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27:169-192
119. Blakemore SJ, Decety J (2001) From the perception of action to the understanding of intention. *Nat Rev Neurosci* 2:561-567
120. Grèzes J, Frith CD, Passingham RE (2004) Inferring false beliefs from the actions of oneself and others: an fMRI study. *Neuroimage* 21:744-750
121. Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V et al (2005) Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biol* 3:529-535
122. Thomson E (2001) Empathy and consciousness. *J Consc Stud* 8:1-32
123. Meltzoff AN, Decety J (2003) What imitation tells us about social cognition: a rapprochement between developmental psychology and cognitive neuroscience. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358:491-500
124. Decety J, Sommerville JA (2003) Shared representations between self and other: a social cognitive neuroscience view. *Trends Cogn Sci* 7:527-533
125. 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* 4:270-278
126. Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC et al (2003) Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:5497-5502
127. Wicker B, Keysers C, Plailly J et al (2003) Both of us disgusted in my insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron* 40:655-664
128. Leslie KR, Johnson-Frey SH, Grafton ST (2004) Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of empathy. *Neuroimage* 21:601-607
129. Hennenlotter A, Schroeder U, Erhard P et al (2005) A common neural basis for receptive and expressive communication of pleasant facial affect. *Neuroimage* 26:581-591
130. Keysers C, Wicker B, Gazzola V et al (2004) A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. *Neuron* 42:335-346
131. Blakemore SJ, Bristow D, Bird G et al, Frith C, Ward J (2005) Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision-touch synaesthesia. *Brain* 128:1571-1583
132. Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J (2005) How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *Neuroimage* 24:771-779
133. Avenanti A, Buetti D, Galati G, Aglioti SM (2005) Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nat Neurosci* 8:955-960
134. Botvinick M, Jha AP, Bylsma LM et al, Fabian SA, Solomon PE, Prkachin KM (2005) Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *Neuroimage* 25:312-319
135. Dimberg U, Thunberg M, Elmehed K (2000) Unconscious facial reactions to emotional facial expressions. *Psychol Sci* 11:86-89
136. Wallbott HG (1991) Recognition of emotion from facial expression via imitation? Some indirect evidence for an old theory. *Br J Soc Psychol* 30:207-219
137. Ekman P, Davidson RJ (1993) Voluntary smiling changes regional brain activity. *Psychol Sci* 4:342-345
138. Adolphs R, Damasio H, Tranel D (2002) Neural systems for recognition of emotional prosody: a 3-D lesion study. *Emotion* 2:23-51

139. Adolphs R, Damasio H, Tranel D et al (2000) A role for the somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *J Neurosci* 20:2683-2690
140. Pourtois G, Sander D, Andres M et al (2004) Dissociable roles of the human somatosensory and superior temporal cortices for processing social face signals. *Eur J Neurosci* 20:3507-3515
141. Winston JS, O'Doherty J, Dolan RJ (2003) Common and distinct neural responses during direct and incidental processing of multiple facial emotions. *Neuroimage* 20:84-97
142. Adolphs R (2002) Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* 12:169-177
143. Calder AJ, Keane J, Manes F et al (2000) Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nat Neurosci* 3:1077-1078
144. Phillips ML, Young AW, Senior C et al (1997) A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389:495-498
145. Bradshaw JL, Mattingley JB (2001) Allodynia: a sensory analogue of motor mirror neurons in a hyperaesthetic patient reporting instantaneous discomfort to another's perceived sudden minor injury? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:135-136
146. Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC et al (1999) Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 122:1765-1780
147. Sawamoto N, Honda M, Okada T 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 imaging study. *J Neurosci* 20:7438-7444
148. Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G et al (2002) Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci* 22:3206-3214
149. Singer T, Frith C (2005) The painful side of empathy. *Nat Neurosci* 8:845-846
150. Avenanti A, Minio Paluello I, Bufalari I, Aglioti SM (2006) Stimulus-driven modulation of motor-evoked potentials during observation of others' pain. *Neuroimage* 32:316-324
151. Minio Paluello I, Avenanti A, Aglioti SM (2006) Left hemisphere dominance in reading the sensory qualities of others' pain? *Social Neuroscience* 1:320-333
152. Fecteau S, Pascual-Leone A, Theoret H (2006) Empathy for pain: Anticipation vs. observation. *Neuroimage* 31:S156
153. Bufalari I, Aprile T, Avenanti A, Di Russo F, Aglioti SM (2007) Empathy for pain and touch in the human somatosensory cortex. *Cerebr Cortex* [Jan 6 2007 Epub ahead of print]
154. Valeriani M, Betti V, Le Pera D, Restuccia D, De Armas L, Miliucci R, Avenanti A, Aglioti SM (2006) The pain of a model in the pain system of an onlooker: a laser-evoked potentials study of empathy for pain [sottomesso]