



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dottorato in Psicologia e Scienze Cognitive
Ciclo XXXIV – Percorso B
Facoltà di Medicina e Psicologia
Università di Roma “La Sapienza”

Modulazione del Dolore e dell’Empatia per il
Dolore indotta da Analgesia da Placebo:
Personalità e Correlati fisiologici



Dottoranda:

Dott.ssa Arianna Vecchio

Tutor: Prof. Vilfredo De Pascalis

Co-Tutor: Prof. Francesco Saverio Marucci

Un Tributo e un Contributo
Alla Scienza in quanto Conoscenza Pura
In grado di disconoscere Politica, Economia e Interessi

Abstract

The aim of this Ph.D. was the study of biological-motivational systems postulated in the Reinforcement Sensitivity Theory (Gray 1970, 1981, 1982; Gray & MacNaughton 2000; MacNaughton & Corr 2004; Corr 2008) and the physiological cerebral and cardiac correlates, related to the sensory and cognitive processes associated with the modulation of phasic and empathic pain, induced by placebo. Therefore, a literature review was conducted to theoretically study the phenomena of interest that later were investigated experimentally. In the first experiment, we have evaluated the modulation of phasic pain and empathy for pain induced by placebo analgesia to test whether this can reduce both the empathy for pain and the perceived pain by studying the physiological correlates (Evoked Related Potentials components, EEG band power oscillations, and Heart Rate Variability), in a sample of 63 participants. The behavioral results showed that the placebo treatment reduced perceived pain and unpleasantness and empathy unpleasantness. Concerning the study of the ERPs, the results highlighted a moderator effect of the fight-flight-freeze system (FFFS) in the relationships linking P2 and P3 amplitude changes with pain reduction were both significant among low to moderate FFFS values. These observations are consistent with the idea that lower active avoidance (FFFS) scores predict placebo-induced pain reduction.

Further, regarding the study of the EEG oscillations and the HRV changes evoked by pain and empathy pain modulation induced by placebo, we found that relative HR-slowing together with decreased midline θ -band (4-8 Hz) power directly influenced self-pain reduction and, indirectly, through a mediating effect of the Behavioral Inhibition System and Fight-Flight-Freezing System. In the empathy pain condition, we detected a direct influence of the midline β -band (22-30 Hz) power reduction on the other-pain decline with a positive mediating role of Total Empathic Ability. In line with these findings, we suggest that the placebo analgesia modulation of first-hand versus other pain relies on different physiological processes involving different personality traits.

In this regard, we agree with the alternative proposal by Coll and colleagues (2017), which defines the empathic response in terms of individual differences in two cognitive processes, the identification of emotions, and affective sharing, related to the recognition of the emotional state of the other, in the Self.

Sommario

L'obiettivo di questo lavoro di ricerca è stato lo studio dei sistemi biologico-motivazionali postulati nella Reinforcement Sensitivity Theory (Gray 1970, 1981, 1982; Gray & MacNaughton 2000; MacNaughton & Corr 2004; Corr 2008), e dei correlati fisiologici cerebrali e cardiaci, relati ai processi sensoriali e cognitivi associati all'elaborazione e alla modulazione del dolore, di tipo fisico ed empatico, indotta da placebo. Pertanto, è stata condotta una revisione della letteratura per poi studiare sperimentalmente i fenomeni di interesse. Quindi, nel primo esperimento, è stata valutata l'influenza dei tratti di personalità di approccio ed evitamento sulla modulazione del dolore fisico e dell'empatia per il dolore, indotta da effetto placebo in relazione ai correlati fisiologici associati (potenziali evento-correlati, oscillazioni di frequenza, variabilità interbattito cardiaca), in un campione di 63 partecipanti. I risultati comportamentali hanno evidenziato che il trattamento con placebo ha prodotto una riduzione del dolore e della spiacevolezza percepiti, e dell'empatia per la spiacevolezza altrui. In riferimento allo studio dei correlati elettrocorticali, è stato osservato che il sistema fight-flight-freeze (FFFS) è un moderatore della relazione che intercorre tra i cambiamenti di ampiezza delle componenti P2 e P3 e la riduzione del dolore percepito. In particolare, queste osservazioni sono coerenti con l'idea che bassi punteggi di evitamento attivo (FFFS) predicono la riduzione del dolore indotta dal placebo. Invece, in relazione allo studio delle oscillazioni di frequenza, EEG e cardiaca, evocate dagli stimoli di dolore e di empatia per il dolore durante i trattamenti placebo e controllo, è stato dimostrato che il rallentamento della frequenza cardiaca insieme alla diminuzione della potenza della banda θ mediana (4-8 Hz) ha influenzato sia direttamente la riduzione del dolore percepito che indirettamente, attraverso la mediazione del FFFS, e del sistema di inibizione comportamentale. In particolare, nella condizione di empatia per il dolore, è stata osservata un'influenza sia diretta tra la riduzione di potenza per la banda $\beta 2$ (22-30 Hz) e l'empatia per il dolore altrui, che indiretta, attraverso la mediazione positiva del tratto Total Empathy Ability. In linea con questi risultati, suggeriamo che la modulazione del dolore fisico rispetto al dolore di tipo empatico si basa su processi fisiologici funzionalmente diversi che coinvolgono tratti di personalità differenti.

Infine, nel secondo esperimento abbiamo approfondito lo studio della risposta di empatia per il dolore e la relativa modulazione degli ERP, in un campione di 60 partecipanti. Questo per capire se la risposta empatica sia meglio concettualizzabile in termini di processi cognitivi o come un tratto di personalità. I nostri risultati sostengono la tesi secondo cui durante il processo di identificazione della valenza emotiva di uno stimolo, il contenuto emotivo è in grado di modulare fin dalle prime fasi di elaborazione dello stimolo il riorientamento dell'attenzione e il successivo processo di aggiornamento in memoria associato alla modulazione della risposta empatica (Delplanque, Silvert, Hot, Rigoulot & Sequeira, 2006). A questo proposito, siamo d'accordo con la proposta alternativa di Coll e colleghi (2017), che definisce la risposta empatica in termini di differenze individuali nell'identificazione delle emozioni e nel grado in cui il riconoscimento dello stato emotivo e l'attivazione del proprio sistema provocano una condivisione affettiva nel Sé.

Indice

Elenco delle pubblicazioni inserite in questa Dissertazione	1
Introduzione generale	2
CAPITOLO 1	
Cenni teorici, Fisiologia e Anatomia del Dolore	
1. Introduzione	7
1.1. Definire il Dolore	7
1.2. Dalla Speculazione filosofica alla Neurobiologia del Dolore	10
1.2.1. Dalla trasduzione dello stimolo dolorifico alla trasmissione del segnale	11
1.2.2. La teoria del Gate Control	13
1.2.3. La conduzione del segnale, dai tratti ascendenti ai centri cerebrali	14
1.3. Modulazione del Dolore	15
1.4. Dalla Neurobiologia alle Neuroscienze del Dolore: Correlati Neurali	16
CAPITOLO 2	
Modulazione del dolore ed Effetto Placebo	
2. Introduzione	19
2.1. Modulazione del Dolore indotta da Analgesia da Placebo	19
2.1.2. Correlati Neurali dell'Analgesia da Placebo	20
2.2. Cenni Teorici sull'Analgesia da Placebo	24
2.2.1. Teorie Comportamentali sull'Apprendimento e Analgesia da Placebo	25
2.2.1.1. La teoria del Condizionamento	25
2.2.1.2. La teoria dell'Aspettativa	27
2.2.1.3. La Teoria del Framework Integrato	28
2.2.2. Teorie Motivazionali e Analgesia da Placebo: La Teoria del Rinforzo	31
CAPITOLO 3	
L'Empatia: un importante Motivatore del Comportamento Prosociale	
3. Introduzione	33
3.1. Definire l'Empatia	33
3.2. Cenni teorici	35
3.3. L'Empatia come Tratto di Personalità	36
	V

3.4. Una nuova concettualizzazione per la misurazione dell'Empatia	38
3.4.1. Correlati Neurali dell'Empatia	40
3.5. Empatia, Dolore, ed Empatia per il Dolore	42
3.5.1. Correlati neurali dell'Empatia per il Dolore altrui	43
3.6. Riduzione dell'Empatia per il dolore indotta da Placebo	45
3.6.1. Correlati neurali della riduzione dell'Empatia per il dolore indotta da Placebo	46
CAPITOLO 4	
Basi biologiche del comportamento di Approccio ed Evitamento	
4. Introduzione	48
4.1. Basi Neurobiologiche della motivazione	48
4.2. La Reinforcement Sensitivity Theory	50
4.2.1. I Sistemi Motivazionali del comportamento di Approccio ed Evitamento Passivo: BAS, e BIS	52
4.2.2. Il Sistema Motivazionale di Evitamento Attivo: FFFS	55
4.2.3. Misure psicometriche dei sistemi Motivazionali di Approccio ed Evitamento comportamentale	56
4.3 Studio dei Sistemi Motivazionali di Approccio ed Evitamento Comportamentale in funzione dei Potenziali evento correlati (ERP)	59
CAPITOLO 5	
Influenza dei tratti Motivazionali di Approccio ed Evitamento sulla modulazione del dolore Acuto e dell'Empatia per il dolore indotta da Effetto Placebo: Studio dei potenziali evento correlati – ERP	
5. Introduzione	65
5.1. Personalità, Dolore Acuto e Analgesia da Placebo	66
5.2. Tratti di Approccio ed Evitamento nel sollievo dal Dolore Acuto	68
5.3. Dolore Acuto e Analgesia da Placebo nella r-RST	69
5.4. ERP, Personalità, Modulazione del Dolore e Analgesia da Placebo	70
5.4.1. ERP, Variabili di Stato, Dolore Acuto, ed Effetto Placebo	70
5.5. ERP, Personalità, Empatia per il Dolore e Analgesia da Placebo	71

CAPITOLO 6

Studio 1: Indicatori ERP del Dolore dell'Empatia per il Dolore indotta da Analgesia da Placebo in relazione ai tratti BIS, BAS e FFFS

6. Introduzione	75
6.1. Razionale	75
6.1.1. Elettrofisiologia della modulazione del Dolore e dell'Empatia per il dolore indotta da Effetto Placebo e Obiettivi dello studio	78
6.2. Materiali e Metodi	80
6.2.1 Partecipanti	80
6.2.2. Questionari	81
6.2.3. Prova Sperimentale e struttura del Trial	82
6.2.4. Procedura Sperimentale	85
6.2.5. Apparato per la di Registrazione dell'Elettroencefalogramma	87
6.2.6. Analisi dei potenziali evento-correlati (ERP)	88
6.3. Risultati	91
6.3.1. Risultati comportamentali	91
6.3.2. Risultati ERP	94
6.3.2.1. Ampiezza della Componente N1	95
6.3.2.2. Ampiezza della Componente P2	96
6.3.2.3. Ampiezza della Componente P3	97
6.3.2.4. Componenti ERP e influenza della Personalità sulla riduzione del Dolore indotta da Placebo	100
6.4. Discussione	104

CAPITOLO 7

Studio 2: Influenze delle Oscillazioni evento-correlate e Variabilità della Frequenza Cardiaca sulla modulazione del Dolore e dell'Empatia per il Dolore indotta da Effetto Placebo in relazione ai tratti BIS, BAS e FFFS

7. Introduzione	112
7.1. Razionale	113
7.1.1. Oscillazioni di frequenza in relazione a modulazione del Dolore ed Empatia per il dolore indotta da Effetto Placebo, Obiettivi dello studio	117
7.2. Apparato per la Registrazione dell'Elettrocardiogramma	119

7.3. Metodi di Analisi dei Dati	120
7.3.1. Oscillazioni di Frequenza Evento-correlate e analisi Wavelet	120
7.3.2. Riduzione delle variabili fisiologiche	125
7.3.3. Analisi statistiche	128
7.4. Risultati	130
7.4.1. Risultati di Personalità	130
7.4.2. Correlazioni tra Personalità e misure di valutazione del Dolore	131
7.4.3. Correlazioni dei fattori fisiologici con la personalità e le misure di valutazione del dolore	135
7.4.3.1. Fattori fisiologici predittori del BIS, e della modulazione del Dolore e della Spiacevolezza percepiti indotta dal placebo	135
7.4.3.2. Influenza Fisiologica sulla riduzione del Dolore indotta da Placebo	136
7.4.3.3. Fattori fisiologici predittivi della modulazione dell'Empatia per il Dolore indotta da Placebo e influenza del tratto Total Empathy Ability	138
7.4.3.4. Influenza fisiologica sulla modulazione dell'Empatia per il Dolore indotta da Placebo	139
7.5. Discussioni	140
7.6. Conclusioni generali degli Studi 1 e 2	145
7.7. Limiti e Direzioni future	150
 CAPITOLO 8	
Studio 3: Indicatori ERP dell'Empatia per il Dolore indotta in relazione alla Personalità	
8.1. Introduzione	152
8.1.1. Razionale	152
8.1.1. Elettrofisiologia dell'Empatia per il dolore in riferimento e Obiettivi dello studio	154
8.2. Materiali e Metodi	155
8.2.1 Partecipanti	155
8.2.2. Questionari	156
8.2.3. Prova Sperimentale e struttura del Trial	158

8.2.4. Procedura Sperimentale	159
8.2.5. Apparato per la di Registrazione dell'Elettroencefalogramma	161
8.2.6. Analisi dei potenziali evento-correlati (ERP)	162
8.2.7. Calcolo della Risposta Empatica e Analisi Statistiche	163
8.3. Risultati	165
8.3.1. Risultati comportamentali	165
8.3.2. Risultati ERP	168
8.3.2.1. Ampiezza delle Componenti P1 ed N1	168
8.3.2.2. Ampiezza della Componente P2	171
8.3.2.3. Ampiezza delle Componenti N2	171
8.3.2.4. Ampiezza della Componente N170	173
8.3.2.5. Ampiezza della Componenti P3a	175
8.3.2.6. Ampiezza della Componente P3b	177
8.4. Discussioni	179
8.5. Conclusioni dello Studio 3, Limiti e Direzioni future	185
Conclusioni Generali	188
Ringraziamenti	190
Bibliografia	191

Elenco delle pubblicazioni inserite in questa Dissertazione

Questa dissertazione è basata sugli articoli pubblicati durante questi anni di dottorato, e, aventi come oggetto di ricerca la Modulazione del Dolore e dell'Empatia per il Dolore indotta da Analgesia da Placebo in relazione allo studio della Personalità e dei Correlati fisiologici. Di seguito si riportano le referenze:

a. Vecchio, A., & De Pascalis, V. (2021)

“Approach and avoidance personality traits in acute pain and placebo analgesia. *Personality and Individual Differences*, 169, 109830”

b. Vecchio, A., & De Pascalis, V. (2021)

“ERP Indicators of Self-Pain and Other Pain Reductions due to Placebo Analgesia Responding: The Moderating Role of the Fight-Flight-Freeze System. *Brain Sciences*, 11(9), 1192”

c. De Pascalis, V., Vecchio, A. (2022)

“The influence of EEG oscillations, heart rate variability changes, and personality on self-pain and empathy for pain under placebo analgesia. *Scientific reports*, 12(1), 1-18.”

Inoltre, i dati preliminari provenienti da questa ricerca sono stati presentati in formato poster in due congressi e i rispettivi abstract pubblicati su rivista o online in atti di convegno. Di seguito si riportano le referenze:

I. Vecchio, A. & De Pascalis, V. (2020)

“Personality, Placebo Analgesia, Pain and Empathy for Pain: Self-report and Electrocortical Correlates (2020, April). In *Personality and Individual Differences* (Vol. 157). The Boulevard, Langford Lane, Kindlington, Oxford OX5 1GB, England: Pergamon-Elsevier Science LTD, p. 50”

II. Vecchio, A. & De Pascalis, V. (2021)

“In *Online Abstract Book XXIX SIPP Congress*. ERP indicators of Self-Pain and Other- Pain Reductions to Placebo Analgesia Responding: The Moderating Role of the Fight-Flight-Freeze System”

Introduzione generale

Questo lavoro di tesi ha come obiettivo quello di analizzare i sistemi biologico-motivazionali e i processi cognitivi associati all'elaborazione e alla modulazione del dolore e dell'empatia per il dolore in funzione dell'analgesia da placebo.

Il manoscritto è stato stilato per favorire una lettura e una descrizione il più possibile fluida delle tematiche trattate seguendo forse una struttura più originale che convenzionale. La tesi si compone di otto capitoli, i primi cinque a carattere introduttivo, mentre gli ultimi tre a carattere sperimentale. In particolare, ogni capitolo inizia con un'introduzione al fine di dare un'idea sintetica di ciò che verrà trattato e si conclude introducendo spesso la tematica che verrà affrontata nel capitolo successivo o un argomento propedeutico alla comprensione del capitolo che segue. I capitoli introduttivi sono strutturati in modo che ognuno costituisca una minirassegna dello stato dell'arte presente sul panorama scientifico in relazione al dolore acuto, alla modulazione del dolore acuto indotta da placebo, alla modulazione dell'empatia per il dolore indotta da placebo e, infine ai contributi scientifici che si sono interessati di analizzare la modulazione del dolore e dell'empatia per il dolore in funzione dei tratti di personalità enunciati dalla Reinforcement Sensitivity Theory (Gray 1970, 1981, 1982; Gray & MacNaughton 2000; MacNaughton & Corr 2004; Corr 2008), utilizzando come metodo di indagine i potenziali evento correlati. Gli ultimi tre capitoli descrivono accuratamente lo stato dell'arte, i metodi e i risultati derivati dai due esperimenti condotti durante questo percorso di dottorato.

Nel dettaglio, il primo capitolo fornisce una panoramica critica sullo studio del dolore acuto partendo dall'analisi delle teorie postulate dai filosofi che per primi hanno cercato di dare una definizione a questo tema. Data la complessità della tematica in oggetto e la volontà di voler affrontare il fenomeno da ogni possibile sfaccettatura, il capitolo è strutturato in ordine cronologico. Quindi, dalle speculazioni filosofiche si passa alla descrizione della neurobiologia del dolore acuto, a partire dai processi di, nocicezione, trasduzione, conduzione, e modulazione del dolore. A questo proposito sarà descritta la teoria del Gate Control

(Melzack & Wall, 1968; 1965), la quale rispetto alle altre teorie argomentate, ha definito per prima il dolore da un punto di vista neurobiologico. Infine, viene dato spazio ai recenti contributi provenienti dalle neuroscienze del dolore evidenziando i correlati neurali associati.

Segue il secondo capitolo, che per creare un continuum col capitolo precedente, inizia fornendo un'analisi accurata dei meccanismi e dei processi associati alla modulazione del dolore indotta dall'analgesia da placebo includendo gli aspetti neurobiologici e neuroscientifici. La sezione prosegue inquadrando l'effetto placebo da un punto di vista teorico per poi dare spazio alle principali teorie che fino ad oggi si sono susseguite al fine di spiegare il fenomeno di analgesia indotta da placebo. Infine, il capitolo si conclude introducendo il ruolo della motivazione nei processi associati all'analgesia da placebo. È noto, infatti, come il sollievo dal dolore possa essere ricercato attivamente al fine di porre fine alla stimolazione nocicettiva (Franklin, 1989). In questo caso, si afferma come la motivazione giochi un ruolo cruciale nel determinare il raggiungimento del sollievo dal dolore.

Considerando che il dolore fisico è legato a una dimensione socioculturale dell'individuo, è necessario osservare il meccanismo di percezione e azione alla base del concetto di contagio emotivo, il quale ci consente di percepire e comprendere il dolore degli altri in funzione della nostra esperienza. Per questo motivo il terzo capitolo come obiettivo quello di descrivere l'empatia in termini di motivatore del comportamento prosociale. Il capitolo inizia fornendo una descrizione del fenomeno includendo i cenni teorici che hanno provato a darne una definizione. Tuttavia, poiché le teorie che hanno definito l'empatia non sono spesso rispecchiate dagli strumenti atti a misurare questo costrutto, verrà posta particolare enfasi sulle differenze individuali che costituiscono questo tratto e sulle nuove concettualizzazioni dell'empatia in funzione dei processi cognitivi di identificazione dell'emozione e condivisione degli affetti (Coll et al., 2017). Anche in questo capitolo saranno riportati i contributi neuroscientifici che hanno descritto i correlati neurali dell'empatia per poi esaminare approfonditamente i costrutti di

empatia per il dolore, e, la modulazione dell'empatia per il dolore indotta da analgesia da placebo.

In linea con questa scaletta e avendo introdotto il ruolo della motivazione sia in relazione alla modulazione del dolore indotta da placebo che alla condivisione del dolore altrui, e considerando che il dolore genera evitamento mentre l'analgesia da placebo genera approccio comportamentale al fine di raggiungere il sollievo dal dolore, il quarto capitolo è incentrato sulla descrizione delle basi biologiche motivazionali della personalità e quindi, della teoria utilizzata come modello di riferimento, la Reinforcement Sensitivity Theory (RST) di J.A. Gray (1970, 1981, 1982) fino ad arrivare alle sue più recenti revisioni a cura di Gray e MacNaughton (2000), MacNaughton e Corr (2004), e, Corr (2008). Quindi, viene data ampia esposizione delle principali linee della RST, e degli strumenti psicometrici utilizzati per misurare la maggiore o minore attivazione dei sistemi comportamentali di approccio ed evitamento passivo e attivo negli individui. Inoltre, considerando che la definizione dei tre sistemi regolatori del comportamento si basa sugli studi neurobiologici e di neuroimaging in vivo e che saranno integrati e discussi nei vari capitoli insieme ai meccanismi neurobiologici ad essi associati, l'ultimo paragrafo descriverà i sistemi motivazionali postulati da Gray in funzione dello studio dei potenziali evento correlati (ERP). Questo consentirà di introdurre in maniera fluida il quinto capitolo senza interrompere la lettura, il quale mira a descrivere l'influenza dei tratti Motivazionali di Approccio ed Evitamento sulla modulazione del dolore Acuto e dell'Empatia per il dolore indotta da Analgesia da Placebo, passando in rassegna tutti gli studi che si sono occupati di indagare la tematica utilizzando le tecniche elettroencefalografiche (EEG), e, studiando le modulazioni dei potenziali evento correlati associati a questi processi (ERP).

Il quinto capitolo è basato sulla rassegna pubblicata durante il primo anno di dottorato, che ha avuto come oggetto di studio, l'influenza della personalità sulla modulazione del dolore acuto indotta da analgesia da placebo, in relazione correlati elettro-corticali (Vecchio & De Pascalis, 2021, a). Questo capitolo inizia fornendo una disamina sull'influenza delle disposizioni individuali parallele ai tratti di

approccio ed evitamento, sul dolore acuto e la modulazione indotta da analgesia da placebo, per poi proseguire con una descrizione dei tratti motivazionali relati al sollievo dal dolore acuto. Segue una rassegna dettagliata delle ricerche che nel corso degli anni hanno affrontato lo studio della relazione intercorrente tra i tratti di personalità postulati nella r-RST e la modulazione delle componenti ERP in relazione ai processi di modulazione del dolore e dell'empatia per il dolore indotta da placebo. Questo capitolo è complementare al sesto che costituisce il primo capitolo sperimentale e ha come oggetto la descrizione dei metodi e i risultati ottenuti dal primo esperimento condotto, e, volto allo studio degli ERP evocati dai processi associati alla modulazione del dolore e dell'empatia per il dolore indotta da analgesia da placebo e all'influenza dei tratti BIS, BAS, FFFS.

Nel sesto, settimo e ottavo capitolo vengono infine presentati i tre studi (pubblicati o in fase di pubblicazione) realizzati sui due esperimenti condotti nel corso del percorso di dottorato e relativi alle linee di ricerca precedentemente descritte. Nel primo studio (Vecchio & De Pascalis, 2021, b) l'attenzione si è focalizzata nell'individuare le possibili influenze dei tratti di approccio ed evitamento attivo e passivo (BIS, BAS, e FFFS) in relazione allo studio degli ERP evocati dallo stimolo di dolore e di empatia per il dolore, durante i rispettivi trattamenti di controllo e placebo. Nel secondo studio (De Pascalis & Vecchio, 2021, c), invece l'attenzione si è focalizzata nell'individuare le possibili influenze dei tratti di approccio ed evitamento attivo e passivo (BIS, BAS, e FFFS) in relazione allo studio delle oscillazioni di frequenza evocate dallo stimolo di dolore e di empatia per il dolore, durante i rispettivi trattamenti di controllo e placebo. Poiché sono state condotte molte analisi statistiche in relazione ai dati raccolti, e tenendo in considerazione che i due studi condividono la stessa metodologia sperimentale, si è preferito suddividere il primo lavoro sperimentale in due capitoli distinti, al fine di descrivere al meglio le procedure sperimentali e i risultati ottenuti. Quindi, il sesto capitolo nonché primo capitolo sperimentale, fornisce una descrizione accurata del metodo sperimentale utilizzato e si focalizza sullo studio della relazione intercorrente tra l'influenza dei tratti di personalità postulati nella r-RST

e la modulazione indotta dal placebo sul dolore percepito ed inferito, e sugli ERP evocati, dagli stimoli di dolore vissuto in prima persona e di dolore empatico, facendo riferimento al primo studio sperimentale (Vecchio & De Pascalis, 2021, b). Invece, il settimo capitolo è complementare al precedente ma basato sui risultati ottenuti nel secondo studio sperimentale (De Pascali & Vecchio, 2021, c). Questo capitolo inizia con una breve panoramica sullo stato dell'arte che si è interessata allo studio della relazione tra le oscillazioni di frequenza e, i tratti di personalità di approccio ed evitamento comportamentale, la modulazione del dolore indotta da placebo e l'empatia per il dolore, e fornisce una descrizione dei metodi sperimentali utilizzati. I metodi fanno riferimento alle analisi statistiche condotte e ai risultati ottenuti studiando la relazione intercorrente tra l'influenza dei tratti di personalità postulati nella r-RST e la modulazione indotta dal placebo sul dolore percepito ed inferito, sulla variabilità inter-battito cardiaca, e le oscillazioni di frequenza, evocate dagli stimoli di dolore vissuto in prima persona e di dolore empatico. Il capitolo termina con una conclusione generale dello studio dove vengono discusse rispettivamente le implicazioni cliniche e le direzioni future della ricerca.

Infine, nell'ottavo capitolo viene descritto il secondo studio sperimentale. La ricerca ha come obiettivo quello di valutare le differenze individuali nella percezione e nell'elaborazione cognitiva della risposta empatica conseguente all'osservazione di stimoli visivi (volti femminili e mani femminili) a valenza emotiva negativa (di dolore) e neutra. In particolare, si è cercato di capire se l'empatia per il dolore sia meglio concettualizzabile come un tratto di personalità o in termini di processi cognitivi individuali di identificazione delle emozioni e condivisione degli affetti (Coll et al., 2017), associati a loro volta ad altri tratti di personalità. A questo proposito è stato valutato come le differenze individuali nei tratti di personalità concettualizzati entro la cornice teorica dei Big-Five e della Reinforcement Sensitivity Theory (Corr, 2008), i tratti alessitimici, e i tratti autistici modulino la risposta di empatia per il dolore, vale a dire dei livelli di identificazione affettiva del dolore nell'altro e di identificazione affettiva del dolore nel sé (Coll et al., 2017).

CAPITOLO 1

Cenni teorici, Fisiologia e Anatomia del Dolore

1. Introduzione

Il dolore è un processo multi-componenziale interocettivo di difficile definizione. Stephenson nel 1999, lo definisce il quinto segno vitale, al pari di frequenza cardiaca e respiratoria, pressione arteriosa e temperatura corporea. Ad oggi sappiamo come il dolore sia un processo multicomponenziale intersoggettivo di difficile definizione (Loeser and Treede, 2008). Lo studio del dolore in funzione di manipolazioni sperimentali atte a semplificare la realtà può offrire un incremento delle conoscenze in riferimento alla percezione, alla codificazione e all'elaborazione di questo fenomeno. Da un punto di vista fisiologico studiare il dolore rappresenta forse una missione, indagare i meccanismi associati al dolore significa capire come un organismo riesce a sopravvivere a stimoli avversivi e potenzialmente dannosi. Il sistema, infatti, deteziona uno stimolo esterno e lo porta alla coscienza al fine di auto-conservarsi. In questo processo, l'elaborazione dolorifica è data dalla sintesi di una serie di aggiustamenti garantiti dall'attività fisiologica e vegetativa e dall'elaborazione neurocognitiva che riportano l'organismo al punto più prossimo all'omeostasi iniziale.

Una sfida delle moderne neuroscienze è quella di isolare i correlati neurali del dolore per cercare di dare una migliore definizione teorica che possa essere propedeutica alla strutturazione di nuovi trattamenti individualizzati e alla produzione di nuovi farmaci più efficaci.

1.1. Definire il Dolore

Secondo l'Associazione Internazionale per lo studio del Dolore (IASP), il dolore è un'esperienza spiacevole, sensoriale ed emotiva, associata a un danno attuale o potenziale dell'organismo (Loeser and Treede, 2008).

Da un punto di vista eziopatogenetico, il dolore può essere classificato in dolore, nocicettivo quando è direttamente mediato dall'attivazione dei nocicettori,

neuropatico quando si parla di un' affezione che interessa il sistema nervoso centrale e/o periferico, e psichico quando la causa attivante è associata a dinamiche psico-relazionali (American Pain Society, 2008; Ministero della salute, 2004). Quest'ultimo tipo di dolore viene anche definito come un sintomo a carattere misto poiché spesso costituito da tutte le componenti elencate in precedenza.

Considerando invece la durata dall'insorgenza del sintomo, il dolore viene classificato come acuto o cronico. Per dolore acuto si fa riferimento a un'esperienza a insorgenza improvvisa e di breve durata, in genere inferiore ai tre mesi, che conserva una grande utilità biologica, poiché la sua natura avversiva rappresenta il sintomo più efficace per segnalare al cervello la presenza di pericoli. Il sorgere del dolore è causato da una lesione identificabile che provoca danni ai tessuti o agli organi e si estingue con essa. Un altro esempio di dolore acuto è il dolore viscerale proveniente dagli organi interni, che a differenza del dolore ai tessuti è un tipo di dolore localizzato con imprecisione e spesso associato a reazioni vegetative. La scarsa capacità di localizzazione del dolore viscerale è dovuta alla ridotta densità di nocicettori presenti nei visceri. Ne risulta che il dolore di un organo interno spesso viene descritto come un dolore a carico di un tessuto somatico e non di una porzione circoscritta appartenente a un organo (Steeds, 2009) poiché innervato dalle stesse radici nervose che innervano l'organo (dermatomeri) ma distanti dallo stesso (Sikandar & Dickenson, 2012).

Il dolore cronico è definito invece, come un'esperienza complessa e multidimensionale in grado di compromettere e interferire significativamente con la sfera sociale, affettiva e lavorativa dell'individuo (International Association of Study of Pain, 1994; American Pain Society, 2008), in cui la durata del sintomo si protrae nel tempo per più di tre mesi (International Association of Study of Pain, 1994) o sei mesi (DSM-IV Edition). Va inoltre specificato che in caso di cronicizzazione non si parla di sintomatologia dolorifica, ma di sindrome neuropatica o di neuropatia; una patologia ben definita costituita da segni e sintomi a sé stanti (Jensen, 2011) e definita come una percezione anomala di dolore la cui

insorgenza segue una causa ben definita, o una lesione primaria del sistema nervoso (Jensen, 2011).

Nonostante le classificazioni menzionate possano sembrare chiare ed esaurienti, in realtà definire il dolore significa dare una descrizione oggettiva a un'esperienza principalmente soggettiva e individuale in cui è spesso difficile delineare un confine tra la componente legata alla spiacevolezza dello stimolo nocivo e la componente sensoriale dello stesso. A questo proposito, Fields (1999) definì il dolore come la risultante di due componenti: l'algosità e la spiacevolezza sensoriale, derivanti dalla trasduzione dello stimolo nocivo in input, associata all'attivazione della via sensoriale-discriminativa, deputata alla localizzazione della sorgente che ha prodotto la componente sensoriale dello stimolo, e alla discriminazione relativa all'intensità e alla natura del percepito (Navratilova and Porreca, 2014; Gold and Gebhart, 2010; Fields 1999).

Da un punto di vista neurobiologico, la trasduzione, la trasmissione e la modulazione dello stimolo nocicettivo sono le fasi fondamentali della nocicezione. Tuttavia, bisogna considerare che il dolore non corrisponde solo all'attività inconsapevole e automatica dell'organismo, peraltro causa non necessaria e sufficiente a generare questo complesso fenomeno (Melzack and Wall, 1965; Moseley and Butler, 2003; Ercolani and Pasquini, 2007). Infatti, identificare il dolore e i processi che lo generano significa riconoscere gli eventi che lo costituiscono e definire la dimensione sociale relativa alla condivisione e alla simulazione dell'esperienza dolorifica. Si parla quindi di una dimensione di studio biopsicologica che va oltre alla comprensione del danno fisico subito o alla patologia organica in atto (Gatchel et al., 2007; Williams and Craig, 2016) dove la dimensione affettiva e la componente emotivo-motivazionale giocano un ruolo preponderante sia nella genesi che nella remissione del sintomo. Questo rende complessa la progettazione di un trattamento efficace poiché spesso il dolore è generato da un danno fisiologico recato al sistema ma al contempo il danno subito porta con sé un forte carico a valenza emotiva. A questo riguardo, molti fattori, quali, il temperamento individuale e la mancata motivazione a reagire o meno alla malattia

o più in generale al dolore, spesso possono portare alla situazione in cui la componente psichica può dare origine ad affezioni somatiche legate al dolore dove i fattori psicologici hanno un ruolo importante nell'insorgenza, nella gravità, nell'esacerbazione o nel mantenimento del sintomo, in questo caso del dolore (American Psychiatric Association, 1994).

1.2. Dalla Speculazione filosofica alla Neurobiologia del Dolore

Lo studio del dolore affonda le sue radici in tempi molto antichi. Già Cartesio nel 1655, descrive il dolore come un meccanismo di allarme che avverte l'anima di un pericolo imminente. Più in particolare, il filosofo definisce il dolore come, uno specifico fenomeno sensoriale che si manifesta quando uno stimolo esterno attiva le strutture periferiche e le fibre nervose che sono specificamente coinvolte nella trasmissione degli impulsi dolorifici fino alla ghiandola pineale (Descartes, *Traite de l'homme*, 1664). Oltre ad essere forse la prima definizione in grado di dare una spiegazione seppur approssimativa del dolore e della fisiologia associata, questo enunciato teorico fu il precursore di ciò che in seguito divenne la 'Teoria della Specificità'.

Secondo questa teoria le terminazioni nervose libere costituirebbero i recettori del dolore (Von Frey, 1894) che trasducono l'energia dalla loro modalità specifica in impulsi elettrici, condotti dai fasci di fibre A-delta e C (Sherrington and Sowton, 1915) presenti nei nervi periferici (Bishop, 1946) e nel tratto spino-talamico. Gli impulsi verrebbero poi trasmessi dai cordoni spinali posteriori e successivamente elaborati dal talamo, identificato quale il centro cerebrale specifico per il dolore (Head, 1920). Seguirono quindi altre teorie che si incentrarono sullo studio della componente soggettiva del dolore considerando come parametro di riferimento la soglia dolorifica intersoggettiva. Un esempio fu la 'Teoria dell'intensità del dolore' la quale, postula che il dolore sia il prodotto di un'intensa stimolazione sensoriale per cui qualsiasi stimolo può dare come risultato dolore solo se raggiunge una particolare intensità superando una soglia di attivazione specifica per ogni individuo (von Frey, 1894; Weisenberg, 1977).

La semplicità di queste due teorie le rese di facile applicazione e comprensione, tuttavia, l'assunto principale della prima teoria postula la presenza di una modalità specifica di percezione, dotata di un proprio apparato afferente sensoriale distinto rispetto alle altre afferenze provenienti dagli organi percettivi (Sherrington and Sowton, 1915; Carmichael, 1926; Tomey, 2007). Inoltre, entrambe le teorie omettono totalmente la considerazione di un'elaborazione a livello psicologico del dolore (Melzack and Wall, 1965) e si rendono di difficile applicazione in caso di dolore cronico, dove com'è noto, spesso la sensazione dolorifica non emerge a causa della presenza di uno stimolo dannoso per l'organismo ma a seguito di una componente non specificabile (ad es., sindrome dell'arto fantasma o nevralgia; Melzack, 2008).

Seguì la concettualizzazione della 'Teoria del Pattern' secondo cui gli stimoli e le sensazioni cutanee intense sono il prodotto di impulsi prodotti dai nervi o di pattern spaziotemporali trasdotti da recettori non specifici (Weddel, 1955; Sinclair, 1955; Nafe, 1934). La teoria propone che tutte le terminazioni nervose libere siano simili e di conseguenza che il pattern identificabile come dolore sia prodotto da un'intensa stimolazione di tali recettori. Tuttavia, questa teorizzazione ignorò totalmente la specializzazione fisiologica delle fibre afferenti, e, anche in questo caso uno dei punti deboli della teoria rimane la vaghezza in relazione alla sua generalizzazione a un tipo di dolore che non sia fisico. All'interno di questa cornice teorica, altri studiosi riconobbero come centrale il ruolo dei meccanismi di sintesi neurale in riferimento alla percezione dello stimolo dolorifico. Secondo Livingston (1943), la stimolazione patologica del corpo crea un circuito riverberante negli interneuroni presenti nei gangli spinali, evocando un riflesso della radice dorsale che inibisce la trasmissione sinaptica a favore di una conduzione più lenta del sistema, percepita come dolore (Barron and Matthews, 1938).

1.2.1. Dalla trasduzione dello stimolo dolorifico alla trasmissione del segnale

In una rassegna molto interessante Kibaly e colleghi (2016), descrivono i meccanismi associati all'elaborazione del dolore acuto, a partire dal processo di nocicezione, la prima fase di elaborazione dello stimolo dolorifico in cui il segnale

viene trasdotto attraverso l'attivazione di due tipi di recettori presenti nei tessuti: i), i meccanicettori ad alta soglia, che rispondono alla sollecitazione meccanica; ii) i nocicettori polimodali che vengono attivati da diversi tipi di modulatori, quali, ioni di idrogeno (protoni), serotonina, citochina, bradichinina, istamina, prostaglandina e leucotrieni (Steeds, 2009). Inoltre, sono stati identificati diversi recettori sensoriali responsabili della trasduzione degli stimoli nocicettivi (Kibaly, et al., 2016) che includono canali cationici transienti sensibili al calore e agli urti come il recettore a potenziale transiente vanilloide 1, 2, 3 e 4 (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4) e altri recettori a potenziale transiente mentolide 8 (TRPM8), sensibili al freddo.

I recettori che captano il segnale lo trasmettono attraverso due tipi di fibre: A δ (A-delta), e C. Le prime sono fibre di piccolo diametro mielinizzate, a conduzione veloce, distribuite sulla superficie del corpo, sui tessuti e sulle giunzioni muscolari e sono attivate da stimoli dolorifici di natura circoscritta e puntoria; mentre le seconde sono fibre non mielinizzate di piccolo diametro la cui conduzione è lenta e la sensazione poco circoscritta, sorda e confusa. Queste tipologie di fibre nervose costituiscono le prime afferenze del dolore, e i loro corpi cellulari risiedono nei gangli della radice dorsale e nel ganglio del nervo trigemino e proiettano i loro assoni nelle corna dorsali del midollo spinale. La maggior parte delle fibre nocicettive entra nel corno delle radici dorsali attraverso il fascicolo ventro-laterale viaggiando lateralmente attraverso le fibre mielinizzate A- α e A- β , che rispondono a stimoli non dolorifici come il tocco e la vibrazione. Più precisamente, il 30% delle fibre C entra nel midollo spinale attraverso la radice ventrale, mentre i nocicettori A δ proiettano alle lamine I e V le fibre afferenti dai nocicettori A β , che rispondono al tocco leggero, e proiettano alle lamine profonde III, IV e V di Rexed in cui si contraggono numerose sinapsi e interconnessioni (Rexed, 1952). Inoltre, le fibre C proiettano più superficialmente alle lamine I e II del midollo spinale (Basbaum et al., 2009).

A seconda del tipo di afferenze ricevute, i neuroni di secondo ordine siti sui cordoni dorsali del midollo spinale, sono classificati in tre gruppi diversi:

- 1) Nocicettori specifici che rispondono selettivamente a stimoli nocivi ad alta soglia dolorifica che sono presenti nella I, II e III lamina (Craig, 1994) ma anche negli strati più profondi delle lamine V, VI e X;
- 2) Recettori ad ampio range di percezione dinamica che rispondono a un ampio tipo di stimolazione sensoriale e sono siti nella lamina V e VI e sono gradualmente attivati da input nocicettivi e non-nocicettivi attraverso la via termica, meccanica, o chimica, stimolando i nocicettori $A\delta$, C e $A\beta$. Questi neuroni sono presenti anche nelle lamine I, II (dorsali), IV, VI e X (Craig, 2003);
- 3) Recettori a bassa soglia che rispondono a stimoli non nocivi per l'organismo e a stimolazioni meccaniche e termiche a bassa soglia dolorifica, afferenti dalle fibre $A\delta$ e dalle fibre $A\beta$. Questi neuroni si trovano all'interno delle lamine I, II, III, IV.

La trasmissione dai nocicettori ai neuroni di secondo ordine e ai neuroni ad ampio range di percezione dinamica nei cordoni dorsali del midollo, è mediata dal contatto diretto monosaptico o indiretto tramite l'attivazione di diversi interneuroni eccitatori e inibitori localizzati nella parte dorsale della sostanza gelatinosa (Steeds, 2009). A livello dei cordoni spinali la trasmissione degli input dolorifici afferenti dalle periferie e la conduzione fino alle aree cerebrali è modulata dal controllo inibitorio esercitato dai centri superiori, dall'attività delle fibre A-b presente nei collaterali, dagli oppioidi endogeni, dal sistema degli endocannabinoidi, dalle inibizioni gabaergiche, e da altri neurotrasmettitori quali, la colecistichinina e l'ossido nitrico (Kibaly, et al., 2016).

1.2.2. La teoria del Gate Control

La definizione del dolore a un livello neurobiologico contribuì a delineare un nuovo filone di ricerca con l'obiettivo di identificare le strutture specifiche all'origine dell'elaborazione dolorifica. In questa cornice teorica, Melzack and Wall nel 1965, svilupparono la prima versione della teoria del 'Gate Control' evidenziando l'esistenza di una struttura specifica, un gateway, sito nel midollo spinale e deputato alla chiusura o alla trasmissione del segnale di dolore. In

particolare, questa struttura viene descritta come costituita da una rete di neuroni inibitori ed eccitatori ad ampia gamma dinamica, dove convergono le fibre di grande diametro $A\beta$ e $A\delta$ / A-C. Nello specifico la rete di neuroni sarebbe costituita dalle cellule della substantia gelatinosa (II Lamina di Rexed) presenti nel corno delle radici dorsali del midollo spinale, che agirebbero come un cancello, chiudendosi o aprendosi e consentendo la trasduzione e la trasmissione degli impulsi nocicettivi, afferenti dai sistemi ascendenti ai centri cerebrali ed efferenti dai centri cerebrali ai sistemi discendenti. L'apertura del cancello sarebbe condizionata dall'attività delle fibre di grande diametro $A\beta$ e $A\delta$ / AC, mentre la chiusura sarebbe influenzata dall'attività delle fibre A (alfa) grandi e $A\beta$ che inibiscono l'attivazione delle fibre di piccolo diametro. Questo pattern di attivazione sopprimerebbe la trasmissione delle fibre C afferenti, non mielinizzate bloccando quindi la conduzione del dolore. Il punto di forza di questa teoria fu la possibilità di essere contestualizzabile a vari tipi di dolore acuto o cronico, anche se si dimostrò non contestualizzabile per un tipo di dolore diverso da quello di tipo fisiologico o organico.

Solo successivamente, nel 1968 Melzack e Casey revisionarono la teoria del Gate Control introducendo un'ipotesi bidirezionale per cui il dolore non veniva più concepito come unico prodotto dell'elaborazione e della modulazione della dimensione fisiologica e dei processi bottom-up bensì come un'esperienza multidimensionale, influenzata da processi di elaborazione top-down in cui le dimensioni sensoriali, emotive, comportamentali e cognitive acquisiscono un ruolo centrale nella percezione del dolore (Melzack and Casey, 1968).

1.2.3. La conduzione del segnale, dai tratti ascendenti ai centri cerebrali

Dopo la trasduzione e la nocicezione, il segnale dolorifico viene condotto dai tratti ascendenti fino ai centri cerebrali. Le afferenze che proiettano dall'interno delle lamine I e V costituiscono la principale uscita dai cordoni dorsali del midollo al cervello (Basbaum et al., 2009; Basbaum e Jessell, 2000) e ascendono fino alle aree cerebrali per mezzo dei tratti spino-talamici e spino-reticolari siti antero-lateralmente nella sostanza bianca dei cordoni spinali (Almeida et al., 2004). Più

tratti, come la via spino-talamica e la via spino-reticolo-talamica, formano il fascicolo controlaterale e anterolaterale che trasmettono i segnali nocicettivi ai nuclei della formazione reticolare e al mesencefalo per poi afferire ai nuclei mediali e laterali del talamo. Il talamo costituisce il filtro sensoriale che conduce l'informazione ai network corticali e a varie parti del sistema limbico, come la corteccia insulare (IA) e la corteccia cingolata (CC), regioni che mediano gli aspetti affettivi del dolore (Kibaly, et al., 2016). Nello specifico, dal talamo, fasci di fibre proiettano afferenze alle strutture corticali e sottocorticali (Price & Barrell, 2000), alle cortecce somato-sensoriali primaria (S1) e secondaria (S2), all'insula (AI), alla corteccia cingolata anteriore (ACC) e alla corteccia prefrontale (PFC). Queste aree giocano vari ruoli nella percezione del dolore e interagiscono anche con altre aree cerebrali, quali cervelletto e gangli della base, associati alle funzioni motorie e all'apprendimento (Legrain, et al., 2011; Nir, et al., 2012; Kibaly, et al., 2016).

1.3. Modulazione del Dolore

La percezione del dolore è il risultato di complessi meccanismi per cui il dolore è soggetto a modulazione, riduzione, remissione o amplificazione per attività delle vie discendenti che condividono come target le vie ascendenti spino-talamiche e i loro neurotrasmettitori. È noto come la noradrenalina (NA) e la serotonina (5-HT) sono i neurotrasmettitori e i neuromodulatori in grado di esercitare un'inibizione discendente sul dolore (Steeds, 2009).

In riferimento alla neuroanatomia del dolore, molte strutture sono coinvolte in questo processo. A questo proposito, molte ricerche hanno riconosciuto il ruolo neuromodulatore della sostanza grigia periacquedottale (PAG) che circonda l'acquedotto cerebrale del mesencefalo e riceve afferenze da vari centri cerebrali quali, il talamo, l'ipotalamo, la corteccia e i collaterali dei tratti spino-talamici. I neuroni della PAG quando attivati dagli oppioidi endogeni, eccitano le cellule del nucleo magno del raphe (NMR) stimolandone il rilascio serotoninergico all'interno. Le cellule del NMR a loro volta proiettano afferenze verso il bulbo attraverso il funicolo dorsolaterale (Kibaly, et al., 2016) bloccando l'afferenza sensoriale

dolorifica trasportata dai cordoni dorsali ed esercitando in questo modo la loro funzione analgesica (Gonçalves, Pertovaara and Almeida, 2007). La stimolazione del NMR produce un potente effetto analgesico e si pensa che la serotonina rilasciata da questa stimolazione produca un effetto più forte rispetto alla noradrenalina poiché attivando gli interneuroni inibitori, ne consegue il blocco della trasmissione dolorifica (Steeds, 2009).

L'analgesia può essere indotta anche direttamente dal rilascio di oppioidi endogeni, che inibendo a livello presinaptico e postsinaptico le afferenze primarie proiettano afferenze ai cordoni dorsali del midollo spinale attraverso i loro recettori, producendo la riduzione del dolore esperito (Pertovaara e Almeida, 2006; Raffaelli et al., 2007; Kibaly, et al., 2016). Inoltre, anche i neuroni del tronco encefalico potrebbero controllare la trasmissione nocicettiva agendo direttamente sui corpi cellulari dei cordoni dorsali, per inibizione dei neuroni eccitatori siti sui cordoni dorsali del midollo o per eccitazione dei neuroni inibitori (Steeds, 2009).

La modulazione discendente del dolore avviene anche attraverso il rilascio di endocannabinoidi. Come gli oppioidi, queste sostanze hanno importanti proprietà analgesiche e agiscono a diversi livelli del percorso nocicettivo, quali il midollo spinale, il talamo e la PAG, ma sembrano essere coinvolte anche nella regolazione di alcune risposte immunitarie e infiammatorie (Poli, et al., 2018; Shaladi, et al., 2008). Infine, esiste un secondo sistema discendente che modula il dolore, dove i corpi cellulari noradrenergici presenti nel locus coeruleus e sub-coeruleus proiettano ai neuroni di secondo ordine siti nella II e III lamina dei cordoni dorsali del midollo spinale (Kibaly, et al., 2016; Calvino & Grilo, 2006). L'attivazione dei neuroni di questa via discendente stimola il rilascio di serotonina e noradrenalina a livello spinale che induce la secrezione di encefaline dagli interneuroni delle lamine I, II e V in grado di modulare la percezione dolorifica (Kibaly, et al., 2016).

1.4. Dalla Neurobiologia alle Neuroscienze del Dolore: Correlati Neurali

Sommariamente si può affermare come agli studiosi citati in precedenza, vada riconosciuto il merito nell'essere stati i pionieri in relazione alla definizione e allo

studio del dolore. Tuttavia, è stato grazie allo sviluppo delle tecniche di neuroimmagine e alla messa a punto di nuovi paradigmi sperimentali che è stato possibile studiare e isolare le reti neurali associate all'elaborazione dolorifica, definita come 'Matrice del Dolore'. La letteratura scientifica evidenzia come durante la somministrazione di uno stimolo dolorifico si attivano neuroni siti nella corteccia somato-sensoriale primaria 'S1', e, secondaria 'S2', nell'opercolo frontale (IC), nel lobo temporale anteriore adiacente, nella corteccia cingolata anteriore (ACC), e nell'insula, indicando che queste aree cerebrali sono considerate le strutture primarie coinvolte in questa rete neurale (Ingvar, 1999; Peyron et al., 2000; Porro, 2003; Rainville, 2002; Apkarian et al., 2005; Tracey and Mantyh, 2007). In riferimento alla modulazione del dolore, è noto come in seguito alla percezione dello stimolo nocicettivo, oltre alle vie sensoriali attivate durante il processo di analgesia endogena e all'elaborazione del dolore, venga attivato il circuito di ricompensa e avversione, in cui la ricompensa è correlata al sollievo dal dolore mentre il circuito di avversione sarebbe correlato al dolore (Seymour et al., 2005; Borsook & Becerra, 2006).

Secondo quest'approccio teorico, l'input nocicettivo potrebbe generare un'elaborazione cosciente del dolore attraverso l'attivazione di tale rete. A supportare l'idea che la matrice del dolore sia specificamente coinvolta nella percezione dolorifica ci sono varie argomentazioni a sostegno; la percezione dell'intensità dolorifica sarebbe fortemente correlata con l'aumentata attivazione neurale corrispondente alla matrice del dolore (Bornhövd et al., 2002; Coghill et al., 1999; Iannetti et al., 2005; Legrain, et al., 2011); i fattori che modulano il dolore modulerebbero la dimensione della risposta neurale nella matrice del dolore (Hofbauer et al., 2001; Rainville et al., 1997) e secondo alcuni studiosi l'attivazione della rete potrebbe costituire una rappresentazione cerebrale del dolore (Treede et al., 1999; Apkarian et al., 2005). Tuttavia, nonostante le argomentazioni a sostegno di questa tesi, la questione sembrerebbe più complessa e alcune evidenze scientifiche dimostrano come l'aumento della percezione del dolore potrebbe essere associata ad altre variabili. Ad esempio, la percezione del dolore durante una

manipolazione sperimentale dell'ansia porta a un'elaborazione amplificata nelle regioni del cervello correlate al dolore, tra cui l'insula anteriore (AI) e la corteccia cingolata (CC) che possono essere considerate le regioni cerebrali maggiormente associate all'ansia in relazione alla modulazione del dolore (Ploghaus, et al., 2001; Wiech and Tracey, 2013). Inoltre, alcuni studiosi hanno messo in dubbio la specificità di questa rete neurale dimostrando che l'attività della matrice del dolore può essere dissociata dalla percezione dell'intensità dolorifica (Iannetti et al., 2008; Lee et al., 2009; Mouraux et al., 2004; Mouraux and Plaghki, 2007; Legrain et al., 2011). Infatti, la ricerca ha evidenziato come l'attivazione della matrice del dolore risulti fortemente influenzata da fattori indipendenti dall'intensità dello stimolo (Iannetti et al., 2008; Legrain et al., 2009; Mouraux et al., 2004; Legrain, et al., 2011) e possa essere evocata tanto da stimoli dolorifici quanto da stimoli abbastanza intensi ma non definibili come dolorifici (Mouraux & Iannetti, 2009; Legrain, et al., 2011). Questo renderebbe difficile l'operazionalizzazione pratica del costrutto al fine di studiare in modo selettivo il dolore.

CAPITOLO 2

Modulazione del dolore ed Effetto Placebo

2. Introduzione

L'analgesia indotta da placebo è uno degli interventi terapeutici migliori che possono essere utilizzati per la definizione di un piano terapeutico individualizzato ed efficace (Colagiuri et al., 2015). La suggestione verbale è infatti uno degli strumenti più importanti a disposizione di qualsiasi tipo di approccio terapeutico atto alla cura della persona, dove l'interazione sociale assume un ruolo preponderante.

Quando si prova dolore o sofferenza, il sollievo dal dolore è il bisogno principale che viene ricercato dalla persona e che deve essere soddisfatto, in quanto necessità fisiologica e psicologica per tutelare la sopravvivenza dell'organismo. In questo caso la ricerca del benessere si associa all'emissione di un comportamento in cui sia la motivazione che l'aspettativa hanno un ruolo importante nel raggiungimento dell'obiettivo e nella soddisfazione del bisogno.

Studiare la modulazione del dolore indotta da analgesia da placebo ci consente di osservare i fenomeni in un'ottica di studio integrata dove è possibile indagare contemporaneamente i processi psicologici, fisiologici e motivazionali associati al sollievo dal dolore esperito, in cui la persona contribuisce attivamente alla riuscita del trattamento, sperimentale, o clinico che sia.

2.1. Modulazione del Dolore indotta da Analgesia da Placebo

Da un punto di vista psicologico molti fattori sia positivi che negativi possono modulare la percezione del dolore, quali, sofferenza, stress, tristezza, paura, autoefficacia, strategie cognitive e suggestionabilità. Uno dei fenomeni più studiati in relazione alla modulazione del dolore è l'effetto placebo. L'analgesia da placebo è intesa come una modulazione che richiede l'inibizione del dolore generato esternamente al fine di incontrare un'aspettativa interna di sollievo dal dolore. La possibilità di modulare il dolore in relazione alla modulazione volontaria del

dolore, all'analgesia da placebo e alla suggestione viene espletata da processi top-down (De Pascalis & Scacchia, 2016) e si ritiene che questi tipi di processi siano associati a elaborazioni e modulazioni neurofisiologiche.

Data la moltitudine dei fattori in gioco si potrebbe quindi dedurre che l'effetto placebo rappresenta l'aspetto psicosociale di ogni trattamento. Più precisamente, il termine "analgesia da placebo" si riferisce alla risposta di ipoalgesia che avviene in seguito alla somministrazione di una sostanza inerte definita come analgesica.

In relazione ai fattori che modulano l'effetto di analgesia da placebo, Buckalew and Coffield (1982), hanno dimostrato che le caratteristiche fisiche e percettive di un farmaco, come ad esempio il colore (Wall, 1993), esercitano un ruolo di basilare importanza nell'aspettativa generata dal paziente in relazione all'efficacia del farmaco stesso. Tuttavia, in riferimento alla modulazione del dolore indotta da placebo, bisogna specificare che nonostante la sensazione dolorifica dello stimolo condizionato sia richiesta per l'attivazione della modulazione del dolore condizionata da esso, non è chiaro se il livello di modulazione del dolore dipenda dall'intensità fisica effettiva dello stimolo o dalla percezione soggettiva del dolore associato ad esso. A questo proposito è stato dimostrato come la modulazione da effetto placebo possa portare tanto all'analgesia quanto invece a un effetto paradossale di iperalgesia conosciuta come effetto nocebo (Nir, et al., 2012).

2.1.2. Correlati Neurali dell'Analgesia da Placebo

Da un punto di vista neurobiologico è noto in letteratura, come i trattamenti placebo modulano l'attività di diverse aree cerebrali deputate all'elaborazione del dolore, quali, la corteccia somatosensoriale (S1), la corteccia cingolata anteriore (ACC), l'insula e il talamo (Nir, et al., 2012; Legrain, et al., 2011). Mentre, i network neurali attivati durante l'elaborazione del dolore, quale componente percettiva e viscerale, e della sofferenza quale componente che rispecchia l'elaborazione cognitiva individuale del dolore proprio e altrui, includono, la corteccia motoria (M1), l'insula anteriore (AI), la corteccia cingolata anteriore (ACC), il tronco encefalico, e il cervelletto che essendo coinvolti nell'identificazione della

componente affettiva del dolore codificano quanto spiacevole o avversa sia la percezione dolorifica (Colloca et al., 2008). Inoltre, è noto come l'attivazione della PFC è necessaria alla valutazione cognitiva e svolge un ruolo preponderante sia durante l'elaborazione dolorifica che durante l'elaborazione cognitiva mediata da analgesia da placebo (Benedetti, 2010). A questo proposito, l'analgesia da placebo sarebbe modulata dall'attività dopaminergica nella PFC (Spiegel, 1992), causa ed effetto di cambiamenti nell'aspettativa dell'esperienza dolorifica (Kirsch & Weixel, 1988; Price et al., 2008). Infatti, evidenze scientifiche dimostrano che l'analgesia da placebo produce cambiamenti funzionali in diverse parti del sistema limbico, quali, amigdala, ippocampo, sostanza grigia periacquedottale, e nucleo accumbens (Legrain, et al., 2011).

In riferimento alle variabili che sono associate alla riuscita dell'analgesia da placebo, come già riportato, l'aspettativa risulta essere una componente molto importante e di difficile definizione che è associata al processo di anticipazione del dolore, e che sarebbe mediata dall'interazione di meccanismi prefrontali (dlPFC, OFC), e mesencefalici che attivano il rilascio di oppioidi endogeni nel mesencefalo (Rütgen, et al., 2015, b). Tuttavia, considerando che le regioni OFC e del mesencefalo non sono tipicamente associate all'attenuazione diretta del dolore, l'attivazione di queste regioni sembra più coerente con la visione secondo cui l'anticipazione del dolore durante l'effetto placebo coinvolga un processo specifico di aspettativa correlato all'attivazione del sistema oppioide (Tracey & Mantyh, 2007; Lamm, Decety & Singer, 2011; Rütgen, et al., 2015, a; Rütgen, et al., 2015, a).

Diversi studi fMRI hanno confermato che l'analgesia da placebo riduce l'attivazione delle aree correlate al dolore, come, il talamo, le corteccie somatosensoriali (S1, S2), la ACC, l'insula anteriore (AI) (Peyron et al., 2000; Price & Barrell, 2000; Apkarian et al., 2005), l'amigdala e i gangli della base (Price, et al., 2007). Ad esempio, durante una tecnica di suggestione verbale, uno studio fMRI riporta che è stata osservata una maggiore attivazione dell'ippocampo durante l'ascolto di un verbo negativo, suggerito per modulare la percezione del dolore (Bingel, et al., 2011). A questo riguardo, è noto che l'ippocampo è la sede del

consolidamento delle memorie a lungo termine oltre ad essere l'area cerebrale maggiormente coinvolta durante la valutazione di uno stimolo avverso che potrebbe rappresentare una minaccia (Gray, 1967). Inoltre, è stato evidenziato che la modulazione del dolore indotta da placebo risulta essere associata all'attività modulatoria dei gangli del corno dorsale del midollo spinale ipsilateralmente alla stimolazione ricevuta (Eippert, et al., 2009).

Altre ricerche fMRI forniscono ulteriori informazioni in relazione a quali aspetti della valutazione sensoriale del dolore, affettiva o cognitiva siano influenzati dal placebo. Secondo Benedetti e colleghi (1999), l'inversione degli effetti placebo da parte degli antagonisti oppioidi, accoppiata all'inibizione dei fasci spinali dolorifici afferenti, suggerisce che il placebo influenzi anche la trasmissione del dolore sensoriale durante le prime fasi di elaborazione. Inoltre, l'effetto placebo indotto dall'aspettativa sarebbe modulato dall'attivazione di regioni mesencefaliche durante l'anticipazione del dolore. In questo caso, l'attivazione della ACC sarebbe deputata a una diminuzione della risposta dolorifica all'inizio della percezione di dolore, mentre dopo la somministrazione di una stimolazione dolorifica prolungata seguirebbe l'inattivazione del talamo e dell'insula controlaterali (Wager, 2006).

Le modulazioni da analgesia da placebo coinvolgerebbero prevalentemente le aree associate alla valutazione di stime site nell'emisfero sinistro indicando come la corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC), la corteccia prefrontale dorsolaterale dlPFC) e l'area motoria supplementare (SMA) siano dinamicamente coinvolte nella modulazione e nella moderazione del dolore conseguente l'esperienza analgesica (Büchel, et al., 2014; Petrovic & Ingvar, 2002). Inoltre, è stato dimostrato che, durante la fase di anticipazione del dolore le donne mostrerebbero una maggiore attivazione dell'insula anteriore (AI) e della corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC) rispetto agli uomini (Theysohn, et al., 2014). Nello specifico, Craggs e colleghi (2007), propongono un modello neuro-psico-fisiologico in funzione della risposta emodinamica (HRF) dei network cerebrali che si attiverebbero durante l'analgesia da farmaco e l'analgesia indotta da placebo. Questo modello assume che, durante la valutazione 'stimolo dopo stimolo' relata al sollievo dal dolore, i processi

cognitivi e affettivi riflettono un'interazione interemisferica dinamica e complementare (Price, et al., 2007; Craggs, et al., 2007), in cui, l'attivazione dell'emisfero sinistro e in particolare delle strutture, dACC, dlPFC, e SMA sarebbero dinamicamente coinvolte nella modulazione dell'esperienza dolorifica e analgesica (Büchel, et al., 2002; Kong, et al., 2006; Petrovic & Ingvar, 2002). In particolare, l'attività dell'insula anteriore sarebbe inversamente correlata all'attivazione dell'ACC dorsale, che potrebbe ridurre l'aspettativa di dolore, e di conseguenza portare a una minore attivazione della corteccia cingolata dorsale anteriore (dACC) nell'emisfero destro, e a una corrispondente minore attività di pianificazione della SMA. Inoltre, il coinvolgimento della dlPFC sulla dACC potrebbe essere correlato al mantenimento della funzione di modulazione, previsione, comparazione e valutazione della suggestione precedentemente ricevuta dal partecipante in risposta alla stimolazione dolorifica in ingresso. Infatti, secondo questo modello, se il confronto continua a essere alimentato dall'aspettativa di un effetto analgesico, questa funzione potrebbe fungere da feedback auto-rinforzante alla base dell'effetto placebo (Craggs, et al., 2007). Quindi, questo meccanismo potrebbe spiegare il mantenimento o l'aumento dell'effetto di analgesia da placebo nonostante il passare del tempo che intercorre durante la sperimentazione.

In riferimento ai processi legati alla grandezza dell'effetto placebo indotto dalla suggestione, uno studio ha evidenziato che la suggestione verbale può aumentare l'efficacia dell'effetto di analgesia indotta da placebo costituendo un meccanismo a feedback innescato dallo stimolo doloroso, ma elaborato da aree coinvolte nella memoria e nell'elaborazione della memoria semantica (Craggs, et al., 2014). Infine, è noto come la manipolazione del placebo è associata non solo a una significativa riduzione delle valutazioni del dolore percepito, ma anche a una corrispondente diminuzione dell'attività neurale nelle aree cerebrali correlate all'elaborazione dolorifica durante la presentazione dello stimolo (Craggs, et al., 2007).

2.2. Cenni Teorici sull'Analgesia da Placebo

Il dolore umano è un potente fattore di stress e vulnerabilità con un'importanza immediata per la sopravvivenza (Armony & Vuilleumier, 2013; Denton, et al., 2009; Rainville, 2004) e si crede che sia un'esperienza protettiva che coinvolge, l'attività sensoriale e discriminativa, i sistemi di apprendimento e la sfera comportamentale e sociale (Price, et al., 1987) dell'individuo. La nostra sopravvivenza non è garantita solo dalla capacità di rilevare minacce immediate, ma anche dalla possibilità di predire quelle future. In tal senso, apprendere consciamente o inconsciamente dall'esperienza è fondamentale, e il dolore rappresenta un segnale d'allarme e un sintomo, in grado di determinare solidi apprendimenti a lungo termine.

In termini evuzionistici, Evans (2003), considera l'effetto placebo come un caso speciale del vasto fenomeno del condizionamento immunitario. Infatti, se si pensa che l'effetto placebo risulta essere modulato da una sostanza inerte, quest'ultima può essere vista come uno stimolo in grado di produrre reazioni immunitarie a catena al fine di consentire il sollievo dal dolore. Quindi, le reazioni immunitarie sono regolate verso l'alto o verso il basso, e possono essere innescate a seconda degli stimoli provenienti dall'ambiente o dell'esperienza pregressa (Steinkopf, 2015). In questo caso, il condizionamento immunitario potrebbe essersi evoluto come un meccanismo protettivo e rapido di auto-conservazione, e non come un meccanismo di apprendimento generico utile a consentire al sistema immunitario di rispondere casualmente a qualsiasi tipo di input psicologico (Evans, 2003). Secondo questa concettualizzazione, la funzione di segnalazione è soddisfatta nel momento in cui vengono concessi l'aiuto e il trattamento, e di conseguenza i sintomi diminuiscono (Miller et al., 2009; Spiro, 1997). Infatti, è proprio il supporto sociale al trattamento (Benedetti, 2013) mista all'aspettativa sull'efficacia di quest'ultimo (Stewart-Williams & Podd, 2004), ad essere strettamente associati all'effetto di ipoalgesia da placebo.

2.2.1. Teorie Comportamentali sull'Apprendimento e Analgesia da Placebo

Evidenze scientifiche hanno dimostrato che i fattori cognitivo-motivazionali come l'aspettativa possono produrre la risposta di analgesia da placebo. Come discusso in precedenza, questo processo è modulato dall'attivazione del sistema oppioide che produce oppioidi endogeni (Hughes, 1975) i quali modulano il dolore con un'azione dall'alto verso il basso (Hoffman, Harrington & Fields, 2005; Fields, 2004). Levine e colleghi (1978) hanno confermato questo dato, mostrando come antagonisti degli oppioidi, quale, il naloxone, siano in grado di inibire la risposta di analgesia da placebo (Levine, Gordon & Fields, 1978). Inoltre, è stato dimostrato come individui che rispondono all'analgesia da placebo presentino alti livelli di endorfine nel liquido cerebrospinale rispetto a individui non rispondenti (Lipman et al., 1990).

Nel corso del tempo, molti studiosi hanno provato a dare un'interpretazione dei meccanismi associati all'analgesia indotta da placebo. Tra questi, alcuni autori hanno cercato di spiegare l'effetto placebo in relazione ai processi di apprendimento condizionato, mentre altri hanno considerato il ruolo dell'aspettativa nella conformazione di un apprendimento associativo.

2.2.1.1. La teoria del Condizionamento

La teoria del condizionamento postula che il condizionamento umano non coinvolge la sfera della cognizione e dell'autoconsapevolezza (Benedetti et al., 2003; Benedetti & Amanzio, 1997; Wall, 1993). Secondo Stewart-Williams e Podd (2004) infatti, nel contesto del condizionamento classico, un placebo è uno stimolo condizionato e l'effetto placebo che ne deriva è una risposta condizionata che può essere influenzata dallo stato soggettivo, simile all'assunzione ripetuta di un farmaco; cioè il solo fatto di assumerlo crea un'associazione tra gli effetti del principio attivo e le caratteristiche fisiche del preparato (forma, colore), che crea un apprendimento implicito o condizionato. Di conseguenza, quando l'apprendimento è consolidato, l'assunzione di una capsula inerte (placebo) con le stesse caratteristiche fisiche del farmaco attivo assunto in precedenza, può avere lo stesso

effetto anche se il principio attivo è assente. In questo quadro teorico, la modulazione condizionata del dolore (CPM) è un paradigma utilizzato in laboratorio in cui uno stimolo condizionante viene utilizzato per influenzare uno stimolo neutro (Nir & Yarnitsky, 2015). Secondo Yarnitsky, Granot and Granovsky (2014), p. 611), la modulazione del dolore condizionato si esprime nel contesto sperimentale del “dolore che inibisce il dolore”. Quindi la CPM può essere vista come un modo utile per studiare l’abilità endogena soggettiva di sopprimere il dolore, in cui l’obiettivo è misurare la capacità inibitoria dell’individuo di sopprimere il dolore percepito o per meglio dire, la capacità dell’individuo di indursi un’auto-analgesia.

In questo caso è la risposta a uno stimolo incondizionato a provocare una risposta incondizionata, definita come risposta al placebo, la quale può dipendere dall’apprendimento pregresso dell’individuo che viene generalizzato al fenomeno (Benedetti, 2013; Stewart-Williams & Podd, 2004; Montgomery & Kirsch, 1997). Inoltre, bisogna considerare come altri fattori legati all’apprendimento potrebbero essere alla base del meccanismo di modulazione del dolore indotta da placebo. A questo proposito, nel 1993, Wall, propone la teoria della risposta appropriata alla sensazione, suggerendo che il condizionamento delle aspettative potrebbe determinare la modalità di comportamento associata alla sensazione. L’autore spiega che lo stimolo nocicettivo può essere associato alla priorità del sistema oppure può fungere da guida del comportamento motorio da emettere in conseguenza alla somministrazione del placebo. In questo caso, prima di assumere il placebo la priorità è assegnata alla sensazione dolorifica, mentre dopo che lo stimolo (placebo) viene associato al sollievo dal dolore, la priorità viene data allo stato del sistema definito come non più doloroso (Wall, 1993). Secondo questo modello, la variabilità non spiegata in relazione alla risposta individuale al placebo, sarebbe dovuta alla memoria implicita di un particolare trattamento e al particolare ambiente in cui è stato attuato (Wickramasekera, 1985).

2.2.1.2. La teoria dell'Aspettativa

Quasi contemporaneamente alla teoria del condizionamento venne sviluppata da Goldstein (1962) la teoria dell'aspettativa, che postula come la risposta al placebo sia relata all'aspettativa che il paziente nutre in relazione all'efficacia del trattamento stesso, che si autoalimenta prendendo atto dei cambiamenti che avvengono dopo la somministrazione del placebo stesso (Evans, 1985; Kirsch, 1978). Un elemento che ha rafforzato questa tesi è stato evidenziato da Kirsch nel 1997, che conducendo un esperimento tra due gruppi di partecipanti dimostrò come l'effetto di analgesia da placebo si manifesta quando l'aspettativa di riuscita del farmaco viene alimentata dall'azione di una sostanza inerte somministrata prima del trattamento dolorifico che funge da medicazione (Kirsch and Weixel, 1988; Montgomery and Kirsch, 1997; Kirsch, Montgomery and Sapirstein, 1995). Questo dimostra come l'aspettativa che una sostanza agisca in modo efficace, sia biologicamente in grado di influenzare la prestazione comportamentale. Pertanto, nei trattamenti sperimentali con placebo che hanno effetti analgesici, l'aspettativa di ridurre il dolore per mezzo di un ipotetico farmaco costituisce la cura (Benedetti, 2010; Price et al., 2008). Inoltre, lo stesso autore ha dimostrato che quando gli individui hanno aspettative contrarie all'effetto attivo di un farmaco, l'effetto dell'aspettativa è in grado di prevalere su quello del farmaco (Kirsch, 1997). A questo proposito, Amanzio and Benedetti (1999), hanno approfondito questa concettualizzazione, affermando che il condizionamento è associato ma non mediato dal sistema oppioide discendente che modula il dolore e che le aspettative sono probabilmente mediate da percorsi di modulazione del dolore sensibili agli oppioidi, poiché in seguito alla somministrazione di un antagonista oppioidergico (naloxone), l'effetto placebo indotto dall'aspettativa risulta completamente assente. Inoltre, a questo riguardo, sono degni di nota gli studi effettuati da Volkow e colleghi (2003), i quali, interessandosi a indagare il ruolo dell'aspettativa in relazione all'analgesia da placebo, hanno dimostrando che l'aspettativa di ricevere un trattamento è associata a cambiamenti più significativi nell'attività metabolica in

quei pazienti che si aspettavano di ricevere un placebo rispetto al gruppo a cui veniva somministrato un farmaco attivo.

Alla luce di queste argomentazioni bisogna ricordare quanto il confine tra condizionamento inconscio ed aspettativa cosciente sia labile. È vero che le aspettative possono essere prodotte senza un'esperienza personale diretta, come attraverso l'apprendimento osservativo, ma è anche vero che le aspettative si formano attraverso il condizionamento. Il contesto, per esempio, può condizionare lo stimolo e produrre una risposta condizionata ormonale e inconscia che facilita la concezione di un'aspettativa cosciente (Benedetti et al., 2003).

In conclusione, le teorie sullo studio dell'aspettativa e del condizionamento suggeriscono che il placebo è un fenomeno che può essere appreso sia consciamente che inconsciamente. Nel primo caso, dopo ripetute associazioni di stimoli contestuali con l'obiettivo, il risultato sarà un rispettivo incremento dell'aspettativa. Nel secondo caso, il condizionamento pavloviano si strutturerà nel momento in cui gli stimoli contestuali saranno associati inconsciamente all'obiettivo poiché contigui da un punto di vista temporale (Koshi & Short, 2007).

2.2.1.3. La Teoria del Framework Integrato

In generale si può affermare, come nel corso di qualsiasi evento, una singola esperienza d'intenso dolore può essere sufficiente per generare la paura persistente di quell'evento (Zaman, et al., 2015). Come noto in letteratura, l'associazione di questi eventi è modulata dall'amigdala, la quale riveste un ruolo di primaria importanza nelle emozioni e interagisce dinamicamente con le regioni prefrontali al fine di consolidare l'apprendimento associativo (Bishop, 2007) contribuendo a generare e immagazzinare i ricordi che andranno a influenzare le esperienze future. Inoltre, come evidenziato in precedenza, l'aspettativa ha un ruolo importante nella conformazione dei processi di apprendimento e potrebbe essere spiegata come un bias di elaborazione cognitiva guidato dalla percezione sensoriale (Price, et al., 2008). Infatti, aspettarsi di ricevere una stimolazione dolorifica molto intensa provoca un aumento di attivazione nelle regioni cerebrali correlate al dolore

durante l'attesa di ricevere lo stimolo, rispetto al ricevere una stimolazione che ci si aspetta sia molto meno intensa nonostante in realtà l'intensità della stimolazione ricevuta in entrambi i casi sia uguale (Wiech & Tracey, 2013). Inoltre, benchè l'apprendimento richieda una mediazione conscia dell'effetto di analgesia da placebo, il nostro organismo consente che esso sia modulato da dimensioni di aspettativa inconscie (Stewart-Williams & Podd, 2004). In linea con questa cornice teorica, si può affermare come la strategia più efficace per indurre l'effetto placebo rimane il condizionamento del partecipante senza fare particolari distinzioni tra suggestioni verbali o non verbali. In particolare, l'elemento più importante è la mancata consapevolezza della manipolazione sperimentale secondo cui il trattamento che la persona riceve in realtà è un placebo (Montgomery & Kirsch, 1997).

Al pari del condizionamento classico e dell'apprendimento associativo, mediato da suggestione verbale, l'apprendimento sociale è in grado di indurre analgesia da placebo, in particolare, l'entità degli effetti analgesici del placebo guidati socialmente possono superare la grandezza dell'effetto che si manifesta quando l'induzione dell'effetto viene somministrata a mezzo di una suggestione verbale (Colloca & Benedetti, 2009). Ad esempio, la visualizzazione in video di un confederato che riporta meno dolore o sollievo, a seguito di un trattamento doloroso, o semplicemente la visione di un confederato reale che riporta meno dolore quando viene applicato un placebo, sarebbe in grado di indurre l'effetto di analgesia da placebo nell'osservatore per mutuo apprendimento (Colloca & Benedetti, 2009).

In questo caso però bisogna considerare come l'apprendimento del trattamento potrebbe essere un'arma a doppio taglio poiché la durata della formazione, l'eventuale esperienza precedente relativa a un trattamento risultato inefficace, e, il programma di apprendimento (rinforzo continuo o parziale), influenzano la manifestazione dell'effetto. Una buona alternativa consisterebbe nell'utilizzo del rinforzo parziale che potrebbe essere adatto per prevenire l'estinzione dell'effetto (Colagiuri, et al., 2015) senza creare abitudine. Considerando questi assunti di

base, Colloca and Miller (2011) hanno proposto recentemente la 'Teoria del framework concettuale integrato'. Secondo questa teoria l'effetto placebo viene considerato come uno stato predittivo o anticipatorio che può essere o meno accessibile alla coscienza a seconda dello specifico processo coinvolto. In particolare, la differenziazione qualitativa dei percetti sensoriali costituenti gli stimoli, quali, suggestioni verbali, stimoli condizionati e stimoli sociali antecedenti l'apprendimento si annullerebbe a livello del SNC. A questo livello i segnali trasdotti sarebbero integrati a livello cerebrale in un unico framework concettuale in grado di generare aspettative sulla riuscita del trattamento che influenzerebbero e modulerebbero l'effetto placebo. Quindi, l'integrazione del risultato di efficacia del placebo, sarebbe rinforzato dalla rievocazione di memorie passate circa l'evento in grado di consentire la generalizzazione dell'apprendimento. In altre parole, al fine di rievocare le memorie e generalizzare le esperienze apprese in precedenza, occorre che l'effetto placebo sia guidato o attivato da stimoli simili. In relazione a questa teoria, è noto come la suggestione verbale sembra essere una tecnica abbastanza flessibile al fine di facilitare i processi di generalizzazione (Colloca & Miller 2011) poiché le aspettative che modulano l'effetto placebo per il dolore sono guidate dal dominio della consapevolezza e della conoscenza del fenomeno in atto. Tuttavia, da questo punto di vista basarsi sullo studio dei fenomeni legati all'aspettativa cosciente rappresenta un limite perché facilita gli individui poco suggestionabili a sviluppare un atteggiamento scettico in riferimento alla riuscita dell'effetto, infatti più alto è il livello filogenetico, più grande è il ruolo che la cognizione cosciente avrà nel formare delle aspettative (Colloca & Miller, 2011) il che non è un fattore sempre positivo o auspicabile.

Anche se la teoria del framework concettuale integrato è utile a spiegare i meccanismi che guidano la generalizzazione dell'apprendimento e la riuscita dell'effetto di analgesia da placebo, spesso in base alla predisposizione individuale sarebbe apprezzabile non incorrere alla rievocazione di memorie quando un trattamento precedente si è dimostrato fallimentare; se le memorie ci dicono cosa è andato bene in un trattamento esse ci dicono anche cosa ha infastidito il soggetto in

relazione a quel trattamento. Questo problema pone enfasi sull'importanza di considerare la progettazione del trattamento terapeutico in riferimento alla storia di vita di ogni individuo, al fine di strutturare manipolazioni terapeutiche in grado di massimizzare l'apprendimento e predire la riuscita dell'effetto. Inoltre, è importante considerare la complessità del fenomeno dell'analgia da placebo, in relazione ad altri livelli di comprensione, non secondo una logica riduzionista ma secondo una logica integrativa dove i livelli molecolari potrebbero costituire un'ancora di salvezza per la sperimentazione di nuovi tipi di terapie geniche, soprattutto nei casi di pazienti affetti da neuropatie che non rispondono alle terapie farmacologiche. Le modulazioni o le neuro-modulazioni ormonali che governano l'effetto placebo, infatti, non sono influenzate da processi coscienti (Benedetti, et al., 2003; Colloca & Miller 2011). In particolare, da un punto di vista biologico, l'influenza del patrimonio genetico e l'espressione di polimorfismi potrebbero rappresentare una base predittiva di studio sull'effetto placebo (Colagiuri, et al., 2015; Hall, et al., 2015) da tenere in considerazione, anche se sarebbe molto irrealistico ipotizzare che un solo polimorfismo sia in grado di spiegare unicamente una tale varianza di risposte comportamentali.

2.2.2. Teorie Motivazionali e Analgesia da Placebo: La Teoria del Rinforzo

La teoria del Rinforzo postula che l'aspettativa generata dal raggiungimento di una ricompensa che aziona la risposta di analgesia da placebo è almeno in parte mediata dalla dopamina (Franklin, 1989). Dalla prospettiva dell'individuo che esperisce dolore, il sollievo dal dolore associato alla possibilità di riprendere in mano la propria vita viene infatti vista come una grande ricompensa.

Come ampiamente noto, l'aspettativa di ricompensa è attivata dai neuroni dopaminergici nel sistema limbico (Schultz, 1998) e questo rende plausibile pensare che la dopamina medi almeno in parte l'aspettativa del raggiungimento di un obiettivo. Tuttavia, uno studio riporta come il placebo sia in grado di indurre il rilascio di dopamina nello striato dorsale e ventrale in pazienti con morbo di Parkinson (de la Fuente-Fernandez et al., 2001). Questo fa capire come ci siano altre

reti che modulano il rilascio della dopamina secreta dai corpi cellulari dei neuroni dopaminergici, come il rilascio di oppioidi che è in grado di modulare a sua volta il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens (Spanagel, Herz & Shippenberg, 1990). A questo proposito, si parla di una connessione bidirezionale tra circuiti dopaminergici e oppioidi (De La Fuente-Fernandez & Stoessl, 2002).

Sommariamente, si potrebbe affermare che nonostante nella letteratura siano riportate molte teorie atte a spiegare i meccanismi di azione dell'effetto placebo, nessuna è sufficiente unicamente al fine di spiegare questo complesso effetto. La teoria che menziona il sistema oppioide come sistema mediatore dell'effetto, in realtà descrive un meccanismo a livello biologico che media l'aspettativa cosciente. Lo stesso punto di vista vale per la teoria del reward secondo cui l'aspettativa sarebbe azionata dal rilascio di dopamina nel sistema limbico e che può essere definita come uno specifico esempio di sensazione ricercata in relazione alla risposta emessa dall'organismo per raggiungere il sollievo dal dolore, teoria che a sua volta si basa sul condizionamento dell'aspettativa (Koshi & Short, 2007).

CAPITOLO 3

L'Empatia: un importante Motivatore del Comportamento Prosociale

3. Introduzione

Le teorie così come gli studi citati in precedenza si sono incentrati per lo più sulla modulazione del dolore di tipo acuto indotta dall'effetto di ipoalgesia da placebo, al fine di spiegare i meccanismi cerebrali associati alla percezione e alla modulazione di questo fenomeno. Tuttavia, considerando che il dolore fisico è legato a una dimensione cognitivo-valutativa dell'individuo che si riflette a un livello socioculturale, di conseguenza diventa necessario osservare il meccanismo di percezione e azione alla base del concetto di contagio emotivo, in quale, sembra essere alla base della nostra capacità di percepire e comprendere il dolore degli altri in funzione della nostra esperienza.

A livello neuro-fisiologico, è noto come una particolare popolazione di neuroni siti nelle aree motorie, premotorie e nella corteccia parietale inferiore, identificati come neuroni specchio, si attivino sia nel momento in cui l'individuo è orientato al raggiungimento di un obiettivo che nel momento in cui un'altra persona esegue un'azione a lui familiare (Rizzolatti, Fadiga, Gallese & Fogassi, 1996). L'esistenza dei neuroni specchio suggerisce che la percezione e l'azione condividono un substrato neurale comune e che questo network si sia evoluto per dotare di senso le emozioni e le azioni altrui (Gallese, 2001).

3.1. Definire l'Empatia

In condizioni normali non siamo alienati dal significato di azioni, emozioni, o sensazioni esperite dai nostri simili, in quanto godiamo di quella che viene definita "consonanza intenzionale" col mondo degli altri (Gallese 2007; 2006; 2003).

L'empatia gioca un ruolo chiave nelle interazioni sociali. La parola deriva dal greco "εμπαθεία" (empathía), a sua volta composta da en-, "dentro", e pathos, "sofferenza o sentimento". Benché l'empatia ci permetta di condividere e

comprendere spontaneamente le emozioni degli altri, bisogna riconoscere come da un punto di vista operativo sia un costrutto multidimensionale di difficile comprensione e definizione poiché prevede la possibilità di un decentramento personale al fine di sintonizzarsi sul prossimo per compiere delle inferenze sul “come sé”. Infatti, il problema della concettualizzazione dell’empatia si poneva già nei primi anni Novanta (Bennett, 1995) dove si dibatteva se l’empatia implicasse il riconoscimento dell’emozione altrui, dell’esperienza di essa, o di entrambi (Jolliffe & Farrington, 2004). A questo proposito, Davis (1980), Batchelder e colleghi (2017), Baron-Cohen and Wheelwright (2004) hanno definito l’empatia in termini di componenti cognitive e componenti affettive.

Recentemente, è stato suggerito che l’empatia è costituita da tre sistemi concettualizzati in, empatia cognitiva, empatia emotiva, ed empatia motoria. (Blair, 2005). In accordo con questa teorizzazione, anche secondo Blair (2005), l’empatia cognitiva è associata alla teoria della mente (ToM). Differentemente, l’empatia emotiva viene invece descritta come bipartita in altre due componenti, definite rispettivamente come una risposta alle caratteristiche fisico-emotive esibite dall’altro (espressioni facciali e vocali e movimenti del corpo), e una risposta ad altri stimoli emotivi. Infine, l’empatia motoria è descritta come l’azione di rispecchiare le risposte motorie della persona osservata.

In relazione a un punto di vista biologico, inoltre, è noto che vi siano differenze di genere nell’empatia. Evidenze scientifiche riportano come le partecipanti di genere femminile svolgono i compiti relativi al riconoscimento delle emozioni e alla sensibilità sociale meglio di quelli di genere maschile (Baron-Cohen, Knickmeyer & Belmonte, 2005). Più in dettaglio, Goubert e colleghi (2005), affermano che l’interfacciamento con l’altro che soffre dipende da una moltitudine di processi bottom-up e top-down in grado di influenzare la consapevolezza dell’esperienza di dolore altrui e le relative risposte affettivo-comportamentali che verranno emesse dall’individuo.

3.2. Cenni teorici

Con un buon grado di accordo, in relazione allo stato dell'arte presente sul panorama scientifico, si può affermare come l'empatia sia un costrutto di recente definizione che ha ricevuto molta attenzione da un punto di vista neurofisiologico. Gli studi neuroscientifici hanno dimostrato che il coinvolgimento di molte reti neurali suggerisce che vi siano due sotto-sistemi associati dell'empatia: i) una componente emotiva che è associata alle reti neurali sensoriali ed affettive come la corteccia sensorimotoria, l'insula anteriore, la corteccia cingolata mediale e anteriore; e ii) una componente cognitiva che riflette la comprensione vicaria legata alla capacità di attribuire credenze, intenzioni, desideri emozioni e conoscenze agli altri che vengono concepiti come differenti da sé (Premak & Woodruff, 1978; TOM), a sua volta associata a regioni cerebrali quali, precuneo, corteccia cingolata posteriore, giunzione temporo-parietale, e corteccia prefrontale (Zhou & Han, 2021; Bernhardt & Singer, 2012; Lamm, Decety & Singer, 2011; Cheng et al., 2008). In particolare, l'empatia cognitiva è definita come la capacità di comprendere la prospettiva di un'altra persona adottando il suo punto di vista (Shamay-Tsoory, 2011; Shamay-Tsoory et al., 2009; Frith & Singer, 2008). A questo proposito, bisogna specificare come la capacità di prendere la prospettiva di un altro è coerente con ciò che è stato tradizionalmente definito come teoria della mente (Premark & Woodruff, 1978; ToM).

Secondo teorizzazioni recenti la componente affettiva dell'empatia includerebbe risposte parallele, in cui l'osservatore condivide emozioni e sentimenti, e risposte reattive, in cui l'osservatore suscita una reazione affettiva appropriata (Shamay-Tsoory, 2011; Shamay-Tsoory et al., 2009; Davis et al., 1994). Quindi, il riconoscimento dei sentimenti e delle emozioni dell'altro e una sensibilità verso questi, sono condizioni relate all'empatia affettiva. In particolare, elementi quali, identificazione e corrispondenza delle espressioni facciali, movimenti, posture e vocalizzazioni di altri permettono agli osservatori di entrare in risonanza con l'altro, ma non sono fattori necessari al fine di compiere un'inferenza empatica (Lawrence et al., 2004).

Secondo la teoria della simulazione e dell'azione percepita (Preston & de Waal, 2002) la risonanza emotiva basata sull'azione è un importante meccanismo soggiacente all'esperienza di condivisione empatica, dove l'attivazione automatica delle rappresentazioni neurali in seguito alla visione di azioni ed emozioni altrui, sfocia in una risposta autonoma e somatica individuale che corrisponde allo stato di immedesimazione rispetto a ciò che si sta osservando (Decety & Jackson, 2004; Gallese, 2003; Preston & de Waal, 2002). Quindi, ne risulta che le reti neurali associate ai processi di mentalizzazione costituite da, la giunzione temporo-parietale, i poli temporali, la corteccia prefrontale mediale e il precuneo (Bzdok et al., 2012), sono primariamente relate all'empatia cognitiva o a ciò che viene definito come presa di prospettiva (perspective taking), ossia l'abilità di concepire inferenze esplicite in relazione allo stato mentale ed emotivo altrui (Baker & Yacef, 2009; Frith & Frith, 2012). Entrambi i processi di simulazione e mentalizzazione, benché scindibili da un punto di vista neurologico e comportamentale, sono in grado di predire l'emissione della risposta empatica (Zaki et al., 2009) e del comportamento motivato all'aiuto (Can et al., 2013). Tuttavia, nonostante siano state citate le teorie principali che hanno avuto come oggetto lo studio dell'empatia, che in primo momento potrebbero sembrare esaustive è noto come vi sia discordanza tra queste e la misurazione operativa dell'empatia. Per questa ragione, in seguito, sarà posta enfasi sulla definizione di empatia in termini di predisposizione stabile del comportamento.

3.3. L'Empatia come Tratto di Personalità

I questionari self-report sono strumenti veloci e facili da somministrare per valutare l'empatia. A questo proposito, molti autori, quali Davis (1980), Batchelder et al., (2017), Baron-Cohen and Wheelwright (2004) hanno definito l'empatia come un tratto stabile di personalità costituito da diversi sottocomponenti.

Tra i questionari sull'empatia, l'Interpersonal Reactivity Index (IRI; Davis, 1983), e l'Empathy Quotient (EQ; Baron-Cohen et al., 2003) sono i più utilizzati. Tuttavia, essi si basano su diverse definizioni di empatia non sempre congruenti con le

definizioni di empatia cognitiva e affettiva tipicamente concettualizzate dalle teorie discusse in precedenza. In particolare, solo l'IRI, sembrerebbe considerare l'empatia come un concetto multidimensionale, mentre Baron-Cohen e colleghi (2003), con l'EQ per esempio, si sono focalizzati solo sulla valutazione del processo empatico definendo l'empatia come "la spinta a identificare emozioni e pensieri altrui rispondendo a questi con un'emozione appropriata" (Baron-Cohen et al., 2003; p. 361). Di conseguenza, il problema principale diviene la mancanza di precisione dello strumento. A questo proposito, Davis (1980, 1983) progettò l'IRI, con l'ambizione di creare un modello multidimensionale utile a misurare le differenze individuali nel tratto empatia.

Il questionario è costituito dalle seguenti sottoscale: Perspective Taking, Fantasy, Empathic Concern, e Personal Distress. Le prime due sottoscale sono volte alla misurazione dell'empatia cognitiva, mentre le ultime due sottoscale sono volte alla valutazione dell'empatia affettiva. Lo strumento mira a catturare separatamente le variazioni individuali nelle tendenze cognitive ad assumere prospettive, nonché le differenze nei tipi di reazioni emotive tipicamente sperimentate in seguito al contagio emotivo (Davis, 1980). In particolare, la capacità di immedesimarsi o 'perspective taking' riferita all'osservazione delle esperienze psicologiche degli altri è stato a lungo considerato come predittore delle abilità sociali, del comportamento altruistico (Batson et al., 1997), dell'empatia (Cooke, Bazzini, Curtin, & Emery, 2018; Galinsky, Maddux, Gilin, & White, 2008), e della cooperazione (Batson & Moran, 1999). Tuttavia, nonostante l'ambizione dell'autore e il consenso riscontrato in un primo momento dalla comunità scientifica, anche questo reattivo si basa su una definizione troppo ampia di empatia spiegata come "le reazioni di un individuo alle esperienze altrui che vengono osservate" (Davis, 1980, p. 113). Inoltre, sono state riscontrate difficoltà nel comprendere le relazioni tra le scale. La scala Fantasy, per esempio, viene spesso omessa nelle valutazioni interpersonali sperimentali, mentre le sottoscale Personal Distress e Perspective Taking sembrano quelle più utilizzate per cui si trovano maggiori relazioni benché

la sottoscala Personal Distress valuta le risposte personali alle situazioni di emergenza, piuttosto che l'empatia (Jolliffe & Farrington, 2004).

Recentemente è stato proposto un altro questionario da Batchelder e colleghi (2017), in cui obiettivo principale è stato quello di sviluppare e convalidare l'Empathy Components Questionnaire (ECQ), e con esso una nuova misura self-report di empatia in grado di includere un numero maggiore di componenti che fossero in linea con le teorie sull'empatia. Il questionario si compone di cinque sottoscale, Cognitive Ability, Cognitive Drive, Affective Ability, Affective Drive, e cinque fattori atti alla valutazione della reattività affettiva. In particolare, il sotto-tratto Cognitive Ability, è definito come l'abilità, la capacità o il potenziale nel prendere la prospettiva e nell'adottare il punto di vista altrui, il sotto-tratto Cognitive Drive è definito come la spinta o la tendenza motivazionale a prendere una prospettiva e ad adottare il punto di vista altrui; Affective Ability è definita come l'abilità, la capacità o il potenziale nel riconoscere, essere sensibili e condividere le esperienze emotive altrui; e infine, il sotto-tratto Cognitive Drive è definito come la spinta motivazionale o la tendenza a riconoscere, essere sensibili e condividere le esperienze emotive degli altri. Queste definizioni sono state sviluppate sulla base della letteratura precedente che suggerisce che gli individui possono variare nelle loro capacità di entrare in empatia rispetto alla motivazione e alla volontà di entrare in empatia (Keysers & Gazzola, 2014; Zaki 2014) al fine di essere socialmente riconosciuti dal contesto di appartenenza (Baumeister & Leary, 1995; Brehm & Self, 1989).

3.4. Una nuova concettualizzazione per la misurazione dell'Empatia

Alla luce di questa breve disamina, si potrebbe affermare che due su tre questionari più comunemente utilizzati (IRI, EQ), non presentino una validità di costrutto, poiché deviano totalmente, o parzialmente dal misurare il tratto sulla base delle teorie che vengono riportate in letteratura e su cui è stato definito. Inoltre, bisogna considerare ulteriori difficoltà associate alla misurazione dell'empatia.

Secondo Bird and Viding (2014) empatizzare con una persona significa inferire uno stato mentale di cui si ha completa conoscenza in prima persona, quindi ciò presuppone che colui che empatizza dovrebbe trovarsi in uno stato affettivo simile rispetto a quello provato dalla persona che viene osservata (Bird & Viding, 2014). Inoltre, secondo le teorie descritte in precedenza, l'empatia è definita come lo stato emergente da almeno due tipi di processi cognitivo-valutativi. Da questo punto di vista e in accordo con Coll e colleghi (2017), l'empatia potrebbe essere solo una delle possibili interpretazioni di questi due processi. In relazione a questa argomentazione bisogna quindi considerare almeno tre aspetti: 1) Nella maggior parte degli studi condotti sull'empatia viene misurato il tratto di interesse a mezzo dei questionari menzionati in precedenza che potrebbero non essere validi né precisi; 2) Anche quando in un esperimento di laboratorio viene richiesto al partecipante di inferire le emozioni provate da un confederato rispetto una prova che sta svolgendo, questa non è condizione necessaria e sufficiente per cui il partecipante abbia una conoscenza pregressa dello stato mentale dell'individuo osservato direttamente, tale da consentirgli di entrare in empatia; 3) La condivisione degli affetti che comunemente chiamiamo empatia potrebbe essere solo una parte di ciò che costituisce il tratto, perché se non c'è un processo di identificazione con l'altro può essere difficile stabilire da un punto di vista operativo se si sta studiando l'empatia o semplicemente il contagio emotivo (Coll et al., 2017).

In linea con questa cornice teorica e data la complessità del fenomeno in oggetto di studio, sarebbe più appropriato parlare di risposta empatica anziché di empatia. Per questo motivo, Coll e colleghi (2017), definiscono la risposta empatica in termini di differenze individuali in due processi cognitivo-valutativi specifici: l'identificazione delle emozioni e la condivisione degli affetti, supponendo che vi sia un nesso causale tra il primo processo e il secondo. Quindi, in riferimento a questo nuovo modello, sarebbe opportuno approfondire quale tipo di relazione vi sia tra i due processi per capire se e come il processo di condivisione degli affetti sia associato al processo di identificazione delle emozioni e/o viceversa.

3.4.1. Correlati Neurali dell'Empatia

Dallo stato dell'arte della ricerca si può evincere che i primi esperimenti di registrazioni elettrofisiologiche effettuati sulle scimmie per cercare di isolare i correlati neurali dell'empatia, nonché gli esperimenti di neuroimaging effettuati sugli umani, hanno dimostrato che la semplice osservazione di azioni eseguite da altri attiva nell'osservatore aree corticali motorie deputate alla programmazione e all'inizializzazione della medesima azione (Avenanti et al., 2013; Rizzolatti & Craighero, 2004). In particolare, i neuroni della parte rostrale della corteccia premotoria inferiore della scimmia scaricano durante i comportamenti diretti al raggiungimento di un obiettivo (movimenti della mano come afferrare, trattenere e strappare) e si attivano anche quando la scimmia osserva movimenti delle mani eseguiti dagli sperimentatori. Quindi, da questi risultati si può evincere che i neuroni premotori possono recuperare i movimenti non solo sulla base delle caratteristiche dello stimolo, come in precedenza descritto, ma anche sulla base del significato delle azioni osservate (Umiltà et al., 2001; Di Pellegrino et al., 1992). Inoltre, sono state effettuate delle ricerche in relazione alla possibile omologia tra le reti di osservazione e di imitazione in umani e primati. A questo proposito, uno studio riporta come negli umani le differenze risiedono, in particolare, nel coinvolgimento dell'area di Broca (Schulte-Ruther et al., 2007), dove, l'attivazione di quest'area durante l'osservazione è maggiormente associata all'attivazione della porzione rostro-dorsale (BA45), mentre l'attivazione durante l'imitazione è maggiormente associata all'attivazione della porzione ventro-caudale (BA44; Caspers et al., 2010). Inoltre, è noto come i meccanismi di percezione e di immaginazione dell'azione stessa condividono reti neurali comuni (Preston & de Waal, 2002).

Sommariamente, si può affermare che il legame tra azione e percezione dipenda dall'associazione tra la risonanza sensorimotoria e l'attività nelle aree sensorimotorie in risposta alla percezione dell'azione svolta dall'osservatore. Questo, come noto, contribuisce alla comprensione intuitiva delle intenzioni e ai processi di embodied cognition. Quindi, i processi di risonanza sensorimotoria

sembrano essere associati al raggiungimento dell'azione intesa come obiettivo (Cattaneo, Caruana, Jezzini, & Rizzolatti, 2009). In altre parole, le persone attivano i meccanismi di risonanza emotiva solo quando possono vedere parzialmente l'azione (Umiltà et al., 2001). Poiché la risonanza sensorimotoria è un fattore alla base del processo dell'empatia (de Waal & Preston, 2017; Jacoboni, 2009), si può affermare che essa sia un facilitatore del comportamento prosociale (Endedijk et al., 2017). In riferimento alle azioni invece, evidenze scientifiche, affermano che anche la visione di un movimento implicito è in grado di attivare aree visive di ordine superiore coinvolte nell'elaborazione del movimento. Questo effetto facilitatore risulta specifico per il muscolo che sarebbe stato attivato durante l'esecuzione effettiva dell'azione osservata (Urgesi et al., 2006; Avenanti et al., 2013). Inoltre, i risultati comportamentali hanno mostrato che l'inibizione del solco intra-parietale (IPS) di sinistra altera selettivamente le prestazioni complementari rispetto alle interazioni imitative (Era et al., 2018).

Dai risultati derivati da numerosi studi di neuroimaging e da studi effettuati su pazienti neurologici, è stato indicato che la corteccia parietale inferiore destra, al confine con la parte posteriore della corteccia temporale (TPJ), svolge un ruolo cruciale nell'interocezione tra segnali interni e segnali generati dall'ambiente (Blakemore & Frith, 2003). La TPJ è una corteccia associativa etero modale, una sorta di hub, che integra le informazioni sensoriali derivanti da PFC e dai lobi temporali, dalla porzione laterale e posteriore del talamo, e dalle aree visive, uditive, somato-sensoriali provenienti dal diencefalo, deputate alla prima elaborazione dello stimolo (Singer et al., 2004; Lamm et al., 2011). In uno studio, un'attivazione specifica nella corteccia parietale inferiore destra (TPJ) è stata rilevata quando i partecipanti simulavano mentalmente prendendo la prospettiva dell'altro (Ruby & Decety, 2001). Altri contributi, suggeriscono che questa regione sia coinvolta nei processi empatici, nell'elaborazione cognitiva relativa alla teoria della mente e alla consapevolezza che gli altri sono in possesso di stati mentali che possono essere simili o diversi dai propri (Apperly et al., 2004). Ad esempio, la TPJ destra è specificamente coinvolta quando i partecipanti immaginano come un'altra persona

si sentirebbe in situazioni di vita quotidiana che suscitano contagio emotivo o in esperienze dolorose, ma non quando immaginano queste situazioni in relazione a sé stessi (Lamm et al., 2007).

Un'interessante chiave di lettura proviene invece dalle neuroscienze sociali, dove in una gran parte degli studi sull'empatia è stata utilizzata l'osservazione del dolore altrui come paradigma per evocare risposte empatiche (v. ad es., Lamm et al., 2011) affermando che il soggetto quando vede un'altra persona soffrire proietta su di sé la sofferenza altrui inferendo il grado di dolore esperito dall'altro. A questo proposito, i modelli della cognizione sociale sostengono che la percezione sociale è direttamente fondata sulla rappresentazione dell'esperienza soggettiva, e che faccia affidamento alla simulazione di esse in relazione alle emozioni degli altri (Goldman, 2006; Gallese & Sinigaglia, 2011).

3.5. Empatia, Dolore, ed Empatia per il Dolore

Come riportato in precedenza, è noto che l'empatia sia caratterizzata da almeno due sottocomponenti, una relata alla comprensione degli stati mentali altrui, e, l'altra relata al processo di condivisione degli affetti. Nelle neuroscienze cognitive, la componente affettiva dell'empatia è stata studiata considerando l'empatia e il dolore (Cheng et al., 2008; Jackson et al., 2006; Lamm et al., 2011). A questo proposito, si potrebbe affermare come le differenze individuali nell'empatia modulino questa attivazione, inferendo che individui caratterizzati da alti livelli di empatia di tratto esibiscano una maggiore attivazione durante l'esperienza di dolore vicario o in risposta al dolore altrui (Singer et al., 2004). In particolare, lo studio di Yang e colleghi (2008), ha evidenziato i meccanismi neuropsicologici soggiacenti l'empatia per il dolore considerando il genere di partecipanti sani e, utilizzando come indice di attivazione neurofisiologica la soppressione dei ritmi mu durante l'osservazione di parti del corpo in situazioni di dolore o neutre. I risultati di questo studio hanno dimostrato che sia partecipanti di genere maschile che femminile esibiscono un'attivazione sensorimotoria relata all'empatia per il dolore. Nello specifico, le donne hanno esibito una maggiore soppressione dei ritmi mu

rispetto agli uomini in seguito alla visione delle situazioni raffiguranti dolore vs. quelle a valenza emotiva neutra. Ciò suggerisce come noto per l'empatia, una differenza di genere anche nell'empatia per il dolore altrui in relazione ai processi di risonanza emotiva associata all'attivazione della corteccia somatosensoriale (Yang et al., 2008).

3.5.1. Correlati neurali dell'Empatia per il Dolore altrui

In uno studio pionieristico, Singer e colleghi (2004), hanno sottoposto i partecipanti a una risonanza magnetica funzionale mentre ricevevano una stimolazione cutanea dolorosa alternata a prove in cui invece osservavano un segnale che indicava che il loro partner, presente nella stessa camera, avrebbe ricevuto lo stesso tipo di stimolazione (Singer, et al., 2004). Gli autori hanno osservato come l'esperienza primaria del dolore sia prevalentemente associata all'attivazione della corteccia somato-sensoriale primaria (S1) che codifica le componenti sensoriali di uno stimolo nocivo, come la sua posizione sul corpo e l'intensità. Inoltre, è stato visto come, sia durante l'esperienza dolorifica vissuta in prima persona che durante l'osservazione del partner mentre esperiva dolore, vi era l'attivazione di un network comune costituito da corteccia cingolata mediale anteriore (amCC), insula anteriore (AI) e dal cervelletto. Sulla base di questi risultati, gli autori hanno evidenziato che solo una parte della matrice del dolore, associata all'elaborazione delle componenti affettive, ma non alle componenti sensoriali, media l'empatia per il dolore (Singer, et al., 2004). Inoltre, è stato dimostrato che queste regioni rappresentano il substrato neurofisiologico alla base della componente affettiva e motivazionale degli stimoli nocivi (Craig, 2003; 2002) indicando che la reazione alle sofferenze altrui coinvolge le aree che mappano le componenti affettive del dolore. Tuttavia, la dimensione affettiva non rappresenta l'unica mediazione tra il proprio corpo e quello degli altri. Studi tra loro convergenti evidenziano l'attivazione di aree somatosensoriali (S1, S2) e di regioni motorie durante l'osservazione del dolore altrui (Rieckensky et al., 2015; Hoenen et al., 2015; Valentini & Koch, 2012; Aziz-Zadeh et al., 2012; Perry et al., 2010; Avenanti et al.,

2009; Betti et al., 2009; Benuzzi et al., 2008; Cheng et al., 2008; Valeriani et al., 2008; Bufalari et al., 2007; Jackson et al., 2006; Avenanti et al., 2006; Avenanti et al., 2005). In particolare, empatizzare con il dolore altrui sembrerebbe coinvolgere la matrice del dolore propria includendo le regioni frontali, quali, area motoria supplementare (SMA), corteccia prefrontale (PFC) e corteccia premotoria (PMC) (Tracey & Mantyh, 2007; Apkarian et al., 2005). Quindi, il circuito che ci permette di riconoscere gli stati affettivi altrui sarebbe costituito da insula anteriore (AI), giro frontale inferiore (IGF), corteccia cingolata (CC), corteccia cingolata mediale (MCC), corrispondenti alle aree di Broadmann 24 e 32 (Betti & Aglioti, 2016; Fan et al., 2011; Morrison et al., 2007; Singer et al., 2004).

Evidenze scientifiche in descrivono l'esperienza dolorifica non solo in relazione agli altri ma anche in relazione al dolore sociale immaginario. A questo proposito, studi di imaging hanno suggerito l'esistenza di un network condiviso per l'esperienza di dolore sociale e del dolore fisico (Meyer et al., 2015 Eisenberger et al., 2012; Kross et al., 2011; Eisenberger, 2003). In particolare, è stato trovato come l'esperienza di esclusione da altri giocatori in un paradigma virtuale di Cyberball inducesse a una maggiore attivazione della dACC e dell'IA rispetto all'esperienza di inclusione nel gioco, dove l'attività della dACC era correlata positivamente con il disagio auto-percepito in quei partecipanti che credevano che gli altri giocatori fossero reali (Eisenberger, et al., 2012; Eisenberger, 2003). Si fa quindi riferimento a una dimensione astratta in cui il rifiuto sociale attiverrebbe le aree deputate all'elaborazione affettiva del dolore fisico così come le aree associate alla componente sensoriale (Iannetti et al., 2013; Kross et al., 2011; Macdonald & Leary, 2005) dove gli eventi nocivi riflettono un sistema coinvolto nella rilevazione, nell'orientamento e nella reazione a eventi salienti (Iannetti et al., 2013; Legrain et al., 2011; Iannetti & Mouraux, 2010). Inoltre, fMRI uno studio recente afferma che la disposizione interindividuale a condividere l'intensità di dolore attribuito al dolore osservato è correlato alla connettività funzionale della corteccia prefrontale ventromediale (vMPFC) e della ACC subgenuale (Otti et al., 2010). In dettaglio, è noto che la mPFC rappresenta una regione del default mode network (DMN) che

include la corteccia cingolata, il precuneo, il giro angolare, il lobulo parietale inferiore e la corteccia temporale mediale (Buckner et al., 2008; Raichle et al., 2001). È molto probabile che la natura autoreferenziale della DMN possa spiegare la sovrapposizione esistente tra le aree coinvolte nella cognizione sociale (Corbetta et al., 2008; Schilbach et al., 2008), nell'attribuzione di emozioni altrui (Vemuri & Surampudi, 2015; Xin & Lei, 2015; Mars et al., 2012; Schilbach et al., 2008) e nel nostro caso nell'attribuzione di empatia per il dolore altrui.

Altri Studi fMRI indicano che la categorizzazione sociale (Hein et al., 2010), e, la percezione della correttezza della persona che soffre (Singer, 2006) alterano in gran parte la risposta neurale al dolore degli altri e la modulazione del comportamento empatico. Singer (2006), per esempio in una ricerca afferma che essere consapevoli che la persona che soffre è un individuo ingiusto riduce drasticamente l'attività neurale nell'insula anteriore (AI) nella corteccia insulare frontale (FI), e, nella corteccia cingolata anteriore (ACC). La riduzione sarebbe più marcata nei partecipanti di sesso maschile, accompagnata da una significativa attività dello striato ventrale (NAC), associato all'attività di elaborazione della ricompensa. La similarità percepita tra due individui rappresenta inoltre, un fattore importante che può influenzare drasticamente la reazione empatica (Betti & Aglioti, 2016; Avenanti et al., 2010). Questo fenomeno non è limitato alle situazioni in cui la relazione è personale, ma è amplificato anche alle interazioni tra gruppi, dove le manifestazioni di concorrenza e aggressività sono più probabili e la decisione di impegnarsi o astenersi nell'elargire il proprio aiuto dipende in gran parte dal senso di appartenenza percepito al gruppo di riferimento (Hein et al., 2010).

3.6. Riduzione dell'Empatia per il dolore indotta da Placebo

L'analgesia da placebo denota una riduzione del dolore. In riferimento alla percezione dolorifica altrui è stata ritrovata una modulazione dell'attivazione della corteccia cingolata mediale (MCC) (v. ad es., Rütgen et al., 2015, b; Scott et al., 2008) correlata con la dimensione affettiva del dolore (Shackman et al., 2011). In riferimento a questo assunto, in un esperimento Colloca and Benedetti (2009),

hanno dimostrato come l'osservazione degli effetti benefici esperiti da un confederato dopo la somministrazione di "un farmaco", ha indotto nel soggetto sperimentale un effetto di analgesia da placebo maggiore rispetto a quando veniva suggestionato singolarmente. Ciò induce a pensare come la componente empatica che influenza a sua volta l'analgesia da placebo sia modulata dalla componente di apprendimento e di interazione sociale (Colloca & Benedetti, 2009).

Il coinvolgimento delle funzioni cognitive associate all'elaborazione sia nell'esperienza dolorifica vissuta in prima persona che nell'espressione delle inferenze empatiche, potrebbero spiegare perché entrambe siano modulate dagli stessi fattori (Hein & Singer, 2008). Le equivalenze funzionali spiegherebbero anche perché l'empatia potrebbe essere selettivamente influenzata dai disturbi associati all'alterazione dell'esperienza emotiva vissuta in prima persona. Per esempio, è noto come la componente emotiva dell'empatia risulta alterata nei pazienti psicopatici (Marsh et al., 2013), e, in pazienti che presentano insensibilità congenita al dolore (Danzinger et al., 2006).

3.6.1. Correlati neurali della riduzione dell'Empatia per il dolore indotta da Placebo

Studi fMRI evidenziano che l'empatia per il dolore attivi aree cerebrali parzialmente sovrapposte a quelle associate all'elaborazione dell'esperienza di dolore vissuta in prima persona (Jackson, Rainville & Decety, 2006; Decety, 2010; Lamm & Majdandžić, 2015) inducendo a presumere che vi sia almeno in parte un'equivalenza funzionale (Rütgen et al., 2015, a, b). A questo proposito è noto come tra i partecipanti che sperimentano l'analgesia da placebo sia associata una diminuzione dell'empatia, relata a un'attivazione della aMCC anteriore e dell'insula anteriore (Tracey & Mantyh, 2007; Lamm, Decety & Singer, 2011). In particolare, uno studio evidenzia come durante una prova comportamentale l'analgesia da placebo possa essere bloccata dalla somministrazione di antagonisti degli oppioidi endogeni come il naltrexone. Questo ci porta a dedurre che l'analgesia da placebo condivide gli stessi meccanismi fisiologici della modulazione del dolore

e che questa risposta può essere inibita al pari di un farmaco (Rütgen et al., 2015, a). Presi insieme questi risultati suggeriscono che la riduzione di empatia per il dolore può essere associata a risposte neurali e attività neurotrasmettitoriali innescate dall'esperienza dolorifica vissuta in prima persona, quindi il nostro modo di percepire il dolore altrui potrebbe essere davvero modulato dal modo in cui noi percepiamo il nostro dolore (Rütgen et al., 2015 a, b; Morrison et al. 2011; Bastiaansen, Thioux & Keysers, 2009; Singer & Lamm, 2009; Goldman, 2006).

CAPITOLO 4

Basi biologiche del comportamento di Approccio ed Evitamento

4. Introduzione

Le teorie delle differenze individuali intendono spiegare le differenze osservabili tra gli individui in termini delle sottostanti determinanti psicologiche, quindi, le differenze nel modo in cui gli individui sentono, pensano e agiscono. Molti ricercatori hanno contribuito allo studio dei tratti di personalità, e tra questi Eysenck e Gray hanno evidenziato le basi neuro-biopsicologiche dei tratti da loro concettualizzati.

Sommariamente, si può affermare che la teoria della personalità di Eysenck si basa sul presupposto che i processi cerebrali possono essere spiegati in termini di differenze individuali nell'attivazione corticale associata al sistema reticolo-corticale e al sistema reticolo-limbico (Eysenck, 1994, Eysenck, 1967). A questo proposito, la prima versione della Reinforcement Sensitivity Theory (RST), proposta da Gray, è stata vista come un'estensione della teoria di Eysenck derivata dagli studi sull'apprendimento degli animali (Gray, 1981). Da questo punto di vista è chiaro come l'aver postulato una teoria sul modello animale conferisca ai riscontri applicativi presenti sul panorama scientifico, una certa affidabilità e solidità. Tuttavia, forse il merito più grande di Gray è stato quello di incoraggiare l'applicazione di questa teoria all'ambito clinico (Gray, 1981), offrendo una chiave di osservazione diversa a prescindere dal fenomeno osservato. Secondo questa teoria, infatti, il raggiungimento di un obiettivo (come ad es., uno stato di benessere da uno di malessere), può essere concettualizzato in termini di motivazione all'approccio e/o all'evitamento comportamentale.

4.1. Basi Neurobiologiche della motivazione

Nella sua revisione finale, Eysenck (1967) ha utilizzato la teoria dell'arousal per spiegare le differenze individuali dei tre fattori E, N e P definiti come Estroversione, Nevroticismo e Psicoticismo (Eysenck, 1967). La teoria della personalità di Hans

Eysenck si basa sul presupposto che i processi cerebrali possono essere caratterizzati da un "sistema nervoso concettuale" semplificato, costituito da due componenti chiave rilevanti per la personalità e il comportamento: il sistema reticolo-corticale e il sistema reticolo-limbico (Eysenck, 1994, Eysenck, 1967).

Il primo sistema controlla l'eccitazione corticale generata da stimoli in arrivo ed è responsabile delle differenze individuali circa l'estroversione (Hebb, 1955; Moruzzi & Magoun, 1949). Il secondo sistema controlla le risposte agli stimoli emotivi negativi ed è responsabile delle differenze individuali nel nevroticismo. La teoria sostiene che introversi ed estroversi differiscono tra loro in relazione alla sensibilità del loro sistema di attivazione corticale (Eysenck, 1994), dovuta a differenze nella soglia di risposta del Sistema Reticolare Ascendente di Attivazione (ARAS), costituito da un gruppo di neuroni del sistema nervoso centrale, specializzati nella regolazione del ritmo circadiano e dello stato di veglia (Siegelbaum & Hudspet, 2000). Nello specifico, il sistema sarebbe attivato dalle stimolazioni sensoriali che attraverso le vie ascendenti afferirebbero alla corteccia, per poi essere elaborati in segnali ed essere trasmessi attraverso le vie discendenti, regolando l'apertura dei canali da cui passa la stimolazione in arrivo.

La teoria propone che il set-point di attivazione (soglia di eccitazione) del sistema reticolare ascendente degli introversi è inferiore rispetto a quello degli estroversi, quindi gli introversi possiedono livelli di attivazione corticale e di inibizione maggiore in seguito a stimolazione sensoriale, rispetto agli estroversi. Questo processo è un meccanismo omeostatico di inibizione protettivo contro il sovraccarico da stimoli che si attiva nel momento in cui il sistema comportamentale è sottoposto ad alti livelli di stimolazione (Pavlov, 1928). Secondo questo modello ogni individuo ha un livello ottimale di arousal al quale è associata la sua migliore prestazione. In particolare, gli estroversi sono caratterizzati da una soglia di eccitazione più alta e raggiungono il loro livello ottimale di arousal a livelli più alti di stimolazione.

4.2. La Reinforcement Sensitivity Theory

Come anticipato nell'introduzione al capitolo, la prima versione della teoria della personalità di Gray è stata vista come un'estensione della teoria di Eysenck derivata dagli studi sull'apprendimento degli animali (Gray, 1981). A questo proposito, se da un punto di vista neurobiologico, l'aver strutturato una teoria su modello animale rende più solide e affidabili le conclusioni tratte, paradossalmente considerando che la teoria di Eysenck si basa sulla generalizzazione di osservazioni e inferenze compiute studiando il comportamento umano, ciò rende la teoria di Gray difficilmente paragonabile al suo predecessore. In particolare, bisogna tenere in considerazione come con l'avvento delle neuroscienze, la teoria di Eysenck sia stata messa in discussione. Ben presto si scoprì, come l'ARAS che era stato definito come l'unico sistema di eccitazione corticale associato alle differenze individuali di personalità, fosse invece costituito da diversi centri di eccitazione anatomicamente e neurochimicamente indipendenti quali, la formazione reticolare pontina, il locus coeruleus e la substantia nigra. Pertanto, l'assunzione che vi sia un unico centro che regola l'eccitazione del sistema, come proposto da Eysenck (1967; Eysenck & Eysenck, 1985) si dimostrò come neurofisiologicamente non più valida.

Secondo Gray, l'arousal è un processo che consente il mantenimento dell'attenzione selettiva e della vigilanza nonostante le interferenze esterne in condizioni di stress. A livello neuroanatomico questo processo è associato all'attivazione del locus coeruleus e al fascio di fibre ascendenti noradrenergiche che innervano le strutture corticali più dorsali (Gray, 1978). Quindi è solo considerando la teoria di Gray come un'alternativa valida da un punto di vista neurofisiologico a quella di Eysenck, che si possono trovare dei punti di incontro tra le due teorie.

Da un punto di vista concettuale è noto come l'ansia sia strettamente associata al nevroticismo che può essere a sua volta definita come una misura parallela al sistema di inibizione comportamentale. Analogamente lo stesso vale per l'impulsività e il sistema di approccio comportamentale. In linea con questa cornice teorica, partendo dal presupposto che l'ansia e i tratti di impulsività accomunano

tutte le specie del mondo animale, operativamente il punto di giunzione è stato fornito considerando che l'ansia e i tratti di impulsività siano tipicamente rappresentati graficamente come una rotazione ortogonale di 30° (Pickering & Gray, 1999) rispetto al modello cartesiano tracciato precedentemente da Eysenck (1967). In questo modo si ottiene un rapporto causale maggiore, in cui, la sensibilità alla punizione riflette l'ansia, mentre la sensibilità alla ricompensa riflette l'impulsività.

Inizialmente Gray nella sua versione originaria della RST concettualizza l'esistenza di due sistemi ben definiti: il Behavioral Approach System (BAS), il Behavioral Inhibition System (BIS) e un sistema attivato dalla paura Fight-Flight (FFS) di incerta definizione (Gray, 1981).

In relazione alla teoria di Eysenck si può affermare come anche in questo caso vi sia una differenza sostanziale. Eysenck non ha fatto distinzione tra condizionamento rinforzato positivamente o negativamente, mentre Gray (1971) concettualizza gli estroversi come maggiormente suscettibili al condizionamento tramite ricompensa e gli introversi come più influenzati dalla punizione (Zuckerman, 1991). Gli estroversi sono più resistenti al condizionamento e le loro risposte condizionate sono meno stabili, hanno quindi, più probabilità di essere impulsivi e non apprendono dalla punizione. Di contro, gli introversi sviluppano forti risposte condizionate più rapidamente e le estinguono più lentamente in assenza di rinforzo.

Nei termini della teoria di Gray il BAS è più suscettibile rispetto al BIS negli estroversi e viceversa il BIS è più suscettibile rispetto al BAS negli introversi. Quindi, gli estroversi dovrebbero mostrare risposte più forti in relazione a stimoli appetitivi e al contrario gli introversi prestano maggiore attenzione agli stimoli avversivi.

Sommariamente la teoria di Gray postula che i processi di motivazione all'approccio e all'evitamento siano elementi di base per la descrizione del comportamento, in cui gli stimoli ambientali (premi e punizioni, minacce e incentivi) rafforzano i processi di approccio, mentre l'impulsività e l'ansia sono i tratti della personalità che riflettono, rispettivamente, differenze individuali nella

sensibilità agli stimoli di ricompensa e punizione (Ball & Zuckerman, 1990). Per questo motivo, la teoria di Gray è stata definita Reinforcement Sensitivity Theory (RST, Corr, 2008).

4.2.1. I Sistemi Motivazionali del comportamento di Approccio ed Evitamento Passivo: BAS, e BIS

Nella prima definizione della teoria, Gray (1981, 1982) definisce il Behavioural Approach System o BAS come un sistema appetitivo-motivazionale che è pensato per rispondere ai segnali di ricompensa e non punizione, ed è attivato dal consumo della ricompensa (reward) e dai segnali condizionati di ricompensa o non punizione, che innescano un comportamento di approccio. Di contro il Behavioural Inhibition System o BIS è definito come il sistema attivato da segnali di punizione, nuovi stimoli o stimoli di paura incondizionati e deputato ai processi di scanning e valutazione dell'ambiente. Questo sistema è associato alla valutazione di stime, confronta continuamente gli eventi attuali con quelli attesi e nel momento in cui rileva una discrepanza, o incompatibilità tra i sistemi, inibisce l'attività motoria programmata interrompendola, al fine di ricercare maggiori informazioni dall'ambiente aumentando il livello di attenzione focalizzata o lo stato generale dell'arousal. Inoltre, il BIS modula anche il controllo del comportamento esplorativo indirizzando l'attenzione verso uno stimolo nuovo o minaccioso.

Inizialmente, Gray (1981, 1982) postula che i due sistemi BIS e BAS funzionassero in modo indipendente, sebbene in grado di interagire tra loro. Studi recenti condotti su modello animale affermano che la funzione principale del sistema BAS sarebbe quella di attivare l'animale su un gradiente spazio-temporale, da uno stato di partenza fino a uno stato finale di raggiungimento del rinforzo biologico (reward), che comporta un numero di processi relativamente separati, anche se sovrapposti (Corr 2008). Questi processi, in ogni fase del gradiente spazio-temporale, consistono in un numero di operazioni quali, l'identificazione del rinforzo biologico, la pianificazione del comportamento e l'esecuzione del piano d'azione per raggiungerlo. Queste operazioni richiedono l'attivazione di diversi

sistemi funzionali, tra cui; la memoria di lavoro, il controllo esecutivo, il set-shifting e il monitoraggio online del piano in fase di esecuzione. Quindi, si può affermare che le prime fasi di approccio al comportamento sarebbero caratterizzate dalle componenti “reward interest” e “goal drive persistence” che differirebbero dalla caratteristica eccitazione e attivazione emotiva che delinea l’approccio impulsivo, sperimentato quando l’animale raggiunge il reward (Carver, 2005; Corr, 2008). Nel primo caso si può sperimentare un piacere anticipatorio, mentre nel secondo caso qualcosa di simile a un attacco di eccitazione o per meglio dire un’eccitazione eccessiva del sistema (Pickering & Corr, 2008).

Da un punto di vista neurobiologico, il sistema di attivazione comportamentale (BAS) è positivamente associato alla maggiore disponibilità del recettore μ -oppioide indotta da analgesia da placebo, in vari siti cerebrali tra cui, corteccia frontale (CF), corteccia cingolata (CC), insula, amigdala, striato ventrale e tronco cerebrale; ciò indica che il sistema oppioide endogeno è alla base della Reattività alla Ricompensa (RR) del BAS (Karjalainen et al., 2016). Inoltre, il sistema di attivazione comportamentale (BAS) distingue l’anticipazione della ricompensa, strettamente legata alla motivazione per ottenere la ricompensa e l’effettiva esperienza edonica associata alla ricompensa una volta ottenuta (“wanting” vs. “liking”; Berridge, 1996; Berridge, et al., 2009). Mentre la componente “liking” è associata agli hotspot edonici per gli oppiacei presenti nell’uscita del globo pallido ventrale (Peciña & Berridge, 2005; Peciña & Berridge, 2000), il “volere” sembrerebbe essere correlato alla neurotrasmissione dopaminergica nello striato ventrale (Wyvell & Berridge, 2000).

In linea con questa cornice teorica, gli individui differirebbero rispetto alla loro sensibilità alla ricompensa e al cue predittivo e/o associato alla ricompensa. In particolare, i tratti di personalità relativi al “wanting” (brama assoluta, desiderio razionale o irrazionale) all’assertività e alla sensibilità al reward sarebbero associati alla neurotrasmissione dopaminergica (DeYoung, 2010; Yacubian, et al., 2007). Pertanto, sulla base della teoria di Gray (1982) e della revisione dello stesso e di McNaughton (2000), le funzioni del BAS hanno origine dai sistemi regolati dai

neurotrasmettitori dopaminergici, localizzati nelle proiezioni striatali dopaminergiche delle aree laterali e orbitali della corteccia prefrontale (PFC), mentre le funzioni del BIS hanno origine dai sistemi localizzati nell'area sotto-ippocampale e nelle proiezioni dei sistemi monoaminergici siti nella PFC e nella corteccia cingolata anteriore (ACC). In particolare, il BIS, secondo alcuni autori, viene definito come il sistema associato alla sola inibizione comportamentale (Hewing et al, 2006; Harmon-Jones & Allen, 1997), mentre altri, lo hanno associato al ritiro comportamentale (Elliot, Gable & Mapes, 2006; Blair, Peters & Granger, 2004). Questo perché il BIS è neurobiologicamente associato ai meccanismi e centri neurali connessi principalmente al monitoraggio del conflitto (Amodio et al., 2008; De Pascalis & Speranza, 2000; De Pascalis, Fiore & Sparita, 1996). Di conseguenza per chiarire la concettualizzazione e le strutture associate ai fattori implicati nella generazione delle emozioni e della motivazione, Corr (2001) ha proposto una nuova revisione della teoria di Gray introducendo la "Joint Subsystems Hypothesis" e supponendo che, BIS e BAS non siano sistemi indipendenti, ma interdipendenti tra loro. Secondo tale ipotesi, sia il sistema di inibizione che di approccio comportamentale sono in grado di esercitare sia un effetto facilitatorio del BIS sulla punizione e del BAS sulla ricompensa, che uno antagonista del BIS sulla ricompensa e del BAS sulla punizione, i quali, interagirebbero con l'emissione finale del comportamento. Ne consegue che, in individui in cui il BAS e l'impulsività esercitano un ruolo facilitatorio sulla ricompensa, mentre il BIS e l'ansia esercitano un ruolo antagonista sulla punizione (BAS+Imp+/BIS-Anx-), si avrà un maggiore livello di risposte appetitive ed emozioni positive. Il contrario si verifica invece, in individui in cui il BIS e l'ansia esercitano un ruolo facilitatorio sulla punizione, mentre il BAS e l'impulsività esercitano un ruolo antagonista sulla ricompensa (BIS+Anx+/BAS-Imp-), che saranno caratterizzati da livelli più elevati di risposte avversive ed emozioni negative. Infine, secondo Corr, l'ipotesi bidirezionale non sarebbe in contrapposizione alla teoria originale di Gray, ma andrebbe vista come un modello bidimensionale e complementare dei due sistemi.

La concettualizzazione dei fattori implicati nella generazione delle emozioni e della motivazione lascia inoltre ampio spazio di argomentazione in relazione al ruolo dei sistemi di approccio ed evitamento comportamentale sulle psicopatologie. Già Gray nel 1981 afferma come la funzione del BIS e del BAS sia legato alla personalità e ad eventuali disfunzioni psicopatologiche. In riferimento a questo punto di vista l'autore afferma che se un livello normale del sistema BAS influenza funzionalmente gli atteggiamenti emotivi positivi, livelli estremi di sensibilità alla ricompensa sono riconducibili a disturbi dell'impulsività (Newman et al., 2005; Gray, 1987; Gray, 1990; Revelle, 1997), e psicopatie secondarie (Flor-Henry, 1976; Hare & Hart, 1993; Newman et al., 2005). Invece, livelli estremi di sensibilità alla punizione e livelli estremi del BIS sono associati a disturbi legati all'ansia (Fowles, 1988; Quay, 1988; Gray, 1982).

4.2.2. Il Sistema Motivazionale di Evitamento Attivo: FFFS

Nella versione iniziale della teoria Gray concettualizza un sistema fight-flight (FFS) di incerta definizione attivato dalla paura (Gray, 1981). Successivamente nella RST revisionata 'rRST' Gray inserisce all'interno del sistema FFS la risposta di blocco, o freeze, o congelamento, concettualizzando meglio il sistema in FFFS. Questo sistema è responsabile della risposta alla paura, in cui la risposta di congelamento, corrisponde al comportamento di ipervigilanza e si traduce praticamente in un'azione automatica di immobilizzazione al fine osservare al meglio la situazione in atto e scongiurare il più possibile la minaccia in corso. Da un punto di vista evoluzionista, questa risposta si dimostra estremamente funzionale perché in caso estremo di sopravvivenza, la preda che rimane immobilizzata durante la minaccia avrà maggiori probabilità di evitare la cattura. Da un punto di vista neurobiologico questa assunzione è supportata dal fatto che la corteccia visiva e la retina dei mammiferi carnivori sono predisposte primariamente per intercettare gli oggetti in movimento al fine di garantire e preservare la propria sopravvivenza (Braché, 2004). In particolare, il sistema FFFS viene attivato solo nel caso dell'evitamento attivo o fuga dallo stimolo minaccioso, mentre se la situazione

richiede l'attacco alla minaccia allora avremo l'attivazione concomitante dei sistemi FFFS e BIS. Nel caso in cui l'oggetto della minaccia è abbastanza distante si può attivare la condotta di congelamento o blocco al fine di evitare di attirare l'attenzione del predatore. Inoltre, da un punto di vista neurofisiologico, il FFFS è regolato da diverse aree cerebrali che si intrecciano in un unico sistema funzionale che riflette la reazione alla paura in quanto elemento indispensabile alla sopravvivenza e associato all'attivazione dell'amigdala (Pissioti et al., 2003; Gray & McNaughton, 2000), dell'ipotalamo mediale (Gray & McNaughton, 2000; Johnson et al., 1990) e della sostanza grigia periacqueduttale (Gray & McNaughton, 2000).

Infine, in situazioni che provocano ansia (BIS) e paura (FFFS), l'attivazione dell'ippocampo amplifica la rappresentazione neurale degli eventi avversi al fine di influenzare l'organismo ad adottare il comportamento più adattivo possibile nel peggiore degli esiti (Gray & McNaughton, 2000).

4.2.3. Misure psicometriche dei sistemi Motivazionali di Approccio ed Evitamento comportamentale

Nelle sue varie versioni, la Reinforcement Sensitivity Theory (Gray 1981, 1982, 1987, 1991) ha ispirato molti ricercatori a studiare le basi biologiche della personalità in termini di marcatori neurobiologici e a cercare di rendere misurabili i sistemi di approccio ed evitamento comportamentale.

Inizialmente, Torrubia and Tobena (1984) costruirono la prima scala di misura definita come "Susceptibility to punishment Scale" al fine di valutare le differenze individuali nel tratto BIS. Seguirono le scale di misura ad opera di Wilson, Barrett and Gray (1989) e poi di Wilson, Gray and Barrett (1990) che svilupparono e misero a punto il "Gray Wilson Personality Questionnaire" (GW PQ) atto a valutare le dimensioni relative alla motivazione all'approccio, all'evitamento attivo e passivo, all'estinzione, e ai comportamenti di attacco e fuga.

Successivamente, Carver and White (1994), strutturarono la scala BIS/BAS utilizzando il sistema concettualizzato da Gray (1990) al fine di valutare il modello motivazionale proposto da Davidson (1992) in relazione alle asimmetrie cerebrali. Secondo Carver and White (1994), il BAS è associato alla ricerca di ricompense

anticipate, al raggiungimento di obiettivi e al desiderio di nuovi stimoli. Tuttavia, il problema della scala BIS/BAS di Carver and White (1994) consiste nella mancata separazione tra il FFFS e il BIS, ponendo che i sistemi di evitamento attivo e passivo siano analoghi.

Per far fronte a questo problema Neal and Gable nel 2017, hanno derivato le sotto-scale del BIS e del FFFS dal questionario originale proposto da Carver & White (1994) dimostrando come la scala BIS ma non la scala FFFS, fosse relata a una maggiore attività frontale del lobo destro, mentre l'impulsività fosse relata a una minore attività del lobo frontale destro. Questa discriminazione fu fondamentale nella definizione dei sistemi BIS e FFFS perché nonostante siano entrambi associati all'evitamento comportamentale, essi riflettono due stili di comportamento definibili rispettivamente come passivo e attivo, e, risultano essere associati a due sistemi neurobiologici differenti. Tuttavia, in questa cornice teorica, la più importante revisione della teoria è stata apportata da Corr (2008) il quale ha criticato la concettualizzazione non ben definita del BAS in relazione al tratto impulsività, specificando che la funzione principale del sistema BAS è quella di attivare l'animale su un gradiente spazio-temporale, da uno stato di partenza fino a uno stato finale di raggiungimento del rinforzo biologico (reward), che comporta un numero di processi relativamente separati, anche se sovrapposti. Inoltre, sembra esserci un'evidente differenza tra la componente "reward interest" e "goal drive persistence" del BAS, che caratterizza le prime fasi di approccio al comportamento, e la caratteristica eccitazione/attivazione emotiva che delinea l'approccio impulsivo, sperimentato quando l'animale raggiunge il reward (Corr, 2008; Carver, 2005). Nel primo caso si può sperimentare un piacere anticipatorio, mentre nel secondo caso qualcosa di simile a un attacco di eccitazione o, per meglio dire, un'eccitazione sfrenata del sistema (Pickering & Corr, 2008).

Da queste considerazioni teoriche si può facilmente dedurre come il BAS sia un costrutto multidimensionale. Più precisamente, la neurobiologia del BAS si trova principalmente nel sistema dei gangli basali, in cui esercitano un ruolo centrale le proiezioni mesolimbiche dopaminergiche che dall'area tegmentale ventrale (VTA)

proiettano allo striato ventrale, e il circuito mesocorticale che invia proiezioni dopaminergiche dalla VTA alla corteccia prefrontale (Knutson & Cooper, 2005; McClure et al., 2004; Depue & Collins, 1999; Pickering & Gray, 1999). In queste aree cerebrali, l'attività dopaminergica tonica è necessaria per innescare l'attivazione comportamentale (Schultz, 1998). Distinguiamo inoltre, l'attività fasica dei neuroni dopaminergici che è sostenuta quando è previsto l'arrivo del reward, aumentata in risposta al reward non previsto, mentre diminuita in risposta a un non-reward non previsto, ed esercita un'azione a feedforward (Pickering & Corr, 2008; Surmeier et al., 2007). In questo caso il rilascio dopaminergico comunica l'error prediction del mancato reward atteso.

Con la revised RST (r-RST), Corr (2008) ha portato alla definizione del Reinforcement Sensitivity Theory Personality Questionnaire "RST-PQ" (Corr & Cooper, 2016). Il questionario RST-PQ ha evidenziato una robusta struttura a sei fattori: due fattori difensivi unitari, l'FFFS, correlato alla paura e il BIS, correlato all'ansia; e quattro fattori costituenti il BAS (Reward Interest, RI; Goal-Drive Persistence, GDP, Reward Reactivity, RR; Impulsività). L'RST-PQ consente la separazione di GDP, RI, e RR dai sotto-fattori di Impulsività del BAS, al fine di poter testare la capacità e l'accuratezza predittiva di ciascun fattore distinguendo tra l'anticipazione della ricompensa, strettamente legata alla motivazione per ottenerla e l'effettiva esperienza edonica associata al consumo della stessa ("wanting" vs. "liking"; Berridge et al., 2009; Peciña & Berridge, 2000; Berridge, 1996). Secondo questa nuova revisione, gli individui differirebbero rispetto alla loro sensibilità alla ricompensa e al cue predittivo associato alla ricompensa (Beaver et al., 2006). In particolare, i tratti di personalità relativi al "wanting" e alla sensibilità al reward sono associati alla neurotrasmissione dopaminergica (Yacubian et al., 2007; DeYoung, 2010), il cambiamento percettivo della sensazione di godimento del reward una volta raggiunto sembra essere maggiormente correlato alla neurotrasmissione oppioidergica che a quella dopaminergica, mentre l'attivazione del recettore D2, si dimostra cruciale per la spinta motivazionale indispensabile a ottenere un beneficio o qualsiasi stimolo che possa essere percepito come

gratificante dall'individuo (Schweinhart et al., 2009; Yoshida, 2004; Drago et al., 1999). Infine, anche in questa ultima revisione della RST la funzione del BIS è primariamente quella di delezionare e risolvere il conflitto tra comportamento di approccio (BAS) e di evitamento attivo (FFFS).

4.3 Studio dei Sistemi Motivazionali di Approccio ed Evitamento Comportamentale in funzione dei Potenziali evento correlati (ERP)

La RST di Gray postula come le differenze individuali nella motivazione all'approccio e all'evitamento influenzino l'emissione del comportamento. A questo proposito molti ricercatori hanno provato a identificare a livello cerebrale i precursori del comportamento motivato studiando le componenti N1, P2, N2, P3, ed error related negativity (ERN), degli ERP, in relazione ai sistemi e ai tratti motivazionali di personalità.

In generale, in letteratura è presente un buon grado accordo per cui è possibile affermare che, 1) la N1 è la componente sensoriale associata ai processi di direzionamento attentivo in relazione allo svolgimento di un'azione motivata al raggiungimento di un obiettivo (Baldauf & Deubel, 2009); 2) la P2 riflette l'attività dopaminergica che codifica il valore motivazionale di cui è intriso il reward (Proudfit, 2015; Walsh & Anderson, 2012); 3) la N2 è un indice affidabile in riferimento al monitoraggio del conflitto (Schacht, Dimigen, & Sommer, 2010), e ai processi di decision-making (Leue et al., 2009); 4) la P3 è la componente associata ai processi cognitivi circa l'attribuzione di significato dato alla motivazione che dirige l'emissione del comportamento e ai processi di decision making (San Martín, 2012); infine, 5) la ERN è una componente fronto-centrale che insorge dopo circa 100 ms dall'onset dello stimolo in seguito all'emissione di una risposta incorretta (Gehring et al., 1993), nel momento in cui ci si rende consapevoli di aver commesso un errore di delezionazione (Scheffers et al., 1996), o, in risposta a un conflitto (Gehring & Fencsik, 2001). In particolare, Holroyd and Coles (2002) hanno suggerito che la ERN rifletta l'attività del sistema di reward e che sia associata all'incremento del valore motivazionale che spinge l'individuo a raggiungere l'obiettivo.

In relazione allo studio dei tratti paralleli al BIS e allo studio dei processi legati al decision making, evidenze scientifiche indicano come l'ansia abbia un valore determinante durante l'emissione di una scelta (Klawohn, Meyer, Weinberg, & Hajcak, 2020). Per esempio, Xia, Gu, Zhang, and Luo (2017), hanno valutato l'influenza dell'ansia sul processo di decision making utilizzando un paradigma di delay discounting in cui al partecipante venivano proposte due alternative e veniva chiesto loro di scegliere se ricevere la ricompensa minore con un'attesa minima (subito), oppure una ricompensa più alta ma con un'attesa temporale maggiore (due settimane o un mese dopo). Gli autori hanno studiato le componenti ERP come biomarcatori del processo di decision-making affermando che gli individui con livelli di ansia sono decision-makers impulsivi, cioè scelgono in maniera più immediata rispetto ai partecipanti che presentano bassi livelli di ansia di tratto (Xia, Gu, Zhang & Luo, 2017). È noto, infatti, come l'aumento dell'ampiezza della componente N1 sia associato ad alti livelli di impulsività, e questo indica un incremento dell'orientamento dell'attenzione in relazione allo stimolo visivo detezionato (Gehring & Willoughby, 2002). In particolare, individui con alti livelli di ansia presentano una maggiore ampiezza delle componenti N1 e P2 rispetto a quelli con bassi livelli d'ansia quando viene scelta l'opzione di ricompensa immediata, mentre i partecipanti con bassi livelli di ansia presentano una maggiore ampiezza della componente P3 in relazione alla scelta di una maggiore ricompensa ma dilazionata nel tempo (Xia, Gu, Zhang & Luo, 2017).

In riferimento agli studi condotti sulla ERN e l'impulsività, quale misura parallela al sistema di approccio comportamentale, i risultati evidenziano che partecipanti più impulsivi presentano un'alterazione delle funzioni cognitive di monitoraggio e delle valutazioni di stime associate al reward. A questo proposito, è stato dimostrato come partecipanti impulsivi rispondono alle prove comportamentali più velocemente, commettono più errori e presentano una minore ampiezza della ERN (Pailing et al., 2002), suggerendo una ridotta sensibilità alla punizione (Dikman & Allen, 2000; Potts, George, Martin, & Barratt, 2006). Inoltre, gli individui impulsivi presentano una maggiore ampiezza della ERN quando è

presente una violazione delle loro aspettative in relazione al raggiungimento di un reward (Martin & Potts, 2004). Questo risultato indica una maggiore sensibilità alla ricompensa negli individui che presentano alti livelli di impulsività. Inoltre, l'ampiezza della ERN risulta più ampia in seguito ai segnali di perdita monetaria rispetto alla vincita e aumentava in soggetti con alti punteggi nel BIS e nella sub-componente Reward Responsiveness (RR) del tratto BAS (De Pascalis et al., 2010). Si potrebbe quindi affermare che i soggetti con alto BIS e una maggiore responsività al raggiungimento del reward potrebbero essere maggiormente sensibili alla punizione.

Dallo studio di De Pascalis, Fracasso, and Corr (2016), atto a valutare le differenze individuali nei tratti di approccio ed evitamento comportamentale sulle risposte degli ERP generati durante la stimolazione visiva di emozioni e uditiva di toni, emerge che, individui con elevati livelli di BAS ad alte stimolazioni producono risposte ERP più ampie rispetto a coloro che esibiscono bassi livelli di BAS. Inoltre, individui che presentano alti livelli di BIS presentano una minore ampiezza delle componenti N1 e P2 rispetto ai partecipanti che presentano bassi punteggi al tratto BIS. Infine, è stato osservato che i partecipanti con bassi livelli di BIS e FFFS esibivano maggiori ampiezze delle componenti N1 e P2 durante la percezione di toni uditivi ad alta intensità e durante la presentazione di immagini a valenza negativa, positiva e neutra. Tuttavia, queste differenze sembrano più marcate nei partecipanti che presentano bassi punteggi al FFFS. Questi risultati sono in linea con la r-RST che separa l'ansia dalla paura e i relativi tratti BIS e FFFS poiché associati a sistemi neurobiologici differenti (De Pascalis, Fracasso, & Corr, 2016).

Oltre alla N1, e alla ERN sono state condotte molte ricerche in relazione allo studio della componente negativa N2 e ai processi di monitoraggio del conflitto (Amodio et al., 2008). Poiché è una componente tardiva che insorge a 200 ms dopo l'onset dello stimolo ed è associata a una maggiore elaborazione cognitiva, in riferimento alla r-RST, si potrebbe considerare la N2 come un indicatore più appropriato del sistema di inibizione comportamentale rispetto alla ERN o alla N1. È stato infatti evidenziato come l'ampiezza della N2 sia associata al tratto BIS e

relata positivamente alle differenze individuali nel monitoraggio del conflitto (Leue et al., 2009; Amodio et al., 2008). In una ricerca Leue, Lange and Beauducel (2012) hanno dimostrato che in individui con bassi punteggi BIS l'ampiezza della componente N2 era più ampia quando evocata in seguito a un rinforzo monetario verbale rispetto a un rinforzo verbale ma non monetario, mentre non vi era modificazione dell'ampiezza della componente N2 in individui con alti livelli di BIS. Da ciò si potrebbe dedurre come sia il rinforzo che le differenze individuali modulino l'intensità del monitoraggio del conflitto. Per quanto riguarda la P3 invece, i risultati di questo studio hanno mostrato un andamento opposto alla N2. Individui caratterizzati da alti punteggi ai tratti BIS e BAS hanno esibito una maggiore ampiezza della componente N2 rispetto a individui con bassi punteggi BIS e BAS, mentre mostravano una minore ampiezza della P3 in relazione al monitoraggio del conflitto, la quale, potrebbe essere interpretata come una ridotta elaborazione cognitiva in relazione al compito richiesto (Leue et al., 2009; Sutton & Ruchkin, 1984).

In relazione ai tratti di approccio comportamentale sono stati condotti molti studi che si sono interessati di indagare la componente P3. È noto in letteratura che la P3 è una componente centro-parietale positiva comunemente associata alla violazione delle aspettative (Courchesne, Hillyard, & Galambos, 1975; Donchin & Coles, 1988) e che presenta una maggiore ampiezza quando il reward atteso è saliente da un punto di vista motivazionale (Begleiter, Porjesz, Chou, & Aunon, 1983; Martin & Potts, 2004; Yeung & Sanfey, 2004).

Individui che presentano alti livelli di impulsività esibiscono una minore ampiezza della componente P3 rispetto ad individui che presentano bassi livelli di impulsività (Moeller et al., 2001; Harmon-Jones, Barratt, & Wigg, 1997). Gli impulsivi mostrano infatti una maggiore P3 in relazione al feedback evocato nel caso in cui l'obiettivo è rilevante da un punto di vista motivazione e al contempo viene raggiunto in una situazione di vincita o invece è rilevante ma non viene raggiunto in una situazione di perdita. Invece, il segnale ERP di feedback ha un'ampiezza minore quando la valenza emotiva in riferimento al raggiungimento

dell'obiettivo è neutra. L'impulsività, inoltre, non sembra avere un impatto in relazione al valore motivazionale che caratterizza il raggiungimento dell'obiettivo durante gli ultimi stadi di valutazione della scelta effettuata (Martin & Potts, 2009).

Secondo alcuni autori, l'ampiezza della P300 sarebbe relata negativamente ai tratti, sensation seeking (Wang & Wang, 2001), impulsività (Moeller et al., 2004; Justus et al., 2001), harm avoidance e nevroticismo (Gurrera et al., 2005). Inoltre, è stato evidenziato, che individui con alti punteggi alla sub-componente Reward Interest (RI) del BAS, esibivano minori ampiezze nella componente P300 in risposta a segnali di perdita monetaria, e ciò potrebbe indurre a pensare che alti livelli di BAS-RI siano associati a una minore sensibilità alla punizione (De Pascalis et al., 2010). In un altro studio, emerge che soggetti con maggiori livelli ansia correlati all'attivazione del BIS, presentano una P300 maggiore in risposta all'elaborazione di emozioni spiacevoli, mentre, soggetti con alta impulsività presentano una P300 minore in risposta ad emozioni spiacevoli e nessuna differenza in relazione alle emozioni positive (De Pascalis et al., 2004). Di contro, evidenze scientifiche riportano correlazioni positive tra l'ampiezza della P300 e la sensibilità al rinforzo nella sub-componente reward sensitivity del BAS (Nijs, Franken & Smulders, 2007).

Infine, in riferimento allo studio delle componenti ERP più tardive e alla modulazione dei tratti di approccio ed evitamento comportamentale, dalla letteratura scientifica emerge che individui con alti livelli di comportamento d'approccio presentano risposte maggiori ai segnali di vincita (rewarding), correlate a una più ampia P600, mentre soggetti con alti livelli di nevroticismo mostrano risposte maggiori ai segnali di perdita e una maggiore ampiezza della componente N800 (De Pascalis et al., 1996).

In conclusione, si può affermare che i risultati degli studi volti ad indagare la relazione tra la P300 e la sensibilità al rinforzo e alla punizione sono inconclusivi e fuorvianti. Tuttavia, bisogna sottolineare l'importanza di questi risultati in riferimento allo studio dei processi che mediano l'attivazione all'approccio e all'inibizione comportamentale (BAS, BIS), e la sensibilità alla ricompensa e alla punizione. Infatti, ragionando da un punto di vista più astratto si può assumere che

questi risultati possono essere generalizzati, almeno da un punto di vista concettuale, a qualsiasi tipo di comportamento motivato, in quanto, il raggiungimento di qualsiasi obiettivo è in grado di attivare i sistemi comportamentali di ricompensa e punizione ed è influenzato dalle predisposizioni individuali. A questo proposito, è necessario precisare che l'approfondimento relativo alla teoria di riferimento in funzione dei contributi scientifici provenienti dalle neuroscienze sociali, è stato propedeutico al fine di comprendere il fulcro di questo lavoro di ricerca relativo allo studio della modulazione del dolore sia di tipo fisico che di tipo empatico indotta dall'analgesia da placebo, e, all'influenza delle basi biologiche della motivazione all'approccio e all'evitamento comportamentale.

Più in particolare, in linea con questi assunti e con la r-RST si potrebbe pensare che uno stimolo nocicettivo che produce dolore sia in grado di attivare i sistemi di approccio ed evitamento comportamentale in base alle predisposizioni individuali e quindi alla sensibilità individuale alla ricompensa e alla punizione. Da questo punto di vista, il sollievo dal dolore, fisico o empatico che sia, può essere associato ai tratti motivazionali di approccio o di evitamento comportamentale. Infatti, nel momento in cui l'individuo esperisce un evento doloroso, da un lato può essere intrinsecamente motivato al raggiungimento del sollievo dal dolore (corrispondente a una maggiore attivazione dei sistemi di ricompensa), al fine di raggiungere uno stato di benessere, dall'altro, invece potrebbe essere motivato intrinsecamente dall'evitamento dello stimolo nocivo (con una corrispondente maggiore attivazione dei sistemi di punizione), al fine di evitare lo stato di malessere (Borsook & Baccerra, 2006).

CAPITOLO 5

Influenza dei tratti Motivazionali di Approccio ed Evitamento sulla modulazione del dolore Acuto e dell'Empatia per il dolore indotta da Effetto Placebo: Studio dei potenziali evento correlati – ERP

5. Introduzione

Da un punto di vista biologico, il dolore può essere considerato un'emozione primordiale associata al controllo dello stato omeostatico del sistema, analoga alla fame, alla sete, alla termoregolazione e al mantenimento delle funzioni viscerali (Navratilova & Porreca, 2014; Craig, 2009). In funzione dei meccanismi di sopravvivenza, una minaccia o in questo caso il dolore costituiscono segnali esterni salienti ad alta valenza emotiva, per cui per preservare l'omeostasi del sistema si attivano meccanismi neurali al fine di progettare l'azione da mettere in atto e calcolare gli eventuali rischi e benefici annessi (Fields, 2006). I meccanismi omeostatici coinvolgono i recettori che rilevano lo squilibrio interno, cioè la sensazione avversiva che richiede una risposta comportamentale motivata al fine di garantire la sopravvivenza dell'organismo (Denton, et al., 2009). Durante l'elaborazione del dolore vengono attivati i circuiti di ricompensa e di avversione, in cui la ricompensa sarebbe relata al sollievo dal dolore mentre il circuito di avversione sarebbe relato al dolore (Borsook & Becerra, 2006).

Recentemente anche il processo di sollievo dal dolore indotto dall'analgesia da placebo è stato spiegato utilizzando i concetti di ricompensa e autoregolazione dell'organismo. In linea con questa teorizzazione, l'analgesia da placebo sarebbe modulata dall'attivazione di un processo avverso che interviene più o meno bruscamente interrompendo la sensazione di dolore primaria (Leknes, Brooks, Wiech & Tracey, 2009) al fine di riportare il sistema all'omeostasi (Koob et al., 1997). Inoltre, è noto come a livello neuroscientifico molti ricercatori si sono occupati di studiare la relazione che intercorre tra i sistemi BIS, BAS, e FFFS e i correlati elettrocorticali in funzione degli stimoli evocati, dal dolore e dall'empatia per il dolore, e associati alla modulazione indotta dall'analgesia da placebo.

In sintesi, alla luce di questa concettualizzazione, gli stati motivazionali che guidano il comportamento di avversione al dolore acuto (o all'empatia per il dolore), e al raggiungimento di una ricompensa in termini di sollievo dal dolore (o dall'empatia per il dolore), indotto dall'analgia da placebo, possono essere concettualizzati in termini di approccio ed inibizione comportamentale (Vecchio & De Pascalis, 2021, a), in funzione della modulazione delle componenti ERP positive e negative soggiacenti (Vecchio & De Pascalis, 2021, b).

5.1. Personalità, Dolore Acuto e Analgesia da Placebo

Il dolore acuto, la personalità e l'analgia da placebo sono fenomeni complessi; di conseguenza, i risultati degli studi sul ruolo dei tratti di personalità in relazione all'analgia del dolore indotta da effetto placebo sono contraddittori.

In linea con il modello di personalità della revised Reinforcement Sensitivity Theory, il dolore potrebbe essere concettualizzato come uno stimolo che genera conflitto (Kerns et al., 2004) ed evitamento, e quindi associato ai tratti di personalità di nevroticismo, instabilità emotiva e ansia, e, all'omissione di comportamenti volti a ridurre il danno corporeo. Inoltre, variabili psicologiche come la catastrofizzazione del dolore, l'ottimismo, l'aspettativa di dolore, il nevroticismo, l'affetto negativo, e l'ansia di stato e di tratto sono state associate a una maggiore percezione del dolore acuto di tipo post-chirurgico (Sobol-Kwapinska et al., 2019).

Gli studi effettuati a riguardo, riportano che in riferimento ai tratti prosociali della personalità, l'ottimismo potrebbe essere un predittore del dolore acuto dopo l'intervento chirurgico (Powell et al., 2012; Mahler & Kulik, 2000). Gli ottimisti possono essere meno sensibili all'esperienza del dolore (Hanssenn et al., 2014). Infatti, a sostegno di questa assunzione, dalla letteratura, si evince come tra le persone più ottimiste, ci sia una minore incidenza di vari tipi di disturbi legati al dolore (Sipilä, Ylöstalo, Joukamaa & Knuuttila, 2006; Achat et al., 2000). In riferimento ai tratti paralleli alla r-RST, la ricerca ha dimostrato che il nevroticismo (N) è inversamente correlato al sollievo dal dolore indotto da placebo (Horing, Weimer, Muth & Enck, 2014). Inoltre, è stato dimostrato che i partecipanti con alti

livelli di ottimismo mostrano livelli più elevati di aspettativa positiva associata al successo del trattamento (Geers, et al., 2007), una maggiore risposta all'analgesia indotta dal placebo, e, una ridotta sensibilità al dolore (Geers et al., 2010). Ciò significa che le aspettative di dolore potrebbero portare a una minore intensità del dolore riportato solo quando la disposizione all'ottimismo è elevata (Hannsen et al., 2014). Sebbene i risultati siano eterogenei, Horing e colleghi (2014) hanno evidenziato come i tratti di personalità relativi ad autoefficacia, aspettativa di raggiungimento dell'obiettivo, ottimismo e locus of control sono in grado di modulare la risposta di analgesia placebo. D'altro canto, altri studi hanno suggerito che tratti sociali negativi come pessimismo (Geers et al., 2007), nevroticismo e ostilità (Peciña et al., 2013), e tratti positivi come resilienza (Peciña et al., 2013), empatia (Colloca & Benedetti, 2009), e ottimismo (Morton, Watson, El-Deredy & Jones, 2009), modulano a loro volta la risposta di analgesia indotta da placebo. Questo suggerisce che individui caratterizzati da tratti di personalità positivi potrebbero essere facilitati al raggiungimento del sollievo dal dolore o all'evitamento di stimoli nocivi come il dolore. In alternativa, il coping passivo potrebbe essere correlato a livelli più elevati di catastrofizzazione (Sullivan, Rodgers & Kirsch, 2001). In riferimento ai tratti di personalità relati al nevroticismo (N), è stato dimostrato che il fattore N o in generale la tendenza a provare emozioni negative può influenzare la percezione del dolore (Vassend, Røysamb & Nielsen, 2012). A questo proposito, la ricerca ha anche dimostrato che il N è un predittore significativo dei disturbi del dolore (Merlijn et al., 2003). Negli individui ad alto N, questo è considerato un meccanismo disadattivo che favorisce l'iperattivazione della matrice del dolore durante l'anticipazione del dolore e l'evitamento di strategie utili per far fronte ad eventi stressanti (in questo caso, l'esperienza della sensibilità al dolore viscerale) durante la somministrazione dello stimolo dannoso (Coen et al., 2011). Al contrario, tratti disposizionali positivi come l'empatia, la spinta comportamentale, la ricerca del divertimento, l'estroversione e l'ottimismo sembrano essere buoni predittori della risposta di analgesia placebo (Darragh, Booth & Consedine, 2014).

5.2. Tratti di Approccio ed Evitamento nel sollievo dal Dolore Acuto

Considerando che in termini di durata, il dolore sperimentale può essere paragonabile al dolore acuto, è importante comprendere i processi associati al dolore sperimentale. Seymour and Dolan (2008), utilizzando una procedura di condizionamento pavloviano, definiscono il dolore sperimentale come il prodotto dell'elaborazione continua di un sistema che incorpora (i) aspettative e credenze; (ii) lo stato di sé in termini delle determinanti, comportamentale, psicologica e motivazionale; e (iii) il raggiungimento di obiettivi e previsioni di azioni future. Secondo Apkarian, Bushnell, Treede and Zubieta (2005), l'intensità della percezione e l'avversione al dolore acuto non è un semplice processo a retroazione che codifica l'ampiezza del segnale nocicettivo ascendente per poi evocare una sgradevole sensazione cosciente dell'esperienza di dolore percepito. Sebbene la percezione del dolore possa essere vista come elaborazione di un dolore sensoriale, la spiacevolezza associata allo stimolo, può essere intesa come una componente unicamente soggettiva utile ad associare l'avversione con la motivazione al fine di evitare la stimolazione dolorosa. Quindi, il sollievo dal dolore acuto rappresenterebbe uno stato controfattuale con proprietà gratificanti che riflette la previsione di un'avversione verso lo stimolo: cioè, se un evento atteso si sta realizzando, allora ci sarà un riscontro positivo e di conseguenza una risposta gratificante, mentre se il sistema rilevasse un errore, potrebbe esserci una risposta negativa a quell'evento, e quindi una risposta avversa (Seymour et al., 2016). In base a questo presupposto, si può affermare che l'esperienza di dolore acuto ha significati motivazionali molto diversi a seconda dei diversi contesti che la animano. Ad esempio, se l'individuo deve affrontare sfide biologicamente più rilevanti del dolore (cioè sopravvivenza contro morte), la peggiore esperienza di dolore sarà percepita come meno intensa (Wiech & Tracey, 2013). Quindi, se la ricompensa che segue uno stimolo doloroso è particolarmente allettante, la potenziale avversione per uno stimolo doloroso può essere ridotta (Pavlov, 1928). Di conseguenza, il sollievo dal dolore indotto dalla ricompensa (cioè la sopravvivenza) può agire come fattore attenuante del dolore acuto.

5.3. Dolore Acuto e Analgesia da Placebo nella r-RST

In termini di modulazione del dolore indotta da placebo e influenzata dai tratti di personalità, Karjalainen e colleghi (2016), hanno dimostrato che il BAS è positivamente associato a una maggiore disponibilità di recettori μ -oppioidi in molti siti cerebrali, tra cui la corteccia frontale, la corteccia cingolata, l'insula, l'amigdala, lo striato ventrale e il tronco cerebrale.

In linea con la r-RST, il dolore acuto può essere considerato uno stimolo avversivo che genera conflitto (Takahashi, Tsutsumi, Monta & Ohashi, 2009) o evitamento associato all'attivazione del BIS. A livello neurobiologico, il dolore acuto, il dolore sociale, o il conflitto agiscono come un segnale per attivare la ACC al fine di ridurre o risolvere l'elemento conflittuale (Kerns et al., 2004). Ad esempio, se il partecipante crede nel trattamento con placebo, il conflitto di dolore acuto è risolto (BIS) quando il partecipante percepisce il sollievo dal dolore come un segnale di ricompensa che genera approccio verso il trattamento placebo (BAS). Questa concettualizzazione è molto importante per spiegare il fenomeno dell'analgesia placebo in termini di differenze individuali nei tratti motivazionali di approccio ed evitamento comportamentale. A questo proposito, l'effetto analgesico indotto dal placebo può essere visto come il prodotto di una maggiore attivazione del sistema oppioidergico (Karjalainen et al., 2016; Peciña et al., 2013), mentre il rilascio di dopamina nel NAc sarebbe associato alla motivazione e alla ricerca del sollievo dal dolore acuto (Scott et al., 2007; Zubieta et al., 2005). In particolare, la sensazione di godimento dell'esito percepita una volta che l'obiettivo è stato raggiunto, sembrerebbe essere correlata alla neurotrasmissione oppioidergica piuttosto che dopaminergica, mentre l'attivazione del recettore D2 si dimostra essenziale affinché la spinta motivazionale raggiunga un esito gratificante, o da un punto di vista clinico di sollievo dal dolore (Schweinhart et al., 2009). Inoltre, è stato riportato come una maggiore reattività al dolore acuto potrebbe essere associata a maggiori livelli di serotonina (Pud et al., 2004), mentre i polimorfismi del gene trasportatore della serotonina sono stati associati a una maggiore risposta al placebo nei pazienti affetti da disturbi d'ansia (Furmark et al., 2008). In questo senso, il BAS, e le sotto-

componenti GDP e RI, possono essere considerati come potenziali predittori del livello di analgesia del placebo (De Pascalis & Scacchia, 2019; Knutson & Cooper, 2005).

5.4. ERP, Personalità, Modulazione del Dolore e Analgesia da Placebo

Molti studi elettrofisiologici hanno dimostrato che la stimolazione sperimentale del dolore genera un potenziale evento correlato tardivo (ERP), incluse le componenti N1 e P2 (De Pascalis, Cacace & Massiccole, 2008; Bromm Lorenz, 1998). È stato suggerito che l'onda N1 (120-160 ms) riflette la prima fase dell'elaborazione sensoriale dello stimolo nocicettivo, mentre l'onda P2 (200-300 ms) è associata a una fase successiva dell'elaborazione di questo input nocicettivo (Lee, Pittler & Ernst, 2009). Ad esempio, la paura del dolore è una disposizione importante che potrebbe influenzare il dolore. Uno studio condotto utilizzando il paradigma sperimentale del dolore da calore per valutare la sensibilità al dolore, ha suggerito che la paura del dolore può interferire con la riduzione del dolore indotta dall'analgesia del placebo, creando un'onda P2 più piccola dell'ERP (Lyby, Aslaksen & Flaten, 2011). Inoltre, gli individui con maggiori livelli di evitamento inibiscono efficacemente le risposte di fuga o evitamento attivo suscitate dal dolore da vasocostrizione (Karsdorp, Geenen & Vlaeyen, 2014), mentre l'ansia di stato aumenta quando l'individuo non può prevedere l'imminente stimolo nocivo indotto dallo shock elettrico, e questo è correlato a una maggiore attivazione della corteccia orbitale frontale (Carlsson et al., 2006).

5.4.1. ERP, Variabili di Stato, Dolore Acuto, ed Effetto Placebo

La ricerca elettrofisiologica ha dimostrato che la novità, la rilevanza dello stimolo somministrato, il direzionamento dell'attenzione, e la salienza dello stimolo, influenzano l'elaborazione del dolore (Iannetti, Hughes, Lee & Mouraux, 2008; Legrain et al., 2011, 2009). In relazione ad altre variabili di stato, è nota l'importanza dell'aspettativa durante la modulazione del dolore, anche se è altrettanto noto quanto questo costrutto sia difficile da definire. Secondo Rütgen,

Seidel, Riečanský and Lamm (2015), la previsione del dolore durante l'effetto analgesico indotto da placebo, è modulata dall'interazione tra reti prefrontali (corteccia prefrontale dorsolaterale e corteccia orbitofrontale), e reti mesencefaliche che attivano il rilascio di oppioidi endogeni nel mesencefalo. Inoltre, l'analgesia da placebo indotta dall'aspettativa è modulata dall'attivazione delle regioni mesencefaliche durante l'anticipazione del dolore. È stato anche dimostrato che l'aspettativa di riduzione del dolore ha una forte influenza sulla riuscita dell'analgesia indotta da placebo (Geers et al., 2005), in quanto mediatore del trattamento somministrato al partecipante (De Pascalis & Scacchia, 2019, De Pascalis, Scacchia, Papi, & Corr, 2019; Milling, Reardon & Carosella, 2006). In riferimento a ciò Wiech e Tracey (2013), in un loro studio, hanno dimostrato che aspettarsi di ricevere una stimolazione intensa di dolore, provoca una maggiore attivazione nelle regioni del cervello legate al dolore rispetto all'aspettativa di una stimolazione meno intensa, nonostante nell'esperimento l'intensità della stimolazione ricevuta in entrambi i casi fosse la stessa. Più recentemente, De Pascalis and Scacchia (2019), e De Pascalis, Scacchia, Papi and Corr (2019), hanno dimostrato che l'aspetto reward-interest del BAS, predice la riduzione del dolore attraverso la disposizione dell'involontarietà nella risposta di analgesia indotta da placebo.

Studi futuri dovrebbero esaminare il ruolo potenziale delle differenze individuali nelle misure di stato e tratto in contesto clinico per estendere questi risultati ai trattamenti per il dolore clinico.

5.5. ERP, Personalità, Empatia per il Dolore e Analgesia da Placebo

Come precedentemente descritto, la stimolazione dolorifica genera un ERP tardivo chiamato P2 (Garcia-Larrea et al., 2003; Becker et al., 1993). Questa componente è correlata all'attività della MCC, anche se altre aree potrebbero contribuire alla genesi della P2. In particolare, è stato dimostrato che l'analgesia da placebo sembra ridurre sostanzialmente l'ampiezza della P2 durante il dolore (Watson et al., 2007; Wager et al., 2006). Considerando che l'empatia per il dolore altrui risulta ridotta in conseguenza all'assunzione di un analgesico, questa accezione sembra essere valida

anche in relazione all'analgesia indotta da placebo. Inoltre, la P2 riflette l'elaborazione neurale specificamente correlata all'esperienza dolorifica vissuta in prima persona. Se quest'elaborazione fosse modulata dall'analgesia da placebo, sia quando la percezione dolorifica è rivolta a sé stessi che quando è rivolta alla percezione dolorifica altrui, allora questo dato suggerirebbe che i processi neurali coinvolti in entrambe le elaborazioni siano comuni.

Evidenze sperimentali affermano che l'efficacia dell'analgesia da placebo, si estende anche alla valutazione del dolore esperito dall'altro (Rütgen et al., 2015 a); il placebo non solo diminuirebbe il dolore vissuto in prima persona ma comporterebbe un abbassamento circa il valore dolorifico inferito, quando si è contagiati emotivamente da un'altra persona che soffre accanto a noi. La riduzione dell'ampiezza della P2 in condizione di analgesia da placebo è stata attribuita alla modulazione delle componenti affettivo motivazionali del dolore nella MCC (Wager et al., 2006), che suggerisce come l'analgesia da placebo moduli in modo predominante queste componenti del dolore. Ciò indica che maggiore è l'ampiezza della P2 per la stimolazione dolorifica diretta a sé, e, maggiore sarà il livello di salienza affettivo-motivazionale e comportamentale del soggetto in relazione ai processi percettivi.

Da un punto di vista neurobiologico la P2 sarebbe modulata dal rilascio di oppioidi endogeni, conosciuti per gli effetti analgesici (Fuchs et al., 2014), cui presentano un'elevata concentrazione di recettori nella corteccia cingolata mediale (Baumgärtner et al., 2006). Nel lavoro di Rütgen e colleghi (2015 a), durante la fase di anticipazione dello stimolo, in cui appare sullo schermo una freccia che può essere direzionata verso destra (indice che lo stimolo verrà somministrato a sé) o a sinistra (indice che lo stimolo verrà somministrato all'altro) che precede lo stimolo elettrico (dolorifico o non dolorifico), è stata trovata una variazione della N1 in relazione ai trattamenti effettuati rispettivamente con e senza il placebo. In particolare, durante la fase di anticipazione dello stimolo prima della somministrazione dell'impulso elettrico, è stato riscontrato che l'analgesia da

placebo ha modulato la N1, componente che è nota riflettere gli aspetti sensoriali, percettivi e attentivi dello stimolo (Rütgen et al., 2015, a).

Lavori recenti sull'empatia, hanno evidenziato l'importanza dello studio dell'empatia per il dolore utilizzando l'elettroencefalogramma. Ad esempio, la P3 e la late positive potential (LPP), sono due componenti identificate come i correlati neurali in risposta alle immagini a valenza emotiva. La P3 è una deflessione positiva che insorge a circa 300 ms dopo la presentazione dello stimolo visivo con un'ampiezza massima sui siti parietali ed è stata associata alla salienza emotiva dello stimolo e ai processi attenzionali (Fan & Han, 2008; Cuthbert et al., 2000). La componente LPP è invece evocata da stimoli emotivi che generano arousal ed è associata ai processi di elaborazione top-down così come alla regolazione delle emozioni (Schupp et al., 2000). La LPP è comunemente identificata a livello dei siti centrali e parietali a una latenza di 400 – 1000 ms (Hajcak, Weinberg, MacNamara, & Foti, 2012; Hajcak, Dunning, & Foti, 2009). Un altro studio sull'empatia per il dolore ha evidenziato una specifica componente a una latenza pari a 140 – 180 ms e una componente tardiva a 380 ms (Fan & Han, 2008). In riferimento allo studio dei correlati elettrocorticali, Han e colleghi (2008) hanno trovato che nell'elaborazione dell'empatia per il dolore le donne differiscono dagli uomini e che la valutazione soggettiva riferita al dolore e alla spiacevolezza percepiti correlasse con una maggiore ampiezza della componente a 140 – 180 ms.

In riferimento agli studi che si sono occupati di osservare la modulazione dell'empatia in funzione dei tratti postulati nella rRST non sono stati trovati molti riscontri in letteratura. Tuttavia, si riportano per completezza gli unici studi che si sono posti questo obiettivo. In una ricerca di Balconi and Bartolotti (2012), è stato delineato il ruolo dei sistemi BIS e BAS in relazione all'empatia e agli indicatori fisiologici oggettivi quali, conduttanza cutanea e frequenza cardiaca. Secondo questa ricerca soggetti che presentano alti livelli di BIS sarebbero più sensibili all'insorgenza di conflitto in gruppo, mentre alti livelli di BAS sarebbero maggiormente responsivi alle situazioni cooperative (Balconi & Bartolotti, 2012).

L'atteggiamento di approccio comportamentale sembrerebbe indurre una risposta più elevata a situazioni positive, mentre l'atteggiamento di evitamento sembrerebbe essere maggiormente correlato a situazioni conflittuali (Vassend, Røysamb & Nielsen, 2012; Muris et al., 2007; Wade et al., 1992).

Più in generale si potrebbe supporre che le differenze individuali circa la reattività emotiva, derivante dalle tendenze motivazionali per l'approccio, contrariamente all'evitamento e al ritiro, possa predisporre a una risposta più o meno empatica, che a sua volta potrebbe essere influenzata da variabili contestuali positive o negative. È in questi casi che il sistema di approccio motivazione (BAS) può essere orientato verso eventi sociali connotati come emotivamente positivi, mentre il sistema di evitamento motivazionale (BIS) in caso di minaccia può predisporre il soggetto a rispondere in maniera maggiormente negativa (Balconi & Bartolotti, 2012; Balconi & Mazza, 2009; Fridlund & Cacioppo, 1986).

CAPITOLO 6

Studio 1: Indicatori ERP del Dolore dell'Empatia per il Dolore indotta da Analgesia da Placebo in relazione ai tratti BIS, BAS e FFFS

6. Introduzione

In questo studio l'analgesia da placebo è stata indotta al fine di indagare i meccanismi associati alla modulazione del dolore percepito e dell'empatia per il dolore altrui, in funzione dei correlati elettrocorticali. In particolare, in riferimento agli ERP, sono state studiate le misure di ampiezza delle componenti N1, P2 e P3, evocate da stimolazioni elettriche di breve durata, somministrate durante i trattamenti, placebo e controllo.

Dai risultati si evince che il trattamento con placebo ha prodotto una riduzione del dolore e della spiacevolezza percepiti, e, dell'empatia per la spiacevolezza altrui. È stato evidenziato un effetto moderatore per il FFFS e i cambiamenti in ampiezza delle componenti P2 e P3 indotti da analgesia da placebo, nella condizione di dolore percepito. In altre parole, bassi livelli di FFFS sono relati a una maggiore analgesia da placebo e a una maggiore attivazione della giunzione temporo-parietale di destra che sembra essere associata alla riduzione delle componenti P2 e P3 durante il trattamento placebo.

In conclusione, si potrebbe affermare che bassi livelli di evitamento attivo possono predire la riduzione di dolore modulata dal placebo. Infine, in linea con la revisione della Reinforcement Sensitivity Theory (r-RST), si può affermare che il dolore fasico sia uno stimolo avversivo che attiva il comportamento di evitamento attivo per riportare il sistema all'omeostasi (Vecchio & De Pascalis, 2021, b).

6.1. Razionale

Il dolore è un fenomeno psicofisico complesso caratterizzato da un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole e soggettiva in cui la componente sensoriale-discriminativa di un complesso sistema di circuiti nervosi (Melzack & Wall, 1965), definita matrice del dolore (Legrain, Iannetti, Plaghki & Mouraux, 2011; Rainville,

2002), talvolta non è necessaria per generare questo complesso fenomeno (Butler & Moseley, 2013). Inoltre, la dimensione sociale legata alla condivisione delle esperienze dolorose costituisce un fattore essenziale che influenza l'esperienza del dolore (Hadjistavropoulos et al., 2011) al di là dell'elaborazione individuale del danno organico subito (Williams & Craig, 2016). Infatti, è noto come le proprietà motivazionali e affettive di un'esperienza dolorosa fanno parte della percezione e dell'elaborazione di questo complesso fenomeno (Loeser & Treede, 2008; Melzack & Casey, 1968).

In termini di motivazione all'approccio e all'evitamento, il dolore può essere concettualizzato come uno stimolo potente e pericoloso che genera evitamento comportamentale. Inoltre, la ricerca ha evidenziato come i tratti motivazionali della personalità (Pud et al., 2004) svolgono un ruolo essenziale nella riduzione del dolore indotta dal trattamento con placebo (Kirsch, 1985). Per esempio, i tratti di personalità di approccio positivo (orientamento positivo, resilienza ed estroversione) possono spiegare la complessità della risposta antalgica indotta dal placebo (Darragh, Booth & Consedine, 2014), che è nota per essere associata direttamente al rilascio di oppioidi endogeni (Karjalainen et al., 2016) e dopamina nei circuiti di ricompensa (gangli della base), e indirettamente nella corteccia prefrontale (Peciña et al., 2013).

Come già discusso nei capitoli precedenti, una delle più famose teorie neuroscientifiche sulla personalità è la Revised Reinforcement Sensitivity Theory (r-RST) (Corr & McNaughton, 2012; Corr, 2008; McNaughton & Corr, 2004; Gray & Mcnaughton, 2000). In sintesi, questa teoria ha concettualizzato il sistema di approccio comportamentale (BAS), il sistema di inibizione comportamentale (BIS) e il sistema di attacco-fuga-blocco (FFFS) come tratti basati sulla biologia che regola il comportamento di approccio ed evitamento passivo e attivo.

In linea con questo quadro teorico, il sollievo dal dolore indotto da effetto placebo può essere visto come un processo gratificante correlato all'attivazione del BAS (Vecchio & De Pascalis, 2020; De Pascalis & Scacchia, 2019), e inteso come un processo avversivo che interviene per interrompere uno stimolo nocivo (Leknes,

Brooks, Wiech & Tracey, 2008) che genera conflitto (Kerns et al., 2004) al fine di riportare il sistema all'omeostasi (Koob et al., 1997). Inoltre, in termini di misure parallele al BIS, e secondo Sternbach (1978), tra le variabili di stato, l'ansia è in grado di influenzare significativamente l'esperienza di dolore, infatti, livelli più elevati di ansia da stress sono correlati a livelli più elevati di intensità del dolore e sono inversamente associati all'analgesia indotta da placebo (Flaten, Aslaksen, Lyby & Bjørkedal, 2011).

In relazione alla manipolazione di queste variabili, è essenziale considerare il ruolo dell'interazione sociale e dell'empatia di tratto, poiché rilevanti alla riuscita del trattamento, sia che ci riferisca a un trattamento clinico che sperimentale. A questo riguardo, bisogna evidenziare come l'empatia sia un motivatore del comportamento prosociale, in quanto ci consente di condividere, comprendere e interpretare le emozioni altrui (Rizzolatti, 2005; Gallese, 2003). Pertanto, l'empatia potrebbe essere intesa come un significativo fattore motivazionale indispensabile al fine di aiutare le persone che vivono un'esperienza spiacevole o nociva, a raggiungere il sollievo dal dolore. Ad esempio, quando un individuo vede un'altra persona (un confederato) che riporta sollievo dal dolore in seguito alla somministrazione di un placebo, questa modalità di apprendimento, può essere in grado di indurre un effetto di analgesia da placebo nell'osservatore (Colloca & Benedetti, 2009). Inoltre, evidenze scientifiche riportano come l'interazione sociale, o in questo caso l'empatia per il dolore altrui, possa essere modulata dall'assunzione di un farmaco analgesico. È stato infatti osservato, che in un contesto di interazione sociale, quando un individuo osserva un'altra persona soffrire, l'ingestione di paracetamolo diminuisce non solo il dolore percepito ma anche la risposta di empatia per il dolore altrui emessa dal partecipante (Mischkowski, Crocker & Way, 2016). Pertanto, si può supporre che l'effetto analgesico indotto da un placebo possa ridurre l'empatia per il dolore al pari di un farmaco attivo.

6.1.2. Elettrofisiologia della modulazione del Dolore e dell'Empatia per il dolore indotta da Effetto Placebo e Obiettivi dello studio

Uno degli obiettivi di questo studio è stato valutare l'influenza dei tratti di personalità di approccio ed evitamento comportamentale (Corr & Cooper, 2016) in relazione alla modulazione del dolore fasico e dell'empatia per il dolore altrui indotta da un trattamento analgesico con placebo (Rütgen et al., 2015a; Singer et al., 2004). Un altro obiettivo è stato determinare come il FFFS (paura, evitamento attivo) e il BIS (evitamento passivo) siano in grado di influenzare la modulazione nelle componenti sensoriale e affettiva del dolore fasico e dell'empatia per il dolore indotta da placebo.

La ricerca in neuropsicologia ha dimostrato che la stimolazione del dolore fasico suscita potenziali evento-correlati (ERP), in cui le componenti N1 e P2 sono associate ai processi di elaborazione sensoriale (Garcia-Larrea, Frot & Valeriani, 2003; Bromm & Lorenz, 1998; Polich, 1993), mentre le componenti P3 (Escera & Corral, 2007), e P4 (Meng et al., 2012), sono associate a processi di elaborazione cognitiva dello stimolo (Picton & Hillyard, 1974). In particolare, è stato evidenziato come la componente N1 (120-160 ms) rifletta la prima fase dell'elaborazione sensoriale come orientamento attentivo e discriminazione dello stimolo nocicettivo (Vogel & Luck, 2000). La componente P2 (200-300 ms) è invece associata a uno stadio successivo dell'elaborazione sensoriale dello stimolo nocicettivo in ingresso (Lee, Pittler & Ernst, 2009). Inoltre, è stato evidenziato che l'onda N160 generata nell'opercolo parietale (Lorenz & Garcia-Larrea, 2003), modula l'effetto placebo durante la percezione del dolore (Wager, Matre & Casey, 2006).

Successivamente, Rütgen e colleghi (2015, a) hanno studiato la modulazione del dolore e dell'empatia per il dolore indotta da placebo osservando una riduzione dell'ampiezza della componente P2 registrata sull'elettrodo Cz sia per il dolore percepito che per la condizione di empatia per il dolore. Come noto, l'elettrodo Cz è allocato nei pressi della corteccia cingolata mediale (MCC) ed è sensibile sia alla modulazione del dolore percepito (Scott et al., 2008) che alla risposta di empatia per il dolore (Lamm, Decety & Singer, 2011). La MCC è sede di numerosi recettori μ -

oppioidi che modulano la percezione del dolore (Baumgartner, Esslen & Jäncke, 2006). A questo proposito, la ricerca ha dimostrato che le onde P2 e P3 raggiungono la massima ampiezza sul sito Cz (Fuchs et al., 2014) e che le variazioni di ampiezza in queste due componenti sono validi indicatori della modulazione del dolore fasico indotto da placebo (Watson, El-Deredy, Vogt & Jones, 2007) e della riduzione del dolore empatico (Ren, et al., 2020; Rütgen et al., 2015, a). Questi studi hanno suggerito che le componenti P2, N2 e P3 degli ERP riflettono l'attivazione delle fibre A δ , le quali originano l'attivazione consecutiva delle fibre C associate alla generazione di una componente P4 degli ERP ultra-tardiva (400-600 ms; Bromm & Treede, 1984; Bromm, Jahnke & Treede, 1984). Inoltre, le ricerche effettuate al fine di studiare la relazione intercorrente tra la risposta empatica e la modulazione dei correlati elettrocorticali (Li & Han, 2010), hanno suggerito che la componente P3 è strettamente associata all'elaborazione del dolore empatico. In particolare, è stata osservata una maggiore ampiezza della componente P450 sul sito centro-parietale sinistro (CP3) vicino all'area della corteccia motoria (Meng et al., 2012; Li & Han, 2010; Fan & Han, 2008; Meng et al., 2003), nella condizione di dolore empatico rispetto a quella in cui venivano presentati stimoli neutri. Risultati simili sono stati riportati in esperimenti che combinavano lo studio del dolore fasico percepito e dell'empatia per il dolore (Bufalari et al., 2007). Recentemente in uno studio molto interessante, González-Franco (2014) ha riprodotto i risultati riportati da Meng e colleghi (2003), Li and Han (2010), e Fan and Han (2008) in una simulazione di realtà virtuale, in cui i partecipanti hanno sperimentato una minaccia virtuale sul dorso della mano destra. L'autore ha osservato un'ampiezza della P450 maggiore sul sito CP3, suggerendo che questa risposta può avere la stessa funzione di previsione e prontezza di evitamento dello stimolo dannoso, al pari della risposta naturale e spontanea che viene emessa dall'individuo quando, ad esempio, deve evitare che la propria mano venga pugnalata (González-Franco, 2014).

Secondo Gallese and Sinigaglia (2011), l'empatia è un processo di simulazione basato sulla proiezione della propria esperienza soggettiva riguardante la comprensione dell'emozione altrui (Goldman, 2006). A tal proposito, utilizzando

gli ERP, abbiamo studiato i processi sottostanti alla modulazione del dolore fasico e dell'empatia per il dolore indotta dall'analgesia da placebo. In linea con i risultati di Rütgen et al., (2015, a) abbiamo ipotizzato che il trattamento con placebo, rispetto a quello di controllo, sia in grado di ridurre sia il dolore fasico che l'empatia per il dolore al pari di un farmaco, e che questo effetto fosse parallelo alla diminuzione delle ampiezze delle componenti N1, P2, N2, P3 e P4 degli ERP durante il trattamento placebo.

6.2. Materiali e Metodi

6.2.1 Partecipanti

In questo studio, sono stati inclusi, 63 studenti universitari volontari destrimani (32 donne: media [M] = 21,56, deviazione standard [DS] = 2,41, intervallo 18-27 anni; uomini: M = 23,03; SD = 2,63, intervallo 19-29 anni). La lateralizzazione manuale è stata misurata utilizzando la versione italiana dell'Edinburgh Handedness Inventory (Salmaso & Longoni, 1985; Oldfield 1971). I partecipanti non hanno riportato di aver assunto, droghe, sostanze psicotrope, corticosteroidi o antidolorifici, e di non aver avuto una storia di malattie organiche, o disturbi neurologici, psicopatologici, psichiatrici o daltonismo. Inoltre, è stato chiesto alle partecipanti di genere femminile di astenersi dall'effettuare le registrazioni EEG durante i primi giorni del loro periodo mestruali. Solo in quei casi, le registrazioni dell'elettroencefalogramma sono state programmate tra il 5° e l'11° giorno dopo l'inizio delle mestruazioni. Questo al fine di evitare eventuali alterazioni dei ritmi cerebrali oggetto della registrazione EEG e delle risposte comportamentali emesse dalle partecipanti durante la prova (Huang et al., 2015). Per lo stesso motivo, a tutti i partecipanti è stato chiesto di astenersi dalla caffeina e dal fumare sigarette due ore prima della registrazione EEG (Tran et al., 2006). Lo studio è stato approvato dall'Institutional Review Board (IRB) del Dipartimento di Psicologia, Università di Roma "La Sapienza", ed è stato condotto secondo la Dichiarazione di Helsinki (1964).

I partecipanti sono stati successivamente invitati individualmente nel laboratorio e informati sulla natura dello studio. Dopodiché hanno prestato consenso scritto per partecipare allo studio e hanno compilato i questionari di personalità. A nessuno di loro è stata fornita alcuna ipotesi specifica relativa alle misure da effettuare e all'uso del placebo. La dimensione del campione è stata determinata a priori attraverso una power analysis predittiva a due code; per $r = 0,40$, $\alpha = 0,05$, e potenza = 0,91 che ha fornito un valore di $N = 63$ partecipanti.

6.2.2. Questionari

In questo studio, a ogni partecipante sono stati somministrati un set di questionari, volti alla misurazione dei tratti di personalità. Tra questi l'RST-PQ (Corr & Cooper, 2016) ha fornito misure delle tre disposizioni motivazionali di approccio ed evitamento comportamentale: BIS (valore α di Cronbach = 0,88), FFFS (valore α di Cronbach = 0,79) e quattro sotto-tratti BAS. Queste ultime definibili come, (1) BAS-GDP (valore α di Cronbach = 0,85), correlato all'attivazione emotiva e motivazionale dell'individuo a perseguire un comportamento pianificato al fine di raggiungere un obiettivo, (2) BAS-RI (valore α di Cronbach = 0,79), relativo ai processi di anticipazione e pianificazione per raggiungere la ricompensa, (3) BAS-RR (valore α di Cronbach = 0,78), relativo alla componente edonica della ricompensa manifestata dopo il suo consumo, (4) BAS-I (valore α di Cronbach = 0,77), associato alla sensibilità alla ricompensa e all'impulsività. Inoltre, è stata calcolata la somma dei punteggi BAS-GDP, BAS-RI, BAS-RR e BAS-I per misurare il tratto BAS totale che è stato definito BAS-TOT (α di Cronbach = 0,87).

Il questionario ECQ (Batchelder, Brosnan & Ashwin, 2017) è stato somministrato al fine di indagare i cinque sotto-tratti dell'empatia. In questo questionario, gli autori hanno tentato di separare gli elementi in categorie di empatia affettiva e cognitiva, in contrasto con Baron-Cohen and Wheelwright (2004), sostenendo che le componenti affettive e cognitive dell'empatia spesso coesistono e non possono essere facilmente separate. L'ECQ è costituito da cinque aspetti: (1) Abilità Cognitiva "CA" relativa all'abilità o al potenziale nell'assunzione

di prospettiva; (2) Cognitive Drive o Spinta Cognitiva “CD” correlato all'interesse motivante per la capacità di assumere prospettive; (3) Abilità Affettiva “AA” relativa alla capacità o alla potenzialità di riconoscere, essere sensibili e condividere le esperienze emotive degli altri; (4) Affective Drive o Spinta Affettiva “AD” correlata all'interesse motivante nel riconoscere, essere sensibili e condividere le esperienze emotive degli altri (Decety, 2010); e (5) Reattività Affettiva “AR” correlata alla capacità di rispondere in modo appropriato facendo riferimento alle esperienze emotive altrui. I valori α di Cronbach per le cinque sfaccettature variavano da 0,90 a 0,91. Inoltre dalle cinque misure sopra riportate, sono stati derivati i seguenti punteggi principali: (i) punteggio dell'Empatia Cognitiva (CE), come somma dei punteggi di Abilità Cognitiva e di Spinta Cognitiva; (j) punteggio di Empatia Affettiva (AE), come somma dei punteggi di Reattività Affettiva con Abilità Affettiva e Spinta Affettiva; (k) punteggio di Pulsione Empatica (DE), come somma dei punteggi di Spinta Cognitiva e Spinta Affettiva; (l) punteggio di Abilità Empatica Totale (TEA) come somma dei punteggi di Abilità Cognitiva e Abilità Affettiva; e infine (m) punteggio di Empatia Totale Cumulativa (CTE) come somma delle componenti di Empatia Cognitiva ed Empatia Affettiva. Queste cinque misure sono state inserite in tutte le analisi statistiche condotte in questo studio.

Infine, al termine di ogni trattamento sperimentale (Placebo, Controllo), ai partecipanti è stato chiesto di compilare lo State-Anxiety Inventory (STAI-Y1) (Spielberger, 1970) al fine di valutare l'influenza dell'ansia di stato sulle variabili di interesse.

6.2.3. Prova Sperimentale e struttura del Trial

In questo esperimento, ogni partecipante è stato esposto a stimolazioni elettriche di breve durata calibrate individualmente, al fine di studiare la modulazione del dolore fasico e dell'empatia per il dolore indotta dall'analgesia da placebo. Inoltre, per valutare la modulazione dell'empatia per il dolore altrui indotta dall'analgesia placebo, abbiamo utilizzato un paradigma specifico (Rütgen et al., 2015, a; Singer et al., 2004), in cui, al partecipante veniva chiesto di valutare il

dolore percepito da un confederato seduto accanto, in base al grado di dolore e spiacevolezza percepiti in prima persona. Al fine di controllare l'effetto di abitudine dato dallo stimolo, ogni partecipante è stato esposto a stimolazioni elettriche brevi e non dolorose randomizzate con stimoli dolorosi. Il paradigma dell'empatia per il dolore è stato implementato utilizzando il software e-prime 2.0. L'intensità dello stimolo doloroso e di quello non doloroso non ha mai superato un valore di intensità pari a 10 mA, ed è stato somministrato da uno stimolatore bipolare a corrente costante Digitimer DS5 (strumenti di ricerca clinica e biomedica Digitimer).

Per studiare la risposta della componente nocicettiva del solo dolore fasico, è stato posizionato sul dorso della mano destra del partecipante un elettrodo a punta di vespa concentrico di 7 mm di diametro con un perno centrale di platino (elettrodo WASP, Specialty Developments) dal quale è stata erogata la stimolazione elettrica. La ricerca ha dimostrato che questa tipologia di elettrodi può stimolare selettivamente le fibre A- δ e i terminali A-C (Lefaucheur et al., 2012). Pertanto, questo tipo di elettrodo ha consentito di rilevare i potenziali somato-sensoriali evocati dal dolore fasico. Il compito sperimentale era composto da 36 prove presentate in modo casuale per ciascuna condizione: stimolazione dolorosa e non dolorosa al partecipante e stimolazione dolorosa e non dolorosa al confederato, definita come misurazione di empatia per il dolore (Figura 6.1).

L'inizio della prova corrispondeva alla presentazione di una freccia (1500 ms), sullo schermo di un computer, che indicava al partecipante a chi sarebbe stato inviato lo stimolo elettrico: se la freccia era orientata a destra gli stimoli venivano inviati al partecipante, mentre per la freccia orientata a sinistra, gli stimoli venivano inviati al secondo partecipante sperimentale (confederato). Seguiva la presentazione di un segnale di anticipazione (500 ms) che indicava l'intensità dello stimolo elettrico che sarebbe stato somministrato in concomitanza allo stimolo visivo successivo. In questo caso, la saetta arancione indicava che al prossimo stimolo visivo la stimolazione somatica sarebbe stata dolorosa, mentre la saetta blu anticipava che la stimolazione sarebbe stata chiaramente percepibile ma non

dolorosa. Successivamente, seguiva lo stimolo visivo (durata di 1000 ms) e in concomitanza dello stesso la stimolazione somato-sensoriale fasica. Quindi, la saetta arancione veniva sempre seguita da una di colore rosso a cui era accoppiato un impulso dolorifico, mentre quella blu era sempre seguita da una saetta verde accoppiata a un impulso chiaramente percepibile ma non doloroso.

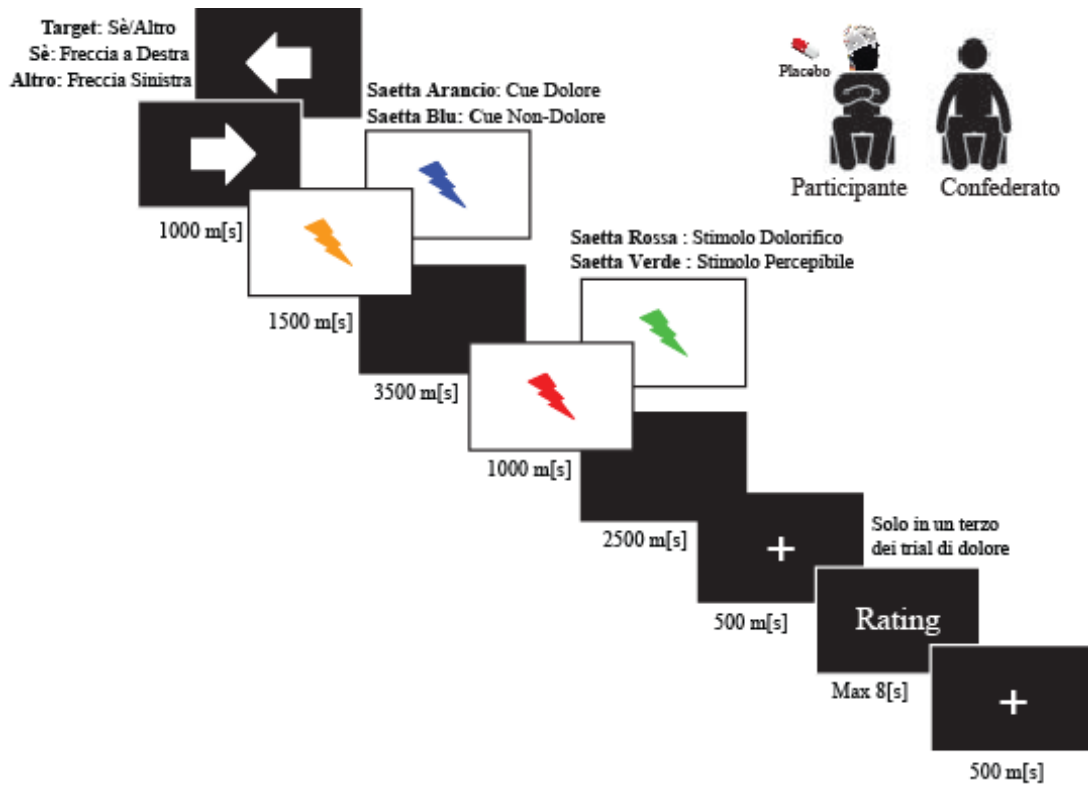


Figura 6.1. Struttura del Trial

In un terzo delle prove dolorose, al partecipante veniva chiesto di esprimere due valori per misurare il dolore e la spiacevolezza percepiti, a seguito della stimolazione nociva (“Quanto è stato doloroso per te questo stimolo?”; “Quanto è stato spiacevole per te questo stimolo?”). Allo stesso modo, è stato chiesto ai partecipanti di esprimere due valori per valutare le misure dell’empatia per il dolore e per la spiacevolezza altrui. In quest’ultimo caso, i partecipanti hanno dovuto dedurre i valori del dolore e della spiacevolezza provati dal confederato quando riceveva la stimolazione nocicettiva (“Quanto dolore pensi abbia provato l’altra partecipante?”; “Quanta spiacevolezza pensi abbia provato l’altra partecipante?”). Tutte le misure sono state raccolte su una scala Likert a sette punti.

6.2.4. Procedura Sperimentale

Lo studio è stato suddiviso in due giornate sperimentali. Durante la prima giornata al partecipante è stato chiesto di leggere e firmare il consenso informato e di completare i questionari di personalità di interesse. La seconda giornata sperimentale era destinata allo svolgimento della prova comportamentale in concomitanza alla registrazione dell'attività elettroencefalografica ed elettrocardiografica. Durante questa fase sperimentale il partecipante e il confederato sono stati introdotti in laboratorio e presentati l'un l'altro. Il confederato è stato presentato al partecipante come secondo partecipante dell'esperimento. Inoltre, sia il confederato che lo sperimentatore sono state sempre donne. È importante specificare che il confederato era totalmente estraneo a ogni partecipante.

Successivamente, prima di somministrare il compito sperimentale, tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una procedura di calibrazione del dolore psicofisico (Chan et al., 2012) in cui sono state inviate delle brevi stimolazioni elettriche al fine di determinare un valore affidabile individuale da utilizzare nell'esperimento sia come stimolo doloroso che come chiaramente percepibile. In seguito a ogni impulso, al partecipante veniva chiesto di esprimere un valore da 1 ("percepibile ma non doloroso") a 7 ("dolore insopportabile") su una scala Likert. Lo stimolo doloroso che sarebbe stato inserito nel paradigma sperimentale corrispondeva a quello valutato dal partecipante come molto doloroso ma non insopportabile, quindi il valore precedente al settimo nella scala di valutazione da 1 a 7. Al contrario, lo stimolo non doloroso è stato scelto come quello definito dal partecipante con valore 2, quindi, come chiaramente percepibile ma non doloroso.

Il test comportamentale consisteva in un disegno sperimentale bilanciato entro i gruppi per due trattamenti: placebo e dolore (placebo) e solo dolore (controllo). Inoltre, al fine di controllare l'effetto dell'ordine delle prove, ogni partecipante è stato assegnato al trattamento in un ordine controbilanciato tra tutti i partecipanti (placebo controllo; controllo placebo). Il trattamento sperimentale con placebo è stato condotto con un metodo a doppio cieco.

Lo sperimentatore ha somministrato ad ogni partecipante, una capsula contenente una sostanza inerte che veniva spacciata come potente antidolorifico ad alto o basso dosaggio analgesico (Benedetti et al., 2005). Abbiamo utilizzato questo protocollo sperimentale per evitare che la capsula analgesica venisse rilevata come un trattamento fittizio, dato che i partecipanti erano perlopiù tutti studenti di corsi di psicologia. In questo modo si è cercato di prevenire qualsiasi violazione dell'aspettative generata dal trattamento.

Al fine di aumentare l'effetto analgesico indotto dal placebo, lo sperimentatore ha testato l'aspettativa del farmaco chiedendo al partecipante di introdurre un valore su una scala Likert a sette punti ponendo la domanda: "Quanto ti aspetti che questo farmaco sia efficace nel ridurre il tuo dolore?". Dopodiché è stata applicata una procedura di manipolazione del dolore 20 minuti dopo la somministrazione della pillola per testare l'efficacia dell'effetto placebo; durante la manipolazione del dolore, lo sperimentatore ha somministrato i quattro stimoli che erano stati valutati dal partecipante come mediamente dolorosi (3 o 4), durante la fase di calibrazione. Tuttavia, i partecipanti sono stati indotti a credere che lo sperimentatore avesse somministrato loro gli stimoli che in precedenza avevano valutato come estremamente dolorosi (cioè 6). Questo metodo è stato utilizzato per amplificare l'effetto analgesico indotto dal placebo (Price et al., 1999). Dopo questa procedura di condizionamento, è stato chiesto al partecipante di valutare l'efficacia del trattamento su una scala Likert a sette punti, facendo riferimento alla domanda: "Quanto è stato efficace questo farmaco nel ridurre il dolore?" Successivamente, lo sperimentatore ha informato i partecipanti che la "pillola analgesica" sarebbe stata efficace per 50-60 min. Inoltre, lo sperimentatore ha informato tutti i partecipanti che il complice non avrebbe ricevuto alcun farmaco. Questa manipolazione è stata necessaria per valutare come l'analgesia indotta dal placebo fosse in grado di modulare l'empatia per il dolore. Durante l'elettroencefalogramma il partecipante e il confederato erano entrambi seduti in una cabina silente. Inoltre, è stato chiesto loro di evitare l'osservazione diretta per scongiurare che il conseguente contagio emotivo indotto dalla mimica facciale, potesse alterare la risposta empatica emessa.

Il compito sperimentale è durato circa 45 minuti, mentre l'esperimento in totale è durato 1,9 ore. Gli stimoli dolorifici e non dolorifici sono stati somministrati sia al partecipante che al confederato in ordine casuale.

Il trattamento di controllo era uguale al trattamento placebo, a eccezione del fatto che lo sperimentatore non ha somministrato la pillola (placebo) ai partecipanti. Infine, dopo aver concluso l'esperimento, ogni partecipante è stato informato dell'obiettivo reale dello studio ed è stato portato a conoscenza delle manipolazioni sperimentali utilizzate.

6.2.5. Apparato per la di Registrazione dell'Elettroencefalogramma

Le misurazioni comportamenti e le variabili elettrofisiologiche sono state registrate in una stanza insonorizzata e schermata elettricamente. I partecipanti hanno svolto il loro compito comportamentale seduti su una comoda sedia a una distanza di circa 80 cm (angolo visivo, orizzontale di 5,2° e verticale di 6,9°) dal monitor LCD da 19" (aggiornamento 75 Hz, risoluzione 1400 × 900, 22,5 Cd/m²).

L'elettroencefalogramma è stato registrato utilizzando un sistema di amplificazione DC NuAmps a 40 canali (Compumedics Neuroscan Inc, Charlotte, NC, USA) impostato in modalità DC, con un guadagno di 200 (100 per i canali oculari) e un filtro passa-banda di 0,01–100 Hz (Filtro Butterworth fase zero con 24 dB/ottava roll-off). I dati sono stati registrati secondo il sistema internazionale 10-20 standard (Jasper, 1958) su 30 siti del cuoio capelluto (Fp1, Fp2, F7, F8, F3, F4, FT7, FT8, T3, T4, FC3, FC4, C3, C4, CP3, CP4, TP7, TP8, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, Oz) utilizzando elettrodi di stagno posizionati su una cuffietta in Lycra elasticizzata (Electro-Caps, Eaton, OH, USA). Ciascun segnale è stato filtrato online utilizzando un filtro notch a 50 Hz e archiviato su un sistema Neuroscan Acquire 4.3 impostando l'impedenza di ogni elettrodo di rilevazione a valori inferiori a 5 kΩ. I segnali EEG sono stati riferenziati ai lobi delle orecchie utilizzando una coppia di elettrodi di stagno puro collegati digitalmente $(A1 + A2)/2$ (impostazione Neuroscan Acquire) all'interno di un intervallo di frequenza da 0 a 250 Hz e con una frequenza di campionamento pari a 1000 Hz. Inoltre, l'elettrodo di messa a terra

è stato locato tra i siti Fz e FPz. Infine, per la registrazione dell'elettroculogramma (EOG) orizzontale è stata posizionata una coppia di elettrodi di stagno a 1 cm lateralmente all'epicanto esterno di ciascun occhio, mentre per la registrazione dell'EOG verticale, è stato utilizzato un montaggio bipolare posizionando un elettrodo sopra e sotto il centro dell'occhio sinistro.

6.2.6. Analisi dei potenziali evento-correlati (ERP)

Dopo la fase di acquisizione dei dati, abbiamo analizzato i segnali EEG utilizzando il software Brain Vision Analyzer 2.1.0 (Brain Product GmbH, Gilching, Germania). Nella fase di pre-elaborazione abbiamo ispezionato visivamente i segnali EEG ed eliminato ogni porzione dei dati EEG rumorosi o che presentavano artefatti. Allo stesso tempo, sono stati interpolati i canali disconnessi o rumorosi utilizzando lo strumento di interpolazione triangolare implementato nel software Brain Vision Analyzer 2.1.0. Quindi, è stato utilizzato il metodo di Gratton e colleghi (1983) per effettuare le correzioni oculari, e successivamente dopo un'ispezione manuale, sono stati rimossi gli artefatti residui superiori a $\pm 75 \mu\text{V}$. Per attenuare il rumore del segnale, abbiamo filtrato il segnale EEG utilizzando un filtro passa-banda che ha escluso le bande di frequenza inferiori alla frequenza di taglio di 0,1 Hz e superiori alla frequenza di taglio di 15 Hz (Güven & Batbat, 2019). Inoltre, è stata utilizzata un'epoca di 1000 ms che includeva una baseline pre-stimolo pari a 200 ms e post-stimolo pari a 800 ms.

Infine, abbiamo ottenuto ogni ERP per ogni condizione (dolore, empatia per il dolore) e per ogni trattamento (dolore, placebo) mediando un numero di epoche non inferiore a 30. In seguito per ogni condizione relativa a ogni trattamento è stata calcolata la media degli ERP su tutti i partecipanti al fine di definire l'intervallo di tempo attorno al picco di ciascun componente ERP di interesse, indispensabile a detezionare il picco in cui l'ampiezza di ciascuna componente era maggiore.

Per ogni componente degli ERP medi calcolati su ogni condizione di dolore ed empatia per il dolore, nei rispettivi trattamenti dolore e placebo, è stato individuato l'intervallo temporale da utilizzare per procedere con l'esportazione dell'ampiezza

di picco massima relativa. In particolare, per la N1 è stato utilizzato un range pari a 80 – 140 ms, per la P2 180 – 240 ms, e 280 – 380 ms per la P3.

In questo esperimento è essenziale precisare che la componente P3 ha immediatamente seguito la P2. Riteniamo che la P2 si sia sovrapposta alla P3a, che, come noto riflettere i processi di valutazione cognitiva e di salienza attentiva, (Wager, Matre & Casey, 2006). Pertanto, non è stato possibile studiare la componente N2. Per quanto riguarda la componente P4, abbiamo osservato che l'ampiezza della stessa era minima quindi non presente in modo affidabile sugli ERP nelle condizioni oggetto di studio. Di conseguenza, sono state identificate in modo affidabile solo le componenti N1, P2 e P3 su ciascuna risposta ERP. Per ognuna delle componenti, è stata calcolata l'ampiezza del picco che poi è stata esportata utilizzando lo strumento di esportazione implementato su Brain Vision 2.1.0.

Per quanto riguarda il trattamento placebo è stato utilizzato il metodo della mediana per suddividere i punteggi differenza tra i trattamenti dolore e placebo al fine di formare due gruppi, uno dei riduttori e l'altro dei non riduttori. Questo metodo è stato implementato al fine di evidenziare l'influenza delle differenze individuali sul trattamento placebo e come questo fosse associato alle variazioni degli ERP e alle misure riportate dal partecipante durante la prova comportamentale. Ogni partecipante è stato considerato come appartenente al gruppo dei riduttori e dei non riduttori del dolore percepito per punteggi, rispettivamente, al di sopra o al di sotto della mediana per la misurazione del dolore percepito (N = 63, M = 0,59, SE = 0,127, Md = 0,41, intervallo = 6,38). Lo stesso metodo è stato utilizzato per il dolore empatico (N = 63, M = 0,005, SE = 1,05, Md = 0,04, range = 6,51), la spiacevolezza percepita (N = 63, M = 0,40, SE = 0,13, Md = 0,40, intervallo = 5,42) e la spiacevolezza empatica (N = 63, M = 0,21, SE = 0,084, Md = 0,12, intervallo = 3,34). I punteggi dei partecipanti che si collocavano sul valore mediano, se presenti, sono stati esclusi dalle analisi.

Sono state condotte analisi statistiche separate utilizzando il sistema SAS 9.4. Per valutare la modulazione del dolore percepito e dell'empatia per il dolore indotta dall'effetto analgesico del placebo sulle componenti ERP di interesse, è stata

calcolata la differenza tra le ampiezze delle componenti N1, P2, e P3 registrate durante i trattamenti Controllo e Placebo ed è stata calcolata un'analisi della covarianza separata a misure ripetute (ANCOVA) con il seguente disegno: 2 Livelli di Riduzione del Dolore (Alto, Basso) × 3 Quadranti (Sinistro, Mediano, Destro) × 3 Location (Frontale, Centrale, Posteriore). Analisi statistiche simili sono state elaborate sul dolore percepito (controllo meno placebo) e sui punteggi differenza per, la spiacevolezza percepita, l'empatia per il dolore e l'empatia per la spiacevolezza. In questo modello, il genere e l'ansia di stato sono stati inseriti come covariate. In particolare, il primo fattore è stato considerato tra i soggetti, mentre il secondo e il terzo entro i soggetti. Quindi, l'effetto analgesico indotto dal placebo e la localizzazione sullo scalpo sono stati considerati come fattori entro il gruppo.

In base, alla localizzazione emisferica, per ogni componente ERP di interesse è stata ridotta la dimensionalità del numero di elettrodi in nove cluster (CL; vedi Figura 6.2).

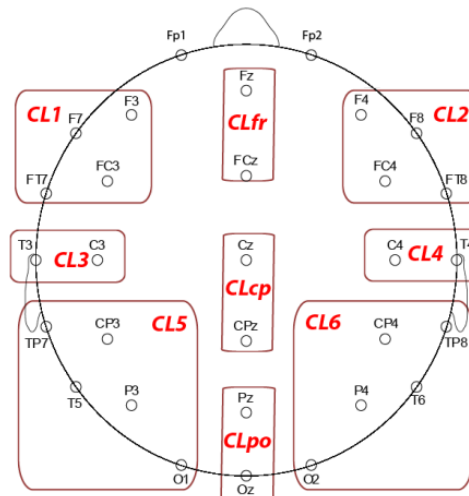


Figura 6.2. Siti EEG raggruppati nei clusters usati per l'elaborazione delle analisi statistiche sulle componenti N1, P2, e P3.

Abbiamo etichettato i cluster come CL1 (frontale sinistro), CL2 (frontale destro), CL3 (frontale sinistro centrotemporale), CL4 (centrotemporale destro), CL5 (posteriore sinistro), CL6 (posteriore destro), linea mediana frontale (CLfr), linea mediana centroparietale (CLcp) e parieto-occipitale (CLpo). Quindi, è stata calcolata la differenza tra controllo e placebo per ciascuna regione cerebrale e per ogni picco degli ERP di interesse.

Il livello di significatività alfa è stato fissato a 0,05, se non diversamente specificato, ed è stato applicato l'aggiustamento di Huynh-Feldt (Vasey & Thayer, 1987) per non compromettere l'assunzione di sfericità. Dove necessario, sono stati eseguiti i t-test a due code e le analisi dei contrasti post-hoc ($\alpha = 0,05$). Inoltre, sono stati calcolati i coefficienti di correlazione di Pearson per valutare le relazioni intercorrenti tra i tratti di personalità di interesse e la modulazione del dolore e della spiacevolezza percepiti e inferiti. Per evitare la presenza di falsi positivi, è stato applicato il metodo di correzione dell'indice false discovery rate (FDR).

Abbiamo eseguito la Conditional Process Analysis (Hayes, 2013) per testare se il tratto di personalità di interesse potesse essere definito in termini di moderatore o mediatore della relazione tra la modulazione delle componenti degli ERP indotta dall'analgia da placebo (predittore) e i punteggi differenza tra dolore e placebo (criterio). Anche in questo caso il genere e l'ansia di stato sono stati introdotti nel modello come covariate.

Infine, gli effetti principali o di interazione, relativi ai tratti di personalità, alle misure elettrofisiologiche e alle variabili di stato di interesse sono stati raggruppati e illustrati graficamente puramente a scopo semplificativo.

6.3. Risultati

6.3.1. Risultati comportamentali

La tabella 6.1 riporta i coefficienti di correlazione di Pearson tra i tratti di personalità e i cambiamenti di dolore e spiacevolezza (Controllo meno Placebo) per la stimolazione di dolore fasico percepito e di empatia per il dolore.

La correlazione del punteggio FFFS con il cambiamento del dolore percepito e l'ansia di stato con il cambiamento della spiacevolezza percepita sono le uniche relazioni che hanno raggiunto il livello di significatività dopo la correzione FDR (Tabella 6.1). La Figura 6.3a mostra il grafico a dispersione della distribuzione per i punteggi FFFS con la modulazione del dolore percepito. La Figura 6.3b mostra il grafico a dispersione della distribuzione per l'ansia di stato con la modulazione della spiacevolezza percepita.

I grafici a dispersione della Figura 6.3 mostrano che la distribuzione dei dati delle due variabili è all' interno delle due ellissi (70% e 80% dei dati). Le ellissi di previsione visualizzate nelle figure sono centrate sulle medie delle due variabili (alfa = 0,05 e 0,01). Quindi, possiamo affermare che i punteggi della variabile FFFS e la modulazione del dolore percepito, e, i punteggi relativi all'ansia di stato con la modulazione della spiacevolezza percepita, sono normalmente distribuiti e correlati.

Tabella 6.1. Coefficienti di correlazione di Pearson e statistica descrittiva delle variabili comportamentali nei 63 partecipanti.

Coefficienti di Correlazione di Pearson, N = 63 > |r| under H0: Rho=0

Media Controllo meno Placebo	BAS TOT ^a	BAS GDP ^b	BAS RI ^c	BAS RR ^d	BAS Imp ^e	BIS ^f	FFFS ^g	Modulazione STAI-Y1 ^h
Modulazione del Dolore percepito	-0.05	-0.05	-0.11	0.06	-0.06	-0.15	-0.39•	0.16
Modulazione della Spiacevolezza Percepita	-0.02	-0.05	-0.12	0.01	0.08	-0.04	-0.14	0.24•
Modulazione dell' Empatia per il Dolore	0.06	0.08	0.08	0.03	0.01	-0.01	-0.13	-0.09
Modulazione dell'Empatia per la Spiacevolezza	0.09	0.02	-0.09	0.16	0.13	0.08	-0.07	-0.16

• p < 0.05, FDR correction

^a Behavioral Approach System total; ^b Behavioral Approach System Goal Driven Persistence; ^c Behavioral Approach System Reward Interest; ^d Behavioral Approach System Reward Reactivity; ^e; ^f Behavioral Inhibition System; ^g Fight-Flight-Freeze System; ^h State Anxiety Inventory – Scale Y1.

Per testare l'effetto della riduzione del dolore rispetto al trattamento con placebo, sono stati eseguiti t-test separati per confronti a coppie sulla valutazione del dolore e della spiacevolezza per le condizioni di dolore e spiacevolezza percepiti e per le condizioni di empatia per il dolore e per la spiacevolezza.

Queste analisi hanno evidenziato una significativa riduzione del dolore (N = 63, t (62) = 4,59, p < 0,0001; Figura 4a), e della spiacevolezza (N = 63, t (62) = 3,17, p = 0,002; Figura 4b) percepiti, durante il trattamento di analgesia indotta da placebo rispetto alla condizione di solo dolore fasico. Nella condizione di empatia per il dolore, non è stata evidenziata una riduzione significativa dell'empatia per il dolore (N = 63, t (62) = -0,04, p > 0,0500; Figura 6.4c), benché l'empatia per la spiacevolezza risultasse significativamente ridotta dal trattamento placebo (N = 63, t (62) = 2,53, p = 0,010; Figura 6.4d).

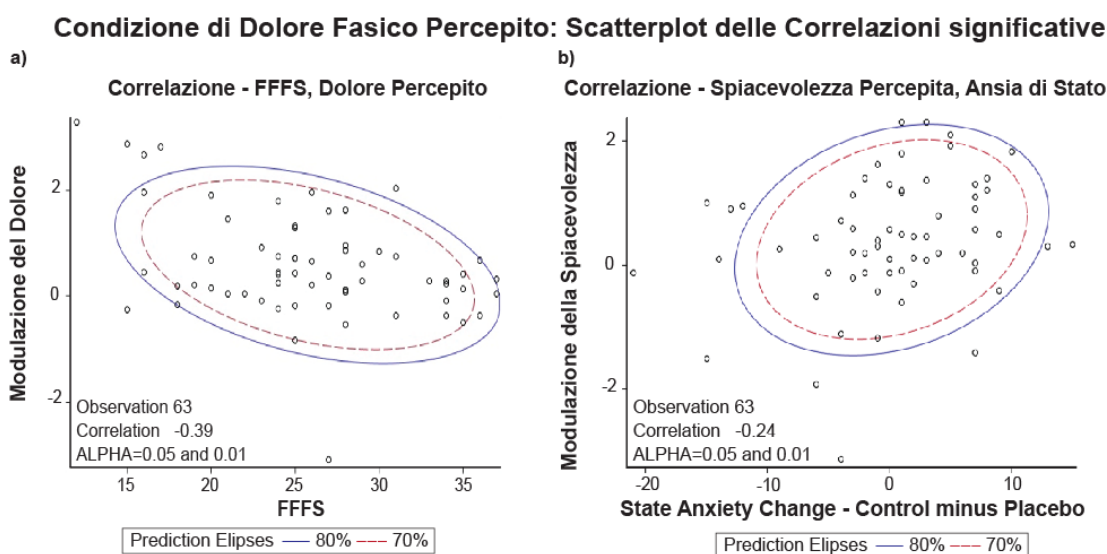


Figura 6.3. Condizione di dolore fasico: a) scatterplot della correlazione di Pearson tra FFFS e modulazione del dolore (Controllo meno Placebo, N=63); b) scatterplot della correlazione di Pearson tra il livello di Spiacevolezza percepita e l'Ansia di Stato (Controllo meno Placebo, N=63).

I t-test eseguiti separatamente nel gruppo dei riduttori vs. i non riduttori di dolore percepito hanno confermato che l'effetto placebo ha generato una riduzione del dolore fasico nel gruppo dei riduttori ($t(32) = 8,83, p < 0,0001$). Al contrario, non è stata osservata alcuna differenza significativa per il dolore di tipo empatico, ($t(32) = 1,53, p > 0,130$). Nel gruppo dei non riduttori l'effetto placebo non ha indotto cambiamenti significativi del dolore percepito ($t(31) = -1,13, p > 0,050$) o di empatia per il dolore ($t(31) = -1,35, p > 0,180$). Inoltre, il t-test, condotto separatamente per il gruppo dei riduttori vs. non riduttori di spiacevolezza percepita ha confermato l'effetto analgesico indotto dal placebo nel gruppo dei riduttori di spiacevolezza per la spiacevolezza percepita ($t(31) = 11,62, p < 0,0001$), e per l'empatia per la spiacevolezza ($t(31) = 3,95, p = 0,0004$). Nel gruppo dei bassi riduttori di spiacevolezza percepita, il trattamento con placebo ha indotto una sopravvalutazione della spiacevolezza percepita ($t(32) = -2,40, p = 0,020$), ma non per l'empatia per la spiacevolezza ($t(32) = -0,44, p > 0,660$). Questi risultati indicano che, nel gruppo degli alti vs. i bassi riduttori di dolore e spiacevolezza, l'effetto placebo è stato in grado di modulare il dolore e la spiacevolezza percepiti al pari di un farmaco, anche se lo stesso fenomeno non è stato osservato per l'empatia per il dolore e il gruppo dei riduttori di dolore altrui.

Variabili Comportamentali - Trattamento di Controllo vs. Placebo

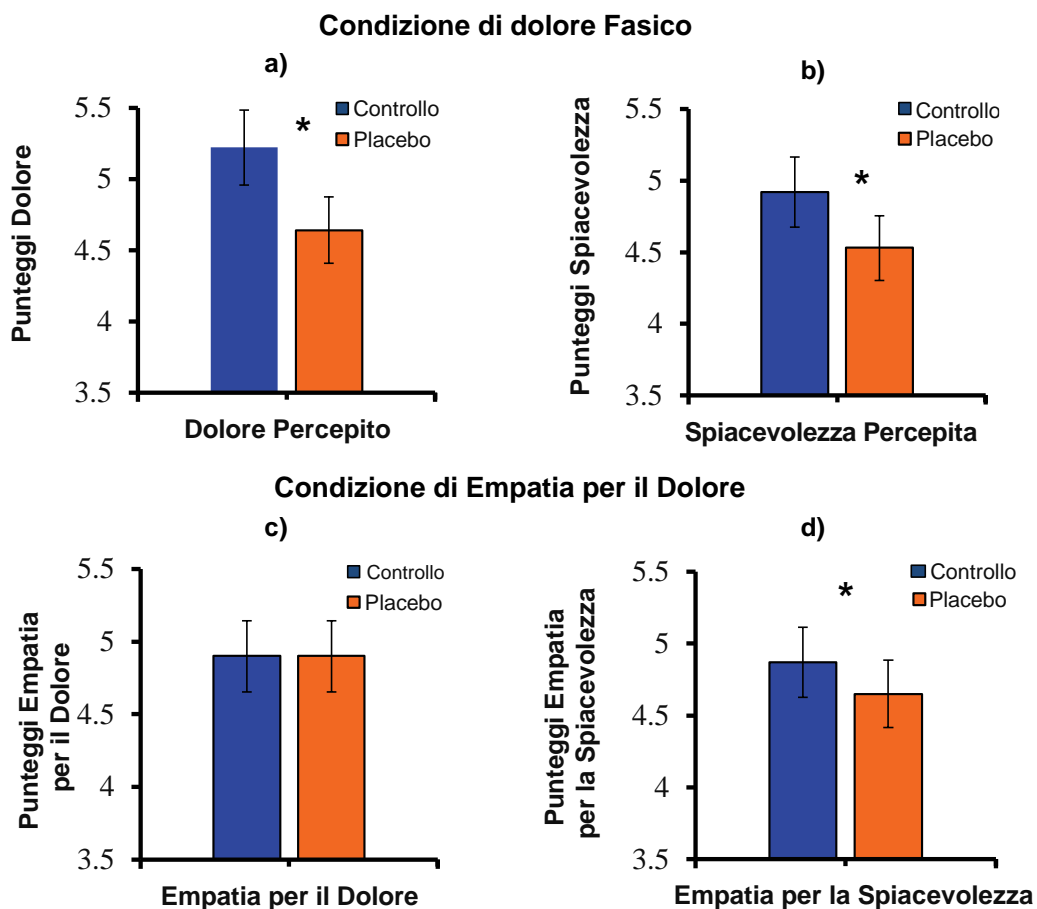


Figura 6.4. a) Valori medi di Dolore per i punteggi di dolore percepito durante i trattamenti Controllo Placebo (N = 63); b) Valori medi per i punteggi di Spiacevolezza per la Spiacevolezza percepita durante i trattamenti Controllo e Placebo (N = 63); c) Valori medi per i punteggi di Empatia per il dolore Controllo e Placebo (N = 63); d) Valori medi per i punteggi di Empatia per la spiacevolezza durante i trattamenti Controllo e Placebo.

6.3.2. Risultati ERP

La tabella 6.2 riassume tutti i risultati delle ANCOVA calcolati sulle risposte N1, P2 e P3 degli ERP per le condizioni di dolore e spiacevolezza percepiti, e per l'empatia per il dolore e la spiacevolezza rilevate durante i trattamenti di controllo e placebo, dove il genere e l'ansia di stato sono stati inseriti come covariate.

< Modulazione ampiezza (Dolore meno Placebo)	N1		P2		P3					
	Condizione		<i>Dolore Fasico</i>	<i>Empatia per il Dolore</i>	<i>Dolore Fasico</i>	<i>Dolore Fasico</i>	<i>Empatia per il Dolore</i>			
ANCOVA	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
Riduzione del Dolore	-	-	-	-	-	-	4,75	0,033	-	-
Riduzione dell'Empatia per il Dolore	-	-	4,52	0,038	-	-	-	-	-	-
Riduzione dell'Empatia per il Dolore x Quadrante	-	-	-	-	-	-	-	-	24,1	<,0001
Riduzione Empatia Dolore x Quadrante x Location	-	-	-	-	-	-	-	-	4,70	0,001
Effetto principale Ansia Stato	-	-	-	-	-	-	4,53	0,038	-	-
Quadrante x Location x Ansia di Stato	4,12	0,007	-	-	-	-	-	-	-	-
Quadrante x Ansia di Stato x Riduzione del Dolore	-	-	-	-	6,57	0,005	7,97	0,003	-	-
Quadrante x Ansia di Stato x Riduzione della Spiacevolezza	-	-	-	-	7,69	0,002	-	-	-	-
Effetto principale del Genere	-	-	-	-	-	-	-	-	4,90	0,031

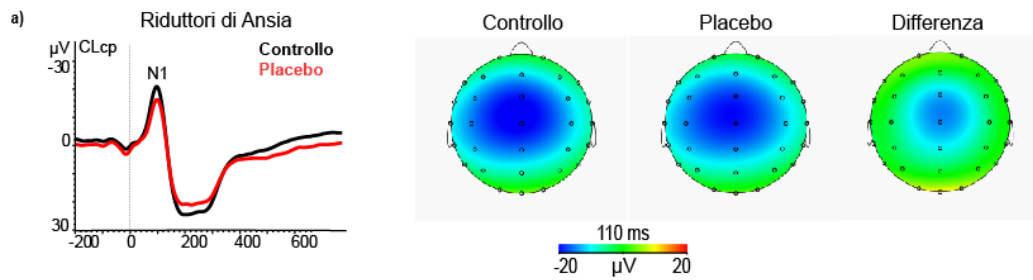
“-“valori non significativi.

6.3.2.1. Ampiezza della Componente N1

Nella condizione di dolore fasico, l'ANCOVA calcolata sui punteggi differenza relativi all'ampiezza della N1, utilizzando Alti e Bassi Livelli di Riduzione del Dolore come fattore tra i soggetti, non ha evidenziato alcun valore significativo per questo fattore. Tuttavia, questa analisi ha mostrato un'interazione significativa tra i fattori Quadrante × Location × Modulazione dell'Ansia di Stato ($F(4,232) = 4,12$, $p = 0,007$, $\eta_p^2 = 0,066$). Ciò significa che durante la condizione di dolore fasico il trattamento con placebo ha indotto una riduzione dell'ampiezza della N1 nel gruppo dei riduttori di ansia di stato sul cluster parietale centrale allocato sulla linea mediana (CLpcp, $t = 2,30$, $p = 0,025$) e una diminuzione dell'ansia di stato ($r = -0,277$, $p < 0,050$, Fig. 6.5a). Non è stato evidenziato alcun effetto significativo per i livelli di spiacevolezza percepita in relazione alla modulazione dell'ampiezza della N1 durante il trattamento placebo. Inoltre, nella condizione di dolore empatico, l'ANCOVA calcolata sui punteggi differenza in riferimento all'ampiezza della componente N1 e i punteggi di Empatia per il Dolore riportati dai partecipanti

durante i trattamenti Controllo e Placebo, ha evidenziato un effetto principale per la Condizione di Empatia per il dolore ($F(1, 58) = 4.52, p = 0,038, \eta_p^2 = 0.072$). Questo effetto indica che, durante il trattamento con placebo, i riduttori di Empatia per il Dolore esibivano una minore ampiezza della N1 rispetto al gruppo dei non riduttori (M=-0,80, SE=0,64 vs. M=0,88, SE=0,54; controllo meno placebo nel gruppo dei Riduttori del dolore vs. i non riduttori, Fig. 6.5b).

Condizione di Dolore Fasico: N1, Riduttori vs. Non Riduttori di Ansia – Controllo meno Placebo



Condizione di Empatia per il Dolore: N1, Riduttori vs. Non Riduttori – Controllo meno Placebo

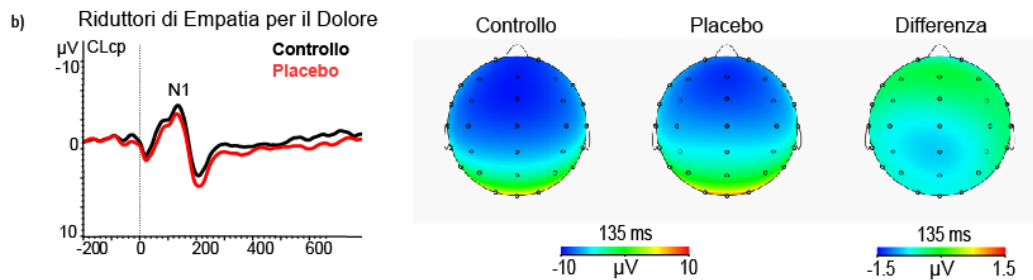


Figura 6.5. a) ERP, mappe e differenze (controllo meno placebo) relative all’ampiezza della N1 per i trattamenti, Controllo e Placebo nel gruppo dei riduttori di ansia di stato (N = 26); **b)** ERP, mappe, e differenze relative all’ampiezza della N1 nel gruppo dei riduttori di empatia per il dolore altrui (N = 31) durante la condizione di empatia per il dolore.

L’ANCOVA calcolata sui punteggi espressi dai riduttori vs. i non riduttori di spiacevolezza percepita e inferita non ha evidenziato alcun effetto significativo.

6.3.2.2. Ampiezza della Componente P2

Nella condizione di dolore fasico, l’ANCOVA calcolata sui punteggi della differenza in ampiezza della componente P2, utilizzando il Livello di Riduzione del Dolore come fattore tra i soggetti, ha evidenziato un’interazione tra i fattori Quadrante × Ansia di Stato × Livello di Riduzione del Dolore ($F(2, 116) = 6,57, p = 0,005, \eta_p^2 = 0,100$; Fig. 6.6a). Questo effetto ha mostrato che nei partecipanti classificati come riduttori di dolore vi era una concomitante riduzione dell’ansia di

stato associata a una significativa riduzione dell'ampiezza della P2 sul cluster centro-temporale destro (CL4, $t = 2,20$, $p < 0,050$), e sul cluster frontale sinistro (CL1, $t = 2,13$, $p < 0,050$), durante il trattamento con placebo.

L'ANCOVA calcolata sul livello di spiacevolezza come fattore tra i soggetti ha mostrato un'interazione significativa tra i fattori Quadrante \times Ansia di Stato \times Livello di Spiacevolezza ($F(2, 116) = 7,69$, $p = 0,002$, $\eta_p^2 = 0,117$; fig. 6.6b). Questo effetto conferma che i partecipanti classificati come riduttori di spiacevolezza e riduttori di ansia esibivano una minore ampiezza della P2 sul cluster frontale sinistro (CL1, $t = 1,98$, $p < 0,050$), durante il trattamento con placebo.

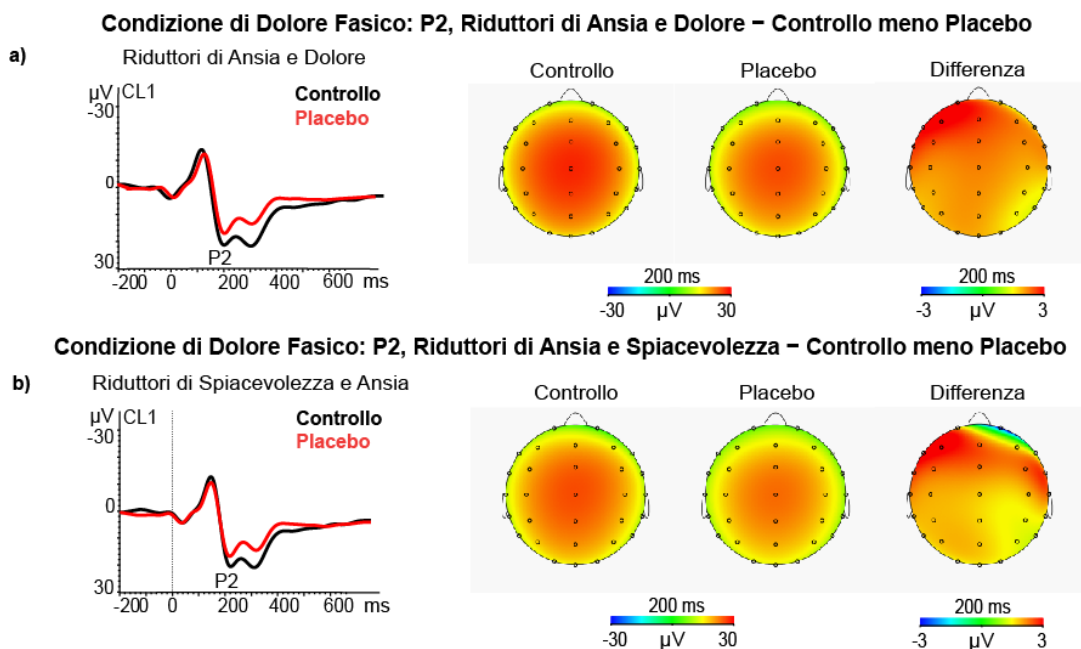


Figura 6.6. a) ERP, mappe e differenza relative all'ampiezza della componente P2 nel gruppo dei riduttori di dolore e ansia di stato ($N = 15$); **b)** ERP, mappe e differenza relative all'ampiezza della componente P2 nel gruppo dei riduttori di spiacevolezza e ansia di stato ($N = 15$).

Le ANCOVA calcolate introducendo come fattore tra i soggetti il livello di riduzione dell'Empatia per il dolore e dell'Empatia per la spiacevolezza non hanno evidenziato alcun effetto significativo.

6.3.2.3. Ampiezza della Componente P3

Nella condizione di dolore fasico, l'ANCOVA calcolata sulle differenze in ampiezza della P3 ha evidenziato un effetto principale per il Livello di Riduzione

di Dolore ($F(1, 58) = 4,75, p = 0,033, \eta_p^2 = 0,076$), e per la covariata Ansia di Stato ($F(1, 58) = 4,53, p = 0,038, \eta_p^2 = 0,072$).

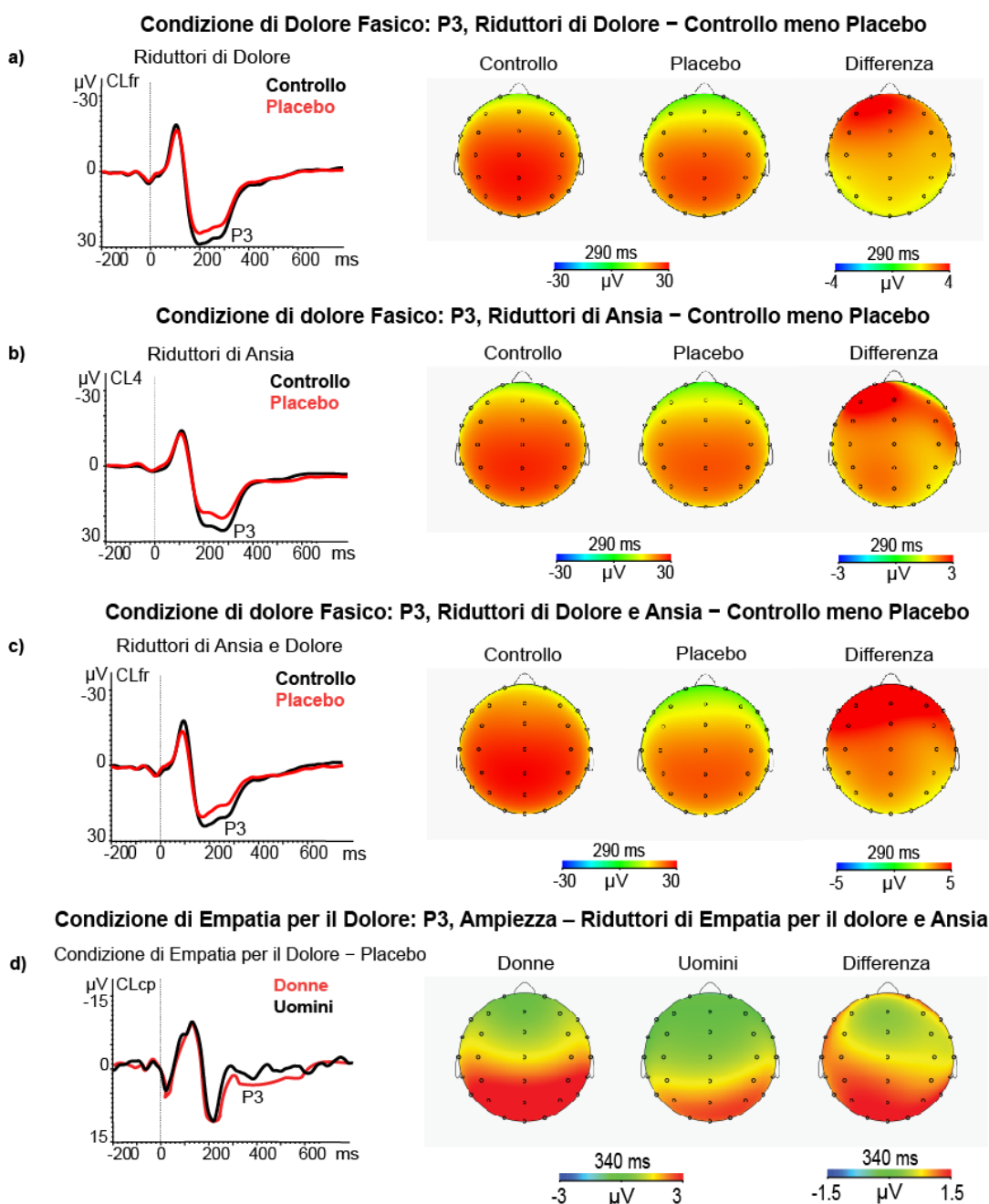


Figura 6.7. a) ERP, mappe e differenza (controllo meno placebo) in riferimento all'ampiezza della componente P3 nel gruppo dei riduttori di dolore ($N = 32$); b) ERP, mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente P3 per i trattamenti Controllo e Placebo nel gruppo dei riduttori di ansia di stato ($N = 26$); c) ERP, mappe e differenza (controllo meno placebo) in riferimento all'ampiezza della componente P3 nel gruppo dei riduttori di dolore e ansia di stato ($N = 15$); d) ERP, mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente P3 nelle donne ($N = 32$) vs. men ($N = 31$) durante la condizione di empatia per il dolore nel trattamento Placebo.

Il primo effetto indica che i riduttori di dolore, rispetto ai non riduttori, esibiscono una significativa riduzione dell'ampiezza della P3 durante il trattamento

con placebo ($M = 2,62$, $SE = 1,04$ vs. $M = -0,52$, $SE = 1,06$, rispettivamente; Fig. 7a). Il secondo effetto ha evidenziato un'associazione positiva e significativa tra la modulazione dell'ansia di stato e la riduzione dell'ampiezza della P3 ($r = 0,303$, $p < 0,050$, dopo la correzione dell'FDR; Fig. 6.7b). Inoltre, anche l'interazione tra i fattori Quadrante \times Ansia di Stato è risultata significativa ($F(2, 116) = 3,84$, $p = 0,024$, $\eta_p^2 = 0,062$), indicando che a una maggiore riduzione dell'ansia di stato si associa una minore ampiezza della P3 su CL4 ($t = -2,43$, $p = 0,018$; $r = 0,369$, $p < 0,01$, correzione FDR).

Infine, l'interazione di terzo ordine per i fattori Location \times Livello di Riduzione del Dolore \times Ansia di Stato è risultata significativa ($F(2,116) = 7,97$, $p = 0,003$, $\eta_p^2 = 0,120$). Questo effetto indica che la riduzione dell'ampiezza della P3 era significativa per il gruppo dei riduttori di dolore e di ansia, durante il trattamento con placebo. La riduzione dell'ampiezza della componente P3 è risultata maggiore sull'emisfero frontale di sinistra (cluster CL1, $t = 3,18$, $p = 0,006$), centro-temporale sinistro (CL3, $t = 2,73$, $p = 0,016$), sulla linea mediana fronto-centrale (CLfr, $t = 2,73$, $p = 0,016$), e sul cluster centro-temporale dell'emisfero destro (CL4, $t = 3,31$, $p = 0,0051$; Fig. 6.7c).

L'ANCOVA calcolata sul Livello di Riduzione della Spiacevolezza tra i soggetti non ha prodotto alcun effetto significativo.

Nella condizione di dolore empatico, l'ANCOVA calcolata per il gruppo dei riduttori del dolore empatico sui punteggi differenza dell'ampiezza in riferimento alla P3, ha mostrato un effetto principale per la covariata Genere ($F(1, 58) = 4,90$, $p = 0,031$, $\eta_p^2 = 0,078$), per il fattore Quadrante ($F(2, 116) = 24,1$, $p < 0,0001$, $\eta_p^2 = 0,296$), e un'interazione significativa per i fattori Quadrante \times Location ($F(4, 232) = 4,70$, $p = 0,001$, $\eta_p^2 = 0,078$). Una maggiore ampiezza della componente P3 è stata osservata nelle donne durante il trattamento con placebo rispetto al trattamento di controllo ($N = 32$, $M = -5,82$, $SE = 0,86$ vs $N = 31$, $M = 2,82$, $SE = 0,98$, rispettivamente; fig. 6.7d). L'effetto significativo tra i fattori Quadrante \times Posizione ($F(4, 232) = 4,70$, $p = 0,001$, $\eta_p^2 = 0,075$) ha evidenziato che dopo la somministrazione del trattamento con placebo, vi è stata una riduzione significativa dell'ampiezza della componente P3

registrata sul cluster frontale nell'emisfero sinistro rispetto ai siti locati sulla linea mediana centro-parieto-temporale e parieto-occipitale (N = 63, M = -1,83, SE = 0,46 vs. M = -4,42, SE = 0,62 e M = 4,82, SE = 0,52, rispettivamente), nonché sui siti frontali di destra e il cluster centro-temporale rispetto al cluster centroparietale mediano e parieto-occipitale mediano (N = 63, M = -1,89, SE = 0,42, e M = -1,86, SE = 0,44 rispetto a M = -4,42, SE = 0,62 e M = 4,82, SE = 0,52). Tutti i confronti (t-test) esibiti erano significativi ($p < 0,001$). Inoltre, anche l'interazione tra i fattori Quadrante \times Posizione \times Genere è risultata significativa ($F(4,232) = 3,63, p = 0,011, \eta_p^2 = 0,059$) confermando che, durante il trattamento con placebo, le donne esibivano un'ampiezza della P3 significativamente maggiore (cioè, i punteggi della differenza calcolati tra i trattamenti controllo meno placebo risultavano negativi), rispetto agli uomini, sui cluster, CL1 ($t = -2,40, p = 0,019$), CL3 ($t = -2,21, p = 0,031$), CLfr ($t = -2,38, p = 0,020$), CLcp ($t = -2,39, p = 0,020$), CL2 ($t = -2,01, p = 0,049$), e CL5 ($t = -2,01, p = 0,028$).

L'analisi che ha introdotto come fattore tra i soggetti l'empatia per la spiacevolezza non ha evidenziato alcun effetto principale o di interazione in relazione alla riduzione di spiacevolezza percepita o inferita.

6.3.2.4. Componenti ERP e influenza della Personalità sulla riduzione del Dolore indotta da Placebo

Come precedentemente riportato nella Tabella 6.1, tra i coefficienti di correlazione di Pearson calcolati tra i tratti di personalità del questionario RST-PQ e i punteggi differenza relativi ai cambiamenti di dolore e spiacevolezza avvenuti dopo la somministrazione del trattamento con placebo, è stato evidenziato come il FFFS fosse l'unico tratto di personalità significativamente correlato con la riduzione del dolore percepito nella condizione di dolore fasico. Inoltre, abbiamo osservato che i punteggi differenza relativi all'ampiezza della P2 sul cluster centrotemporale locato nell'emisfero destro (CL4, $r = 0,38, p = 0,048$) e i punteggi differenza dell'ampiezza della P3 sul medesimo cluster (CL4, $r = 0,50, p < 0,001$) fossero gli unici due cluster significativamente correlati con la riduzione del dolore percepito dopo la correzione FDR. Inoltre, nella condizione di dolore fasico, anche la correlazione

tra la riduzione del dolore percepito e la riduzione in ampiezza della P3 sul cluster tempo-parieto-occipitale destro, era risultata significativa (CL6, $r = 0,40$, $p = 0,007$) così come per la riduzione dell'ampiezza della P3 sui cluster frontale e parieto-centrale (CLfr e CLcp), sebbene a un livello di significatività inferiore ($r = 0,38$, $p = 0,011$ e $r = 0,38$, $p = 0,010$, rispettivamente dopo la correzione FDR).

In riferimento a questi risultati, abbiamo prima testato se la riduzione dell'ampiezza della P2 su CL4 durante il trattamento con placebo influenzasse l'effetto di analgesia indotto dal placebo e se il FFFS fosse un moderatore di questo effetto. Quindi, al fine di verificare questa ipotesi, è stata eseguita l'analisi statistica utilizzando il processo condizionale (PROCESS, modello 1), ideato da Hayes (2013), in cui le variabili, genere e ansia di stato, sono state inserite come covariate.

L'analisi è stata effettuata con l'intervallo di classe percentile (CI) del 95% su 5.000 campioni bootstrap. Il modello è risultato altamente significativo ($R^2 = 0,353$, $F(5, 57) = 6,22$, $p = 0,0001$). Dai risultati si può evincere che, sia i cambiamenti in ampiezza della P2 che i punteggi FFFS hanno influenzato significativamente la riduzione del dolore percepito durante il trattamento placebo, sebbene l'effetto interazione tra il tratto FFFS e la modulazione in ampiezza della componente P2 non abbia raggiunto la significatività (vedi tabella 6.3). Tuttavia, utilizzando la riga di comando `quantile = 1` nel comando PROCESS, abbiamo osservato che l'effetto moderatore condizionale del tratto FFFS, associato alla riduzione dell'ampiezza della P2 e alla riduzione di dolore percepito, era significativo per bassi e medi punteggi del tratto FFFS. In particolare, i valori del moderatore, che definiscono le regioni di significatività di Johnson-Neyman, variavano per punteggi FFFS da 12,0 a 28,25 (vale a dire, dal 25,4% al 74,6% del valore FFFS di 29,37; i valori di t variavano da 2,5 a 3,9; mentre i valori di p variavano da 0,02 a 0,0003). La Figura 6.8a mostra questo effetto moderatore. Inoltre, avendo ottenuto nelle analisi precedenti, correlazioni significative della riduzione del dolore con i punteggi differenza della P3 sui cluster CL4, CL6, CLfr e CLcp, abbiamo calcolato la matrice di correlazione tra la differenza relativa all'ampiezza della componente P3 registrata su questi quattro cluster e i punteggi differenza relativi alla riduzione del dolore percepito.

Tabella 6.3. Regressione multipla del cluster 4, CL4 (C4, T4 EEG) sul tratto FFFS del RST-PQ.

<i>Simple Moderation Analysis Model</i>				
<i>a) Ampiezza della Componente P2</i>				
CI = 95%	B	se	t	p
Intercetta	2.14	0.630	3.39	0.001
FFFS[§]	- 0.06	0.021	- 2.83	0.006
Avg. CL4	0.31	0.128	2.44	0.018
CL4 × FFFS	- 0.01	0.005	- 1.71	0.092
GENDER	- 0.20	0.251	- 0.79	0.435
STAI-Y1 C-P^h	0.01	0.016	0.911	0.366
<i>b) Ampiezza della Componente P3</i>				
Intercetta	1.83	0.570	3.21	0.002
FFFS[§]	- 0.05	0.019	- 2.70	0.009
Avg. CL4	0.38	0.108	3.48	0.001
CL4 × FFFS	- 0.01	0.004	- 2.70	0.009
GENDER	- 0.14	0.230	- 0.60	0.552
STAI-Y1 C-P^h	-0.01	0.015	-0.60	0.550

[§] Fight-Flight-Freeze System; ^h State Anxiety Inventory – Scale Y1 (Controllo meno Placebo)

Effetto Moderatore del FFFS sul Cluster 4

Condizione di Dolore Fasico

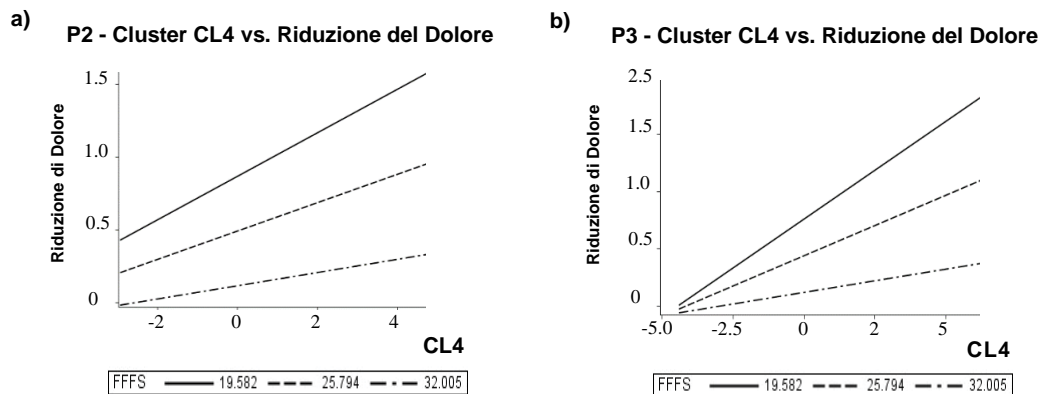


Figura 6.8. Effetto moderatore del tratto FFFS sul Cluster 4 (CL4) per la condizione di Dolore Fasico (Crontollo meno Placebo): (a) sull'ampiezza della P2, (b) sull'ampiezza della P3.

Quindi, è stato evidenziato che tutte le inter-correlazioni erano comprese tra 0,87 e 0,94 e indicavano la multicollinearità. Di conseguenza, abbiamo valutato la collinearità diagnostica fornita da Proc Reg (SAS-9.4). Nella procedura di regressione multipla, utilizzando come predittori i valori differenza in relazione alla P3 registrata sui cluster CL4, CL6, CLfr e CLcp, e i punteggi differenza della riduzione del dolore percepito come criterio. Dall'analisi abbiamo ottenuto che la

differenza dell'ampiezza della P3 sul cluster CL4 aveva un fattore di inflazione della varianza (VIF) di 0,16 e una tolleranza (TOL) di 6,40 (cioè, al di sopra del limite convenzionale di 0,10 e al di sotto del valore di soglia di 10, rispettivamente), mentre le misure per i cluster CL6, CLfr e CLcp sono risultate fuori dai suddetti limiti convenzionali. Per completezza, abbiamo anche esaminato l'associazione tra autovalore e indice di condizione. Abbiamo osservato che solo il primo fattore (cioè solo le differenze P3 a CL4) aveva un autovalore vicino a 1, mentre le altre misure erano quasi zero. Abbiamo anche notato che i punteggi della P3 sui cluster CL6, CLfr e CLcp avevano una proporzione di covariazione compresa tra 0,63 e 0,83. Pertanto, in riferimento alla componente P3 abbiamo selezionato il cluster CL4 e lo abbiamo utilizzato per condurre un'ulteriore Conditional Process Analysis (Hayes, 2013), in maniera simile all'analisi svolta in precedenza per la componente P2.

Sulla base di questi risultati, abbiamo testato come la modulazione dell'ampiezza della P3 sul cluster CL4 e la riduzione del dolore sia condizionatamente moderata dal tratto FFFS (Hayes, 2013) inserendo il genere e l'ansia di stato come covariate. Anche in questo caso, il modello è stato testato come altamente significativo (R -quadrato = 0,446, $F(5, 57) = 9,19$, $p = 0,00001$). Gli effetti della modulazione dell'ampiezza della P3, i punteggi FFFS e la loro interazione sono risultati tutti significativi (vedi Tab. 6.3b). Questa analisi ha evidenziato che l'effetto moderatore condizionale del tratto FFFS nella relazione tra i cambiamenti di ampiezza della P3 e la riduzione del dolore era significativo per punteggi FFFS bassi o medi. I valori del moderatore che definiscono le regioni di significatività di Johnson-Neyman variavano nel seguente range di riferimento, FFFS = 12,0 – 30,75 (cioè dal 19,04% all'80,95% del valore FFFS di 31,14; i valori di t variavano da 2,5 a 5,2; i valori di p variavano da 0,03 a 0,00001). Il grafico nella Fig. 6.8b mostra questo effetto condizionale utilizzando i valori medi e quelli al di sopra e al di sotto di 1 deviazione standard (DS), calcolati sul campione per il tratto FFFS.

6.4. Discussione

I risultati del presente studio, relativamente alla riduzione del dolore fasico, hanno confermato quelli precedentemente riportati da Rütgen e colleghi (2015). Tuttavia, benchè in questo studio, oltre al dolore, abbiamo evidenziato anche una riduzione della spiacevolezza percepita, indotta dall'analgesia da placebo, non siamo riusciti a evidenziare una riduzione dell'empatia per il dolore indotta dall'analgesia da placebo. In particolare, la riduzione del dolore empatico non era significativa nel gruppo dei riduttori di empatia per il dolore altrui. Pertanto, non siamo riusciti a confermare una riduzione del dolore empatico, come precedentemente riportato da Nir e colleghi (2015). In termini di modulazione dell'empatia per il dolore indotta dal placebo, abbiamo riscontrato una piccola ma significativa riduzione dell'empatia per la spiacevolezza altrui. Tuttavia, occorre precisare, che negli esperimenti di riferimento, Rütgen e colleghi (2015, a) e Mischkowski e colleghi (2016) hanno valutato l'effetto del trattamento analgesico con placebo in relazione al dolore percepito utilizzando come unica valutazione l'empatia per il dolore non considerando la misurazione della componente emotiva del dolore come la spiacevolezza. A questo proposito è fondamentale affermare che studiare il dolore empatico ignorando la componente di spiacevolezza empatica può rappresentare un limite (Fields, 1999). Noi crediamo che l'empatia per il dolore necessiti di essere concettualizzata al meglio differenziando la componente sensoriale da quella emotiva del dolore empatico.

La ricerca ha anche dimostrato che osservare altri che soffrono evoca reazioni empatiche, comprese emozioni e sentimenti che possono portare a comportamenti prosociali e potrebbero essere considerati come una componente sociale del dolore (Gu, Liu & Cui, 2019). Inoltre, considerando che l'empatia per la spiacevolezza è correlata all'attività di regioni cerebrali diverse da quelle coinvolte nell'empatia per il dolore (Rütgen et al., 2021), invitiamo i ricercatori a studiare ulteriormente la modulazione indotta da placebo sulle risposte di empatia per dolore e per la spiacevolezza.

Da un punto di vista neurofisiologico, i nostri risultati suggeriscono che il trattamento analgesico con placebo ha ridotto significativamente l'ampiezza delle componenti N1, P2 e P3 degli ERP evocati dalla stimolazione dolorosa. Per quanto riguarda le componenti negative degli ERP, la ricerca ha evidenziato che le componenti N1 (125-155 ms) e N2 (230-260 ms) evocate dalla stimolazione del dolore fasico raggiungono l'ampiezza massima sulle regioni fronto-centrali (Decety, 2010; Decety, Yang & Cheng, 2010). A questo proposito, i nostri risultati evidenziano che il placebo ha indotto una modulazione del dolore percepito e dell'ansia di stato associata alla riduzione dell'ampiezza della N1 sui siti centrali allocati sulla linea mediana.

I nostri risultati mostrano una riduzione del dolore empatico indotta dal placebo nel gruppo dei riduttori del dolore empatico per la condizione del dolore empatico. In particolare, l'ampiezza della N1, evocata dallo stimolo di dolore empatico, variava in latenza tra 80 e 140 ms in questa condizione. Considerando che la latenza era inferiore a 200 ms, abbiamo classificato questa deflessione negativa come N1. Questo risultato è in linea con quelli riportati da Valeriani e colleghi (2008) secondo cui, immagini che raffigurano individui mentre ricevono una stimolazione di dolore di tipo fasico modulano la componente N1 che origina nella corteccia somatosensoriale secondaria ed è correlata alla discriminazione delle componenti sensoriali e affettive del dolore (Avenanti, Buetti, Galati & Aglioti, 2005). In particolare, questa ricerca ha rivelato che durante un compito di dolore empatico, la risposta N1 sulle aree cerebrali fronto-centrali dei partecipanti potrebbe riflettere l'attivazione automatica dell'eccitazione affettiva o della componente di condivisione emotiva del dolore inferito (Cheng, Chen, Decety, 2014; Decety, 2010). Al contrario, la risposta N2 potrebbe essere associata a processi cognitivi più tardivi della valutazione del dolore altrui durante la condizione di dolore empatico (Fan & Han, 2008). Inoltre, la componente N2 origina nella corteccia cingolata anteriore mediale (mACC; Garcia-Larrea, Frot & Valeriani, 2003). Come noto, questa regione è coinvolta nei processi di orientamento e shifting dell'attenzione (Paus, 2001), nell'esperienza diretta di dolore (Vogt, 2005), nell'empatia per il dolore (Singer et

al., 2004), e nei processi legati all'analgesia indotta da placebo (Wager et al., 2004). In linea con la ricerca sopra citata, possiamo ipotizzare che fin dalle prime fasi di elaborazione dello stimolo, la nostra componente N1 può essere influenzata dall'elaborazione cognitiva associata alla valutazione di stime in riferimento all'identificazione del dolore empatico.

Abbiamo anche osservato un effetto interazione significativo tra la modulazione dell'ansia di stato e la riduzione dell'ampiezza delle componenti ERP indotta da placebo. Evidenze sperimentali precedenti hanno suggerito che alti livelli di ansia di stato sono associati a un aumento in ampiezza della componente N1 (Warbrick, Sheffield & Nouwen, 2006), influenzando l'elaborazione dei neuroni del midollo spinale prima che lo stimolo doloroso venisse erogato (Rhudy et al., 2006). In questo senso, una maggiore ansia di stato potrebbe riflettere un processo potenziato di adattamento dell'eccitazione anticipatoria (Spielberger, 1972), utile per affrontare la stimolazione dolorosa in arrivo (Lazarus, 1996).

I nostri risultati indicano che il trattamento con placebo durante la condizione di dolore percepito ha indotto una riduzione dell'ampiezza della N1 sul cluster parietale centrale allocato sulla linea mediana (nei pressi dell'opercolo parietale) (Wager et al., 2006) concomitante a una relativa diminuzione dell'ansia di stato. Pertanto, l'analgesia da placebo può ridurre lo stress correlato al dolore (Price et al., 1999; Flaten et al., 2006) diminuendo la percezione del dolore esperito durante la prima fase della nocicezione. La modulazione inibitoria della componente N1 è correlata sia alle misure soggettive delle qualità sensoriali ed emotive del dolore, sia ai sentimenti e alle emozioni derivanti dall'osservazione degli effetti di stimoli nocicettivi somministrati ad altri. Pertanto, questa componente ERP sembra sensibile sia alla percezione del dolore esperito in prima persona che alle risposte comportamentali empatiche (Li et al., 2020). Inoltre, la componente N1 è risultata un marker dell'attivazione automatica dell'eccitazione affettiva o della condivisione emotiva (Decety, 2011). Pertanto, può essere che l'effetto placebo riduca i processi attentivi e discriminativi associati all'ampiezza della N1 (Lee, Pittler & Ernst, 2003),

e relati alla fase iniziale di elaborazione del dolore sensoriale e alla componente sensoriale empatica del dolore.

Per quanto riguarda le componenti positive degli ERP a insorgenza tardiva, come riportato da Rütgen e colleghi (2015, a), abbiamo osservato un picco di massima ampiezza per la componente P2 sui siti centrali nei pressi della corteccia somatosensoriale. Tuttavia, abbiamo notato che la P2 studiata da questi autori era stata rilevata in un intervallo di latenza pari a 200-300 ms, tipico per studiare la componente P3. Nel presente studio, la P2 è stata osservata solo nella condizione di dolore percepito, seguita da un'altra deflessione positiva classificabile in latenza come P3. Quindi, da un punto di vista concettuale, in termini di latenza del picco, forma della componente ERP e posizione, potrebbe essere ipotizzato che questi due picchi adiacenti possano anche essere classificati come sottocomponenti P3a e P3b. In genere, la P3a raggiunge la sua massima ampiezza sulle regioni cerebrali fronto-centrali, mentre la P3b raggiunge la sua massima ampiezza sulle regioni cerebrali temporo-parietali (Polich, 2007). A tal proposito, in termini di dolore percepito, abbiamo riscontrato una riduzione dell'ampiezza della componente P2 degli ERP indotta da analgesia da placebo, sull'emisfero frontale sinistro, nel gruppo dei riduttori di dolore e di ansia di stato, e nel gruppo dei riduttori di dolore e spiacevolezza percepiti. L'onda P2 è associata all'intensità della percezione soggettiva del dolore (Naro, Bramanti, Bramanti & Calabrò, 2017; García-Larrea et al., 1997) e riflette la salienza degli stimoli rilevanti (Olofsson, Nordin, Sequeira & Polich, 2008).

I nostri risultati elettrofisiologici sulla P2 confermano una modulazione sensoriale dello stimolo nocicettivo (Vogel & Luck, 2000) indotta dall'analgesia placebo. Tuttavia, è difficile determinare la relazione causale tra dolore percepito o riduzione della spiacevolezza e riduzione dell'ansia di stato. Pertanto, analogamente alla modulazione della N1 sopra descritta, il trattamento analgesico con placebo potrebbe aver ridotto i processi di eccitazione legati all'ansia di stato coinvolgendo indirettamente la corteccia prefrontale (Peciña et al., 2013), che a sua

volta avrebbe agito di conseguenza sulla riduzione del dolore nei partecipanti che hanno accettato il trattamento (Vase, Robinson, Verne & Price, 2003).

Per quanto riguarda la componente P3, durante la condizione di dolore percepito, i nostri risultati hanno dimostrato una riduzione dell'ampiezza indotta dall'effetto placebo, nel gruppo dei riduttori di dolore, rispetto ai non riduttori, e nel gruppo dei partecipanti che erano sia riduttori di dolore percepito che di ansia. In quest'ultimo gruppo, abbiamo osservato una riduzione dell'ampiezza della P3 indotta da placebo, diffusa su tutti i siti cerebrali. Inoltre, Decety (2010) ha sostenuto che dopo il trattamento con placebo durante una condizione di empatia per il dolore, nelle donne si evidenzia un'ampiezza maggiore della P3 e diffusa su tutte le regioni cerebrali rispetto agli uomini. Questo risultato è coerente con i risultati precedenti (Singer & Lamm, 2009), e mette in evidenza un maggiore coinvolgimento nell'elaborazione cognitiva nelle partecipanti di genere femminile.

In linea con gli studi menzionati, possiamo concludere che le riduzioni indotte dal placebo sulle ampiezze delle componenti P2 e P3 riflettono una diminuzione dell'attenzione sostenuta (Polich, 2003), e una modulazione relativa alla valutazione cognitiva degli stimoli motivazionali rilevanti (Polich, 2007). In questo senso, il dolore fasico potrebbe contribuire alla comprensione dell'interazione sociale e della regolazione emotiva (Cheng, Hung & Decety, 2012). In sintesi, questi risultati supportano una significativa riduzione dei componenti P2 e P3 in relazione al dolore e alla spiacevolezza percepiti, piuttosto che una riduzione del dolore empatico o della spiacevolezza empatica, indotta dal placebo.

La mancanza di risultati in riferimento alla relazione tra la risposta empatica e la modulazione elettrofisiologica indotta dal placebo può essere dovuta a diversi fattori, quali il contesto sperimentale e la presenza di eventuali variabili intervenienti. A questo proposito, la ricerca ha suggerito come un contesto minaccioso potrebbe sopprimere la risposta di empatia per il dolore o per la spiacevolezza altrui. Ad esempio, Meng e colleghi (2003) hanno riportato che le ampiezze della P3 erano significativamente diminuite in risposta alla condizione di dolore empatico quando presentate in concomitanza allo stimolo dolorifico. Alla

luce di questi risultati, sebbene nello studio attuale abbiamo somministrato la stimolazione del dolore fasico sia al partecipante che al confederato in ordine casuale, possiamo presumere che il dolore esperito in prima persona da ogni partecipante fosse più saliente rispetto al dolore di tipo empatico.

Inoltre, pensiamo che l'incremento dell'ansia di stato, generato dalla stimolazione dolorosa in arrivo, possa aver generato una risposta avversiva opposta alla risposta empatica attesa. Da una prospettiva evuzionista, l'ansia di stato potrebbe sotto-regolare l'elaborazione sensoriale e cognitiva suscitata dalla percezione del dolore degli altri (Luo et al., 2018). Al contrario, l'elaborazione di stimoli dolorosi associati a una potenziale minaccia, è in grado di attivare prima il sistema di rilevamento della minaccia (Ibáñez et al., 2011). In questo caso, la sopravvivenza dell'organismo è più importante di qualsiasi altro stimolo (Decety, 2011). Quindi, i nostri risultati sull'empatia indicano che il contesto e lo stato psicologico compromettono la nostra capacità di entrare in empatia con il dolore degli altri (Hermans et al., 2014).

Per quanto riguarda la relazione tra i tratti motivazionali di approccio ed evitamento (Corr & Cooper, 2016) e la modulazione indotta dall'effetto placebo durante le condizioni di dolore fasico e di empatia per il dolore, abbiamo scoperto che il FFFS è l'unico tratto motivazionale associato alla riduzione del dolore percepito indotta dall'analgesia del placebo. Di conseguenza, abbiamo utilizzato la Conditional Process Analysis per dimostrare che le relative riduzioni dell'ampiezza delle componenti P2 e P3 registrate sulle regioni centro-temporali di destra, e indotte dal trattamento con placebo, hanno influenzato la riduzione del dolore percepito dai partecipanti e che in questa relazione vi fosse un effetto moderatore del tratto FFFS. Queste influenze hanno raggiunto il livello di significatività per bassi e medi punteggi del tratto FFFS (Figura 7a, b). A questo proposito, bisogna considerare come queste regioni corticali, inclusa la corteccia somatosensoriale e la MCC (Duerden & Albanese, 2013), fanno parte del sistema μ -oppioide, che è associato alla modulazione del dolore percepito e al processo di analgesia indotto da placebo (Vogt & Vogt, 2009). Pertanto, è conseguente che l'analgesia da placebo

possa ridurre sia le componenti P2 che P3, rispettivamente associate a processi cognitivi quali, la focalizzazione dell'attenzione precoce sullo stimolo doloroso e il successivo confronto con i dati immagazzinati nella memoria; un processo relato a una rete neurale che collega le regioni cerebrali frontale e temporo-parietale (Polich, 2003). In particolare, è stato suggerito che la corteccia dorso-laterale-frontale, la corteccia frontale inferiore e la corteccia insulare anteriore facciano parte dello stesso sistema (Schenk & Colloca, 2020), e, siano associate alla localizzazione, alla quantificazione del dolore (Craig, 2009; 2005), all'esperienza del dolore in termini di valenza affettiva emotiva negativa (Merskey & Watson, 1979), e all'osservazione del dolore altrui (Lamm, Silani & Singer, 2015). A questo proposito, gli effetti di moderazione riportati in relazione al tratto FFFS suggeriscono che l'effetto placebo può modulare sia la valenza negativa dello stimolo nocicettivo che la paura associata ad esso (Flaten, Aslaksen, Lyby & Bjørkedal, 2011).

In conclusione, i risultati di questo studio indicano che sia bassi punteggi FFFS che la riduzione delle ampiezze delle componenti P2 e P3 nelle regioni cerebrali centro-temporali di destra, indotte dal trattamento con placebo possono spiegare la riduzione del dolore percepito. I nostri risultati sono in linea con la r-RST secondo cui il dolore fasico è uno stimolo avversivo che suscita un comportamento di evitamento attivo, necessario per riportare il sistema all'omeostasi (Koob et al., 1997).

Sommariamente, questi risultati hanno importanti implicazioni cliniche che possono essere brevemente riassunte. È noto che i pazienti affetti da dolore cronico o neuropatico non rispondono ai trattamenti farmacologici (Binder & Baro, 2016). Tuttavia, recenti ricerche hanno suggerito che gli individui con dolore cronico mostrano una risposta analgesica simile al placebo, in termini di ampiezza ed affidabilità, a quella esibita dai partecipanti sani di controllo (Power et al., 2020). Supponendo che i nostri risultati siano validi anche per i pazienti che soffrono di dolore cronico con livelli relativamente bassi di evitamento attivo, in tal caso, i ricercatori potrebbero prendere in considerazione una gestione alternativa al sintomo utilizzando un trattamento analgesico indotto da effetto placebo (Colloca

et al., 2020). Infatti, i nostri risultati sostengono che nella progettazione di trattamenti per la gestione del dolore, i ricercatori non dovrebbero dimenticare di considerare il ruolo dei tratti motivazionali della personalità legati alla paura esperita dai loro pazienti. Tuttavia, come qualsiasi altro studio, questo esperimento presenta alcune limitazioni.

Una potenziale limitazione è il piccolo numero di partecipanti che hanno costituito il campione sperimentale. Inoltre, recenti ricerche evidenziano l'importanza di studiare la modulazione della spiacevolezza indotta dal placebo e confermano come l'effetto placebo sia in grado di ridurre l'empatia per la spiacevolezza (Rütgen et al., 2015, a). Poiché il nostro interesse era quello di studiare la modulazione fasica del dolore indotta dal trattamento con placebo, non ci siamo concentrati sullo studio della modulazione della stimolazione non dolorifica ma spiacevole, indotta dall'effetto placebo. Nel nostro esperimento, la stimolazione spiacevole (cioè prodotta da stimoli di bassa intensità) è stata somministrata unicamente per controllare l'effetto di abitudine generato dallo stimolo doloroso.

Inoltre, alcune recenti ricerche ERP hanno evidenziato che la P3 è correlata positivamente con i punteggi dell'empatia di tratto e che una maggiore aspettativa di empatia per il dolore è in grado di generare risposte empatiche più amplificate riflesse in una maggiore ampiezza della componente P3 (Liao et al., 2018). Su questa base, noi ci aspettano che la ricerca futura valuti ulteriormente questa relazione esplorando come la maggiore aspettativa del dolore degli altri possa modulare e migliorare l'emissione del comportamento prosociale. Sebbene i nostri risultati supportino il coinvolgimento dei meccanismi elettrocorticali nella riduzione del dolore e dell'empatia per il dolore indotte da effetto placebo, questi devono essere trattati con cautela. A questo riguardo, bisogna considerare che manipolazioni sperimentali o eventuali modulazioni indotte da variabili di stato intervenienti, potrebbero compromettere questa relazione e influenzare stati emotivi o processi cognitivi individuali (Ren, Lu, Zhao, Zhang & Hu, 2020).

Infine, ci auguriamo che la ricerca futura possa focalizzare ulteriormente l'attenzione su questi risultati per confutare o avvalorare queste ipotesi.

CAPITOLO 7

Studio 2: Influenze delle Oscillazioni evento-correlate e Variabilità della Frequenza Cardiaca sulla modulazione del Dolore e dell'Empatia per il Dolore indotta dall' Effetto Placebo in relazione ai tratti BIS, BAS e FFFS

7. Introduzione

In questo capitolo verranno prese in considerazione le analisi effettuate sulle oscillazioni evento correlate e sulla variabilità della frequenza cardiaca, durante la condizione di dolore percepito e di empatia per il dolore, nei rispettivi trattamenti placebo e dolore. In parallelo alla registrazione del segnale EEG è stato anche registrato l'elettrocardiogramma e successivamente sono state condotte analisi in funzione del tempo e della frequenza mediante l'utilizzo del metodo delle wavelet, e, la misurazione della variabilità inter-battito relativa all'attività cardiaca. Questo ci ha consentito di studiare la modulazione dei ritmi cerebrali indotti (cioè internamente generati), e cardiaci in funzione dell'analgesia da placebo e della personalità. A questo proposito, è stato evidenziato che il rallentamento della frequenza cardiaca insieme alla riduzione della potenza relativa (cioè, durante il trattamento placebo rispetto al dolore) alla banda θ (4-8 Hz) sulla linea mediana, ha influenzato direttamente la riduzione del dolore percepito, e, indirettamente attraverso la mediazione seriale dei tratti BIS, e, FFFS. Nella condizione di empatia per il dolore, è stata rilevata un'influenza diretta della riduzione relativa alla potenza della banda β_2 (22-30 Hz) registrata sulla linea mediana, sulla riduzione del dolore empatico. In questa relazione il sottotratto Total Empathic Ability ha avuto il ruolo significativo come mediatore positivo. Questi risultati suggeriscono che la modulazione del dolore percepito indotta dall'analgesia da placebo si basa su processi fisiologici funzionalmente diversi rispetto alla riduzione di empatia per il dolore indotta da placebo, poiché coinvolgono tratti della personalità differenti associati a sistemi neurobiologici e ad aree di attivazione cerebrali differenti (De Pascalis & Vecchio, 2021, c).

7.1. Razionale

In seguito alla concettualizzazione della RST di Gray sono stati condotti molti studi con l'idea di trovare i correlati neurofisiologici dei sistemi BAS, BIS, e FFFS teorizzati da questa teoria. A questo proposito molti studiosi si sono interessati a condurre ricerche associando i sistemi BIS, BAS, e FFFS allo studio dei ritmi cerebrali delta (0.5-3 Hz), theta (4-12 Hz), alfa (8-13 Hz), e beta (13-35 Hz), indotti spontaneamente, al fine di valutare il livello di arousal corticale individuale. A questo riguardo, in un recente studio è stato testato se la sincronizzazione dei ritmi cerebrali a livello corticale e sub-corticale fosse associata a un decremento dei ritmi lenti delta o theta e ad un incremento dei ritmi rapidi beta e gamma, durante due condizioni, una di rilassamento e una ansiogena (De Pascalis, Vecchio & Cirillo, 2020). Dai risultati è emerso che nella condizione ansiogena rispetto a quella di rilassamento, vi era una forte associazione significativamente positiva tra la correlazione dei ritmi delta e beta e il BIS e la sincronizzazione di ritmi delta e theta. Inoltre, in entrambe le condizioni, il sotto-tratto goal-driven persistence del BAS (BAS-GDP) è risultato associato positivamente ad alti livelli di sincronizzazione dei ritmi delta e gamma (De Pascalis, Vecchio & Cirillo, 2020). I risultati, in accordo all'ipotesi iniziale, suggeriscono che la sincronizzazione tra ritmi lenti e rapidi in condizione di riposo riflette l'attivazione corticale e sub-corticale dei dipoli generatori di oscillazione di frequenza (Knyazev, 2007; Robinson, 1982).

Secondo la teoria motivazionale di Davidson (1992), e, in accordo con gli assunti postulati da Harmon-Jones (2003), alti livelli di attivazione corticale frontale nell'emisfero sinistro e il relativo ritmo alpha sono associati al comportamento di approccio e alle emozioni positive, mentre alti livelli di attivazione corticale frontale nell'emisfero destro sono associati al comportamento di evitamento e alle emozioni negative. Nel loro esperimento pionieristico, Sutton and Davidson (1997) hanno evidenziato come il ritmo alpha spieghi il 25% della varianza nella relazione tra il BAS e una maggiore attività frontale dell'emisfero sinistro (Sutton & Davidson, 1997), e tra il BIS e una maggiore attività frontale destra (Wacker, Chavanon & Stemmler, 2010; Sutton & Davidson, 1997). A tale proposito, Coan and Allen (2003)

hanno approfondito lo studio delle asimmetrie in relazione ai tratti di approccio ed evitamento comportamentale, riportando solo una debole relazione significativa tra l'attivazione dell'emisfero destro e un relativo ritmo alpha e il tratto BIS. Secondo altri autori il BAS sarebbe associato non solo al comportamento di approccio ma anche a quello di ritiro e al FFFS. In linea con questa ipotesi, è stato osservato che partecipanti con alti punteggi nel tratto BAS presentano una maggiore attivazione corticale frontale bilaterale (Hewig et al., 2006; Harmon-Jones & Allen, 1997). Nonostante il cospicuo numero di evidenze scientifiche, è noto come lo studio della relazione tra attività corticale EEG a riposo e i tratti di personalità di approccio ed evitamento fornisce risultati controversi e poco chiari. Pertanto, la validità dell'asimmetria a riposo o delle oscillazioni di frequenza come potenziale marker per i tratti di personalità di approccio ed evitamento non è ancora stata supportata (Vecchio & De Pascalis, 2020).

In particolare, in riferimento al ritmo alpha molti contributi hanno avuto come oggetto di studio la relazione intercorrente tra l'attività della banda alpha e i processi cognitivo-valutativi. A questo proposito, è noto che l'attività EEG nella banda alpha a riposo è stata storicamente considerata come una attività che rappresenta una ridotta elaborazione cerebrale delle informazioni (Klimesch, 1999). Tuttavia, questa posizione è stata odiernamente messa in discussione, sostenendo che la modulazione del ritmo alpha rappresenta un importante indice dei processi di elaborazione top-down in relazione agli stimoli sensoriali in ingresso (Klimesch, Sauseng & Hanslmayr, 2007).

In relazione agli studi che si sono interessati di ingare i meccanismi associati alla modulazione del dolore indotta da placebo, in letteratura, ritroviamo poche ricerche che hanno utilizzato come indice di indagine lo studio delle oscillazioni di frequenza. Ad esempio, in studi molto recenti sul dolore tonico (De Pascalis & Scacchia, 2019, De Pascalis, Scacchia, Papi e Corr, 2019), i ricercatori hanno osservato durante l'esperienza del dolore che: (i) una maggiore attività EEG-beta è associata ad una percezione più intensa del dolore tonico; (ii) una maggiore attività EEG-delta è alla base del sistema di risoluzione del conflitto (BIS) responsabile dell'evitamento

passivo del dolore; infine (iii) attività EEG-delta e EEG-gamma maggiori, sono associate a un'aumentata attività del sistema di evitamento attivo responsabile del comportamento di fuga (FFFS).

Altre ricerche hanno evidenziato come l'analgia da placebo sia relata a un incremento delle oscillazioni alpha (Tiemann et al., 2015) nelle regioni cerebrali che comprendono la dACC, la SMA, e l'insula, risultando positivamente correlate all'aspettativa di sollievo dal dolore stimata dal partecipante (Nathan et al., 2013). Queste osservazioni suggeriscono che l'attività alpha potrebbe essere generata nelle componenti mediali della matrice del dolore. Inoltre, la correlazione tra aumento del ritmo alpha e riduzione del dolore dopo la somministrazione del placebo suggerisce che le oscillazioni alpha generate nelle regioni fronto-centrali siano alla base della modulazione del dolore tonico indotta da analgesia da placebo (Li et al., 2016), la quale alimenta l'aspettativa della riuscita del trattamento placebo (Atlas & Wager, 2012; Scott et al., 2007; Zubieta et al., 2005; Wager et al., 2004).

In relazione alla modulazione del dolore di tipo empatico, recenti studi elettroencefalografici pongono enfasi su una manifestazione neurale della risposta empatica in relazione al ritmo alpha che coinvolgerebbe la soppressione di una specifica banda di frequenza dagli 8 ai 13 Hz, definita μ (Pineda, 2005). Il ritmo μ è una misura di attività neurale nella corteccia sensorimotoria (Kuhlman, 1978) e, il ritmo alpha che compone il ritmo μ (8 – 13 Hz) sembra originare dalla corteccia somatosensoriale primaria (Hari, 2006), ed è solitamente misurata sull'elettrodo centrale (Hobson & Bishop, 2017; Fox et al., 2016; Horan et al., 2014; Perry et al., 2010; Perry &, 2009; Rizzolatti et al., 2001). La soppressione dei ritmi μ è generalmente considerata essere una buona misura di risonanza neurale nell'area sensorimotoria (Fox et al., 2016) che come noto, è associata alla risposta di empatia per il dolore (Keysers, Kaas, & Gazzola, 2010; Bastiaansen, Thioux, & Keysers, 2009). La desincronizzazione dei ritmi μ è associata all'esecuzione di azioni motorie (Andrew & Pfurtscheller, 1997; Perry et al., 2011) o all'osservazione di un'azione compiuta da qualcun altro (Muthukumaraswamy et al., 2004). Da un punto di vista biologico, questa modalità di organizzazione neurale riflette un sistema di

risonanza alla base della teoria della simulazione 'Simulation Theory' (Pineda, 2005). Inoltre, un ampio corpo di ricerche ha associato la soppressione dei ritmi μ a un'elevata abilità delle disposizioni prosociali individuali compresa la teoria della mente (Pineda et al., 2011; Perry et al., 2010; Pineda & Hecht, 2009). Tuttavia, mentre molti studi hanno trovato un'associazione tra la soppressione dei ritmi μ e l'emissione di una più pronunciata risposta empatica (Woodruff et al., 2011; Perry et al., 2010; Woodruff & Maaske 2010; Cheng et al., 2008), alcuni studi hanno evidenziato una correlazione inversa tra soppressione dei ritmi μ e la risposta empatica soprattutto in riferimento alla componente Perspective Taking dell'empatia di tratto (Horan et al., 2015; Woodruff & Klein, 2013; Perry et al., 2010). Inoltre, in riferimento alle aree cerebrali maggiormente attivate durante questi processi, la giunzione temporo-parietale sicuramente gioca un ruolo chiave nell'empatia cognitiva in relazione alle inferenze compiute durante l'attribuzione di stati mentali altrui (Zaki & Ochsner, 2012; Shamay-Tsoory, 2011). È stato evidenziato come le oscillazioni alpha siano associate ai processi di elaborazione top-down legati all'attenzione o alla pianificazione interna di un'azione motivata al raggiungimento di un obiettivo (Cooper et al., 2003).

Risultati promettenti sono stati riportati recentemente da Zebarjadi e colleghi (2021), i quali hanno identificato che, i) la soppressione precoce del ritmo alpha in un intervallo compreso tra i 6 e gli 11 Hz (generato nel solco precentrale), risulta essere associata ai processi di elaborazione sensoriale della componente empatica; ii) la soppressione precoce del ritmo beta (tra i 15 e i 23 Hz) nella corteccia cingolata mediale e nel precuneo riflette rispettivamente l'elaborazione della componente affettiva e della componente cognitiva dell'empatia, e infine che iii) la soppressione tardiva del ritmo alpha-beta (11–19 Hz), nella corteccia orbito-frontale, è associata a un miglioramento della risposta empatica relata alla risposta inibitoria del controllo cognitivo (Zebarjadi et al., 2021). Presi insieme questi dati confermano l'assunzione empirica secondo cui l'empatia è un costrutto multi-componenziale e non dicotomico (Zebarjadi et al., 2021). Inoltre, considerando che l'empatia per il dolore genera uno stato di stress nell'osservatore, si potrebbe affermare come un altro

indice affidabile e sensibile per valutare la capacità di rispondere allo stress è la variabilità della frequenza cardiaca (HRV). In particolare, la ricerca ha dimostrato come l'indice HRV ad alta frequenza è un indicatore specifico della capacità del sistema nervoso parasimpatico di regolare l'eccitazione del sistema (Friedman & Thayer, 1998). In uno studio in cui gli autori hanno esaminato la modulazione del dolore tonico in relazione all'analgesia da placebo, è stato evidenziato che un rallentamento della frequenza cardiaca era associato a una maggiore attivazione delle oscillazioni delta e a una maggiore riduzione del dolore percepito, indotto da analgesia da placebo. Inoltre, gli autori hanno evidenziato come il sotto-tratto Reward-Interest del BAS e l'involontarietà mediassero positivamente questa relazione (De Pascalis & Scacchia, 2019).

In un'altra interessante ricerca, Nazarewicz, Verdejo-Garcia and Giumarra (2015), hanno studiato la variazione dei battiti al minuto, per i primi 4 s dopo l'inizio di uno stimolo visivo doloroso o a valenza positiva evidenziando che l'empatia per il dolore nei partecipanti che presentavano alti livelli di ansia, è associato a un'eccitazione simpatica scarsamente regolata a causa di un'attività parasimpatica inibitoria insufficiente (Thayer et al., 2012), mentre le persone non ansiose mostravano un'eccitazione prolungata e regolata in maniera appropriata dall'attivazione dei sistemi simpatico e parasimpatico (Nazarewicz, Verdejo-Garcia & Giumarra, 2015). Pertanto, sembra che i meccanismi di soglia guidati dall'eccitazione dal basso verso l'alto possano influenzare l'empatia per il dolore attraverso l'attivazione di rappresentazioni "come se" proposte nel modello del marcatore somatico (Damasio, 1994), che sono suscitate attraverso l'eccitazione del sistema simpatico (Bechara, Tranel & Damasio, 2000).

7.1.1. Oscillazioni di frequenza in relazione a modulazione del Dolore ed Empatia per il dolore indotta da Effetto Placebo, Obiettivi dello studio

Oltre al ritmo alpha, molti studi elettrofisiologici hanno riportato evidenze in relazione ai processi di risonanza sensorimotoria durante una condizione sperimentale di empatia per dolore. Utilizzando la TMS Avenanti e colleghi (2010;

2009; 2005), hanno osservato potenziali evocati motori più piccoli quando ai partecipanti venivano fatti vedere videoclip che contenevano stimoli a valenza negativa di dolore (iniezioni di aghi) rispetto a stimoli neutri, suggerendo che l'inibizione motoria nella corteccia sensomotoria sia associata a una maggiore risposta empatica. Al contrario, in uno studio successivo, Riečanský e colleghi (2015) hanno riscontrato un aumento della prontezza motoria e dell'attivazione della corteccia sensomotoria, osservando un aumento della desincronizzazione del ritmo β centrale (13-30 Hz), e μ (7-12 Hz), quando i partecipanti vedevano video raffiguranti iniezioni dolorose rispetto a stimoli non dolorosi in condizione di controllo indicando una facilitazione del movimento. Più recentemente, in accordo con i risultati evidenziati da González-Franco (2014), Riečanský e colleghi (2020) hanno suggerito che la facilitazione del movimento osservata in seguito alla stimolazione visiva raffigurante un'iniezione dolorosa, riflette una maggiore prontezza a una reazione motoria difensiva di evitamento attivo, o comportamento di fuga, dallo stimolo nocivo. Inoltre, molti ricercatori hanno approfondito lo studio dei ritmi cerebrali ad alta frequenza in relazione alla risposta empatica evidenziando per esempio come il ritmo gamma sia un valido indicatore dell'attività corticale quando la persona si trova a dover inferire la valenza emotiva o il riconoscimento di un volto (Balconi & Lucchiari, 2008; Müller et al., 1999). In uno studio, Maffei, Spironelli and Angrilli (2019), hanno reso noto come in individui con alti livelli di empatia sia associata un'augmentata attività gamma in risposta alla valenza emotiva degli stimoli presentati rispetto alla condizione neutra che è indice di un aumentato arousal corticale.

Sulla base delle osservazioni sopra riportate, e dei risultati ampiamente descritti nel capitolo precedente (Vecchio & De Pascalis, 2021, b), un altro obiettivo dello studio è quello di valutare la relazione intercorrente tra la modulazione indotta dal placebo sulle oscillazioni EEG evento correlate e sulla variabilità HR (HRV) a stimolazioni elettriche dolorifiche e riduzione del dolore.

In linea con le evidenze scientifiche analizzate in precedenza (Riečanský et al., 2020; Riečanský et al., 2015), ci aspettiamo di trovare una relazione tra i cambiamenti nelle

attività β e α indotti dal trattamento con placebo e i tratti BIS e FFFS, misurati dall'RST-PQ. Inoltre, utilizzando l'analisi del processo condizionale, ci aspettiamo di evidenziare, tra i fattori fisiologici sopra menzionati, quelli che influenzano direttamente i cambiamenti del dolore percepito e dell'empatia per il dolore e di valutare quale sia il ruolo dell'evitamento attivo (paura), misurato con il tratto FFFS, e dell'evitamento passivo, misurato con il tratto BIS, in questa relazione. A questo proposito, si potrebbe ipotizzare che alti livelli di BIS e FFFS siano associati a una minore riduzione del dolore percepito e dell'empatia per il dolore.

Infine, in riferimento alle misure disposizionali dell'empatia, ci aspettiamo che livelli più elevati di empatia di tratto siano associati a una maggiore riduzione di empatia per il dolore e per la spiacevolezza altrui indotta dall'analgesia da placebo.

7.2. Apparato per la Registrazione dell'Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma (ECG) è stato rilevato da tre elettrodi di rame al berillio (1,5 cm di diametro) con una frequenza di campionamento pari a 100 Hz. Gli elettrodi sono stati riempiti con pasta elettrolitica e fissati rispettivamente, uno al centro dello sterno, uno sulla schiena lateralizzato dal lato sinistro, e, infine uno al centro dell'avambraccio interno sinistro (messa a terra). Il segnale ECG è stato rilevato utilizzando un sistema Satem (modulab serie 800) che ha misurato gli intervalli R-R e registrato un punto dati ogni 10 ms.

Successivamente, il segnale ECG è stato elaborato offline. Al fine di correggere gli artefatti sulla serie temporale dell'intervallo R-R è stato implementato un algoritmo su Matlab R2014a, in cui è stata utilizzata una funzione di smoothing. Sono state escluse epoche ritenute troppo rumorose o artefatti prodotti da movimenti muscolari o respiratori. Per ogni stimolazione dolorosa e di empatia per il dolore, nei trattamenti Controllo e Placebo, è stata utilizzata un'epoca di 5 s, che includeva un tempo di registrazione prestimolo pari a 1 s e una registrazione poststimolo pari a 4 s. In totale, per ogni condizione sono state selezionate le epoche prive di artefatti per un numero non inferiore a 34, corrispondenti a un tempo di registrazione ECG totale compreso tra i 2,8 e 3 min. In seguito le epoche di

registrazione relative alla stessa condizione (dolore, empatia per il dolore) e allo stesso trattamento (controllo, placebo) sono state unite in un'unica serie temporale utilizzando un algoritmo implementato su Matlab, e, facendo in modo che l'intervallo di tempo tra l'ultima onda R dell'epoca n e la successiva dell'epoca n+1 fosse costituito dall'intervallo medio tra i battiti (IBI) calcolato su tutte le epoche selezionate intra-soggettivamente per la condizione e il trattamento di interesse.

Infine, il segnale ECG è stato ispezionato visivamente ed elaborato utilizzando il software Kubios HRV Analysis 3.0.2 (Tarvainen, Niskanen, Lipponen, Ranta-Aho & Karjalainen, 2014) applicando l'algoritmo di rilevamento QRS. Anche in questa fase di elaborazione sono state rimosse le epoche individuate come troppo rumorose per evitare artefatti causati da scarsa conduttività, ampi movimenti della gabbia toracica e battiti cardiaci ectopici ventricolari. In particolare, meno dell'1,4% dei battiti è stato identificato come artefatto. Dopo aver elaborato il segnale sono state selezionate le misure dei metodi lineari, le misure nel dominio del tempo e della frequenza, e tra i metodi non lineari, la misura dell'entropia campionaria (*sampling entropy*) che sono state incluse nella elaborazione statistica.

7.3. Metodi di registrazione e Analisi dei Dati

7.3.1. Oscillazioni di Frequenza Evento-correlate e analisi Wavelet

I segnali EEG sono stati sottocampionati a 250 Hz e ri-referenziati utilizzando il valore medio dei segnali registrati intra-soggettivamente su tutti gli elettrodi. Questo metodo è stato implementato al fine di ottenere un segnale standardizzato e privo di referenze. Quindi, sono stati rimossi gli EOG orizzontali e verticali e gli artefatti EMG estraendo da 1 a 3 su 30 componenti indipendenti (IC; utilizzando l'algoritmo Infomax, Brain Products; Vision Analyzer 2.2.2, Gilching, Germania). Successivamente il segnale EEG è stato segmentato in periodi discreti pari a 1000 ms utilizzando una baseline prestimolo pari a 500 ms. Per ogni trattamento, e per ogni condizione (dolore percepito, empatia per il dolore), sono stati calcolati gli ERP. Inoltre, per ciascuna condizione di stimolazione sono stati sottratti gli ERP dall'epoca EEG corrispondente, al fine di rimuovere l'attività fase-locked relativa

allo stimolo evocato, dal segnale EEG considerato. Nel presente studio, i cambiamenti dell'attività elettrica evocati dallo stimolo, ed esaminati in funzione del tempo e della frequenza, sono stati identificati con il metodo completo delle wavelet implementato da Morlet, (normalizzato a 1) e definito **dalla funzione seguente**, $w(t, f_0) = (\sigma_t \sqrt{\pi})^{-1/2} e^{-t^2/2\sigma_t^2} e^{i2\pi f_0 t}$, dove, t è il tempo, e f è la frequenza, incrementa da 1 a 40 Hz, quindi da 1 a 40 livelli di indagine in frequenza. Il parametro di Morlet $c=f_0/\sigma_f$ che descrive le risoluzioni temporali e di frequenza, dove $\sigma_f = 1/2\pi\sigma_t$ è stato indicizzato a 5. È stata stimata la convoluzione della wavelet complessa $w(t, f_0)$ con la traslata tra il primo e il secondo valore del segnale in funzione del tempo $s(t)$, attraverso la formula seguente, dove: $E(t, f_0) = |w(t, f_0) * s(t)|^2$, mentre $E(t, f_0)$ è il tempo associato alla variazione di energia del segnale in una specifica banda di frequenza f_0 (durata della wavelet $2\sigma_t$ con un periodo oscillatorio pari a circa 1.6 alla frequenza iniziale f_0), con f_0 pari a un intervallo compreso fra 1 a 40 Hz in step di 1 Hz. È stato utilizzato il metodo di Gabor per normalizzare l'ampiezza all'interno dei 1000 ms di ciascuna epoca con uno step di frequenza pari a 1 Hz (scalato in logaritmo lineare per evidenziare le frequenze più basse e più alte).

Per identificare la funzione di modulazione di potenza e di fase associata alle oscillazioni di frequenza evocate dallo stimolo in funzione del tempo (time frequency, "TF"), è stata utilizzata la trasformata wavelet continua di Morlet (CMWT) per ogni singola epoca EEG (frequenze esplorate: 1-40 Hz, passo di 1 Hz). Quest'ultima, è stata applicata all'onset dello stimolo, per ciascuna condizione e per ciascun trattamento, al fine di potenziare ed evidenziare al meglio le modificazioni del segnale EEG 'non-fase locked'. Le mappe di potenza TF risultanti sono state calcolate intra-soggettivamente, sulla media delle prove somministrate, all'interno di ciascuna condizione di dolore vs. empatia per il dolore. Inoltre, abbiamo considerato la potenza reale media in funzione della frequenza e del tempo utilizzando come baseline il periodo di prestimolo (tra -500 e -50 ms). Per ogni funzione di potenza spettrale esaminata, sono state sottratte le baseline prestimolo e post-stimolo. Successivamente, è stata calcolata la media delle rappresentazioni

TF indotte dei valori di potenza sull'elettrodo Cz sono visualizzate in Fig. 7.1 per ogni condizione e per ogni trattamento. Quindi, abbiamo ottenuto i valori t significativi (vedi a destra lato della Fig. 1) con i relativi intervalli di tempo, per le seguenti cinque sub-frequenze considerate dominanti: θ (4-8 Hz, 50-250 ms); α (9-13 Hz, 100-200 ms); β_1 (14-21 Hz, 100-200 ms), β_2 (22-32 Hz, 100-180 ms), β_3 (33-40 Hz, 120-180 ms). In seguito, è stata detezionata l'ampiezza massima per ciascuna delle bande di frequenza d'interesse e la relativa frequenza (7, 12, 18, 31 e 39 Hz, rispettivamente), calcolando la densità relata alla sorgente di corrente generata (CSD, $\mu\text{V}/\text{m}^2$). Dalle mappe ottenute, è stato evidenziato topograficamente che i siti locati sulla linea mediana frontale (Fz), centrale (Cz) e parietale (Pz) sono sensibili alle manipolazioni sperimentali indotte (Fig. 7.2). Nella Fig. 7.2 sono riportate le mappe di densità della sorgente di corrente ($\mu\text{V}/\text{m}^2$) per ciascuna frequenza di interesse (7, 11, 18, 31 e 39 Hz) e il tempo corrispondente a ciascuna ampiezza massima, per ciascuna frequenza estratta.

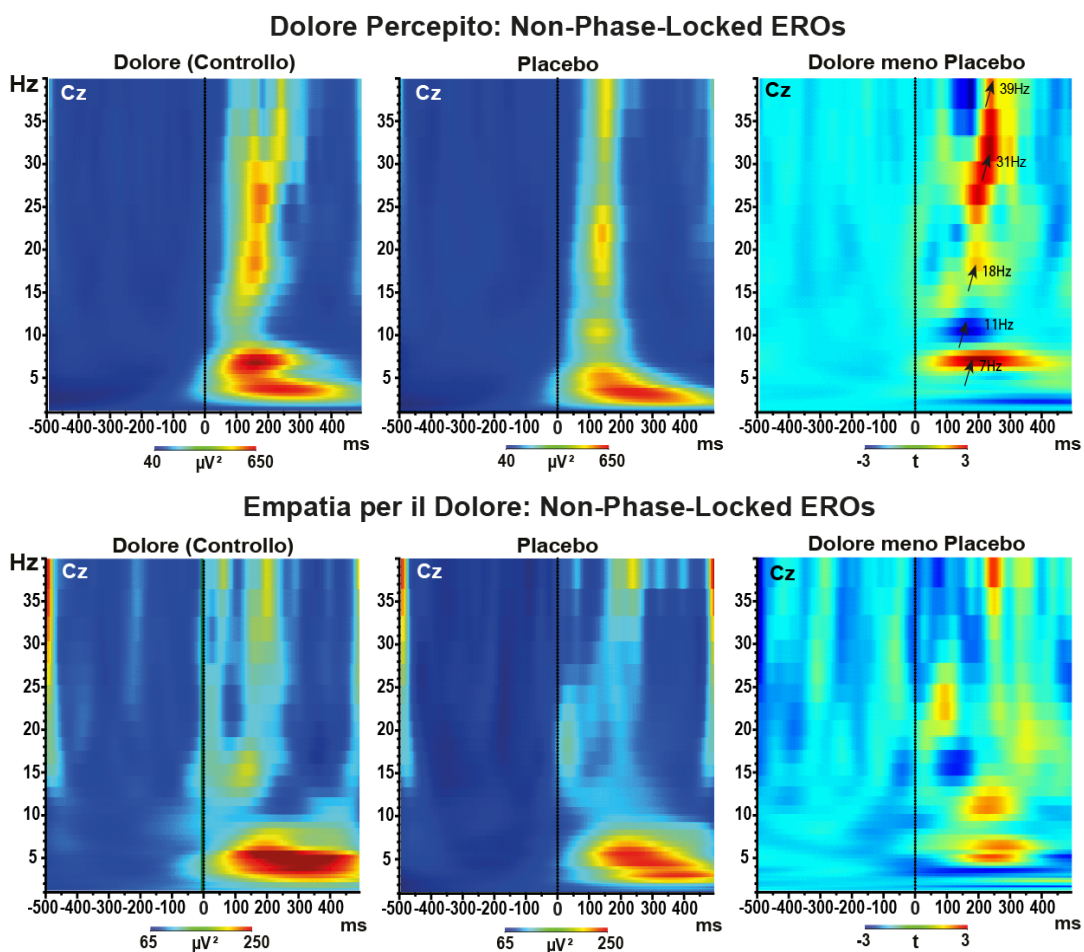


Figura 7.1. Medie calcolate sulle oscillazioni di potenza in funzione del tempo e della frequenza (TF) stimate sulle singole prove non-phase locked (indotte) e ottenute utilizzando la trasformata di Morlet sulle serie temporali EEG registrate su CZ in risposta dello stimolo fasico somministrato ai partecipanti. Il tempo è presentato sull'asse x, mentre il tempo di somministrazione dello stimolo è indicato dalla barra verticale a 0 msec. La frequenza tra 0 e 40 Hz è presentato sull'asse y. I valori di potenza spettrale in uscita standard sono codificati su una scala di colori, dalla più alta, dove i valori energetici appaiono in rosso, alla più bassa dove i valori energetici appaiono in blu. I dati sono referenziati alla baseline, fornendo così livelli di valori di potenza positivi relativi ad un periodo di riferimento (da -500 a -50 ms). Si può notare come l'EEG cambia per i rispettivi trattamenti di dolore e con placebo durante ciascuna condizione di dolore percepito (in alto) e di empatia per il dolore (in basso). Le figure di destra mostrano le differenze del t-test calcolato tra le due condizioni. Un aumento di potenza rispetto alla baseline può essere osservato in risposta a tutti gli stimoli durante il dolore rispetto ai trattamenti con placebo. Questo aumento è molto più pronunciato nella condizione di dolore percepito tra i 100 e i 250 ms. Il massimo incremento relativo a TF nella condizione di dolore percepito è stato osservato sulle seguenti potenze spettrali a 7 Hz, 11 Hz, 18 Hz, 31 Hz e 39 Hz, come mostrato dalle frecce raffigurate in alto a destra. Gli aumenti di potenza possono essere osservati su tutti gli elettrodi della linea mediana ma risultano più pronunciati sui siti centrali.

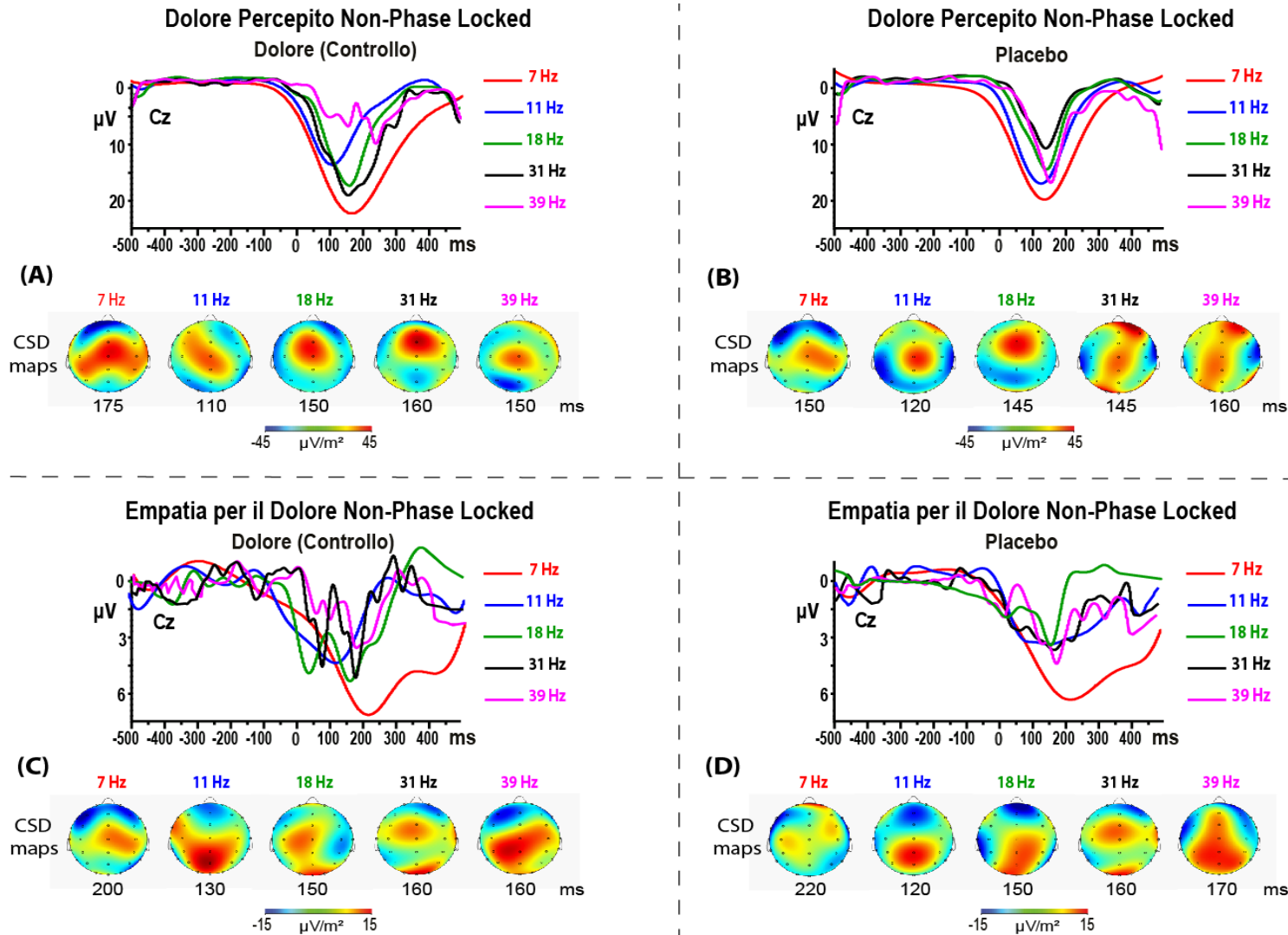


Figura 7.2. Ampiezze relative alle funzioni di frequenza ai livelli 7, 11, 18, 31, and 39 Hz estratte dalla media delle wavelet ottenute per la media dei singoli trial sui partecipanti per ogni condizione di dolore percepito (quadrante superiore) e di empatia per il dolore (quadrante inferiore), rispettivamente per i trattamenti di dolore o controllo (A, C) e di analgesia da placebo (B, D) (stimolo dolorifico somministrato al tempo 0 ms). I colori relative alle mappe che raffigurano la densità di corrente della sorgente del ritmo ($\mu V/m^2$) sono riportati in basso per ogni frequenza di interesse (7, 11, 18, 31, and 39 Hz), dove è riportato il tempo esatto corrispondente al picco dell'ampiezza massima estratto per ogni frequenza.

7.3.2. Riduzione delle variabili fisiologiche

Abbiamo derivato i punteggi differenza tra i trattamenti Controllo meno Placebo (Δ) nell'intervallo di tempo RR che abbiamo etichettato come Δ tHRV (ms), la deviazione standard dell'intervallo RR normalizzato (Δ SDNN, ms), la potenza spettrale a bassa frequenza (Δ LF potenza, 0,04-0,15 Hz), ad alta frequenza (potenza Δ HF, 0,15-0,4 Hz), e il rapporto tra alti e bassi livelli LF/HF di entropia del campione (Δ S-Entr). Per le misure di oscillazione abbiamo derivato i punteggi differenza Controllo meno Placebo dalla trasformazione logaritmica naturale della potenza media TF calcolata per ciascuna delle bande di frequenza ϑ , α , β_1 , β_2 e γ sui siti Fz, Cz e Pz. Quindi, abbiamo eseguito cinque analisi delle componenti principali ruotate varimax (PCA) per ridurre la dimensionalità dei dati, una per ciascuna delle cinque frequenze di interesse, e per le condizioni di dolore percepito e di empatia per il dolore, sugli indici di frequenza HR ed EEG. Ciascuno delle cinque PCA ha coinvolto sei indici, come riportato sopra, e tre EEG, calcolati come punteggi differenza tra i trattamenti controllo e placebo sui siti Fz, Cz e Pz. Queste analisi sono servite a selezionare (i) gli indici EEG e HRV che avevano pesi uguali o superiori a una soglia di 0,40, e (j) ridurre i problemi di multicollinearità, per ciascuna frequenza EEG di interesse, nelle analisi successive. I risultati di queste analisi preliminari per il dolore percepito e l'empatia per il dolore e per le bande di frequenza EEG di interesse ϑ , α , β_1 , β_2 e γ sono riportati nella Tabella 7.1.

Tabella 7.1. Analisi delle Componenti Principali (PCA) dei fattori ottenuti come punteggi differenza HRV e bande di frequenza EEG tra i trattamenti Controllo meno Placebo (N = 62). È stata ottenuta una soluzione a tre fattori (Fact1, Fact2, and Fact3) da analisi PCA separate dove sono stati inclusi gli indici HRV e ognuna delle bande di frequenza di interesse, ϑ , α , β_1 , β_2 , e γ , identificati per le condizioni di dolore percepito e di empatia per il dolore.

Indices	ϑ (4-8 Hz)			α (9-13 Hz)			β_1 (14-21 Hz)			β_2 (22-32 Hz)			γ (33-40 Hz)		
	Fact1	Fact2	Fact3	Fact1	Fact2	Fact3	Fact1	Fact2	Fact3	Fact1	Fact2	Fact3	Fact1	Fact2	Fact3
Δ tHRV (ms)	-0,027	0,021	0,853	-0,043	0,794	-0,187	-0,021	-0,076	0,849	-0,052	-0,031	0,856	-0,005	0,843	-0,184
Δ SDNN (ms)	-0,610	-0,172	-0,290	-0,534	-0,415	-0,225	-0,602	-0,175	-0,287	-0,605	-0,307	-0,410	-0,637	-0,267	0,104
LF power (nu)	0,954	-0,015	0,038	0,945	0,111	-0,013	0,952	0,005	0,047	0,950	-0,124	0,047	0,940	0,029	-0,016
Δ HF power (nu)	-0,948	0,059	-0,079	-0,925	-0,156	-0,117	-0,940	-0,071	-0,081	-0,938	0,095	-0,087	-0,944	-0,054	-0,035
Δ LF/HF ratio	0,948	-0,043	0,008	0,945	0,070	0,032	0,945	0,072	0,012	0,949	-0,081	0,003	0,929	0,014	0,089
Δ SampEn	0,266	0,043	0,783	0,188	0,823	0,121	0,270	-0,030	0,796	0,234	-0,255	0,769	0,316	0,731	0,005
Δ ln (EEG Band Pow: Fz)	0,023	0,755	-0,252	-0,125	0,151	0,811	0,236	0,579	-0,144	0,128	0,783	-0,070	-0,231	0,332	0,504
Δ ln (EEG Band Pow: Cz)	-0,040	0,679	0,109	0,146	-0,210	0,755	0,038	0,798	-0,139	-0,054	0,677	-0,066	0,274	-0,205	0,733
Δ ln (EEG Band Pow: Pz)	0,038	0,680	0,149	-0,485	0,157	0,235	-0,045	0,753	0,175	-0,211	0,699	-0,074	-0,052	-0,127	0,712

Nota – Punteggi differenza Controllo meno Placebo (Δ) per gli indici R-R: media degli intervalli RR; SDNN: deviazione standard degli intervalli RR; LF: bassa frequenza; HF: alta frequenza; SampEn : entropia del campione; ln (EEG Band Pow): trasformazione in logaritmo lineare per ogni potenza spettrale EEG di interesse (ϑ , α , β_1 , β_2 , and γ) sui siti di registrazione Fz, Cz e Pz.

Per la condizione di dolore percepito, ciascuna delle PCA (rotazione varimax) ha prodotto una soluzione a tre fattori ortogonali (autovalori > 1) che sono stati esportati come punteggi fattoriali standardizzati e utilizzati per calcolare le analisi correlazionali. In termini di cambiamenti HRV, comune a tutte queste analisi è stato il significativo peso del primo fattore sui punteggi differenza dell'HRV nel dominio della frequenza (Δ) che è stata etichettata come "S_ΔfHRV" (S sta per self-pain o dolore percepito). Inoltre, è stato ottenuto un caricamento combinato sul fattore ΔSDNN e in fattore entropia che abbiamo etichettato come "S_ΔSDNN e ΔS-Entr". In termini di variazioni di potenza delle bande EEG, abbiamo ottenuto due fattori, uno che pesava sulla potenza β_1 e l'altro sulla potenza β_2 , ottenuti sui siti locati sulla linea mediana (Fz, Cz e Pz) che abbiamo etichettato come "S_ΔMidl- β_1 Pow" e "S_ΔMidl- β_2 Pow". Abbiamo anche ottenuto i seguenti fattori composti, comprese le misure HRV e le variazioni di potenza ϑ , α e γ : "S_ΔtHRV & ΔMidl- ϑ Pow", "S_ΔSDNN & ΔS-Entr & ΔCz α Pow", "S_Δ tHRV & ΔCzPz- α Pow", e "S_ΔtHRV & ΔCzPz- γ Pow" (i pesi sono riportati in grassetto nella sezione superiore della Tabella 7.1). Le statistiche descrittive per questi fattori sono riportate sul lato sinistro della tabella 7.2. Inoltre, analisi PCA simili sono state condotte per la condizione di empatia per il dolore altrui che hanno prodotto una soluzione a tre fattori ortogonali. In termini di cambiamenti HRV, in tutte le analisi PCA effettuate, è stato evidenziato che il primo fattore pesava principalmente sui punteggi di differenza HRV nel dominio della frequenza ed è stato etichettato "O_ΔfHRV" (O sta per other-pain o dolore altrui). È stato inoltre evidenziato, un fattore evidenziato dal peso combinato dei cambiamenti HRV e Sampling Entropy, identificati come "S_ΔtHRV & ΔS-Entr". In termini di variazioni di potenza della banda EEG, abbiamo ottenuto quattro fattori sulle potenze ϑ , β_1 , β_2 e γ , sui siti Fz, Cz e Pz etichettati rispettivamente come "O_ΔMidl- ϑ Pow", "O_ΔMidl- β_1 Pow", "O_ΔMidl- β_2 Pow" e "O_ΔMidl- γ Pow". Per la banda α , abbiamo anche ottenuto un fattore che include le differenze di potenza α sui siti Fz e Cz, definito come "O_ΔFzCz α Pow". Tutti questi fattori sono stati derivati dai pesi in grassetto riportati sulla sezione

inferiore della Tabella 7.1). Le statistiche descrittive per questi fattori sono riportate sul lato destro in Tabella 7.2.

7.3.3. Analisi statistiche

Per prima cosa sono stati calcolati separatamente i coefficienti di correlazione di Pearson parziali per il dolore percepito e l'empatia per il dolore (Controllo meno Placebo), al fine di determinare la relazione tra NPDS, NUDS, e i tratti di personalità dei questionari RST-PQ ed ECQ, sui fattori fisiologici. Il potenziale contributo del genere e dei cambiamenti dell'ansia di stato indotti dal placebo sono stati esclusi da queste correlazioni. Tra i fattori fisiologici significativamente correlati con i tratti di personalità, abbiamo selezionato i migliori predittori per i tratti di interesse, evitando la collinearità tra loro. Pertanto, per prima cosa abbiamo valutato il valore relativo alla collinearità utilizzando la procedura Proc Reg disponibile sul sistema SAS-9.4. Abbiamo quindi risolto il problema della collinearità implementando il metodo Elastic Nets fornito dalla procedura Proc Glmselect disponibile nello stesso sistema statistico. Separatamente per le condizioni di dolore percepito e di empatia per il dolore, abbiamo applicato il metodo sopra descritto per selezionare i fattori fisiologici come predittori dei punteggi di differenza di dolore e spiacevolezza (cioè, S_NPDS e S_NUDS, O_NPDS e O_NUDS). Dopo la correzione FDR, il livello di significatività utilizzato è sempre pari a $p=0,05$ se non diversamente specificato. Abbiamo testato modelli di mediatori semplici e multipli al fine di stimare se ci fossero tratti di personalità mediatori della relazione intercorrente tra il fattore fisiologico selezionato sui macro-fattori NPDS e NUDS. Abbiamo testato questo effetto utilizzando l'analisi del processo condizionale di Hayes. La macro PROCESS (www.afhayes.com) verifica il modello 6 (con due mediatori di personalità) o il modello 4 (con un mediatore di personalità) in tutte le analisi di regressione.

Tabella 7.2. Statistiche descrittive per i fattori calcolati sui punteggi differenza (Controllo meno Placebo, Δ) includendo sulle PCA Δ Frequenza HRV (Δ fHRV), Δ Deviazione Standard relativa agli intervalli di tempo RR (Δ SDNN), Δ Entropia del campione (Δ S-Entr), bande di frequenza ϑ , α , β_1 , β_2 , e γ (Δ Midl- ϑ Pow, Δ Cz- α Pow, Δ CzPz- α Pow, Δ Midl- β_1 Pow, Δ Midl- β_2 Pow, and Δ CzPz- γ Pow), per le condizioni di dolore percepito o Self-Pain (S), ed empatia per il dolore o Other-Pain (O).

Self-Pain					Other-Pain				
Variabile	Media	Std Dev	Min	Max	Variabile	Media	Std Dev	Min	Max
S_ΔfHRV	1,25	7,92	-15,20	18,35	O_ΔfHRV	0,87	12,21	-24,74	55,70
S_ΔSDNN & ΔS-Entr	-6,74	80,61	-611	119,4	O_ΔtHRV & ΔS-Entr	-4,31	27,19	-91,10	46,56
S_ΔtHRV & ΔMidl- ϑ Pow	-9,42	24,23	-61,70	57,52	O_ΔMidl- ϑ Pow	-0,53	3,69	-17,51	8,93
S_ΔSDNN & ΔS-Entr & ΔCz- α Pow	-7,50	67,06	-512	96,90	O_ΔFzCz- α Pow	-3,54	25,72	-86,40	47,34
S_ΔtHRV & ΔCzPz- α Pow	-15,10	58,35	-125	226,3	O_ΔMidl- β_1 Pow	-0,167	2,911	-9,50	8,80
S_ΔMidl- β_1 Pow	2,12	7,01	-10,4	46,38	O_ΔMidl- β_2 Pow	-0,26	8,78	-38,89	31,40
S_ΔMidl- β_2 Pow	3,04	11,91	-13,8	84,49	O_ΔMidl- γ Pow	0,10	3,31	-12,10	11,16
S_ΔtHRV & ΔCzPz- γ Pow	-17,20	49,58	-120	117,4	-	-	-	-	-

7.4. Risultati

7.4.1. Risultati di Personalità

Tabella 7.3. Statistica descrittiva statistiche dei partecipanti (1) per le variabili RST-PQ, ECQ, STAI-Y1; (2) per i valori numerici di dolore e distress: (i)percepito durante il trattamento Controllo (SC-NPS, and SC-NDS), Placebo (SP-NPS, and SP-NDS) e Controllo meno Placebo (S_NPDS and S_NDDS); (j) di Empatia per il dolore durante il Controllo (OC-NPS, and OC-NDS), Placebo (OP-NPS, and OP-NDS) e Controllo meno Placebo (O_NPDS and O_NDDS). Ultime due colonne: Valori per i t-test values (Donne vs. Uomini) valori di p corretti per FDR.

Variable	Donne (N=32)				Uomini (N=30)				Genere	
	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max	t(60)	p(FDR)
BAS-TOT	94,1	12,9	71	125	89,3	11,1	67	113	1,58	0,421
BAS-GDP	21,9	3,9	12	28	21,4	2,9	16	28	0,58	0,736
BAS-RI	20,6	4,6	11	28	20,2	4,1	12	28	0,3	0,831
BAS-RR	31,0	4,9	19	39	29,3	4,5	20	39	1,42	0,421
BAS-I	20,7	5,1	3	32	18,4	4,3	10	25	1,94	0,368
BIS	61,3	12,6	42	85	53,5	11,8	29	80	2,52	0,183
FFFS	28,9	4,2	23	37	22,9	6,4	12	37	4,42	0,003
CE	36,3	3,6	27	42	36,6	4,5	24	44	-0,34	0,831
AE	49,6	9,1	32	64	47,3	7,7	24	60	1,1	0,471
ED	30,2	3,2	23	36	29,0	3,4	20	36	1,4	0,421
TEA	37,5	5,3	28	56	35,8	3,6	29	44	1,47	0,421
CTE	87,4	14,0	29	106	83,0	12,7	36	103	1,31	0,421
STAI-Y1 (C)	36,8	9,8	22	57	33,9	9,3	20	67	1,21	0,461
STAI-Y1 (P)	36,7	11,3	22	72	33,6	10,0	20	59	1,15	0,471
SC-NPS	5,41	1,11	1,54	6,71	5,00	1,23	1,21	6,75	1,37	0,421
SP-NPS	4,99	1,02	2,63	6,79	4,32	1,20	1,46	6,25	2,37	0,042
S_NPDS	0,42	0,96	-3,09	2,04	0,68	0,99	-0,83	3,29	-1,07	0,471
SC-NDS	5,15	1,25	1,21	6,75	4,65	1,47	1,04	6,67	1,46	0,421
SP-NDS	4,74	1,16	2,25	6,29	4,29	1,47	1,00	6,42	1,36	0,421
S_NDDS	0,41	1,22	-3,12	2,30	0,36	0,72	-1,17	1,62	0,19	0,880
OC-NPS	4,97	1,06	2,33	6,50	4,83	1,20	2,08	6,50	0,49	0,736
OP-NPS	4,88	1,21	2,25	6,50	4,88	1,29	1,17	6,54	0,00	0,997
O_NPDS	0,09	1,06	-2,71	2,46	-0,05	1,04	-4,05	1,84	0,54	0,736
OC-NDS	4,97	1,18	2,08	6,50	4,71	1,46	1,00	6,83	0,8	0,657
OP-NDS	4,73	1,25	1,83	6,83	4,56	1,33	2,25	6,50	0,51	0,736
O_NDDS	0,24	0,68	-0,79	2,09	0,14	0,64	-1,25	1,46	0,6	0,736

Note. Media (M), Deviazione Standard (SD), Minimo (Min), Massimo (Max). Reinforcement Sensitivity Theory-Personality Questionnaire (RST-PQ): Behavioral Approach System (BAS-TOT), Goal-Drive Persistence (BAS-GDP), Reward Interest (BAS-RI), Reward Reactivity (BAS-RR), Impulsivity (BAS-I), Behavioural Inhibition System (BIS) e Fight-Flight-Freeze System (FFFS). Ansia di Stato nei trattamenti Control STAI-Y1 (C) e placebo STAI-Y1 (P). Empathy Components Questionnaire (ECQ): Cognitive Empathy (CE), Affective Empathy (AE), Empathic Drive (ED), Total Empathic Ability (TEA), Cumulative Total Empathy (CTE).

Nella Tabella 7.3 sono riportate le statistiche descrittive relative ai valori dati dai partecipanti, ai punteggi relativi ai questionari, RST-PQ, ECQ, STAI-Y1, e al dolore e alla spiacevolezza percepiti e inferiti (empatia per il dolore). Sono stati inoltre calcolati, i t-test (correzione FDR) dividendo il campione in funzione del genere. Il tratto FFFS è stato l'unico ad essere significativamente più alto nelle donne rispetto agli uomini. Anche il dolore percepito è stato valutato come più intenso dalle donne rispetto agli uomini (vedi Tabella 7.3).

7.4.2. Correlazioni tra Personalità e misure di valutazione del Dolore

La matrice di correlazione parziale (dove il genere è stato introdotto come variabile parziale) tra le variabili di personalità e le valutazioni del dolore percepito ed inferito è riportata nella Tabella 7.4. È importante notare che, tra i tratti di personalità di interesse, il FFFS risulta significativamente e negativamente correlato con S_NPDS nella condizione di dolore percepito ($p < 0,05$). Un t-test post-hoc calcolato entro i partecipanti ha evidenziato una significativa riduzione del dolore per bassi livelli di FFFS ($M = 5,1$, $SD = 1,2$ vs $M = 4,3$, $SD = 1,2$; $t(30) = 4,39$, $p < 0,001$, rispettivamente per Controllo vs Placebo), mentre la riduzione del dolore indotta dal placebo, non ha raggiunto il livello di significatività nei partecipanti che presentavano alti livelli di FFFS ($M = 5,4$, $SD = 1,2$ vs $M = 5,1$, $SD = 1,0$; $t(30) = 1,93$, $p = 0,063$, rispettivamente). Inoltre, nella condizione di empatia per il dolore, l'Abilità di Empatia Totale (TEA) risulta correlata positivamente con la riduzione di dolore indotta dal placebo (cioè, O_NPDS, $p < 0,01$, Tabella 7.4). L'analisi dei t-test calcolata entro i partecipanti, sulla la riduzione di dolore indotta dal placebo ha indicato che durante il trattamento di analgesia da placebo c'è stata una significativa diminuzione del dolore per alti livelli di punteggi TEA ($M = 5,2$, $SD = 1,0$ vs $M = 4,7$, $SD = 1,3$; $t(24) = 2,70$, $p = 0,013$, rispettivamente per Controllo vs Placebo), mentre nei soggetti con bassi livelli di punteggi TEA non c'era riduzione del dolore ($M = 4,7$, $SD = 1,1$ vs $M = 4,9$, $SD = 1,2$; $t(36) = -1,41$; $p = 0,166$, rispettivamente).

Tabella 7.4. Correlazioni parziali per i tratti di personalità valutati con i questionari RST-PQ, ECQ, e punteggi differenza per la variabile Ansia di Stato nei trattamenti Controllo meno Placebo (Δ STAI-Y1), punteggi differenza per le variabili dolore e distress, rispettivamente nelle condizioni di dolore percepito (S_NPDS, S_NUDS), e di empatia per il dolore (O_NPDS, O_NUDS). L'effetto del genere è stato parzializzato.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1. BAS-TOT	1	0.75‡	0.70‡	0.76‡	0.61‡	0.03	-0,01	0,03	0,33	0,09	0,23	0,21	-0,25	-0,02	-0,03	-0,08	0,08
2. BAS-GDP		1	0.55†	0.51†	0,167	-0,04	-0,12	0,07	0,17	-0,02	0,15	0,07	-0,06	-0,04	-0,05	-0,09	0,02
3. BAS-RI			1	0.30	0,16	-0,09	-0,03	0,27	0,15	0,01	0,19	0,12	-0,08	-0,14	-0,13	-0,08	-0,12
4. BAS-RR				1	0,31	0,16	0,08	-0,04	0.43•	0,25	0,32	0.40*	-0,28	0,11	0,01	-0,05	0,16
5. BAS-I					1	0,02	-0,01	-0,19	0,16	0,03	-0,01	-0,01	-0,26	-0,01	0,09	-0,03	0,13
6. BIS						1	0.39*	-0,03	0,06	0,02	0,07	0,08	-0,10	-0,04	-0,01	-0,05	0,16
7. FFFS							1	0,06	-0,08	0,07	0,03	0,03	-0,06	-0.34*	-0,14	0,08	-0,07
8. CE								1	0,20	0,27	0.49•	0.44•	0,28	-0,02	-0,14	0,18	-0,32
9. AE									1	0.40*	0.56†	0.57†	-0,04	-0,02	0,06	-0,02	0,03
.-										1	0.41•	0.34*	-0,01	0,01	-0,02	0.44•	-0,21
11. ED											1	0.59†	0,07	0,13	0,09	0,13	-0,08
12. CTE												1	-0,08	-0,02	-0,03	-0,07	-0,09
13. ΔSTAIY1													1,00	0,19	0,25	0,09	-0,15
14. S_NPDS														1	0.74‡	-0,14	0,31
15. S_NUDS															1	-0,21	0,28
16. O_NPDS																1	0,28
17. O_NUDS																	1

‡ p < 0.0001; † p < 0.001; • p < 0.01; * p < 0.05; (False Discovery Rate correction)

Nota. Reinforcement Sensitivity Theory-Personality Questionnaire (RST-PQ): Behavioral Approach System (BAS-TOT), Goal-Drive Persistence (BAS-GDP), Reward Interest (BAS-RI), Reward Reactivity (BAS-RR), Impulsivity (BAS-I), Behavioural Inhibition System (BIS) and Fight-Flight-Freeze System (FFFS). Empathy Components Questionnaire (ECQ): Cognitive Empathy (CE), Affective Empathy (AE), Total Empathic Ability (TEA), Empathic Drive (ED), Cumulative Total Empathy (CTE).

Tabella 7.5. Lato sinistro della tabella: Coefficienti di Correlazione di Pearson parziali calcolati sul tratto di personalità Behavioral Inhibition System (BIS) e sui punteggi differenza di dolore e distress (Controllo meno Placebo) durante la condizione di dolore percepito (S-NPDS, S-NUDS) con i fattori HRV e la potenza delle bande EEG di interesse (Δ , Controllo meno Placebo). Lato destro della tabella: Coefficienti di Correlazione di Pearson parziali calcolati per i tratti Affective Empathy (AE), Total Empathy Ability (TEA), e sui punteggi differenza nella condizione di empatia per il dolore (O-NPDS) significativamente relati con le variabili fisiologiche associate. Gli effetti derivanti dal Genere e dall'Ansia di Stato (Controllo meno Placebo) sono stati parzializzati.

	Self-Pain			Other-Pain			
	BIS	S_NPDS	S_NUDS	AE	TEA	O_NPDS	
S_ΔfHRV	-0,285	-0,028	-0,142	O_Δf HRV	-0,055	0,201	0,385*
S_ΔSDNN & ΔS-Entr	-0,155	-0,005	0,004	O_ΔtHRV & ΔS-Entr	-0,374*	-0,274	0,034
S_ΔtHRV & ΔMidl-θPow	0,380*	-0,502•	-0,355*	O_ΔMidl-θPow	0,001	-0,287	-0,422*
S_ΔSDNN & ΔS-Entr & ΔCz-αPow	-0,128	-0,038	-0,017	O_ΔFzCz-αPow	0,261	-0,030	-0,308
S_ΔtHRV & ΔCzPz-αPow	0,397*	-0,389*	-0,274	O_ΔMidl-β1Pow	-0,065	0,274	0,323
S_ΔMidl-β1Pow	-0,098	0,301	0,203	O_ΔMidl-β2Pow	0,148	0,405*	0,418*
S_ΔMidl-β2Pow	-0,027	0,240	0,169	O_ΔMidl-γPow	0,167	0,379*	0,328
S_ΔtHRV & ΔCzPz-γPow	0,415*	-0,472•	-0,329*	-	-	-	-

• $p < 0.01$; * $p < 0.05$; (False Discovery Rate correction)

Note; S₋ : Self-pain o dolore percepito; S_ΔfHRV : punteggi differenza per HRV; S_ΔSDNN & ΔS-Entr : Deviazione Standard per gli intervalli R-R & punteggi differenza per l'Entropia campionaria; S_ΔtHRV & ΔMidl-θPow : intervallo temporale R-R & punteggi differenza per la Potenza spettrale della banda θ registrata sulla linea mediana; S_ΔSDNN & ΔS-Entr & ΔCz-αPow : Deviazione Standard degli intervalli R-R intervals & Sampling Entropy registrata sul sito Centrale (Cz) e relativo ai punteggi differenza della banda di frequenza α; S_ΔtHRV & ΔCzPz-αPow : intervallo temporale R-R & punteggi differenza per la Potenza spettrale della banda α registrata sul sito Centro-Parietale (CzPz); S_ΔMidl-β1Pow : Differenza dei valori relati alla banda di frequenza β₁ registrata sulla linea mediana; S_ΔMidl-β2Pow : Differenza dei valori relati alla banda di frequenza β₂ registrata sulla linea mediana; S_ΔtHRV & ΔCzPz-γPow : intervallo temporale R-R & punteggi differenza per la Potenza spettrale della banda γ registrata sui siti Centro-Parietal (Cz and Pz).

O₋ : Other-pain; Nomenclatura utilizzata per la condizione di Empatia per il Dolore o other-pain conditions seguita dagli stessi acronimi utilizzati per la condizione di dolore percepito e specificati sopra.

Tabella 7.6. Quadrante superiore – Self-pain: modello di mediazione multipla seriale usato per individuare la potenziale mediazione tra BIS, FFFS su “S_ΔtHRV & ΔMidl-ΘPow” e sui punteggi differenza del dolore percepito (S_NPDS), con Genere e Ansia di Stato come covariate. Quadrante inferiore - Other-pain: modello di mediazione semplice usato per testare il contributo di “O_ΔMidl-β₂Pow” sulla riduzione dell’Empatia per il dolore (O_NPDS), e la sua influenza attraverso il tratto TEA come potenziale mediatore causale O_NPDS.

<i>Modello-1</i>		Self-Pain: Controllo meno Placebo (S-NPDS)																	
		BIS					FFFS					Riduzione Self-Pain (S_NPDS)							
<i>Predittori</i>		coeff	Se	t	p	LLCI	ULCI	coeff	se	t	p	LLCI	ULCI	coeff	se	t	p	LLCI	ULCI
Costante		61,64	2,021	30,49	0,000	57,59	65,68	20,32	3,758	5,41	0,000	12,79	27,84	0,75	0,703	1,06	0,294	-0,664	2,155
BIS		—	—	—	—	—	—	0,14	0,059	2,37	0,021	0,02	0,26	0,02	0,010	2,04	0,058	-0,000	0,041
FFFS		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-0,06	0,020	-2,92	0,005	-0,099	-0,019
S_Δt HRV & ΔMidl-ΘPow		0,20	0,065	3,13	0,003	0,07	0,33	0,01	0,032	0,39	0,696	-0,05	0,08	-0,02	0,005	-4,80	0,000	-0,033	-0,014
<i>Covariate</i>																			
GENERE		-4,49	3,087	-1,45	0,151	-10,67	1,69	-4,71	1,416	-3,33	0,002	-7,54	-1,88	-0,30	0,235	-1,27	0,209	-0,771	0,173
ΔState-Anx		-0,07	0,211	-0,34	0,732	-0,49	0,35	-0,02	0,095	-0,17	0,868	-0,21	0,17	0,01	0,015	1,01	0,319	-0,014	0,044
		R-sq = 0.235, F(3, 58) = 5.932, p < 0.001						R-sq = 0.337, F(4, 57) = 7.232, p < 0.0001						R-sq = 0.406, F(5, 56) = 7.646, p < 0.0001					
<i>Modello-2</i>		Other-Pain: Controllo meno Placebo (O-NPDSs)																	
		Total Empathic Ability (TEA)					Riduzione Other-Pain (O_NPDS)												
<i>Predittori</i>		coeff	Se	t	p	LLCI	ULCI	coeff	se	t	p	LLCI	ULCI						
Costante		37,83	0,763	50,02	0	36,34	39,35	-2,65	1,088	-2,44	0,018	-4,83	-0,47						
TEA		—	—	—	—	—	—	0,075	0,028	2,62	0,011	0,02	0,13						
O_ΔMidl-β₂Pow		0,21	0,063	3,38	0,001	0,0861	0,337	0,034	0,015	2,297	0,025	0,004	0,064						
<i>Covariate</i>																			
GENERE		-2,27	1,091	-2,08	0,042	-4,451	-0,083	-0,110	0,245	-0,451	0,654	-0,601	0,380						
ΔState-Anx		-0,004	0,077	-0,05	0,956	-0,1591	0,151	0,014	0,017	0,834	0,408	-0,020	0,048						
		R-sq = 0.193, F(3, 58) = 4.632, p = 0.006						R-sq = 0.273, F(4, 57) = 5.358, p = 0.001											

7.4.3. Correlazioni dei fattori fisiologici con la personalità e le misure di valutazione del dolore

Le analisi correlazionali parziali hanno evidenziato una relazione significativamente positiva tra il tratto BIS e i punteggi differenza (Controllo meno Placebo) relativi ai fattori fisiologici $S_{\Delta tHRV}$ e $\Delta Midl-\vartheta Pow$, $S_{\Delta tHRV}$ e $\Delta CzPz-\alpha Pow$ e $S_{\Delta tHRV}$ e $\Delta CzPz-\gamma Pow$ ottenuti per la condizione di dolore percepito (S). Questi fattori fisiologici sono risultati relati negativamente con i punteggi S_{NPDS} . Inoltre, i punteggi S_{NUDS} erano significativamente e negativamente correlati con i fattori $S_{\Delta tHRV}$, e $\Delta Midl-\vartheta Pow$ e $S_{\Delta tHRV}$, e $\Delta CzPz-\gamma Pow$ (vedere il lato sinistro della tabella 7.5). È stata osservata una relazione negativa tra il tratto AE e i fattori $O_{\Delta tHRV}$, e $\Delta S-Entr$ ottenuti per la condizione di empatia per il dolore altrui. Inoltre, il tratto TEA è risultato correlato positivamente con i fattori $O_{\Delta Midl-\beta_2 Pow}$, e $O_{\Delta Midl-\gamma Pow}$, indicando che maggiori punteggi TEA erano associati a una riduzione dei punteggi relativi alla potenza delle bande β_2 e γ , indotta dal trattamento con placebo. Inoltre, i punteggi O_{NPDS} sono risultati significativamente e negativamente relati ai fattori $O_{\Delta fHRV}$, $O_{\Delta Midl-\vartheta Pow}$ e $O_{\Delta Midl-\beta_2 Pow}$ (lato destro della Tabella 7.5).

7.4.3.1. Fattori fisiologici predittori del BIS, e della modulazione del Dolore e della Spiacevolezza percepiti indotta dal placebo

Per selezionare tra i tre fattori fisiologici significativamente correlati con il tratto BIS (cioè, $S_{\Delta tHRV}$ & $\Delta Midl-\vartheta Pow$, $S_{\Delta tHRV}$ & $\Delta CzPz-\alpha Pow$ e $S_{\Delta tHRV}$ & $\Delta CzPz-\gamma Pow$; vedere il lato sinistro della Tabella 7.5) e i predittori del tratto, è stato calcolato il valore della collinearità utilizzando i fattori di inflazione della varianza vif , tolleranza tol , e collinearità opzione $collin$, della procedura di regressione implementata sul sistema SAS-9.4, inserendo le differenze dei tre fattori fisiologici come predittori dei punteggi BIS. Poiché sono stati riscontrati alti livelli di collinearità tra il fattore $S_{\Delta tHRV}$, e $\Delta CzPz-\gamma Pow$ e gli altri due, il fattore è stato escluso. Quindi, per ridurre ulteriormente la multicollinearità, è stato calcolato un modello di regressione multipla utilizzando il metodo delle Elastic Nets con il criterio di selezione delle informazioni implementato da Akaike (Hocking, 1976;

Mallows, 1973), utilizzando come predittori del BIS i due fattori rimanenti. Questa analisi ha evidenziato che entrambi i fattori di $S_{\Delta tHRV}$ e $\Delta Midl-\varnothing Pow$, e $S_{\Delta tHRV}$ e $\Delta CzPz-\alpha Pow$ sono potenziali predittori del BIS ($F(2,59) = 9,01$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,190$; $R\text{-quadrato} = 0,234$). I tre fattori fisiologici menzionati risultano significativamente correlati con i punteggi differenza del dolore percepito (cioè, S_{NPDS} , vedere il lato sinistro della Tabella 7.5). Inoltre, sono state selezionate le misure fisiologiche che meglio predicevano la modulazione del dolore percepito indotta dal placebo, (S_{NPDS}) al fine di evitare la multicollinearità tra di loro. Quindi, abbiamo utilizzato la stessa procedura di regressione multipla riportata sopra, incluso il calcolo del metodo delle Elastic Nets con il criterio di selezione di Akaike (Hocking, 1976; Mallows, 1973). Questo metodo ha evidenziato che il fattore $S_{\Delta tHRV}$ e $\Delta Midl-\varnothing Pow$ è il predittore più affidabile in riferimento alla riduzione di dolore percepito indotta dal placebo (S_{NPDS} ; ($F(1,60) = 23,16$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,278$; $R^2 = 0,279$). Un metodo simile è stato utilizzato per la selezione di uno due potenziali predittori fisiologici dei punteggi di riduzione della spiacevolezza (S_{NUDS} ; vedi lato sinistro della Tabella 7.5). Questo metodo ha evidenziato il fattore $S_{\Delta tHRV}$ & $\Delta Midl-\varnothing Pow$ come unico predittore affidabile della riduzione di spiacevolezza indotta da placebo (cioè dei punteggi S_{NUDS}) ($F(1,60) = 8,28$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,120$; $R^2 = 0,121$).

7.4.3.2. Influenza Fisiologica sulla riduzione del Dolore indotta da Placebo

Considerando che il fattore $S_{\Delta tHRV}$ & $\Delta Midl-\varnothing Pow$ è significativamente correlato sia con il BIS che con il fattore S_{NPDS} (lato sinistro della Tabella 7.5), e che il BIS risulta significativamente correlato con il tratto FFFS e quest'ultimo con il fattore S_{NPDS} (Tabella 7.4), abbiamo testato un modello di mediazione multipla seriale includendo i tratti BIS e FFFS come potenziali mediatori dell'influenza causale tra il fattore $S_{\Delta tHRV}$ & $\Delta Midl-\varnothing Pow$ sull'esito del fattore S_{NPDS} . Questa analisi ci ha permesso di indagare gli effetti diretti e indiretti di " $S_{\Delta tHRV}$ & $\Delta Midl-\varnothing Pow$ " su S_{NPDS} durante la modellazione di un processo in cui questo fattore fisiologico è legato causalmente al BIS, che a sua volta è legato causalmente al FFFS, che a sua volta causa S_{NPDS} come conseguente finale (Hayes, 2013; pp. 143-156).

Nel modello l'ansia di stato e il genere sono state incluse come covariate (vedere la sezione della metà superiore nella Tabella 7.6 e nella Fig. 7.4). L'effetto totale di "S_ΔtHRV & ΔMidl-SPow" su S_NPDS (incluso il ruolo di mediazione dei tratti BIS e FFFS) è risultato significativo ($p < 0,001$) così come l'effetto diretto di "S_ΔtHRV & ΔMidl-SPow" su S_NPDS ($p < 0,001$; coefficienti nella tabella 7.6). Inoltre, non abbiamo rilevato effetti significativi delle covariate sull'esito S_NPDS, sebbene l'influenza del genere sul tratto FFFS sia stata significativamente negativa ($p = 0,002$, Tabella 7.6), per cui le donne hanno esibito punteggi FFFS più elevati ($N = 32$) rispetto agli uomini ($N = 30$) ($M = 28,9$, $DS = 4,2$ vs $M = 22,9$, $DS = 6,4$; $t(60) = 4,36$, $p < 0,001$). Abbiamo ottenuto l'intervallo di confidenza bootstrap corretto per il bias relativo agli effetti indiretti attraverso mediatori multipli seriali concatenati. Quindi, abbiamo utilizzato 10.000 campioni bootstrap per intervalli di confidenza corretti per il bias del 95%. Abbiamo ottenuto due catene causali di effetti indiretti etichettati "Ind-1" e "Ind-2". L'effetto Ind-1 non ha raggiunto il livello di significatività, mentre l'effetto Ind-2 è risultato significativamente negativo (IC: -0,0057 e -0,0003).

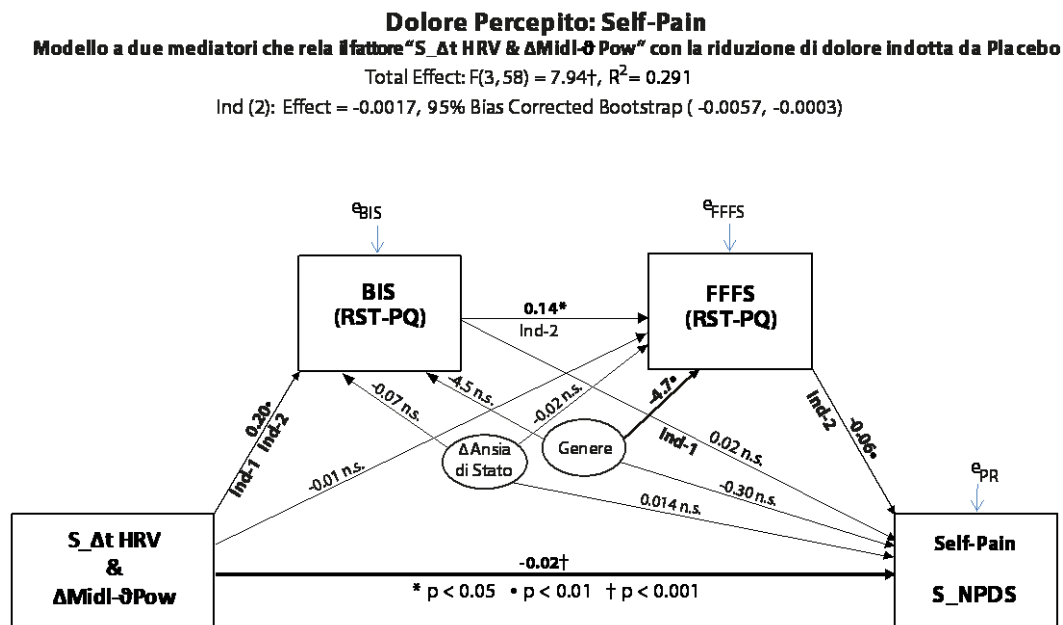


Figura 7.4. Modello seriale dei mediatori multipli che rela il fattore fisiologico "S_ΔtHRV & ΔMidl-SPow" alla riduzione del dolore nel trattamento di analgesia da placebo nella condizione di dolore percepito (S_NPDS). Effetto diretto e indiretto (Ind) del BIS attraverso il tratto FFFS sui punteggi di dolore percepito riportati S_NPDS. Lo spessore delle frecce indica la forza dell'interazione tra le variabili. Il Genere e l'Ansia di Stato sono stati inclusi come covariate.

In sintesi, l'effetto Ind-2 riflette l'effetto indiretto specifico attraverso il BIS, che, a sua volta, ha influenzato il FFFS e poi la riduzione della spiacevolezza percepita (NPDS), indotta da placebo. Questo effetto, di interazione è stato stimato come $0,2035 \times 0,1399 \times -0,0589 = -0,0017$ (intervallo di confidenza compreso tra -0,0057 a -0,0003). Nella figura 7.4 sono stati rappresentati sia gli effetti Ind-1 che Ind-2.

7.4.3.3. Fattori fisiologici predittivi della modulazione dell'Empatia per il Dolore indotta da Placebo e influenza del tratto Total Empathy Ability

Sono stati individuati due fattori fisiologici significativamente correlati con i punteggi di abilità di empatia totale "TEA" (cioè, $O_{\Delta Midl-\beta_2 Pow}$ & $O_{\Delta Midl-\gamma Pow}$; vedere la metà destra della Tabella 7.5). Abbiamo utilizzato la stessa procedura di regressione multipla riportata sopra per selezionare i migliori predittori di TEA ed evitare la multicollinearità. Per controllare ulteriormente la multicollinearità abbiamo anche usato il metodo delle Elastic Nets con il criterio di selezione delle informazioni di Akaike (Hocking, 1976; Mallows, 1973). Entrambe le analisi hanno indicato che il fattore $O_{\Delta Midl-\beta_2 Pow}$ è risultato il predittore più affidabile sul tratto TEA ($F(1,60) = 7,46$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,120$; R-Square = 0,111). Dalle analisi abbiamo selezionato i tre fattori fisiologici, $O_{\Delta f HRV}$, $O_{\Delta Midl-\theta Pow}$, $O_{\Delta Midl-\beta_2 Pow}$, che erano significativamente correlati con O_{NPDS} (metà destra della Tabella 7.5). Per selezionare tra questi, i migliori predittori sui punteggi O_{NPDS} e per rilevare la collinearità, abbiamo utilizzato lo stesso metodo diagnostico della collinearità descritto sopra. Abbiamo quindi osservato, che la collinearità tra queste variabili non era significativa. Inoltre, è stata calcolata un'analisi di regressione multipla utilizzando il metodo delle Elastic Nets con il criterio di selezione delle informazioni di Akaike, la quale ha evidenziato che tutti e tre i fattori fisiologici selezionati sono predittori affidabili di O_{NPDS} ($F(3,58) = 4,80$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,199$; R-quadrato = 0,198).

7.4.3.4. Influenza fisiologica sulla modulazione dell'Empatia per il Dolore indotta da Placebo

Considerando che il fattore $O_ΔMidl-β_2Pow$ è risultato significativamente correlato con il fattore O_NPDS , e il tratto TEA (v. metà destra della Tabella 7.5), e che il sotto-tratto dell'empatia TEA era significativamente correlata con il fattore O_NPDS e che questo fattore fisiologico era uno dei predittori di O_NPDS e TEA, abbiamo testato l'effetto causale del fattore $β_2$ sui punteggi O_NPDS . Quindi, abbiamo utilizzato un modello di mediazione semplice inserendo il fattore $O_ΔMidl-β_2Pow$ come potenziale fattore causale che influenza direttamente O_NPDS e, indirettamente, attraverso la sua influenza sul tratto TEA causando una riduzione dell'empatia per il dolore indotta da placebo (O_NPDS) come conseguenza finale (Hayes, 2013; pp. 85-122). In questo modello l'ansia di stato e il genere sono stati inseriti come covariate. L'analisi di mediazione semplice evidenziato che gli effetti diretti e indiretti erano significativi (si veda la metà inferiore della Tabella 7.6 e la Fig. 7.5). L'effetto totale di $O_ΔMidl-β_2Pow$ su O_NPDS è stato significativo ($p < 0,01$, Fig. 7.5), così come l'effetto diretto di $O_ΔMidl-β_2Pow$ su O_NPDS ($p < 0,05$; fondo della Tabella 7.6) e il suo effetto indiretto (Fig. 7.5).

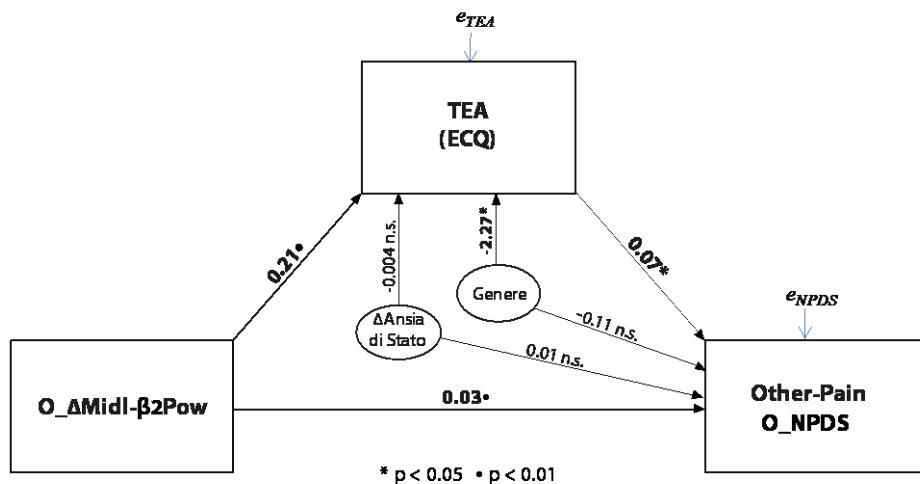


Figura 7.5. Modello dei mediatori semplice utilizzato per testare la modulazione in Potenza del ritmo $β_2$ centrale (22-32 Hz, 100-180 ms) “ $O_ΔMidl-β_2Pow$ ” indotta dal trattamento placebo nella condizione di empatia per il dolore altrui “other-pain” considerata come variabile indipendente sulla riduzione del dolore altrui (O_NPDS) attraverso la mediazione del tratto Total Empathy Ability (TEA). Gli effetti diretti e indiretti sono stati riportati (Ind). Lo spessore della freccia indica la forza della relazione tra le variabili. Genere e Ansia di Stato sono stati introdotti come covariate.

Questo modello ha indicato che le riduzioni della potenza relativa alla banda β_2 registrata sulla linea mediana (vale a dire, valori positivi più elevati nel fattore $O_{\Delta Midl-\beta_2 Pow}$) sono state associate causalmente e positivamente al fattore riduzione dell'empatia per il dolore indotta da placebo (O_{NPDS}). Inoltre, è risultato che l'effetto positivo indiretto del tratto TEA media questa interazione (Fig. 7.5). Non sono stati rilevati effetti significativi per le covariate inserite, sull'esito O_{NPDS} , ad eccezione dell'influenza del genere sul tratto TEA che è risultata significativa e negativa ($p = 0,042$, in basso a sinistra della Tabella 7.6), indicando una leggera tendenza delle donne a esibire punteggi più elevati sul tratto TEA rispetto agli uomini (donne, $N = 32$, $M = 37,5$, $SD = 5,3$; Uomini, $N = 30$, $M = 35,8$, $SD = 3,6$).

7.5. Discussioni

Uno degli obiettivi principali del presente studio era quello di manipolare l'esperienza diretta del dolore, al fine di potenziare l'aspettativa di riduzione del dolore, e verificare se questa esperienza influisse anche sull'empatia per il dolore. I risultati ottenuti dalle analisi effettuate in riferimento ai tratti di personalità postulati da Corr and Cooper (2016) nel questionario RST-PQ, hanno evidenziato un'associazione negativa significativa tra il tratto FFFS (ma non il BIS) e la riduzione del dolore durante l'analgesia da placebo. Questo effetto indicava che il trattamento con placebo nei partecipanti con bassi livelli di FFFS riduceva efficacemente il dolore percepito.

In relazione ai tratti di personalità dell'empatia, le analisi statistiche hanno evidenziato una relazione significativamente positiva tra il tratto Total Empathy Ability (TEA) e la modulazione del dolore percepito (Tabella 7.4), dimostrando che dopo il trattamento con placebo, una notevole diminuzione del dolore era associata ad alti livelli di empatia totale. Per quanto riguarda la spiacevolezza non sono state evidenziate differenze sostanziali nei partecipanti che presentavano alti punteggi di TEA. È interessante notare che questi risultati sono in linea con quelli ottenuti da Singer and Lamm (2009), secondo cui l'empatia è un fenomeno altamente flessibile

influenzato sia dai tratti empatici stabili che dalla relazione interpersonale che l'individuo instaura con l'altro. Alla luce di questa assunzione, possiamo affermare che le nostre osservazioni indicano che le differenze individuali nei tratti delle capacità empatiche possono spiegare l'empatia per il dolore.

In sintesi, i presenti risultati sul dolore percepito sono paralleli a quelli precedentemente osservati da Rütgen e colleghi (2015, a), mentre la nostra valutazione dell'empatia per il dolore è in linea allinea con quella di Rütgen e colleghi (2015, a) solo negli individui che presentano alti livelli di TEA. Inoltre, non è stato evidenziato nessun effetto significativo dell'empatia situazionale per la componente della spiacevolezza altrui.

In riferimento alla variabilità inter-battito cardiaca, è interessante notare, che la riduzione del dolore percepito era correlata negativamente con i cambiamenti avvenuti sui tre fattori fisiologici. Ognuna di queste associazioni indicava che una maggiore riduzione del dolore percepito era associata a, (1) intervalli di tempo RR più lunghi (tempo-HRV), (2) ridotta attività della potenza spettrale localizzata sulla linea mediana, (3) maggiore attività α centro-parietale, e (4) ridotta attività del ritmo γ sui siti centro-parietali (lato sinistro della tabella 5). Queste osservazioni confermano ed estendono i risultati dei precedenti studi EEG evidenziando che gli stimoli del dolore fasico sopprimono le oscillazioni α (Hu et al., 2013; Mouraux, Guerit & Plaghki, 2003), e potenziano l'attività θ (Russ et al., 1999), e l'attività γ (Schulz et al., 2011). Tuttavia, le regressioni multiple calcolate utilizzando il metodo delle Elastic Nets hanno prodotto un fattore che comprende intervalli di tempo R-R più elevati e una ridotta attività EEG sulla linea mediana come unica relazione predittiva e significativa in riferimento alla riduzione del dolore da effetto placebo. Questa osservazione aggiunge valore ai risultati evidenziati in relazione alla modulazione della frequenza cardiaca e i processi legati all'attenzione e alla variazione dell'umore durante l'esperienza di uno stressor (Young & Benton, 2015), e ai risultati osservati in un nostro esperimento precedente dove è stata studiata la modulazione del dolore tonico indotta da analgesia da placebo (De Pascalis & Scacchia, 2019). È stata inoltre evidenziata, una covariazione congiunta tra un

aumento dell'intervallo di tempo R-R e una riduzione dell'attività ϑ , la quale suggerisce che l'HRV riflette l'interazione tra cuore e cervello (Porges, 1995). In particolare, i risultati di Thayer e colleghi suggeriscono che vi sia un legame essenziale tra prestazioni cognitive, HRV e attivazione neurale prefrontale indispensabile al fine di garantire il mantenimento di un equilibrio psico-fisico adeguato. Quindi, in linea con il modello neuroviscerale di regolazione delle emozioni proposto da Thayer and Lane (2000), possiamo affermare che l'associazione studiata, secondo cui un intervallo R-R più lungo e una diminuzione di potenza ϑ sulla linea mediana durante il trattamento con analgesia da placebo, causa una maggiore riduzione del dolore. Infatti, i nostri risultati attuali suggeriscono che il sollievo dal dolore è una diretta conseguenza dell'attivazione del sistema parasimpatico piuttosto che una ridotta attivazione di questo sistema, dato che le influenze vagali sul controllo cardiaco sono molto più veloci di quelle associate all'attivazione del sistema simpatico. L'organismo facilita una maggiore autoregolazione del dolore e della spiacevolezza quando l'effetto vagale immediato è potenziato. Inoltre, abbiamo ottenuto associazioni significative tra il sollievo dal dolore, un incremento della potenza spettrale del ritmo α e una riduzione della potenza relativa al ritmo γ (vedere la metà sinistra della Tabella 7.5). Pertanto, riteniamo che questi risultati siano in accordo ai risultati precedenti che suggeriscono un complesso modello di risposta spazio-temporale spettrale in risposta alla percezione di uno stimolo nocivo, caratterizzato in termini di frequenza, da tre risposte primarie, ϑ (Garcia-Larrea, Frot & Valeriani, 2003), α (Ploner et al., 2006), β veloce, e γ (Gross, Schnitzler, Timmermann & Ploner, 2007), generate nella regione soprasilviana, nella ACC, nell'opercolo fronto-parietale e nell'insula.

Il presente studio ha indicato che il fattore che includeva la covariazione e le variazioni di tempo-HRV è risultato il predittore più affidabile del sollievo dal dolore indotto dall'effetto placebo. Questa scoperta aggiunge nuove informazioni e mette in parallelo osservazioni precedenti che suggeriscono che un incremento dell'attività delle bande ϑ (4–7 Hz), e γ (> 28 Hz), riflette il processo di elaborazione

associato al prestimolo (Taesler & Rose, 2016) e la conseguente elaborazione del dolore associato allo stimolo presentato (Schulz et al., 2015).

Infine, l'analisi del processo condizionale ha evidenziato che un fattore composto da tempo-HRV e punteggi differenza relativi alla potenza spettrale registrata sulla linea mediana nella condizione di dolore percepito, ha avuto un'influenza diretta e significativa sulla risposta di analgesia indotta da placebo, indicando che un intervallo inter-battito più lungo e una riduzione delle oscillazioni di frequenza ϑ in corrispondenza della linea mediana si associa a una maggiore riduzione del dolore (Tab. 7.1, Tab. 7.6 e Fig. 7.4). Questa analisi ha anche evidenziato sia la presenza diretta di associazioni significative tra questi cambiamenti fisiologici e bassi livelli di BIS e FFFS che, in via indiretta in quanto mediatori della relazione di riduzione del dolore. Da queste analisi è risultato che i tratti BIS e FFFS hanno indotto un aumento dell'effetto analgesico del placebo (vedere il percorso "ind-2" in Fig. 7.4 e la metà superiore della sezione in Tab. 7.6). Per nostra conoscenza, questo è il primo studio che dimostra l'influenza reciproca del tempo-HRV e della potenza ϑ registrata sulla linea mediana durante la riduzione del dolore fasico indotta da analgesia da placebo, in cui i tratti BIS e FFFS hanno un ruolo di mediazione. Pertanto, a nostro avviso questa relazione merita di essere discussa. Riteniamo che la mancanza di ricerca sul FFFS come modulatore della risposta di analgesia da placebo possa essere spiegata da almeno due ragioni. La prima è costituita da un limite associato all'utilizzo del questionario con cui viene misurato solitamente il tratto BIS. Infatti, questo tratto viene spesso valutato con il questionario BIS/BAS di Carver and White (1994), che come noto non discrimina tra i tratti BIS e FFFS ma include nel BIS elementi che in realtà dovrebbero misurare il FFFS (Heym, Ferguson & Lawrence, 2008). Nonostante sia nota l'importanza dei contributi scientifici che hanno indagato il ruolo dell'analgesia da placebo in relazione alla modulazione del dolore e dei tratti motivazionali misurati con in questionario di Carver-White (1994), c'è da dire come da questo punto di vista i dati non siano generalizzabili da un punto di vista temporale, dato che la revisione della RST e l'introduzione dell'RST-PQ è stata effettuata nel 2008 (Corr, 2008), e nel 2016

(Corr & Cooper, 2016). In linea con questa osservazione, l'inclusione di elementi di evitamento attivo e passivo nel BIS può spiegare i risultati incoerenti negli studi che collegano la scala BIS agli effetti placebo e nocebo (Corsi & Colloca, 2017).

La seconda ragione è che la maggior parte degli studi precedenti che riportano una relazione tra BIS e analgesia da placebo utilizzano la stimolazione tonica del dolore piuttosto che fasica (per una rassegna, Kennis, Rademaker & Geuze, 2013) e la ricerca che ha utilizzato la stimolazione di tipo fasico non ha fornito misure di tratto relative allo studio della paura. Nel nostro studio, un segnale visivo ha anticipato ogni stimolo elettrico doloroso (una saetta arancione erogata 5 s prima di erogare uno stimolo doloroso, vedi Fig. 7.1 del capitolo 7, pag. 88). Riteniamo che questo elemento anticipatorio possa essere associato sia alla paura del dolore che alla paura anticipatoria di ricevere lo stimolo dolorifico, esperite dal partecipante. Poiché abbiamo trovato una relazione inversa tra i punteggi FFFS e la risposta di analgesia da placebo, pensiamo che questa scoperta integri i risultati osservati da Lyby e colleghi (2010), secondo cui una maggiore paura del dolore riduca la risposta analgesica indotta dal placebo nei partecipanti che esibivano alti livelli di paura per il dolore. Principalmente, questa osservazione è in linea con la rRST, secondo cui BIS (ansia) e FFFS (paura) sono sistemi separati associati alla risposta comportamentale di difesa (Blanchard et al., 2001). Alcune ricerche hanno suggerito che la "direzione" del comportamento difensivo può distinguere il FFFS dal BIS (McNaughton & Corr, 2004). Il FFFS si attiva quando si evita lo stimolo minaccioso (evitamento difensivo), mentre il BIS è attivo quando si incontra lo stimolo minaccioso (approccio difensivo). Se la situazione richiede un attacco alla minaccia (lotta), vengono attivati sia il BIS che il FFFS. La nostra attuale scoperta che mette in relazione la riduzione della banda θ e la riduzione del dolore indotta da effetto placebo nei partecipanti che presentano bassi livelli di BIS, è in linea con concettualizzazione originale di J. A. Gray (2000), secondo cui l'attivazione del BIS genera un particolare ritmo EEG nel sistema settoippocampale. Ricerche sperimentali più recenti supportano l'associazione di una maggiore reattività di potenza della banda θ con la risposta detezionata durante il conflitto derivato dal

raggiungimento di un obiettivo nei partecipanti che esibiscono maggiori livelli di BIS (Moore, Mills, Marshman & Corr, 2012).

In termini di tratti di personalità ECQ, l'analisi di mediazione semplice ha evidenziato che una riduzione della potenza θ sulla linea mediana ha influenzato sia direttamente una maggiore riduzione dell'empatia per il dolore altrui che indirettamente, attraverso la mediazione positiva del tratto TEA. L'influenza positiva indiretta ha rivelato che alti livelli di abilità empatica possono spiegare una maggiore riduzione dell'empatia per il dolore (vedi Fig. 7.5). Poiché abbiamo scoperto che diversi fattori fisiologici influenzano la riduzione del dolore percepito e dell'empatia per il dolore (vedi Fig. 7.4 e 7.5), riteniamo che la riduzione dell'empatia per il dolore indotta da effetto placebo sia relata a processi neurali top-down funzionalmente diversi dai processi associati alla modulazione del dolore percepito indotta da placebo.

A questo proposito c'è da specificare che si tratta di nuovi risultati e da considerare che le evidenze di ricerca disponibili non consentono ancora la formulazione di assunti teorici precisi e affidabili in relazione alle diverse componenti associate a differenti tipi di modulazione di dolore e di empatia per il dolore (Ploner, Sorg & Gross, 2017). Inoltre, gli attuali risultati in riferimento alla riduzione dell'empatia per il dolore indotta dall'analgesia da placebo, sembrano essere compatibili con i risultati precedenti che mostrano che l'osservazione del dolore altrui incrementa l'attività nella corteccia somatosensoriale con un incremento dell'attività del ritmo β centrale (13-30 Hz) (Riečanský et al., 2015), la quale riflette una maggiore reazione motoria difensiva di evitamento attivo (paura) definibile anche in termini di comportamento di fuga (Riečanský, Lengendorff, Pfabigan & Lamm, 2020).

7.6. Conclusioni generali dello Studio 1

Uno degli obiettivi principali dei presenti studi è stato quello di manipolare l'esperienza diretta del dolore, al fine di potenziare l'aspettativa di riduzione del

dolore, e verificare se questa esperienza influisse anche sull'empatia per il dolore altrui.

Ripercorrendo in sintesi i risultati derivati dalle analisi statiche condotte negli studi 1, 2, si può affermare che, relativamente alla riduzione del dolore fasico, questi hanno confermato quelli precedentemente riportati da Rütgen e colleghi (2015). Inoltre, in entrambi gli studi, oltre al dolore, abbiamo evidenziato anche una riduzione della spiacevolezza percepita, indotta dall'analgia da placebo. Tuttavia, non siamo riusciti a evidenziare una riduzione dell'empatia per il dolore indotta dall'analgia da placebo. In particolare, la riduzione del dolore empatico non è risultata significativa nel gruppo dei riduttori di empatia per il dolore altrui benché, in termini di modulazione dell'empatia per il dolore indotta dal placebo, abbiamo riscontrato una piccola ma significativa riduzione dell'empatia per la spiacevolezza altrui.

Da un punto di vista neurofisiologico, i risultati derivati dalle analisi statistiche condotte nello Studio 1, suggeriscono che il trattamento analgesico con placebo ha ridotto significativamente l'ampiezza delle componenti N1, P2 e P3 degli ERP evocati dalla stimolazione dolorosa. A questo proposito, i nostri risultati mostrano una riduzione del dolore empatico indotta dal placebo nel gruppo dei riduttori del dolore empatico per la condizione del dolore empatico associata a una variazione dell'ampiezza della N1, evocata dallo stimolo di dolore empatico. Inoltre, in relazione alle interazioni associate alla covariata ansia di stato, è stato osservato un effetto interazione significativo tra la modulazione dell'ansia di stato e la riduzione dell'ampiezza delle componenti ERP N1, P2, e P3 indotta da placebo. In particolare, è stato evidenziato che il placebo ha indotto una modulazione del dolore percepito e dell'ansia di stato associata alla riduzione dell'ampiezza della N1 sui siti centrali allocati sulla linea mediana. Pertanto, si può desumere che l'analgia da placebo può ridurre i processi attentivi e discriminativi associati all'ampiezza della N1 (Lee, Pittler & Ernst, 2003), e, lo stress correlato al dolore (Price et al., 1999; Flaten et al., 2006) diminuendo la percezione del dolore esperito durante la prima fase della nocicezione. Per quanto riguarda le componenti positive degli ERP a insorgenza

tardiva, come riportato da Rütgen e colleghi (2015, a), abbiamo osservato un picco di massima ampiezza per la componente P2 sui siti centrali nei pressi della corteccia somatosensoriale. I nostri risultati elettrofisiologici sulla P2 confermano una modulazione sensoriale dello stimolo nocicettivo (Vogel & Luck, 2000) indotta dall'analgia placebo. Invece, in relazione alla componente P3, i nostri risultati hanno dimostrato una riduzione dell'ampiezza indotta dall'effetto placebo, nel gruppo dei riduttori di dolore, rispetto ai non riduttori, e nel gruppo dei partecipanti che erano sia riduttori di dolore percepito che di ansia. In quest'ultimo gruppo, abbiamo osservato una riduzione dell'ampiezza della P3 indotta da placebo, diffusa su tutti siti cerebrali. Inoltre, abbiamo osservato che le donne esibivano un'ampiezza maggiore della P3 diffusa su tutte le regioni cerebrali, rispetto agli uomini, durante il trattamento placebo. Questo risultato è coerente con i risultati precedenti (Singer & Lamm, 2009), e mette in evidenza un maggiore coinvolgimento nell'elaborazione cognitiva nelle partecipanti di genere femminile. Infine, possiamo concludere che le riduzioni indotte dal placebo sulle ampiezze delle componenti P2 e P3 riflettono una diminuzione dell'attenzione sostenuta (Polich, 2003), e una modulazione relativa alla valutazione cognitiva degli stimoli motivazionali rilevanti (Polich, 2007). In questo senso, il dolore fasico potrebbe contribuire alla comprensione dell'interazione sociale e della regolazione emotiva (Cheng, Hung & Decety, 2012). In relazione ai tratti di personalità, i risultati di questo primo studio indicano che sia bassi punteggi FFFS che la riduzione delle ampiezze delle componenti P2 e P3 nelle regioni cerebrali centro-temporali di destra, indotte dal trattamento con placebo possono spiegare la riduzione del dolore percepito. Quindi i nostri risultati sono in linea con la r-RST secondo cui il dolore fasico è uno stimolo avversivo che suscita un comportamento di evitamento attivo, necessario per riportare il sistema all'omeostasi (Koob et al., 1997). A questo proposito, gli effetti di moderazione riportati in relazione al tratto FFFS suggeriscono che l'effetto placebo può modulare sia la valenza negativa dello stimolo nocicettivo che la paura associata ad esso (Flaten, Aslaksen, Lyby & Bjørkedal, 2011).

Per quanto riguarda invece i risultati derivati dalle analisi condotte nello studio 2, a differenza dello studio 1, sono state evidenziate relazioni tra i tratti di personalità dell'empatia e la modulazione del dolore percepito. In particolare, le analisi statistiche hanno mostrato una relazione significativamente positiva tra il tratto Total Empathy Ability (TEA) e la modulazione del dolore percepito, dimostrando che dopo il trattamento con placebo, alti livelli di empatia totale erano associati a una maggiore riduzione del dolore. Invece, in riferimento ai correlati fisiologici, e alla variabilità inter-battito cardiaca, una maggiore riduzione del dolore percepito è risultata associata a, intervalli di tempo RR più lunghi, una ridotta attività della potenza spettrale localizzata sulla linea mediana, una maggiore attività α centro-parietale, e una ridotta attività del ritmo γ sui siti centro-parietali. Ciò suggerisce che l'HRV riflette l'interazione dinamica tra cuore e cervello che regola le risposte emesse dall'organismo (Porges, 1995) minacciato da uno stimolo nocivo. Da questi risultati si potrebbe affermare che il sollievo dal dolore è una diretta conseguenza dell'attivazione del sistema parasimpatico piuttosto che una ridotta attivazione di questo sistema, dato che le influenze vagali sul controllo cardiaco sono molto più veloci di quelle associate all'attivazione del sistema simpatico. In riferimento all'influenza dei tratti di personalità r-RST sui correlati fisiologici e la modulazione del dolore percepito e inferito indotta da effetto placebo, dalle analisi della mediazione semplice è stata evidenziata sia la presenza diretta di associazioni significative tra la modulazione dei correlati fisiologici e bassi livelli di BIS e FFFS che, in via indiretta in quanto mediatori della relazione di riduzione del dolore. Da queste analisi è risultato che i tratti BIS e FFFS hanno indotto un aumento dell'effetto analgesico del placebo. In particolare, è stato evidenziato che il rallentamento della frequenza cardiaca insieme alla riduzione in potenza relativa alla banda θ sulla linea mediana (4-8 Hz), ha influenzato sia direttamente la riduzione del dolore percepito, che indirettamente, attraverso la mediazione dei tratti BIS, e, FFFS. Infine, in relazione ai tratti di personalità ECQ, l'analisi di mediazione semplice ha evidenziato che una riduzione della potenza θ sulla linea mediana ha influenzato sia direttamente una maggiore riduzione dell'empatia per

il dolore altrui che indirettamente, attraverso la mediazione positiva del tratto TEA. L'influenza positiva indiretta ha rivelato che alti livelli di abilità empatica possono spiegare una maggiore riduzione dell'empatia per il dolore.

Questi risultati lasciano spazio a molti punti di riflessione. In primo luogo, il fatto che non siamo riusciti a trovare una correlazione significativa diretta tra la riduzione del dolore percepito con il BIS, mentre, d'altra parte, questa relazione è risultata altamente significativa per il tratto FFFS nello studio 1, non è sorprendente. A questo proposito, evidenze scientifiche hanno dimostrato che i partecipanti con una paura correlata al dolore più elevata, esibivano una risposta di analgesia da placebo ridotta (Lyby, Aslaksen & Flaten, 2011; Flaten, Aslaksen, Lyby & Bjørkedal, 2011; Lyby, Aslaksen & Flaten, 2010). Inoltre, è stato evidenziato come l'anticipazione di uno stimolo doloroso aumenta la paura soggettiva (Phelps, 2010). Questa scoperta dimostra una sostanziale compromissione dei meccanismi alla base dell'analgesia da placebo in individui con elevati livelli di FFFS che sono predisposti a temere, principalmente quando un segnale anticipatore, induce una potenziale paura. In particolare, per quanto riguarda il primo studio condotto sui potenziali evento-correlati (ERP) evocati dallo stimolo dolorifico e di empatia per il dolore, nei trattamenti Placebo e Controllo, in relazione ai tratti BIS, BAS e FFFS, è stato evidenziato un effetto moderatore per il tratto FFFS e i cambiamenti in ampiezza delle componenti P2 e P3 indotti dall'analgesia da placebo, nella condizione di dolore percepito. Invece, in riferimento al secondo studio, condotto sulle oscillazioni evento-correlate e della variabilità inter-battito cardiaca sulla modulazione del dolore e dell'empatia per il dolore indotta da Effetto Placebo in relazione ai tratti BIS, BAS e FFFS, è stato evidenziato che il rallentamento della frequenza cardiaca insieme alla riduzione in potenza relativa alla banda θ sulla linea mediana, ha influenzato direttamente la riduzione del dolore percepito, attraverso la mediazione diretta del tratto Total Empathic Ability. A questo proposito, bisogna precisare quindi che questa relazione è stata evidenziata solo in riferimento allo studio delle oscillazioni evento-correlate e alla variabilità inter-battito cardiaca ma non è stata evidenziata alcuna relazione tra l'empatia di tratto e

le misurazioni di empatia per il dolore, nelle analisi condotte in relazione allo studio degli ERP. Questo potrebbe essere dato dal fatto che i generatori di oscillazioni di frequenza sono più sensibili alla mediazione dell'empatia rispetto alla risposta relativa al potenziale evento correlato, dato che il metodo delle wavelets utilizzato per queste analisi, ci ha consentito di osservare il fenomeno di interesse con una maggiore accuratezza da un punto di vista del dominio del tempo e della frequenza.

In conclusione, e in linea con la rivista Reinforcement Sensitivity Theory (r-RST), si potrebbe affermare che bassi livelli di evitamento attivo e passivo possono predire la riduzione di dolore percepito modulata dall'effetto placebo e che rispetto ad altri tipi di dolore, la modulazione del dolore percepito indotta da placebo, si basa su processi fisiologici funzionalmente diversi che coinvolgono diversi tratti di personalità associati a differenti aree di attivazione. Inoltre, poiché abbiamo evidenziato che diversi fattori fisiologici influenzano la riduzione del dolore percepito e dell'empatia per il dolore riteniamo al contrario di Rütgen e colleghi (2015, a), che la riduzione dell'empatia per il dolore indotta da effetto placebo sia relata a processi neurali top-down funzionalmente diversi dai processi associati alla modulazione del dolore percepito indotta da placebo.

7.7. Limiti e Direzioni future

Benché i risultati siano promettenti, il presente studio presenta alcuni limiti che meritano di essere considerati. Innanzitutto, i risultati attuali non possono essere generalizzati alla popolazione clinica poiché ottenuti su un campione costituito da partecipanti sani e giovani. Principalmente, le nostre correlazioni elettrofisiologiche potrebbero non essere parallele ai risultati evidenziati in pazienti affetti da dolore o in partecipanti che hanno sofferto di dolore cronico (Petrini & Arendt-Nielsen, 2020).

In secondo luogo, per quanto riguarda la misurazione dell'empatia di tratto abbiamo somministrato un solo questionario, l'ECQ, e non abbiamo utilizzato nessuna scala specificamente sviluppata per misurare l'empatia per il dolore altrui (Giummarra, et al., 2015). Inoltre, in questo studio, l'abilità totale di empatia è

risultato essere l'unico tratto di empatia relato all'oscillazione dei ritmi evento-correlate e ai processi associati alla riduzione di empatia per il dolore altrui. A questo proposito, bisogna ricordare come questo tratto sia costituito dalla somma dei tratti che descrivono l'empatia nel questionario ECQ che a loro volta riflettono l'attivazione di processi e sistemi differenti. Quindi da questo punto di vista, se da un lato si potrebbe affermare che questa variabile è sicuramente un indicatore dell'empatia di tratto, d'altro canto è ragionevole pensare che non sia specifico, dato che non sono state trovate relazioni per i sotto-tratti di empatia studiati, il che porta imprecisione nella generalizzazione totale dei risultati.

Inoltre, in terzo luogo, in questo studio, abbiamo fornito misure del tratto di abilità empatica derivate da precedenti ricerche psicologiche e neuroscientifiche, ignorando che l'empatia, in quanto risultante di un processo complesso richiede diverse fasi di elaborazione intermedie associate alla valutazione di stime. Questa limitazione rende difficile determinare qualsiasi potenziale effetto che influenza la risposta empatica. Infatti, siamo d'accordo con la proposta alternativa di Coll e collaboratori (2017), che spiega la risposta empatica in termini di differenze individuali nell'"identificazione delle emozioni" (cioè, la capacità di identificare lo stato emotivo di un altro per poi dividerlo) e il grado in cui l'identificazione dello stato emotivo di un altro provoca una "condivisione affettiva" nel sé. Questo approccio può spiegare i risultati contrastanti evidenziati da precedenti ricerche che hanno avuto come oggetto di studio gli effetti dell'empatia (Fabi & Leuthold, 2017).

In conclusione, si può affermare che la ricerca dovrebbe puntare a generalizzare i risultati sperimentali nell'applicazione clinica, e infine, a comprendere come i cambiamenti delle oscillazioni cerebrali evento-correlate siano relate alle risposte empatiche di ordine superiore, cioè all'identificazione delle emozioni, e alla condivisione degli affetti, alla base dei comportamenti prosociali legati ai sistemi di approccio ed evitamento comportamentale.

CAPITOLO 8

Studio 3: Indicatori ERP dell'Empatia per il Dolore e tratti di Personalità

8.1. Introduzione

Uno dei primi obiettivi di questo studio è stato quello di individuare tra le componenti N1, P2, N2 e P3 dei potenziali evento-correlati (ERP) quelle sensibili alle differenze individuali dell'empatia per il dolore. Gli ERP sono stati evocati da due differenti tipologie di stimoli visivi: espressioni facciali di dolore e azioni su mani inducenti dolore (entrambe riferite a stimoli di controllo a valenza neutra). L'analisi delle ampiezze di queste componenti ci hanno consentito di valutare l'elaborazione percettiva delle informazioni a valenza emotiva, nonché gli stadi di processamento cognitivo-valutativo della risposta empatica. Un ulteriore scopo di questo studio (non ancora concretizzato e, quindi non riportato in questo lavoro di tesi) è stato quello di valutare quali tra i tratti temperamentali di approccio/evitamento, recentemente concettualizzati nella revisione della teoria di Jeffrey Gray (Corr and Cooper, 2016), influenzino la risposta empatica e l'empatia per il dolore altrui, considerando le ampiezze delle componenti ERP ad esse associate.

8.1.1. Razionale

L'empatia è un importante motivatore del comportamento pro-sociale che ci permette di condividere e comprendere le emozioni degli altri (Rizzolatti, Fogassi & Gallese, 2001). Molti autori, quali Davis (1980), Baron-Cohen and Wheelwright (2004), e Batchelder et al., (2017), hanno definito l'empatia come un tratto stabile di personalità costituito da diverse componenti grossolanamente riassumibili in due macro-categorie: componenti cognitive e componenti affettive. Per componente cognitiva si intende la capacità di attribuire, inferire e identificare gli stati emotivi altrui mentre per componente affettiva dell'empatia si intende la rappresentazione dell'esperienza di condivisione/comprendimento emotiva degli stati mentali altrui (Bird & Viding, 2014; Singer & Lamm, 2009). Goubert e colleghi (2005), affermano che l'interfacciamento con l'altro che soffre dipende da una moltitudine di processi

bottom-up e top-down in grado di influenzare la consapevolezza dell'esperienza di dolore altrui e le relative risposte affettivo-comportamentali. Inoltre, secondo Coll et al., (2017 a, b) empatizzare con una persona significa inferire uno stato mentale di cui si ha completa conoscenza in prima persona. Negli studi di laboratorio non è scontato che questa conoscenza pregressa sia sempre presente; quindi, diviene difficile stabilire una netta linea di demarcazione tra l'empatia e il contagio emotivo (Coll et al., 2017). Data la complessità del fenomeno, Coll e colleghi (2017), hanno definito operativamente la risposta empatica in termini di differenze individuali in due processi cognitivo-valutativi specifici: l'identificazione delle emozioni e la condivisione degli affetti. Pertanto, alla luce di questa nuova elaborazione teorica ho ritenuto opportuno valutare la validità della risposta empatica (definita da Coll e colleghi come il prodotto tra capacità individuale di identificare la componente emozionale del dolore e quella di condivisione degli affetti), sia in termini delle componenti specifiche del dolore indotto (dolore ed arousal), che in termini delle ampiezze delle componenti ERP sensibili alla risposta empatica.

In riferimento alle emozioni e soprattutto al dolore molte ricerche di neuroscienze sociali attestano come l'empatia per il dolore altrui e il dolore fisico attivino le medesime aree cerebrali (Rütgen et al., 2015 a, b; Lamm et al., 2011). A questo proposito Rütgen e colleghi (2015 a) hanno definito il costrutto di empatia per il dolore. Tuttavia, pur evidenziando relazioni significative tra la misurazione di empatia per il dolore in condizione sperimentale e le altre variabili di ricerca, come nel nostro caso, alcuni autori non hanno evidenziato relazioni significative tra l'empatia di tratto e la corrispettiva misurazione di stato (vedi ad es., Rütgen et al., 2015 a, b). Di contro, altri autori evidenziano invece una relazione tra componente affettiva dell'empatia ed empatia per il dolore (vedi ad es., Singer et al., 2004). Secondo Bird and Vinding (2014), l'empatia per il dolore è un processo di elaborazione e valutazione di stime, in cui una sottostima o una sovrastima del dolore altrui potrebbe indurre il soggetto a incorrere in bias di valutazione (Rütgen et al., 2015).

8.1.1. Elettrofisiologia dell'Empatia per il dolore: Obiettivi dello studio

A livello neuro-fisiologico, è noto come una particolare popolazione di neuroni siti nelle aree motorie, premotorie, e nella corteccia parietale inferiore, e, identificati come neuroni specchio, si attivino sia nel momento in cui l'individuo è orientato al raggiungimento di un obiettivo che nel momento in cui un'altra persona esegue un'azione a lui familiare (Rizzolatti, Fadiga, Gallese & Fogassi, 1996). L'esistenza dei neuroni specchio suggerisce che la percezione e l'azione condividono un substrato neurale comune e che questo network si sia evoluto per dotare di senso le emozioni altrui (Gallese, 2001). In particolare, gli studi di neuroimaging sostengono che la componente affettiva dell'empatia è associata all'attivazione della corteccia cingolata e delle cortecce insulari coinvolte nell'elaborazione di stimoli interocettivi (Lamm et al., 2011). Inoltre, la componente cognitivo-valutativa dell'empatia risulta essere associata all'attivazione di un network costituito dalla corteccia prefrontale mediale, dalla regione posteriore del solco temporale superiore posteriore e dalla giunzione temporo-parietale destra (rTPJ; Decety & Lamm, 2007; Lamm et al., 2011). A questo proposito, è noto come la rTPJ si attivi nel momento in cui si inferisce lo stato emotivo derivato dalla visione del dolore altrui (Lamm et al., 2011). Inoltre, è stato dimostrato come una neurostimolazione eccitatoria sullo scalpo, in corrispondenza della rTPJ sia in grado di incrementare l'abilità di immedesimazione nella prospettiva altrui e quindi ricopra un ruolo di primaria importanza nell'elaborazione della risposta empatica. Inoltre, Coll et al. (2017a) hanno dimostrato che l'attivazione della rTPJ migliora risposte empatiche e che la sua inibizione può ridurre le misure comportamentali e cerebrali correlate alla componente cognitivo-valutativa dell'empatia.

Da un punto di vista elettrofisiologico, evidenze scientifiche riportano che, le prime componenti degli ERP che insorgono post-stimulus in un intervallo compreso tra circa 100-300 ms sono associate all'elaborazione dei processi di percezione e condivisione degli affetti (Decety et al., 2010), e non influenzabili dalla valutazione cognitiva (Decety et al., 2015), mentre le componenti tardive (oltre i 300 ms) sono associate all'elaborazione dei processi cognitivo-valutativi e

all'identificazione degli affetti in condizione di interazione sociale (Cheng et al., 2012). Inoltre, in relazione alle componenti negative degli ERP, la ricerca ha evidenziato che la componente N1 localizzata sulle aree cerebrali fronto-centrali riflette l'attivazione automatica della componente di condivisione emotiva del dolore inferito (Cheng, Chen, Decety, 2014; Decety, 2010), mentre la N2 originata nella corteccia cingolata anteriore mediale (Garcia-Larrea, Frot & Valeriani, 2003), è associata ai processi cognitivi di orientamento e shifting dell'attenzione (Paus, 2001) associati alla valutazione del dolore altrui (Fan & Han, 2008; Singer et al., 2004). Infine, è stato anche dimostrato come la componente N170 degli ERP evocata specificamente dai volti sia in grado di riflettere i primi stadi di processamento sensoriale-percettivo (Luo et al., 2010; Itier & Taylor, 2004; Bentin et al., 1996), e sia associata alla modulazione della risposta empatica (Meng et al., 2020; Choi et al., 2014). Quindi, sulla base di questa cornice teorica, l'obiettivo preliminare di questo studio è quello di individuare tra le componenti N1, P2, N2 e P3 dei potenziali evento-correlati (ERP) quelle sensibili alle differenze individuali nell'empatia situazionale per il dolore al fine di valutare l'elaborazione percettiva delle informazioni a valenza emotiva, nonché gli stadi di processamento cognitivo-valutativo in relazione alla risposta empatica emessa dai partecipanti (Goubert et al., 2005).

8.2. Materiali e Metodi

8.2.1 Partecipanti

In questo studio, sono state incluse, 60 studentesse universitarie volontarie destrimani (media [M] = 21.52, deviazione standard [SD] = 2.143). La dominanza manuale è stata misurata utilizzando la versione italiana dell'Edinburgh Handedness Inventory (Salmaso & Longoni, 1985; Oldfield 1972). Le partecipanti non hanno riportato di aver assunto, droghe, sostanze psicotrope, corticosteroidi o antidolorifici, o una storia di malattie organiche, o disturbi neurologici, psicopatologici, psichiatrici o daltonismo. Inoltre, è stato chiesto alle partecipanti di astenersi dall'effettuare le registrazioni EEG durante i primi giorni del loro periodo

mestruali. Solo in quei casi, le registrazioni dell'elettroencefalogramma sono state programmate tra il 5° e l'11° giorno dopo l'inizio delle mestruazioni. Questo al fine di evitare eventuali alterazioni dei ritmi cerebrali oggetto della registrazione EEG e delle risposte comportamentali emesse dalle partecipanti durante la prova (Huang et al., 2015). Per lo stesso motivo, alle partecipanti è stato chiesto di astenersi dalla caffeina e dal fumare sigarette due ore prima della registrazione EEG (Tran et al., 2006). Lo studio è stato approvato dall'Institutional Review Board (IRB) del Dipartimento di Psicologia, Università di Roma "La Sapienza", ed è stato condotto secondo la Dichiarazione di Helsinki (1964).

Le partecipanti sono state successivamente invitate individualmente in laboratorio e informate sulla natura dello studio. Dopodiché hanno prestato consenso scritto per partecipare allo studio e hanno completato i questionari. La dimensione del campione è stata determinata a priori attraverso un'analisi di potenza predittiva a due code; per $r = 0,40$, $\alpha = 0,05$, e potenza = 0,91 abbiamo ottenuto un valore di $N = 55$.

8.2.2. Questionari

In questo studio, a ogni partecipante sono stati somministrati i seguenti questionari, volti alla misurazione dei tratti e delle variabili di personalità, State Trait Anxiety Inventory Y-1 Form (Spielberger & Vagg, 1984), RST Personality Questionnaire (Corr & Cooper, 2016), Empathy Components Questionnaire (Batchelder et al., 2017), Interpersonal Reactivity Index (Davis, 1980), Toronto Alexithymia Scale (Taylor, Bagby & Parker, 1992), Levenson's Self-Report Psychopathy Scale-R (Levenson et al., 1995), Autistic Spectrum Quotient (Baron-Cohen et al., 2001), e Revised NEO Personality Inventory (Costa & McCrae, 2008),

Poiché i primi tre questionari sono stati descritti accuratamente nello studio 1 nonché nel sesto capitolo (par. 6.2.2 pag. 81), in questo paragrafo si passerà alla descrizione degli altri reattivi psicologici.

Il questionario Interpersonal Reactivity Index proposto da Davis nel (1980) è volto alla misurazione dell'empatia di tratto ed è costituito da quattro scale: 1) Perspective Taking ($\alpha = .76$), che valuta l'attitudine individuale e spontanea ad

adottare la prospettiva altrui e quindi l'abilità di immedesimarsi da un punto di vista diverso dal proprio, 2) Fantasy ($\alpha = .76$), che valuta la tendenza a identificarsi con i personaggi immaginari presenti in film, racconti, giochi o altro, 3) Empathy Concern ($\alpha = .71$), che indaga le sensazioni di freddezza, compassione, apprensione o preoccupazione derivate dalla modalità secondo cui il rispondente percepisce l'altro, infine 4) Personal Distress ($\alpha = .78$), che misura le sensazioni di ansia e sconforto percepite dal rispondente quando si trova ad osservare un'altra persona che esperisce eventi negativi.

Il questionario Toronto Alexithymia Scale proposto da Taylor, Bagby and Parker nel 1992, è volto alla valutazione dei tratti di alessitimia nella popolazione normale. Il reattivo è costituito da tre sottoscale: 1) Difficulty Identifying Feelings ($\alpha = .86$), relata alla difficoltà ad identificare emozioni e sensazioni esperite, 2) Difficulty Describing Feelings ($\alpha = .80$), relata alla difficoltà nell'espressione e nella descrizione delle emozioni e delle sensazioni esperite, e infine 3) Externally Oriented Thinking ($\alpha = .58$), una misura in riferimento alla capacità di orientare il proprio pensiero al di fuori di sé stessi.

Il Levenson's Self-Report Psychopathy Scale-R proposto da Levenson e colleghi nel 1995 è costituito da due sotto-scale relative alla misurazione dei tratti antisociali di personalità, Psicopatia Primaria ($\alpha = .82$), volta alla misurazione di egoismo, insensibilità e l'intenzione di manipolare gli altri, e Psicopatia Secondaria ($\alpha = .63$), volta alla valutazione dell'impulsività e di uno stile di vita debilitante.

L'Autistic Spectrum Quotient (Baron-Cohen et al., 2001), valuta i tratti autistici espressi dalla popolazione normale e si compone delle scale seguenti: 1) Direzione Attentiva ($\alpha = .67$), 2) Attenzione ai dettagli ($\alpha = .63$), 3) Comunicazione ($\alpha = .65$), e 4) Immaginazione ($\alpha = .65$).

Il Revised NEO Personality Inventory (Costa & McCrae, 2008), invece, è volto alla valutazione dei cinque tratti di personalità costituiti in relazione alla teoria di personalità Eysenck (1967), e alla teoria dei 16 fattori di personalità proposta da Cattell (1989). I fattori considerati sono: 1) Estroversione ($\alpha = .82$), 2) Nevroticismo

($\alpha = .88$), 3) Apertura Mentale ($\alpha = .79$), 4) Concordezza ($\alpha = .87$), e infine 5) Coscienziosità ($\alpha = .88$).

Infine, si specifica che a parte l'ansia di stato, tutte le variabili di personalità descritte sopra, per completezza metodologica, verranno analizzate successivamente.

8.2.3. Prova Sperimentale e struttura del Trial

Il paradigma dell'empatia per il dolore è stato implementato utilizzando il software e-prime 2.0. La struttura del trial è illustrata in Figura 8.1. Alla partecipante sperimentale è stato mostrato su uno schermo lo stimolo target, una croce di fissazione della durata di 1000 ms che indica l'inizio del trial. Segue una schermata vuota (durata pari a 1500 ms) e poi la presentazione di un'immagine della durata di 1500 ms (Coll et al., 2017). L'immagine costituisce lo stimolo visivo oggetto di studio e ha una valenza neutra (controllo) o negativa (dolore) per due target di interesse; un'immagine che mima l'espressione di un volto o un'immagine che mima un'azione compiuta su una mano destra femminile. Quindi, segue una schermata vuota (durata pari a 500 ms) e la prima valutazione in riferimento allo stimolo visualizzato. Alla partecipante è stato chiesto di esprimere un valore su una scala dicotomica Sì, No "Pensi che la persona abbia percepito dolore?". Successivamente veniva mostrata una schermata vuota (durata di 500 ms) e il secondo rating, in cui alla partecipante è stato chiesto di valutare, su una scala da 1 a 7, il dolore percepito dalla persona presentata nell'immagine ("Quanto dolore pensi che la persona abbia percepito?). Seguono, infine, una schermata vuota (durata 500 ms) il terzo rating, in cui alla partecipante è stato chiesto di valutare, su una scala da 1 a 7, il dolore ("Quanto dolore hai percepito?"), e l'arousal ("Quanto ti sei sentita attivata dall'immagine che hai appena visto?") da lei percepiti, in seguito alla stimolazione visiva. La prima procedura di rating è indispensabile al fine di valutare l'abilità di identificazione della valenza emotiva contenuta in ogni stimolo, mentre il secondo e il terzo rating, ci hanno consentito di valutare il livello di condivisione affettiva della partecipante nell'interazione sociale (risposta empatica di stato). In particolare, l'ultimo rating ci ha consentito di ottenere una misura relativa

all'arousal suscitato dall'immagine vista. Al fine di ridurre gli effetti derivanti dall'ordine e dall'abituazione, i rating sono stati presentati in ordine random per ogni immagine presentata. Inoltre, anche le immagini sono state presentate in ordine random per lo stesso principio. Dopo l'esperimento alla partecipante è stato somministrato il questionario, STAY-Y1 (Spielberger et al., 1999), al fine di studiare l'influenza dell'ansia di stato sulla condizione sperimentale e sui tratti di personalità di interesse.

8.2.4. Procedura Sperimentale

Lo studio è stato suddiviso in due giornate sperimentali. Durante la prima giornata alla partecipante è stato chiesto di leggere e firmare il consenso informato e di completare i questionari di personalità di interesse. La seconda giornata sperimentale è stata destinata allo svolgimento della prova comportamentale in concomitanza alla registrazione dell'attività elettroencefalografica. Durante questa fase sperimentale la partecipante è stata introdotta in laboratorio e le sono stati resi noti gli obiettivi dello studio. In particolare, è stato riferito che l'obiettivo dello studio è quello di valutare le differenze individuali percettive e cognitive in risposta alla visione di stimoli a valenza emotiva negativa e neutra. Dopodiché ogni partecipante è stata informata riguardo le misurazioni elettrofisiologiche che sarebbero state effettuate e sono stati applicati loro gli elettrodi e la cuffia per la registrazione EEG. Successivamente la partecipante è stata fatta accomodare su una poltrona posizionata davanti a uno schermo LCD, dove di lì a breve sarebbe stata somministrata la prova comportamentale.

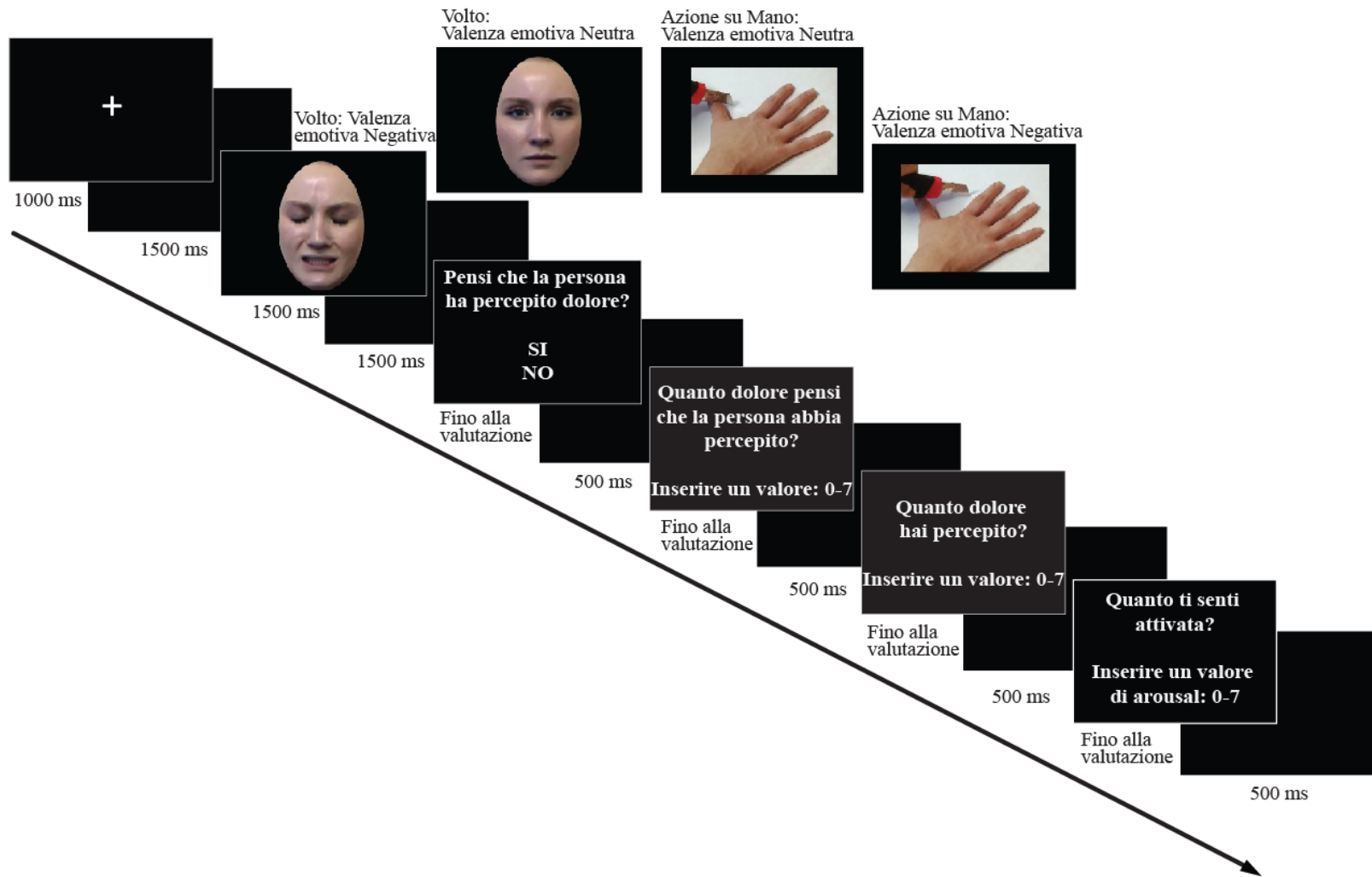


Figura 8.1. Struttura del Trial

8.2.5. Apparato per la di Registrazione dell'Elettroencefalogramma

Le misurazioni comportamentali e le variabili elettrofisiologiche sono state registrate in una cabina silente insonorizzata e schermata elettricamente. Le partecipanti hanno svolto il loro compito comportamentale sedute su una comoda sedia a una distanza di circa 80 cm (angolo visivo, orizzontale di 5,2° e verticale di 6,9°) dal monitor LCD da 19" (aggiornamento dello schermo: 75 Hz, risoluzione dello schermo: 1400 × 900 pixel, luminanza: 22,5 Cd/m²).

L'elettroencefalogramma è stato registrato in DC utilizzando un sistema di amplificazione NuAmps a 40 canali (Compumedics Neuroscan Inc, Charlotte, NC, USA) impostato in modalità DC, con un guadagno di 200 (100 per i canali oculari) e un filtro passa-banda di 0,01–100 Hz (Filtro Butterworth fase zero con 24 dB/ottava roll-off). I dati sono stati registrati secondo il sistema internazionale 10-20 standard (Jasper, 1958) su 30 siti del cuoio capelluto (Fp1, Fp2, F7, F8, F3, F4, FT7, FT8, T3, T4, FC3, FC4, C3, C4, CP3, CP4, TP7, TP8, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, Oz) utilizzando elettrodi di stagno posizionati su una cuffietta in Lycra elasticizzata (Electro-Caps, Eaton, OH, USA). Ciascun segnale è stato filtrato online utilizzando un filtro notch a 50 Hz e archiviato su un sistema Neuroscan Acquire 4.3 impostando l'impedenza di ogni elettrodo di rilevazione a valori inferiori a 5 kΩ. I segnali EEG sono stati riferenziati ai lobi delle orecchie utilizzando una coppia di elettrodi di stagno puro collegati digitalmente $(A1 + A2)/2$ (impostazione Neuroscan Acquire) all'interno di un intervallo di frequenza da 0 a 250 Hz e con una frequenza di campionamento pari a 1000 Hz. Inoltre, l'elettrodo di messa a terra è stato locato tra i siti Fz e FPz.

Infine, per la registrazione dell'elettroculogramma (EOG) orizzontale è stata posizionata una coppia di elettrodi di stagno a 1 cm lateralmente all'epicanto esterno di ciascun occhio, mentre per la registrazione dell'EOG verticale, è stato utilizzato un montaggio bipolare posizionando un elettrodo sopra e sotto il centro dell'occhio sinistro.

8.2.6. Analisi dei potenziali evento-correlati (ERP)

Dopo la fase di acquisizione dei dati, abbiamo analizzato i segnali EEG utilizzando il sistema Brain Vision Analyzer 2.1.0 (Brain Product GmbH, Gilching, Germania). Nella fase di preelaborazione abbiamo ispezionato visivamente i segnali EEG ed eliminato ogni porzione dei dati EEG rumorosi o che presentavano artefatti. Allo stesso tempo, sono stati interpolati i canali disconnessi o rumorosi utilizzando lo strumento di interpolazione triangolare implementato nel software Brain Vision Analyzer 2.1.0. Quindi, è stato utilizzato il metodo di Gratton e colleghi (1983) per effettuare le correzioni oculari, e successivamente dopo un'ispezione manuale, sono stati rimossi gli artefatti residui superiori a $\pm 75 \mu\text{V}$. Per attenuare il rumore del segnale, abbiamo filtrato il segnale EEG utilizzando un filtro passa-banda che ha escluso le bande di frequenza inferiori alla frequenza di taglio di 0,5 Hz e superiori alla frequenza di taglio di 25 Hz (Güven & Batbat, 2019). Inoltre, è stata utilizzata un'epoca di 1000 ms che includeva una baseline pre-stimolo pari a 250 ms e post-stimolo pari a 750 ms. Infine, abbiamo ottenuto ogni ERP per ogni Condizione (valenza emotiva Dolore, Neutra), e, per ogni Target (Viso, Mano) mediando un numero di epoche non inferiore a 34. In seguito per ogni condizione relativa al target di riferimento è stata calcolata la media degli ERP su tutti i partecipanti al fine di definire l'intervallo di tempo attorno al picco di ciascuna componente ERP di interesse, indispensabile a detezionarne l'ampiezza massima. Per ogni componente degli ERP medi, è stato individuato l'intervallo temporale da utilizzare per procedere con l'esportazione dell'ampiezza di picco massima relativa. In particolare, il range temporale per la N1 (P1 sui siti posteriori) è stato di 110 – 130 ms, per la P2: 160 – 190 ms, per la N2: 240 – 270 ms, per la N170: 160 – 180 ms, per la P3a: 280 – 300 ms e, infine, per la P3b: 400 – 440 ms. Di conseguenza, per ognuna delle componenti, è stata calcolata l'ampiezza del picco che poi è stata esportata utilizzando lo strumento di esportazione implementato su Brain Vision 2.1.0.

8.2.7. Calcolo della Risposta Empatica e Analisi Statistiche

Tenendo conto del metodo utilizzato nello studio di riferimento condotto da Coll e colleghi (2017), per ogni livello di empatia per il dolore indicato dalle partecipanti, abbiamo calcolato in primo luogo i punteggi differenza, sottraendo dall'immagine a valenza emotiva di dolore il valore medio relativo all'immagine a valenza neutra (controllo) per i due target di interesse, Espressioni Facciali (Viso), e Azioni compiute su Mano (Mano). Successivamente, sono state calcolate le due variabili oggetto di studio costituenti la misura di empatia per il dolore di stato, ossia, la Condivisione Affettiva e la Risposta Empatica. Per ogni target di interesse (Volto, Mano), la Condivisione degli Affetti è stata calcolata come il rapporto tra il punteggio differenza tra i livelli di emozione identificata nell'altro (quanto la partecipante pensava che l'attrice raffigurata nell'immagine provasse dolore) e l'emozione elicitata nel Sé (dolore percepito osservando l'immagine), sia nel momento in cui veniva presentata l'immagine raffigurante dolore [D], che nel momento in cui veniva presentata l'immagine neutra [N], la quale funge da condizione di controllo. In particolare, seguendo il modello di riferimento (Coll et al., 2017), più è elevato il grado di corrispondenza tra i livelli di identificazione dell'emozione nell'altro e nel Sé, più è elevato il grado di accuratezza posseduto da colui che empatizza. La variabile Risposta Empatica è stata definita da Coll (2017) come il prodotto tra i valori dell'emozione identificata nell'altro e quelli della Condivisione degli affetti. Nel nostro caso, quindi, abbiamo calcolato i punteggi di Risposta Empatica dividendo il quadrato del punteggio differenza [immagine inducente dolore (D) – immagine neutra (N)] tra i livelli di emozione identificata nell'altro e il punteggio differenza relativo all'emozione elicitata nel Sé. Questo calcolo è stato effettuato sia per le facce raffiguranti dolore che per le immagini d'azioni compiute su mano. Infine, per semplificare, è stato calcolato un indice complessivo della Risposta Empatica come la media tra i valori differenza ottenuti per le immagini di volti e di mani (Tabella 8.1).

Tabella 8.1. Calcolo degli indici di Risposta Empatica (Coll et al., 2017)

Target (Volto, Mano)	Indici di Coll et alter (2017)
<i>Condivisione Affettiva Volto</i>	$(\text{Diff}_{\text{D,N-Volto_Rate_Altrui}})/(\text{Diff}_{\text{D,N-Volto_Rate_Sè}+1})$
<i>Condivisione Affettiva Mano</i>	$(\text{Diff}_{\text{D,N-Mano_Rate_Altrui}})/(\text{Diff}_{\text{D,N-Mano_Rate_Sè}+1})$
<i>Risposta Empatica Volto</i>	$(\text{Diff}_{\text{D,N-Volto_Rate_Altrui}})^2/(\text{Diff}_{\text{D,N-Volto_Rate_Sè}+1})$
<i>Risposta Empatica Mano</i>	$(\text{Diff}_{\text{D,N-Mano_Rate_Altrui}})^2/(\text{Diff}_{\text{D,N-Mano_Rate_Sè}+1})$
Coll_Risposta Empatica Tot	$(\text{Risposta Empatica Volto} + \text{Risposta Empatica Mano}) / 2$

Per valutare la modulazione del dolore percepito e della risposta di empatia per il dolore sulle componenti ERP di interesse, è stata calcolata la differenza (μV) tra le ampiezze delle componenti P1, N1, P2, N2, N170, P3a, e P3b per le due valenze emotive Dolore e Neutra, registrate all'onset di ogni target di interesse (Volto, Mano). Quindi, per effettuare le analisi statistiche è stato utilizzato il seguente modello di analisi della covarianza univariata a misure ripetute: ANCOVA 2 Target (Volto, Mano) \times 3 Location (Frontale, Fronto-temporale, Occipitale) \times 2 Emisferi (Sinistro, Destro), inserendo come covariata il nostro indice di empatia secondo la concettualizzazione di Coll (*Coll_Risposta Empatica Tot*). In particolare, per ogni componente ERP i siti, per il fattore Location, sono stati scelti in base alla distribuzione della densità di corrente (current source density CSD, $\mu\text{V}/\text{m}^2$) sullo scalpo, cioè sulle regioni dello scalpo in cui l'ampiezza della CSD era massima. La trasformata CSD non è altro che un filtro spaziale che può servire a identificare la sorgente topografica corrispondente alla massima ampiezza (McFarland et al., 1997). Le analisi statistiche sono state effettuate separatamente per ogni variabile comportamentale e per ogni componente ERP d'interesse utilizzando il sistema SAS 9.4. Dove non diversamente specificato, il livello di significatività (α) è stato fissato a 0,05, ed è stato applicato l'aggiustamento di Huynh-Feldt (Vasey & Thayer, 1987) per non compromettere l'assunzione di sfericità.

Infine, quando necessario, sono stati eseguiti i t-test a due code e le analisi dei contrasti post-hoc ($\alpha = 0,05$), mentre, gli effetti principali o di interazione, relativi ai tratti di personalità, alle misure elettrofisiologiche e alle variabili di stato di interesse sono stati raggruppati e illustrati graficamente puramente a scopo semplificativo.

8.3. Risultati

8.3.1. Risultati comportamentali

Le valutazioni medie del dolore percepito e inferito riportato per ciascuna immagine sono mostrate nelle figure 8.2 a, b, c. L'ANCOVA calcolata per confrontare i livelli di intensità del dolore elicitato nel Sé dopo la visione dei volti raffiguranti valenza emotiva di dolore e neutra, inserendo come covariata l'ansia di stato, ha rivelato un effetto principale significativo per il dolore ($F(1, 58) = 82,48$, $p < .0001$, $\eta_p^2 = 0,587$), confermando che le espressioni di dolore raffigurate dai volti, sono state classificate come più intense rispetto a quelle a valenza neutra. Lo stesso modello di analisi calcolato per confrontare i livelli di intensità del dolore elicitato nel Sé dopo la visione delle azioni compiute su mani sia a valenza emotiva di dolore che neutra, ha rivelato, un effetto principale significativo per il dolore ($F(1, 58) = 137,08$, $p < .0001$, $\eta_p^2 = 0,703$), evidenziando che le immagini raffiguranti azioni compiute su mani, a valenza emotiva di dolore, sono state classificate come più intense rispetto a quelle a valenza neutra. Inoltre, l'interazione Target_Azione_Mano x Ansia di stato è risultata tendente alla significatività ($F(1, 58) = 3,72$, $p = 0,058$, $\eta_p^2 = 0,063$), indicando che le partecipanti con elevati livelli di ansia di stato percepivano maggiori livelli di dolore quando osservavano le immagini relative al target Mano.

L'ANCOVA calcolata per confrontare i livelli di identificazione dell'emozione nell'altro dopo la visione delle espressioni facciali a valenza emotiva di dolore e neutra, ha rivelato un effetto principale significativo per il dolore ($F(1, 58) = 286,87$, $p < .0001$, $\eta_p^2 = 0,831$), confermando che le espressioni di dolore raffigurate dai volti, sono state classificate come più intense rispetto a quelle neutre. Allo stesso modo, l'ANCOVA calcolata per confrontare i livelli di identificazione dell'emozione nell'altro dopo la visione delle immagini raffiguranti azioni di dolore e neutre compiute su mani, ha evidenziato un effetto principale significativo per il dolore ($F(1, 58) = 365,76$, $p < .0001$, $\eta_p^2 = 0,863$), confermando che il dolore esperito dalle

partecipanti durante la visione di immagini di mani a valenza negativa, è stato più intenso rispetto a quello provato durante la visione di quelle neutre.

L'ANCOVA calcolata per confrontare i livelli di intensità di arousal elicitato nel Sé dopo la visione dei volti raffiguranti valenza emotiva di dolore e neutra, ha indicato un effetto principale significativo per il dolore ($F(1, 58) = 94,86, p < .0001, \eta_p^2 = 0,620$), confermando che le espressioni di dolore raffigurate dai volti, sono state classificate come maggiormente attivanti rispetto a quelle neutre. Infine, lo stesso modello, calcolato per confrontare i livelli di intensità di arousal elicitato nel Sé in seguito alla visione delle immagini raffiguranti azioni di dolore e neutre compiute su mani, ha rivelato un effetto principale significativo per il dolore ($F(1, 58) = 102,87, p < .0001, \eta_p^2 = 0,360$), confermando che le immagini raffiguranti la valenza emotiva di dolore in riferimento al target mano, sono state classificate come le più attivanti.

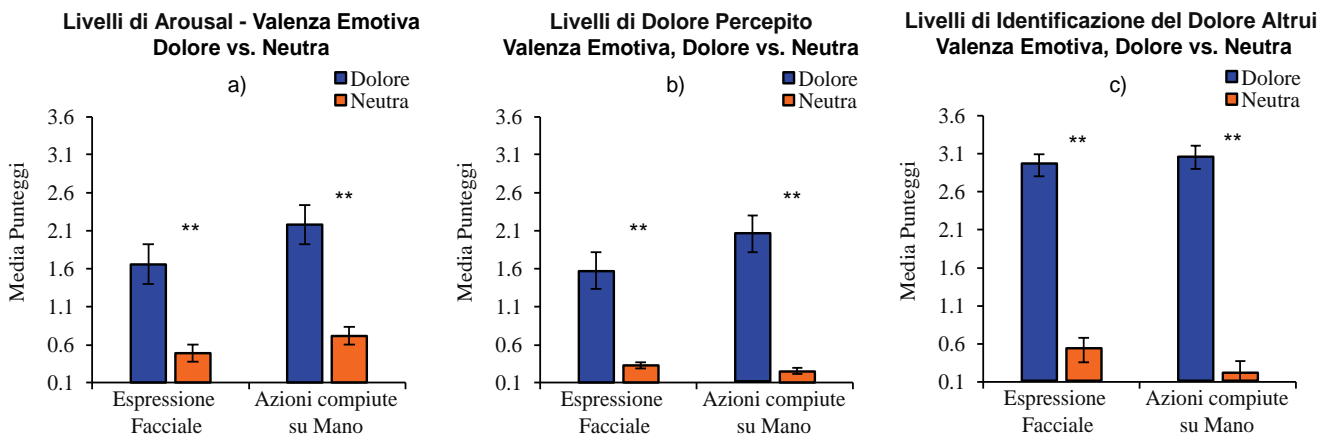


Figura 8.2. a) Valori medi di Arousal per i punteggi di per ogni target (Volto, Mano) e per la valenza emotiva (Dolore e Neutra) di interesse (N = 60); b) Valori medi per i punteggi di Dolore percepito per ogni target valenza emotiva di interesse (N = 60); c) Valori medi per i punteggi di Dolore altrui per ogni target valenza emotiva di interesse (N = 60).

Tabella 8.2. Risultati delle ANCOVA calcolate sulle risposte P1, N1, N170, P2, N2, P3a, e P3b degli ERP per le due valenze emotive Dolore e Neutra, registrate all'onset di ogni target di interesse (Volto, Mano), inserendo come covariata l'indice di empatia di Coll.

Modulazione ampiezza Dolore meno Neutro	P1		N1		N170		P2		N2		P3a		P3b		
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	
ANCOVA															
Target	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,70	0,03
Location	3,54	0,03	-	-	-	-	-	-	8,90	0,0003	12,32	<0,0001	17,60	<0,0001	
Location (Fz)*	-	-	-	-	-	-	-	-	11,36	0,001	-	-	-	-	
Location (FCz)*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15,60	0,0002	23,07	<0,0001	
Location (Cz)*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,31	0,01	12,63	0,0008	
Location (CPz)*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,97	0,004	19,50	<0,0001	
Location (Pz)*	-	-	-	-	-	-	-	-	5,57	0,02	6,92	0,01	14,10	0,0004	
Location (P3_P4)*	8,56	0,005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Target x Location	3,44	0,03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Target (Volto) x Location (TP7_TP8)*	4,22	0,04	-	-	4,09	0,05	-	-	-	-	-	-	-	-	
Coll_Risposta Empatica	7,45	0,008	4,14	0,05	7,23	0,009	-	-	5,84	0,02	-	-	-	-	
Location x Coll_Risposta Empatica	-	-	-	-	-	-	2,74	0,03	4,42	0,01	7,15	<0,0001	15,00	<0,0001	
Target x Location x Coll_Risposta Empatica	6,51	0,002	3,35	0,02	5,97	0,003	-	-	-	-	-	-	-	-	

“-“valori non significativi, “ * ” analisi dei contrasti.

8.3.2. Risultati ERP

La tabella 8.2 riassume tutti i risultati delle ANCOVA calcolate sulle risposte P1, N1, N170, P2, N2, P3a, e P3b degli ERP per le due valenze emotive Dolore e Neutra, registrate all'onset di ogni target di interesse (Volto, Mano), inserendo come covariata l'indice di empatia di Coll (Coll_Risposta Empatica Tot).

8.3.2.1. Ampiezza delle Componenti P1 ed N1

Come si può vedere dalle mappe degli ERP riportate in Fig. 8.3, alla stessa latenza temporale sono presenti due componenti: una positiva identificata come P1, e una negativa identificata come N1. Dato che la componente P1 raggiunge la sua massima ampiezza sui siti posteriori, mentre la N1 raggiunge la sua massima ampiezza sui siti anteriori, sono state effettuate due analisi della covarianza separate prendendo in considerazione per la P1 i siti, TP7, TP8, P3, P4, O1, e O2, mentre per la N1 sono stati presi in considerazione i siti Fz, FCz, Cz, CPz. In entrambi i modelli di analisi è stata inserita come covariata l'indice di risposta empatica di Coll (Coll_Risposta Empatica Tot).

L'ANCOVA, 2 Target (Volto, Mano) \times 3 Location (Temporo-parietale, Parietale, Occipitale) \times 2 Emisferi (Sinistro, Destro), calcolata sui punteggi differenza dell'ampiezza della P1 (ampiezza P1 elicitata dalla presentazione delle immagini a valenza emotiva di dolore meno quella neutra, D-N), ha evidenziato un effetto principale significativo per il fattore Location ($F(2, 116) = 3,54, p = 0,032$, Huynh-Feldt-Lecoutre: $H-F-L = 0,03, \eta_p^2 = 0,056$), per l'interazione Target \times Location ($F(2, 116) = 3,44, p = 0,036, H-F-L = 0,05, \eta_p^2 = 0,057$), e per l'interazione del terzo ordine Target \times Location \times Coll_Risposta Empatica Tot ($F(2, 116) = 6,51, p = 0,002, H-F-L = 0,006, \eta_p^2 = 0,101$). L'analisi dei contrasti ha evidenziato sui siti temporo-parietali un effetto principale per la covariata Coll_Risposta Empatica Tot ($F(1, 58) = 7,45, p = 0,008, \eta_p^2 = 0,114$), indicando che la P1 raggiunge un'ampiezza maggiore

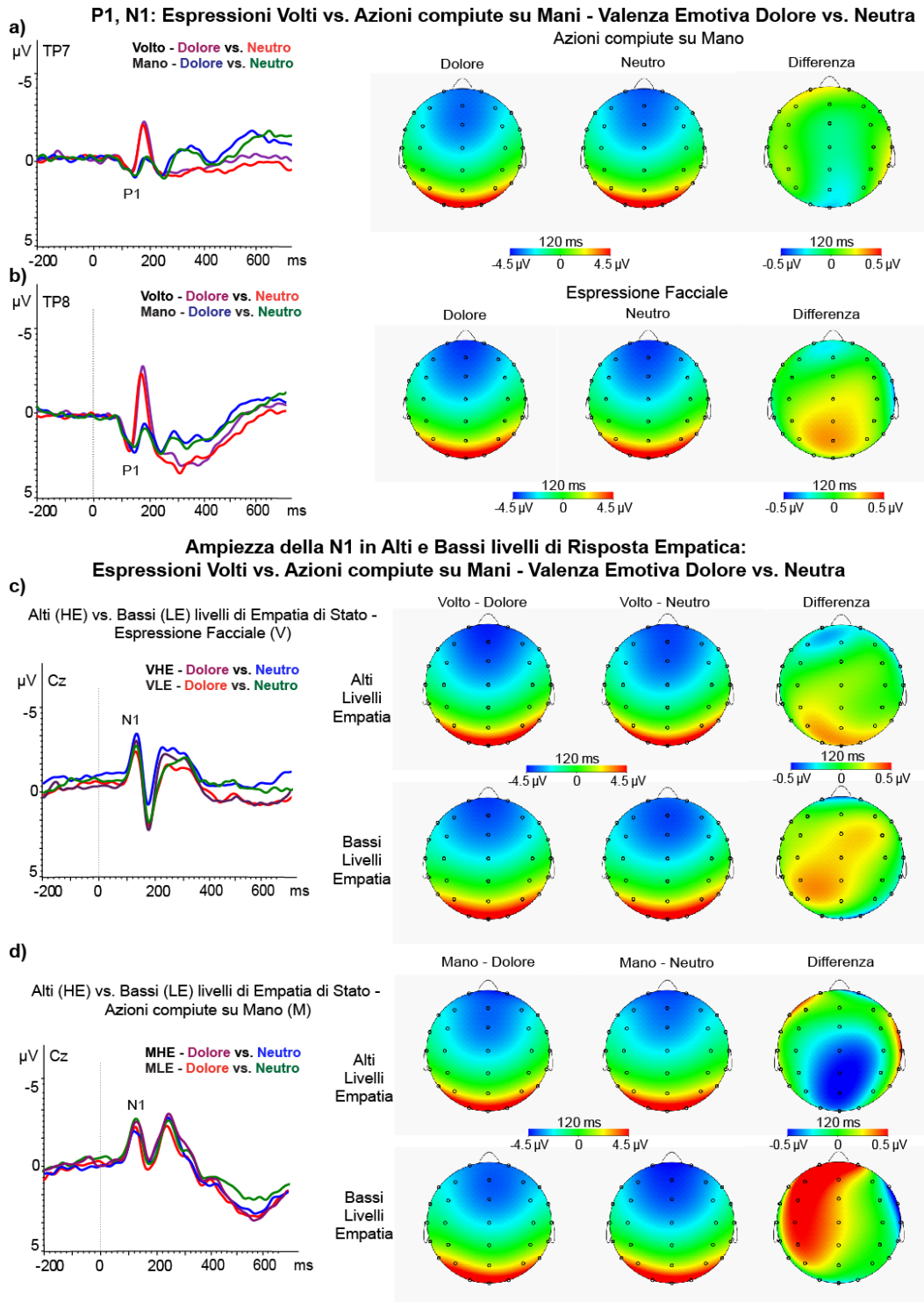


Figura 8.3. a) ERP elicito dal fattore Target (Volto vs. Mano) in riferimento alla valenza emotiva (Dolore vs. Neutra), mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente P1 elicitata dal Target Azioni compiute su Mano (Mano) nel campione (N = 60); **b)** ERP elicito dal fattore Target (Volto vs. Mano) in riferimento alla valenza emotiva (Dolore vs. Neutra), mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente N1 elicitata dal Target Azioni compiute su Mano (Mano), nel campione (N = 60); **c)** ERP, mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente N1 elicitata dal Target Volto, nei gruppi, riduttori (N = 30) vs. non riduttori (30) di empatia per il dolore; **d)** ERP, mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente N1 elicitata dal Target Mano, nei gruppi riduttori (N = 30) vs. non riduttori (30) di empatia per il dolore.

nei partecipanti con alta risposta empatica rispetto a quelli con bassa risposta empatica sui siti temporo-parietali (TP7 e TP8) per le azioni dolorifiche compiute su mani (Alti Livelli di Risposta Empatica: differenza media Mani = 0.288 vs. Bassi Livelli di Risposta Empatica: differenza media Mani = -0.222, $t = 1.94$, $p < 0.05$; Alti Livelli di Risposta Empatica: differenza media Volti = -0.077 vs Bassi Livelli di Risposta Empatica: differenza media Volti = -0.113, $t = 0.13$, $p > 0.05$; v. anche Mappe e Differenze in Fig, 8.3 a, b).

Per l'ampiezza N1, l'ANCOVA 2 Target (Volto, Mano) \times 4 Location (Frontale, Fronto-centrale, Centrale, Centro-parietale), calcolata sui punteggi differenza (immagini di dolore – immagini neutre, D-N) della linea mediana, ha evidenziato un valore significativo per l'interazione di terzo ordine Target \times Location \times Coll_Risposta Empatica Tot ($F(3, 174) = 3,35$, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,054$). I confronti post-hoc mediante t di Student hanno evidenziato che i punteggi differenza dell'ampiezza N1 (negativa) fra le condizioni (dolore - neutra) erano minori sui siti Cz e CPz per il target Mano nei partecipanti con alta risposta empatica rispetto a quelli con bassa risposta empatica (Alti Livelli di Risposta Empatica: differenza media Mani su Cz = -0.320 vs Bassi Livelli di Risposta Empatica: differenza media Mani su Cz = 0.312, $t = -2.10$, $p = 0.04$; Alti Livelli di Risposta Empatica: differenza media Mani su CPz = -0.504 vs Bassi Livelli di Risposta Empatica: differenza media Mani su CPz = 0.309, $t = -2.40$, $p = 0.02$). Questi risultati indicano che le immagini dolorifiche di mani elicitarono nelle regioni Cz e CPz aumenti delle ampiezze N1 (negative) rispetto alle immagini controllo, nei partecipanti con alti livelli di risposte empatiche. Nei partecipanti con bassi livelli di risposte empatiche, invece, le immagini dolorifiche di mani elicitarono riduzioni delle ampiezze N1 (negative) rispetto alle immagini controllo. Non vi erano differenze significative tra i gruppi per i Volti (Alti Livelli di Risposta Empatica: differenza media Volti su Cz = 0.181 vs Bassi Livelli di Risposta Empatica: differenza media Volti su Cz = 0.380, $t = -0.68$, $p = 0.499$; Alti Livelli di Risposta Empatica: differenza media Volti su CPz = 0.093 vs Bassi Livelli di Risposta Empatica: differenza media Volti su CPz = 0.395, $t = -0.81$, $p = 0.419$; v. ERP in Fig, 8.3 b). Inoltre, i t-test relativi all'ampiezza N1, eseguiti per

i punteggi differenza (target dolore – target neutro) nel gruppo delle partecipanti che mostravano alti livelli di risposta empatica, separatamente per i due target di interesse (Volto e Mano), hanno evidenziato che l'ampiezza della componente N1 sul sito CPz era significativamente maggiore per le azioni di dolore su mani rispetto alle azioni neutre su mani (differenza su CPz = -0.514, $t(30) = -2.17$, $p = 0.039$), e, significativamente minore per i Volti di dolore rispetto ai Volti neutri (differenza = 0.379, $t(30) = 2.17$, $p = 0.038$; v. Fig. 8.3 c), mentre, nel gruppo delle partecipanti che esibivano bassi livelli di risposta empatica, non è stato evidenziato alcun effetto significativo (CPz: differenza = 0.309, $t(30) = 1.25$, $p = 0.221$; v. Fig. 8.3 d).

8.3.2.2. Ampiezza della Componente P2

L'ANCOVA 2 Target (Volto, Mano) \times 4 Location (Frontale Fz, Fronto-centrale FCz, Centrale Cz, Centro-Parietale CPz), covariata l'indice Coll_Risposta Empatica Tot, calcolata sui punteggi differenza (D – N) relativi all'ampiezza della P2, non ha evidenziato alcun effetto significativo.

8.3.2.3. Ampiezza della Componente N2

L'ANCOVA 2 Target (Volto, Mano) \times 3 Location (Frontale Fz, Parietale Pz, Occipitale Oz), con l'indice di risposta empatica di Coll come covariata, calcolata sui punteggi differenza dell'ampiezza della componente N2 (negativa) tra le risposte alle immagini inducenti dolore e quelle neutre (D-N), ha evidenziato quattro effetti significativi. Il primo era un effetto principale per il fattore Target ($F(1,58) = 5.50$, $p = 0.023$, $\eta_p^2 = 0.083$), che indicava per il dolore alle mani un significativo aumento relativo dell'ampiezza N2 per le immagini di dolore alle mani rispetto ai volti raffiguranti dolore (Volto: differenza = -0.170, SE = 0.107; Mano: differenza = -0.091, SE = 0.106; v. Fig. 8.4 a). Il secondo effetto significativo era per l'interazione Target \times Coll_Risposta Empatica Tot ($F(1,58) = 5.84$, $p = 0.019$, $\eta_p^2 = 0.091$) che indicava per il dolore alle mani un significativo aumento relativo dell'ampiezza N2 per le immagini di dolore alle mani rispetto ai volti raffiguranti

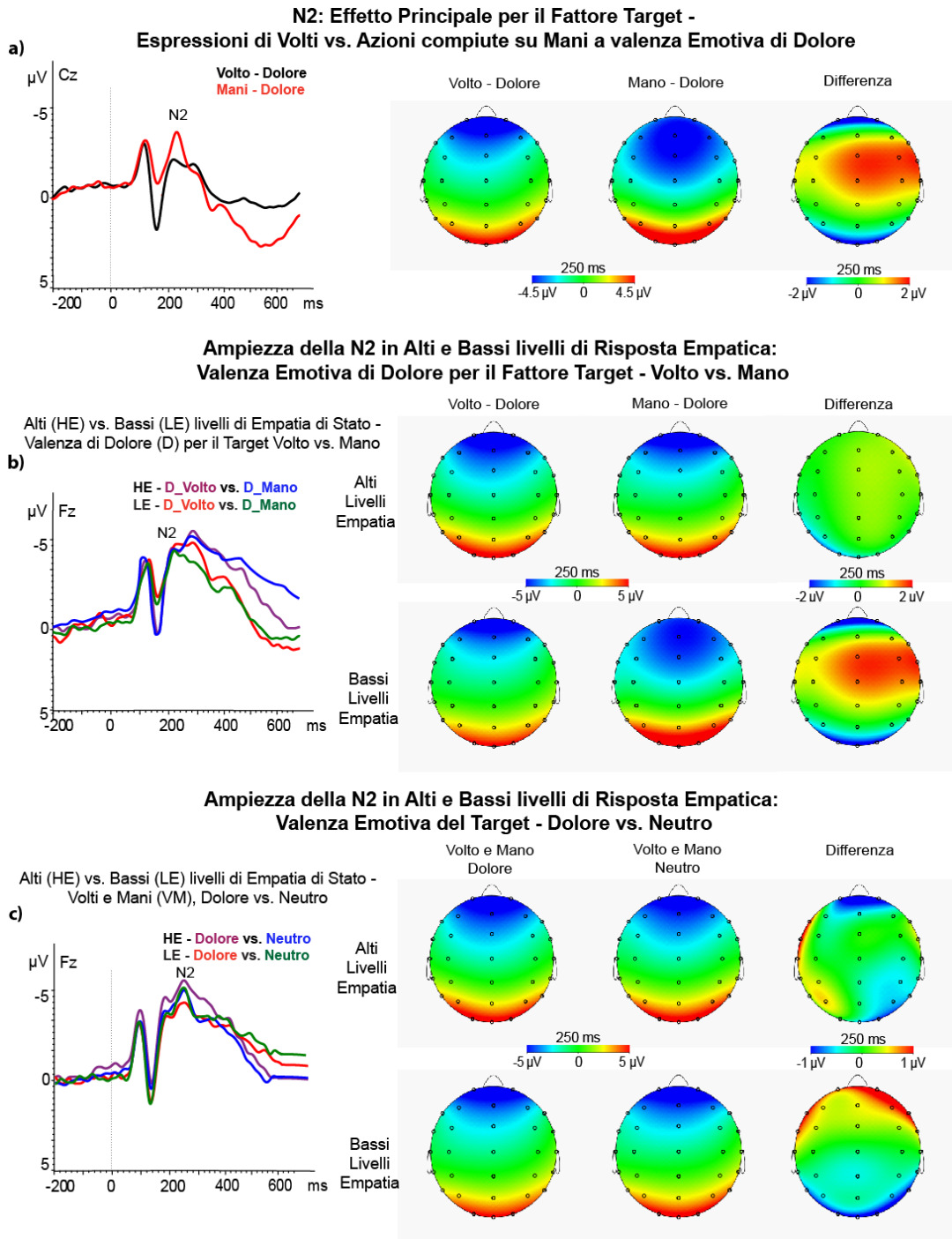


Figura 8.4. a) Effetto Principale per il Fattore Target: ERP mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente N2 nel campione ($N = 60$); **b)** ERP, mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente N2 elicitata dai livelli del fattore Target, Espressione Facciale (Volto) e Mani (Mano) inducenti Dolore nei gruppi, riduttori ($N = 30$) vs. non riduttori (30) di empatia per il dolore; **c)** ERP, mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente N2 elicitata dalla valenza emotiva (Dolore vs. Neutra) nei gruppi, riduttori ($N = 30$) vs. non riduttori (30) di empatia per il dolore.

dolore nei partecipanti a bassi livelli di risposta empatica (Volto: differenza = $-0,198$, SE = $0,131$; Mano: differenza = $-0,076$, SE = $0,153$), mentre per i partecipanti con alta

risposta empatica l'aumento relativo della N2 non differiva tra volti e mani (Volto: differenza = -0,142, SE = 0,170; Mano: differenza = -0,105, SE = 0,150; v. Fig. 8.4 b).

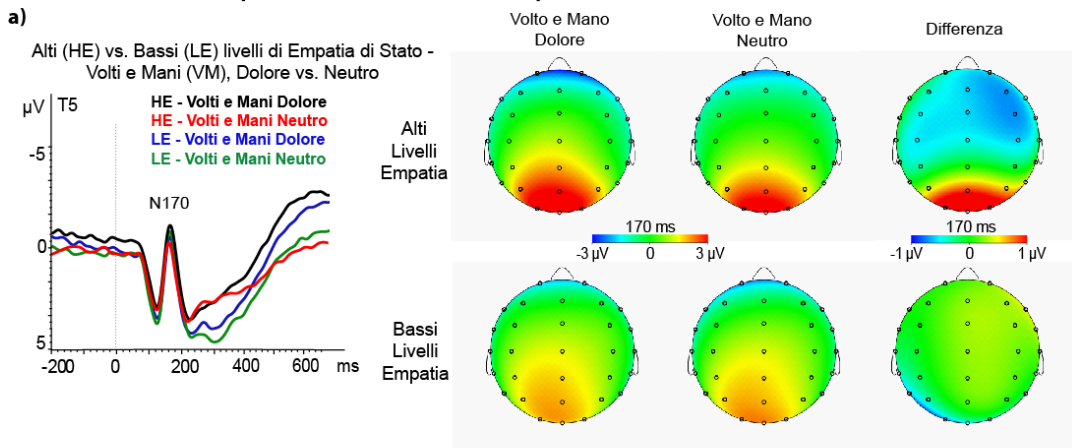
Il terzo effetto significativo era per il fattore Location ($F(2,116) = 8,90$, $p = 0,0003$, $H-F-L = 0,0011$, $\eta_p^2 = 0,133$). Questo effetto mostrava progressivi e significativi aumenti dell'ampiezza N2 relativa sui siti frontale (Fz), parietale (Pz) e occipitale (Oz) sulla linea mediana (differenza media Fz = 0,338, SE = 0,193; differenza media Pz = -0,134, SE = 0,156; Media Oz = -0,595, SE = 0,205; differenza Fz - Pz = 0,473, SE = 0,292, $t(59) = 1,62$, $p = 0,110$; differenza Fz - Oz = 0,933, SE = 0,369, $t(59) = 2,53$, $p = 0,014$; differenza Pz - Oz = 0,461, SE = 0,199, $t(59) = 2,32$, $p = 0,024$).

Il quarto effetto significativo era per l'interazione Location \times Coll_Risposta Empatica Tot ($F(2, 116) = 4,42$, $p = 0,01$, $H-F-L = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,071$). I confronti post-hoc (t-test) per i punteggi differenza (D - N) dell'ampiezza della componente N2 osservata nella condizione di dolore vs. neutra per i due target di interesse nel gruppo delle partecipanti che mostravano bassi livelli di risposta empatica, hanno confermato che l'ampiezza della N2 era minore su Fz ($t(30) = 3,50$, $p = 0,001$) per le immagini raffiguranti la valenza di dolore rispetto a quelle neutra, mentre l'ampiezza della N2 era maggiore sul sito Oz ($t(30) = -3,62$, $p = 0,001$) per le immagini raffiguranti la valenza neutra rispetto a quelle di dolore (v. Fig. 8.4 c).

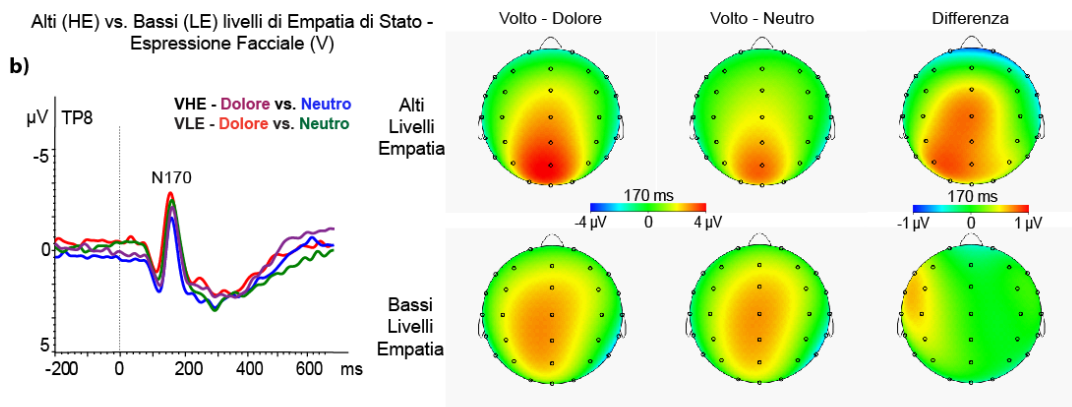
8.3.2.4. Ampiezza della Componente N170

Per i punteggi differenza (D-N) dell'ampiezza N170, l'ANCOVA 2 Target (Volto, Mano) \times 3 Location (Temporo-parietale, Post-Parietale, Occipitale) \times 2 Emisferi (Sinitro, Destro), includendo la risposta empatica di Coll come covariata, ha evidenziato un effetto principale per la risposta empatica ($F(1,58) = 5,56$, $p = 0,0217$, $\eta_p^2 = 0,086$). Questo effetto indicava che nei partecipanti con alti livelli di risposta empatica vi erano su tutto lo scalpo significative riduzioni dell'ampiezza N170 al target di dolore (volti e mani) rispetto alle figure di controllo, mentre non vi erano differenze significative nei partecipanti con bassa risposta empatica (v. Fig. 8.5 a).

N170: Effetto Principale per la covariata Risposta empatica in Alti vs. Bassi livelli di Empatia di stato Media dei valori Espressioni Volti e Azioni compiute su Mani - Valenza Emotiva Dolore vs. Neutra



Ampiezza della N170 in Alti e Bassi livelli di Risposta Empatica: Espressioni Volti - Valenza Emotiva Dolore vs. Neutra



Ampiezza della N170 in Alti e Bassi livelli di Risposta Empatica: Azioni su Mano - Valenza Emotiva Dolore vs. Neutra

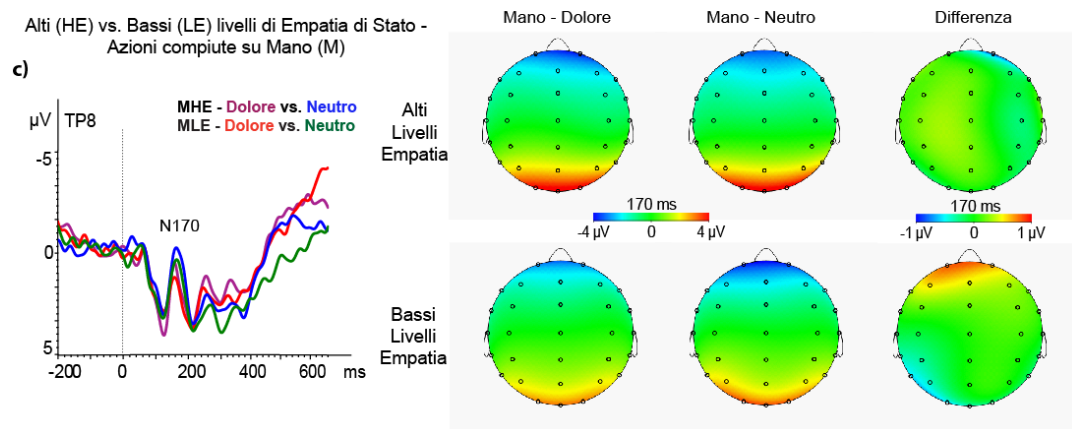


Figura 8.5. a) Effetto Principale dell'interazione tra Target Dolore vs. Neutro e Covariata Risposta Empatica: ERP mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente N170 nel campione (N = 60); **b)** ERP, mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente N170 elicitata dal Target Espressione Facciale (Volto), nei gruppi, riduttori (N = 30) vs. non riduttori (30) di empatia per il dolore; **c)** ERP, mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente N170 elicitata dal Target Azione su Mano (Mano), nei gruppi, riduttori (N = 30) vs. non riduttori (30) di empatia per il dolore.

Inoltre, l'interazione del terzo ordine Target \times Location \times Coll_Risposta empatica Tot è risultata significativa ($F(2, 116) = 5,97, p = 0,003, H-F-L = 0,01, \eta_p^2 = 0,094$). I confronti post-hoc hanno evidenziato che nei partecipanti con bassi livelli di risposta empatica vi erano per i siti TP7 e TP8, T5 e T6, significative riduzioni dell'ampiezza N170 al target di dolore delle mani rispetto alle figure di controllo (differenza media tra TP7 e TP8 = -0,554, $t(30) = -2,40, p = 0,023$; differenza media tra T5 e T6 = -0,559, $t(30) = -3,44, p = 0,002$), mentre per i volti non abbiamo riscontrato nessun cambiamento significativo per questa componente in questi partecipanti. Non vi erano differenze significative nei partecipanti con alta risposta empatica sia per i target di dolore delle mani sia per quelli di espressioni dolorifiche facciali (v. Fig. 8.5 b, c).

8.3.2.5. Ampiezza della Componenti P3a

L'ANCOVA 2 Target (Volto, Mano) \times 5 Location (Fronto-centrale FCz, Centrale Cz, Centro-parietale CPz, Parietale Pz e Occipitale Oz), con l'indice Coll_Risposta Empatica Tot come covariata, calcolata sui punteggi differenza (D - N) relativi all'ampiezza della P3a, ha evidenziato un effetto principale per il fattore Location ($F(4, 232) = 12,32, p < ,0001, H-F-L < ,0001, \eta_p^2 = 0,175$), e un valore significativo per l'interazione di secondo ordine Location \times Coll_Risposta Empatica Tot ($F(4, 232) = 7,15, p < ,0001, H-F-L = 0,003, \eta_p^2 = 0,110$). Per il fattore Location, i t-test post-hoc calcolati sulle differenze P3a per i siti d'interesse hanno evidenziato che sui siti FCz e Cz l'ampiezza P3a (positiva) per le immagini dolorifiche era significativamente più grande di quella evocata dalle immagini neutre (differenza FCz = 0,355, SE = 0,155, $t(60) = 2,29, p = 0,026$; differenza Cz = 0,283, SE = 0,109, $t(60) = 2,58, p = 0,012$). Sul sito Oz, invece, l'ampiezza P3a per le immagini dolorifiche era significativamente più piccola di quella evocata dalle immagini neutre (differenza Oz = -0,511, SE = 0,238, $t(60) = -2,15, p = 0,036$). Per i siti CPz e Pz non vi erano differenze (D - N) significative (differenza CPz = 0,145, SE = 0,121, $t = 1,20, p = 0,236$; differenza Pz = 0,0005, SE = 0,134, $t = 0,001, p = 0,997$; v. Fig. 8.6 a - P3a).

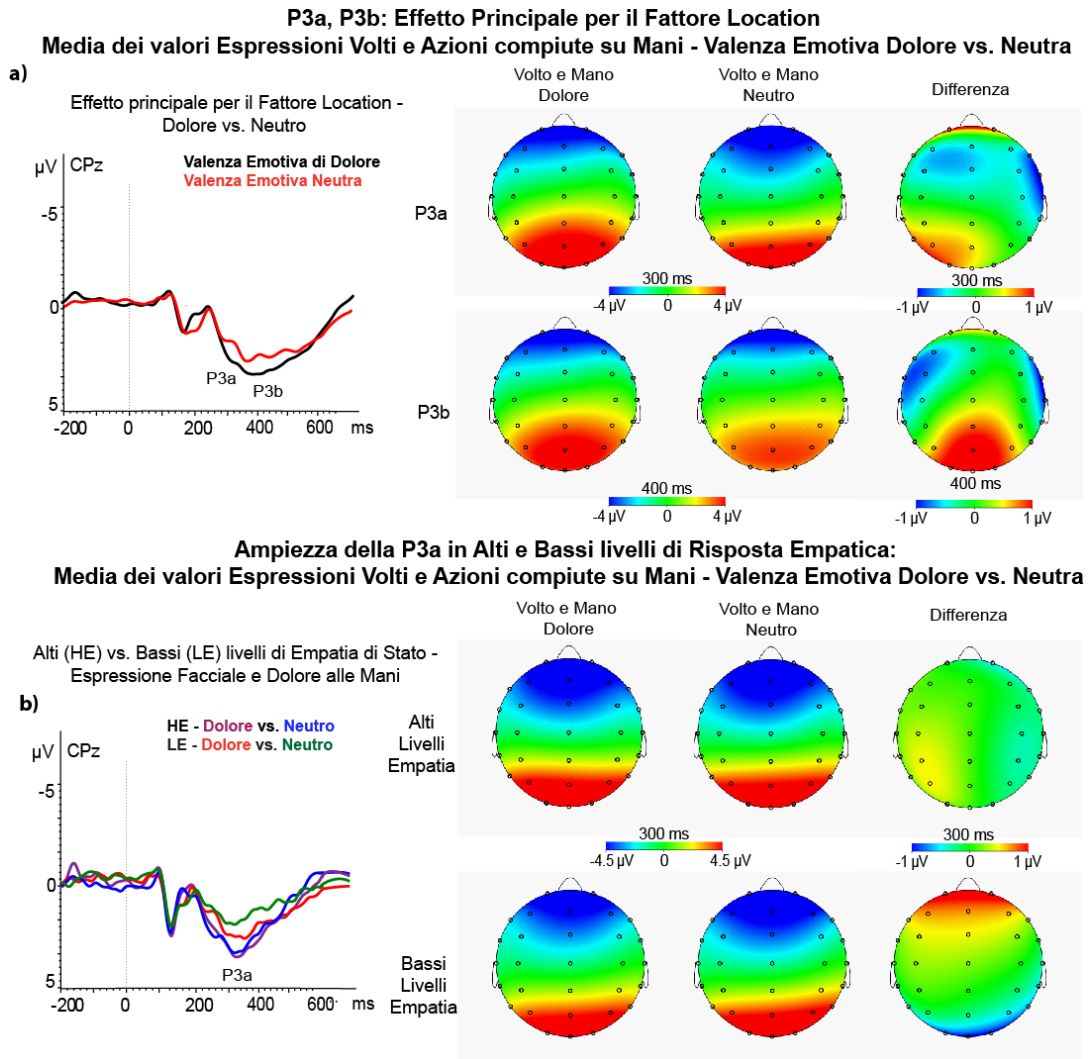


Figura 8.6. a) Effetto Principale per il Fattore Location: ERP mappe e differenza in riferimento all'ampiezza delle componenti P3a, e P3b nel campione (N = 60); **b)** ERP, mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente P3a elicitata dalla valenza emotiva Dolore vs. Neutra (calcolata sulla Media dei punteggi dei livelli del Target Volto e Mano, nei gruppi, riduttori (N = 30) vs. non riduttori (30) di empatia per il dolore.

Per l'interazione tra Location e la risposta empatica, i t-test calcolati entro il gruppo di partecipanti con alti livelli di risposta empatica non è stata riscontrata nessuna differenza significativa sui siti di interesse tra l'ampiezza P3a elicitata dalle figure dolorifiche rispetto a quelle neutre (i coefficienti t cadevano nel range da 0,04 a 1,20, i valori di p nel range da 0,238 a 0,972). I confronti con il t-test entro il gruppo con bassa risposta empatica hanno mostrato che sui siti FCz e Cz la P3a per le immagini dolorifiche era significativamente più grande di quella evocata dalle immagini neutre (differenza FCz = 0,628, SE = 0,201, t = 3,12, p = 0,004; differenza Cz = 0,378, SE = 0,155, t = 2,44, p = 0,021). Sul sito Oz, invece, l'ampiezza P3a per le

immagini dolorifiche era significativamente più piccola di quella evocata dalle immagini neutre (differenza Oz = -1,035, SE = 0,275, $t = -3,76$, $p = 0,0008$). Per i siti CPz e Pz non vi erano differenze significative per l'ampiezza della P3a tra immagini di dolore e immagini neutre (differenza CPz = 0,128, SE = 0,140, $t = 0,91$, $p = 0,370$; differenza Pz = 0,0005, SE = 0,134, $t = 0,001$, $p = 0,997$; v. Fig. 8.6. b).

8.3.2.6. Ampiezza della Componente P3b

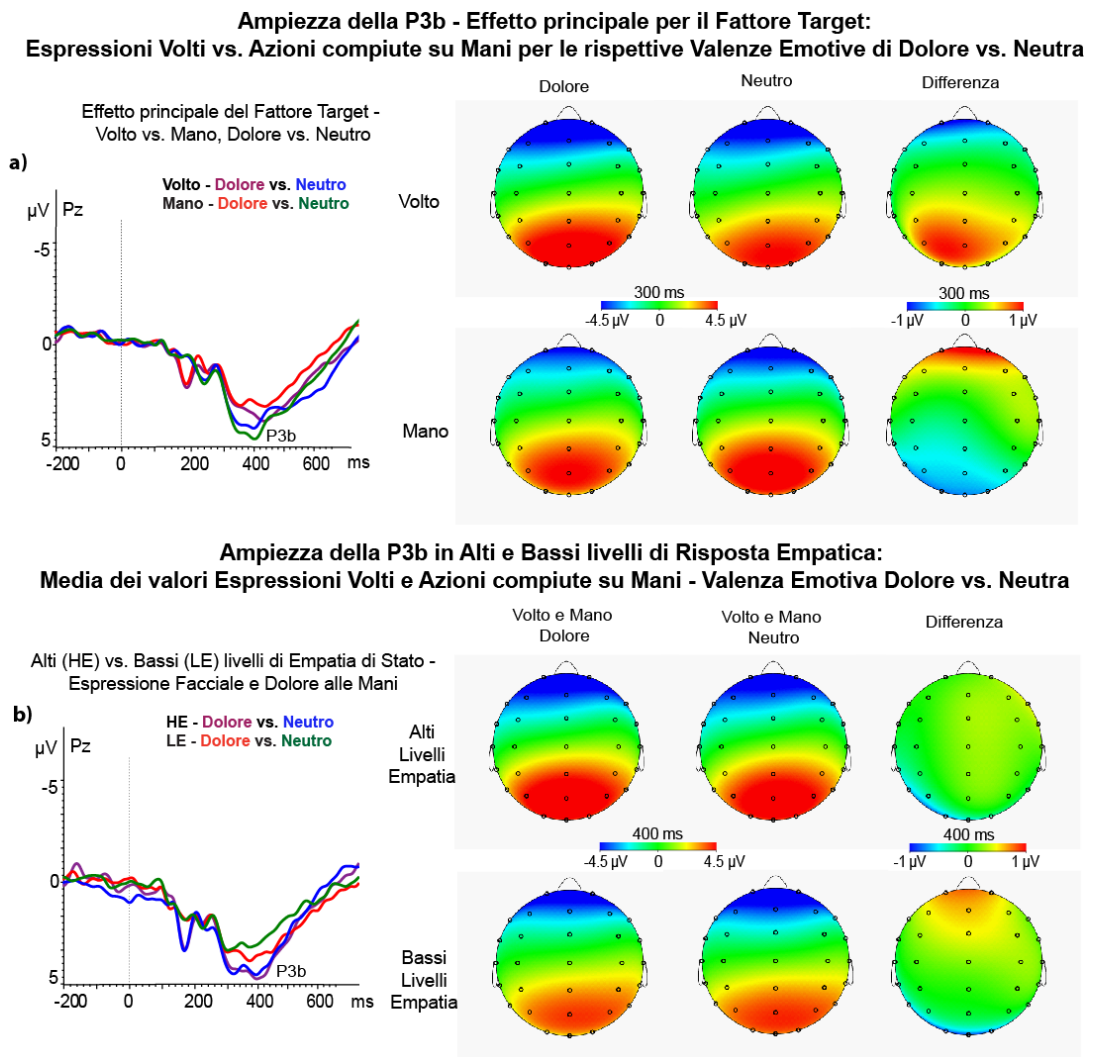


Figura 8.7. **a)** Effetto Principale per il Fattore Target: ERP mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente P3b nel campione ($N = 60$); **b)** ERP, mappe e differenza in riferimento all'ampiezza della componente P3b elicitata dalla valenza emotiva Dolore vs. Neutra (calcolata sulla Media dei punteggi dei livelli del Target Volto e Mano, nei gruppi, riduttori ($N = 30$) vs. non riduttori (30) di empatia per il dolore.

L'ANCOVA 2 Target (Volto, Mano) \times 5 Location (Fronto-centrale Fcz, Centrale Cz, Centro-parietale CPz, Parietale Pz e Occipitale Oz), con la variabile risposta

empatica come covariata, effettuata sui punteggi differenza dell'ampiezza P3b, ha evidenziato un effetto significativo per i fattori, Target ($F(1, 58) = 4,70, p = 0,03, \eta_p^2 = 0,075$), Location ($F(4, 232) = 17,60, p < ,0001, H-F-L < ,0001, \eta_p^2 = 0,233$; v. Fig. 8.6 a - P3b), e per l'interazione Location \times Coll_Risposta Empatica Tot ($F(4, 232) = 15,00, p < 0,0001, H-F-L < 0,0001, \eta_p^2 = 0,205$). L'effetto per il Target indicava che le facce di dolore elicitarono una P3b di ampiezza significativamente maggiore di quella elicitata dalle facce neutre (differenza = 0,417, SE = 0,142, $t = 2,94, p = 0,0047$), mentre le figure di dolore alle mani elicitarono una P3b di ampiezza significativamente minore rispetto alle immagini di mani neutre (differenze = -0,317, SE = 0,138, $t(60) = -2,30, p = 0,025$). L'effetto Location indicava che le differenze (D - N) di ampiezza P3b erano più grandi sui siti Cz, CPz, e Pz rispetto a Oz (differenza (Cz - Oz) = 0,5700 SE = 0,2346, $t(60) = 2,43, p = 0,0182$; differenza (CPz - Oz) = 0,5331, SE = 0,1860, $t(60) = 2,87, p = 0,006$; differenza (Pz - Oz) = 0,5539, SE = 0,1629, $t(60) = 3,40, p = 0,001$; v. Fig. 8.7 a).

Per l'interazione significativa tra Location e livello di risposta empatica i t-test calcolati entro il gruppo di partecipanti con alti livelli di risposta empatica non hanno evidenziato nessuna differenza significativa per siti considerati tra l'ampiezza P3b elicitata dalle immagini dolorifiche rispetto a quelle neutre (i coefficienti t si collocavano nel range da -0,06 a 1,41 e i valori di p nel range da 0,1690 a 0,955). I confronti con il test t per il gruppo con bassa risposta empatica hanno, invece, mostrato che la P3b sui siti FCz e Cz per le immagini dolorifiche era significativamente più grande di quella evocata dalle immagini neutre (differenza FCz = 0,553, SE = 0,179, $t(30) = 3,09, p = 0,004$; differenza Cz = 0,298, SE = 0,143, $t(30) = 2,08, p = 0,047$). Al contrario, l'ampiezza P3b sul sito Oz era significativamente più piccola per le immagini dolorifiche di quella evocata dalle immagini neutre (differenza Oz = -0,787, SE = 0,261, $t(30) = -3,02, p = 0,005$). Non vi erano differenze significative per l'ampiezza della P3b sui siti CPz e Pz tra immagini di dolore e immagini neutre (differenza CPz = 0,089, SE = 0,181, $t(30) = 0,49, p = 0,629$; differenza Pz = 0,011, SE = 0,187, $t(30) = 0,06, p = 0,952$). Inoltre, è stato osservato che nel gruppo

con alta risposta empatica nel sito FCz vi era una riduzione della P3b alle immagini di dolore, mentre nel gruppo con bassa risposta empatica sul sito FCz vi era un aumento relativo della P3b alle immagini di dolore (gruppo con alta risposta empatica: differenza FCz = -0,152, SE = 0,256; gruppo con bassa risposta empatica: differenza FCz = 0,553, SE = 0,179. La differenza tra i gruppi per FCz era significativa ($t(60) = -2,26$, $p = 0,028$; v. Fig. 8.7 b).

8.4. Discussioni

Da un punto di vista comportamentale, i nostri risultati suggeriscono che le valutazioni espresse dalle partecipanti in relazione al dolore elicitato nel Sé, e al dolore identificato nell'altro sono stati percepiti come più intensi per le valenze emotive negative di dolore raffigurate dai volti e dalle azioni compiute su mani, rispetto alle immagini che raffiguravano la valenza emotiva neutra. In particolare, riguardo alle immagini di mani inducenti dolore, è stato trovato che le partecipanti con elevati livelli di ansia di stato percepivano maggiori livelli di dolore rispetto alle partecipanti che esibivano bassi livelli di ansia di stato. Questo risultato potrebbe essere giustificato dal fatto che, mentre il dolore rappresentato dai volti femminili era espresso chiaramente sul volto di un'altra persona, le mani (femminili) a valenza emotiva di dolore, potrebbero essere state percepite come "un prolungamento di sé" (Gabarini et al., 2014), attivando nelle partecipanti un processo di identificazione in grado di suscitare un'apprensione maggiore rispetto a quella suscitata dalla visione dei volti.

Infine, in riferimento ai punteggi di arousal, è stato trovato che le espressioni di dolore raffigurate dai volti e le immagini raffiguranti azioni compiute su mani a valenza emotiva negativa, sono state percepite come più attivanti rispetto a quelle a valenza neutra. Questo risultato indica che l'empatia per il dolore è un fattore fortemente attivante (Reichert, Gerdes, Pauli & Wieser, 2013). Di conseguenza, da ciò si potrebbe dedurre che la capacità di condividere gli affetti e di interconnettersi con le emozioni e gli stati d'animo altrui sia modulata da un maggior livello di attivazione o eccitazione del sistema emozionale.

In riferimento alla latenza temporale pari a 110 – 130 ms, come si può vedere dalle mappe degli ERP riportate in Fig. 8, sono presenti due componenti: i) una positiva e identificata come P1 che raggiunge la sua massima ampiezza sui siti posteriori, e, ii) una negativa e identificata come N1 che raggiunge la sua massima ampiezza sui siti anteriori. A questo proposito, la ricerca elettrofisiologica ha evidenziato che la P1 evocata da uno stimolo visivo è associata alla fase di elaborazione attentiva e visiva iniziale (Mangun, 1995), e che la sua ampiezza risulta essere, maggiore in risposta a stimoli attesi piuttosto che inaspettati, e, sensibile alle proprietà e alla posizione dello stimolo (Regan, 1989). Considerando che i generatori della P1 sono locati nelle aree occipitali bilaterali e nel giro fusiforme (Taylor et al., 2011; Herrmann et al., 2005), il quale è associato all'elaborazione dei volti si potrebbe pensare che questa componente sia specifica per i processi di elaborazione sensoriale dei volti modulati dall'attenzione (Wong et al., 2009). Tuttavia, benché alcuni studi rilevano come l'ampiezza della P1 sia sensibile ai volti rispetto agli stimoli non facciali, altri disconfermano quest'accezione (Wong et al., 2009; Herrmann et al., 2005; Liu, Keil & Ding, 2002). I nostri risultati, infatti, indicano che nelle partecipanti che esibivano alti livelli di risposta empatica rispetto a quelle che presentavano bassi livelli di risposta empatica, è stata osservata una maggiore ampiezza della componente P1 sui siti temporo-parietali per le azioni inducenti dolore su mani. Quindi i nostri risultati evidenziano che la P1 temporo-parietale sia sensibile alla modulazione della risposta empatica e che quest'ultima sia associata all'elaborazione percettivo-attentiva relata alla salienza dello stimolo, e non esclusivamente all'elaborazione percettivo-attentiva dei volti (Wong et al., 2009).

In riferimento alla N1 invece, dai risultati ottenuti si evince che l'ampiezza della componente evocata dalla visione di mani inducenti dolore, risulta maggiore sul sito fronto-centrale. Questo risultato è in linea con alcune ricerche che hanno dimostrato come una maggiore ampiezza della N1 fronto-centrale sia associata preferenzialmente alla componente attentiva dell'elaborazione sensoriale delle stimolazioni a valenza emotiva negativa (Hilimire, Mienaltowski, Blanchard-Fields, & Corballis, 2014; Luo, Feng, He, Wang e Luo, 2010). Inoltre, i nostri risultati hanno

evidenziato che nelle partecipanti con alti livelli di risposta empatica le immagini dolorifiche di mani hanno elicitato una maggiore ampiezza della componente N1 sulle regioni centro-parietali rispetto alle immagini di controllo, mentre una minore ampiezza della N1 è risultata associata alla visione di volti di dolore rispetto a quelli a valenza neutra. A questo proposito, benchè sia noto come la modulazione della componente N1 sia associata alla valutazione soggettiva delle qualità sensoriali ed emotive che compongono gli stimoli di empatia per il dolore (Li et al., 2020), e ai processi di condivisione emotiva degli affetti (Decety, 2011), è importante sottolineare che diminuzioni significative dell'ampiezza della N1 fronto-centrale siano state associate alla modulazione di processi corticali di ordine superiore (Ahmadi, McDevitt, Silver, & Mednick, 2018). Quindi, in questo studio, una minore ampiezza della N1 sui siti fronto-centrali per le immagini raffiguranti volti a valenza negativa rispetto a quella neutra, nel gruppo delle partecipanti meno empatiche per il dolore altrui, potrebbe dipendere da una modalità differente di elaborazione attentiva (Ahmadi, McDevitt, Silver, & Mednick, 2018). Tuttavia, data la scarsa ricerca sull'associazione tra modulazione del complesso N1/P1 e la risposta empatica per il dolore altrui, non si possono trarre conclusioni definitive.

Relativamente alla modulazione d'ampiezza della componente N2 elicitata dagli stimoli a valenza emotiva di dolore, in questo studio è stato evidenziato un significativo aumento relativo dell'ampiezza N2 per le mani inducenti dolore sui siti, frontale, parietale, e occipitale locati sulla linea mediana. Inoltre, è stato evidenziato, nelle partecipanti con bassi livelli di risposta empatica, un significativo aumento relativo dell'ampiezza N2 per le immagini di dolore alle mani rispetto ai volti raffiguranti dolore mentre per i partecipanti con alti livelli di risposta empatica l'aumento relativo della N2 non differiva tra volti e mani. In riferimento a questi risultati, è noto che l'ampiezza della N2 sui siti fronto-centrali è maggiore quando evocata da stimoli salienti di empatia per il dolore poiché sembra riflettere la componente affettiva dell'empatia (Cui et al., 2016; Fan & Han, 2008). Tuttavia, l'aumentata ampiezza della N2 nelle partecipanti che esibivano bassi livelli di risposta empatica potrebbe essere associata a una maggiore eccitazione sensoriale

(Junghöfer, Bradley, Elbert & Lang, 2001). Quindi, si potrebbe affermare che nel nostro gruppo di partecipanti, la N2 non sia discriminante per la risposta empatica ma sia associata ai processi di elaborazione attentiva, e alla discriminazione della valenza emotiva dello stimolo.

Infine, in riferimento alla componente N170, i nostri risultati suggeriscono che questa componente è sensibile alla modulazione della risposta empatica, e che le partecipanti con alti livelli di risposta empatica esibivano significative riduzioni dell'ampiezza N170 al target di dolore (volti e mani) rispetto alle figure di controllo, mentre non vi erano differenze significative nelle partecipanti con bassa risposta empatica. Le partecipanti con bassi livelli di risposta empatica esibivano significative riduzioni dell'ampiezza della N170 sui siti temporo-parietali quando osservavano le immagini di mani inducenti dolore rispetto alle figure di controllo, mentre per i volti non è stata riscontrata nessuna variazione significativa per questa componente in queste partecipanti. È da sottolineare che, sebbene la N170, elicitata dalla visione di volti, sia noto riflettere la fase di elaborazione precoce della valenza emotiva (Ganis et al., 2012; Jacques & Rossion, 2006), la ricerca attuale non ha ancora evidenziato la relazione tra l'ampiezza della N170 elicitata da stimoli visivi inducenti dolore ed empatia per il dolore. Ad oggi, un solo studio ha dimostrato, come partecipanti con alti livelli di empatia di tratto esibiscono una maggiore ampiezza della N170 sui siti temporali posteriori, quando evocata dalla visione di volti a valenza emotiva, suggerendo che gli individui con alti livelli di empatia di tratto prestino un maggior livello di attenzione alle espressioni facciali rispetto a coloro che presentano bassi livelli empatia (Choi et al., 2014). Tuttavia, i nostri risultati sebbene appaiano evidenziare una tendenza opposta, sono stati ottenuti valutando l'empatia di stato per il dolore. Sarebbe interessante in futuri studi valutare sia l'empatia di stato che quella di tratto. Inoltre, bisogna considerare che una maggiore ampiezza della N170 sui siti temporali è stata associata ai processi di codifica dello stimolo (Russell, 2003). Quindi, si potrebbe affermare come una maggiore ampiezza della N170 nelle partecipanti che presentano bassi livelli di risposta empatica siano associati a un incremento relativo all'elaborazione dei

processi di codifica e mantenimento delle informazioni a valenza negativa, associati a un maggiore carico attentivo a supporto della memoria a breve termine (Brenner, Rumak, Burns & Kieffaber, 2014), piuttosto che all'empatia di tratto.

Per quanto riguarda lo studio della risposta empatica e la modulazione delle componenti positive precoci e in particolare per la P2, i risultati non hanno evidenziato alcun effetto significativo. Tuttavia, questo non risultato potrebbe essere dovuto al fatto che in questo esperimento la modulazione della risposta empatica è stata indotta da stimoli di dolore empatico, i quali, presuppongono un coinvolgimento cognitivo piuttosto che sensoriale. Infatti, come discusso nello Studio 1, è noto come la P2 riflette i primi stadi di elaborazione sensoriale e percettiva del dolore piuttosto che i processi cognitivi associati ad esso (Naro, Bramanti, Bramanti & Calabrò, 2017; Olofsson, Nordin, Sequeira & Polich, 2008; Vogel & Luck, 2000; García-Larrea et al., 1997).

Risultati promettenti invece, sono stati evidenziati per le componenti P3a, e P3b. In particolare, in accordo con la letteratura, è noto come la P3a raggiunge la sua massima ampiezza sulle regioni cerebrali fronto-centrali ed è associata alla valutazione cognitivo-attentiva in relazione alla percezione di uno stimolo doloroso (Wager, Matre & Casey, 2006), mentre la P3b raggiunge la sua massima ampiezza sulle regioni cerebrali temporo-parietali ed è associata alle operazioni di confronto del riconoscimento dello stimolo e quindi alla memoria (Polich, 2007). Inoltre, la ricerca ha mostrato che le stimolazioni di empatia per il dolore elicitano, alla stessa latenza della P3, una componente negativa con una distribuzione massima sugli elettrodi fronto-centrali, e una componente positiva che raggiunge la sua massima ampiezza sui siti parietali e centro-parietali (Cui et al., 2016; Decety et al., 2010; Meng et al., 2013).

In riferimento alle componenti P3a e P3b, i risultati suggeriscono che i siti fronto-centro-parietali locati sulla linea mediana risultano essere sensibili alla valenza dello stimolo e che l'ampiezza della P3a e della P3b elicitate dalle immagini dolorifiche, risulta significativamente maggiore di quella evocata dalle immagini neutre. In particolare, in riferimento alle analisi effettuate sull'ampiezza della

componente P3b, i risultati suggeriscono che le facce di dolore hanno evocato una P3b di ampiezza significativamente maggiore rispetto a quella elicitata dalle facce neutre. A questo proposito, in letteratura, è noto che la rete costituita dalle cortecce dorso-laterale-frontale, e dalla corteccia insulare anteriore (Schenk & Colloca, 2020) siano associate all'elaborazione dell'esperienza del dolore e alla discriminazione della valenza affettivo-emotiva negativa dello stimolo (Merskey & Watson, 1979) e quindi, associate ai processi di empatia per il dolore (Lamm, Silani & Singer, 2015). Considerando che i dipoli della P3b sono locati nei pressi della giunzione temporo-parietale (Polich, 2003), si potrebbe affermare come questa componente sia discriminante per la valenza emotiva negativa del dolore di natura empatica raffigurata dai volti. Inoltre, nel corrente studio è stato evidenziato che l'ampiezza delle componenti P3a e della P3b era maggiore sui siti fronto-centrali, nelle partecipanti che presentavano bassi livelli di risposta empatica per la valenza di dolore rispetto a quella neutra.

In sintesi, si potrebbe affermare che durante il processo di categorizzazione di uno stimolo, la valenza emotiva modula il riorientamento dell'attenzione (Knight, 1997; Knight Grabowecy, & Scabini, 1995), che a sua volta è in grado di influenzare i processi di regolazione e di direzionamento attentivo di tipo top-down (Dien, Spencer & Donchin, 2004) associati alla modulazione componente P3a, e il successivo processo di aggiornamento in memoria associato alla modulazione della componente P3b (Delplanque, Silvert, Hot, Rigoulot & Sequeira, 2006). Quindi, i nostri risultati evidenziano che la negatività dei punteggi differenza per le componenti P3a e P3b, riflette la valenza emotiva di dolore altrui per gli stimoli salienti, e che una maggiore ampiezza delle componenti sui siti frontali potrebbe essere associata a un maggiore carico cognitivo-attentivo nelle partecipanti che presentano bassi livelli di empatia.

Sommariamente, i nostri risultati suggeriscono che le componenti P1, N1, N170, P2, N2, e P3 siano associate alla modulazione della risposta empatica in relazione all'identificazione e alla discriminazione della valenza emotiva dello stimolo percepito indicando che l'indice di risposta empatica calcolato tenendo in

considerazione il modello ideato da Coll e colleghi (2017), è un costrutto valido e in grado di descrivere in maniera accurata ed affidabile la risposta empatica di stato. Per nostra conoscenza, questo è il primo studio in cui si è provato ad implementare il modello concettualizzato da Coll e colleghi (2017), suggerendo che la risposta empatica oltre ad essere un tratto è una variabile di stato definibile in termini dei processi di identificazione del dolore nell'altro e di conseguente condivisione degli affetti. Sarà interessante valutare in future ricerche quale sia la relazione tra empatia stato-specifica ed empatia come tratto stabile di personalità, e quali siano le componenti ERP comuni alle due misure di empatia, o che le differenziano.

8.5. Conclusioni dello Studio 3, Limiti e Direzioni future

Questa ricerca ci ha consentito di identificare le componenti ERP associate alla modulazione della risposta empatica situazionale, derivata dai rating emozionali e di condivisione degli affetti, elicitati da volti e immagini di dolore, secondo la concettualizzazione di Coll e collaboratori (Coll et al., 2017).

Considerando che in questo studio, rispetto ai precedenti (Studio 1 e 2), abbiamo misurato adeguatamente l'empatia di tratto somministrando ai partecipanti diversi questionari (IRI, ECQ), e che i confronti statistici preliminari effettuati non hanno evidenziato relazioni consistenti con i tratti di personalità, si afferma che l'indice di risposta empatica qui proposto e derivato dal modello di Coll e colleghi (2017), risulta rappresentare adeguatamente tutte le misure di autovalutazione della risposta empatica. In particolare, da un punto di vista elettrofisiologico, i nostri risultati sostengono la tesi secondo cui durante il processo di identificazione della valenza emotiva di uno stimolo, il contenuto emotivo modula fin dalle prime fasi di elaborazione dello stimolo il riorientamento dell'attenzione e il successivo processo di aggiornamento in memoria associato alla modulazione della risposta empatica (Delplanque, Silvert, Hot, Rigoulot & Sequeira, 2006). Tuttavia, benchè i risultati discussi siano promettenti, è necessario tenere presenti alcune considerazioni. Innanzitutto, data la quantità di relazioni studiate una potenziale limitazione dello studio rimane comunque la numerosità

del campione sperimentale. Inoltre, bisogna anche considerare che i risultati di questo studio sono stati derivati dalla valutazione di partecipanti esclusivamente di genere femminile. A questo proposito, benchè questo potrebbe risultare un limite in relazione alla generalizzazione dei risultati, si specifica che questa scelta è stata motivata dall'assunto secondo cui, essendo le donne più empatiche degli uomini (Singer & Lamm 2009) di conseguenza è più facile studiare la risposta empatica in questa popolazione.

In riferimento allo studio delle differenze individuali in relazione alla risposta empatica, contrariamente alle nostre aspettative ipotizzate in linea con la letteratura (Marcoux et al., 2013), non è stata trovata nessuna relazione tra l'empatia per il dolore e i tratti di primari di personalità di approccio ed evitamento comportamentale (rRST; Corr and Cooper, 2016), e neppure tra la risposta empatica di stato e le altre disposizioni di personalità valutate, quali, psicopatia, alessitimia e i tratti autistici. Quindi, prima di esprimere un giudizio valido in relazione ai risultati ottenuti, ci riserviamo di effettuare analisi statistiche più sofisticate al fine di studiare l'effetto dell'eventuale ruolo dei tratti di personalità in termini di possibili mediatori o moderatori delle relazioni evidenziate. Solo allora potremmo avere un quadro dettagliato e preciso al fine di esprimere un parere scientifico specifico riguardo alla definizione dei processi legati all'empatia per il dolore e all'emissione della relativa risposta empatica.

Oltre ad esortare l'approfondimento in merito allo studio e della definizione della risposta empatica da un punto di vista concettuale, riteniamo che lo studio dei fattori alla base della risposta empatica possa essere importante da un punto di vista clinico, in relazione alla definizione della strutturazione di nuovi trattamenti volti all'incremento delle abilità empatiche e della consapevolezza di stati emotivi altrui nel campo della riabilitazione di individui che presentano per esempio, deficit nella componente cognitiva dell'empatia (Hare, 2003) che come noto, si associa ad alti livelli di psicopatia primaria e secondaria (Marcoux et al., 2013), o anche in individui che presentano disturbo dello spettro autistico. A questo proposito, ci auspichiamo che in futuro la ricerca punti alla generalizzazione dei risultati sperimentali

nell'applicazione clinica, al fine di comprendere come i tratti di personalità primari e le modulazioni elettrofisiologiche associate siano relate ai processi di identificazione delle emozioni e alla condivisione degli affetti durante l'emissione della risposta empatica, in quanto costrutti alla base del comportamento prosociale.

Conclusione Generale

Questo lavoro di tesi ha avuto come obiettivo lo studio dei sistemi biologico-motivazionali postulati nella Reinforcement Sensitivity Theory (RST; Gray 1970, 1981, 1982; Gray & MacNaughton 2000; MacNaughton & Corr 2004; Corr 2008), e dei correlati elettro-fisiologici cerebrali e cardiaci, relati ai processi sensoriali e cognitivi associati all'elaborazione e alla modulazione del dolore sia di tipo fisico che empatico. In particolare, dapprima sono stati indagati i meccanismi e i processi associati alla modulazione psico-elettro-fisiologica del dolore acuto, e dell'empatia per il dolore indotta dall'analgesia da placebo (Studio 1 e 2), per poi spostare il focus di ricerca sullo studio dei meccanismi associati alla modulazione della risposta empatica (Studio 3) intesa in termini di identificazione delle emozioni e conseguente valutazione della condivisione degli affetti (Coll et al., 2017).

In riferimento al primo studio, i risultati, hanno evidenziato che il trattamento con placebo ha prodotto una riduzione del dolore e della spiacevolezza percepiti, e, dell'empatia per la spiacevolezza altrui. Inoltre, è stato evidenziato un effetto moderatore per il tratto FFFS e i cambiamenti in ampiezza delle componenti P2 e P3 indotti dall'analgesia da placebo, nella condizione di dolore percepito. Questo risultato ha evidenziato che bassi livelli di FFFS sono relati a una maggiore analgesia da placebo e a una maggiore attivazione della giunzione temporo-parietale di destra che è associata alla riduzione delle componenti P2 e P3 durante il trattamento placebo. Quindi, a questo proposito, possiamo affermare che bassi livelli di evitamento attivo possono predire la riduzione di dolore modulata dal placebo, e che in linea con la revisione della Reinforcement Sensitivity Theory (r-RST), il dolore acuto è uno stimolo avversivo che attiva il comportamento di evitamento attivo per riportare il sistema all'omeostasi (Vecchio & De Pascalis, 2021, b).

In riferimento al secondo studio, è stato osservato che il rallentamento della frequenza cardiaca insieme alla riduzione della potenza relativa alla banda θ (4-8 Hz) sulla linea mediana, è in grado di influenzare sia direttamente, che indirettamente attraverso la mediazione seriale dei tratti BIS, e, FFFS, la riduzione del dolore percepito. Inoltre, nella condizione di empatia per il dolore, è stata

rilevata un'influenza diretta della riduzione relativa alla potenza della banda β_2 (22-30 Hz) registrata sulla linea mediana, sulla diminuzione del dolore empatico. Infine, i risultati hanno dimostrato che il sottotratto Total Empathic Ability ha avuto il ruolo significativo di mediatore positivo. In linea con questi risultati, possiamo affermare che la modulazione del dolore percepito indotta dall'analgesia da placebo si basa su processi fisiologici funzionalmente diversi rispetto alla riduzione di empatia per il dolore indotta da placebo, poiché vengono coinvolti tratti della personalità differenti associati a sistemi neurobiologici e ad aree di attivazione cerebrali differenti (De Pascalis & Vecchio, 2021, c).

Infine, considerando che negli Studi 1 e 2, non è stata evidenziata alcuna relazione diretta e significativa tra l'empatia di stato e l'empatia di tratto, a partire da questo 'non risultato', ci siamo posti un obiettivo più ambizioso e ci siamo chiesti se la risposta empatica emessa in conseguenza all'osservazione del dolore altrui, sia meglio concettualizzabile attraverso l'identificazione e la condivisione degli affetti situazionali e la relativa modulazione elettrofisiologica associata a questi processi, anziché in termini di tratti stabili di personalità (Coll et al, 2017). In relazione allo studio delle componenti elettrocorticali, i nostri risultati sostengono la tesi secondo cui durante il processo di identificazione della valenza emotiva di uno stimolo, il contenuto emotivo è in grado di modulare fin dalle prime fasi di elaborazione dello stimolo il riorientamento dell'attenzione e il successivo processo di aggiornamento in memoria associato alla modulazione della risposta empatica (Delplanque, Silvert, Hot, Rigoulot & Sequeira, 2006). A questo proposito, siamo d'accordo con la proposta alternativa di Coll e colleghi (2017), che concettualizza la risposta empatica in termini di differenze individuali nell'identificazione delle emozioni e nel grado in cui il riconoscimento dello stato emotivo e l'attivazione del proprio sistema provocano una condivisione affettiva nel Sé.

In conclusione, affermiamo che lo studio degli indici comportamentali manifesti associati ai tratti di personalità e ai correlati fisiologici del dolore fisico modulato dall'effetto placebo, e al processo di condivisione degli affetti nell'emissione della risposta empatica, potrebbero quindi rivelarsi degli ottimi

strumenti da tenere rispettivamente in considerazione per il trattamento del dolore cronico nei pazienti che non rispondono al trattamento farmacologico e per la riabilitazione di individui che presentano un deficit della componente empatica.

Ringraziamenti

Ringrazio i miei affetti più cari e i miei colleghi per avermi supportata e sopportata durante questo percorso di dottorato. Un ringraziamento speciale va, a, Claudia Grillea, Giulia Nardacci, Eugenia Bruni, Ginevra Sperandio, e Giuliana Cirillo per essersi prestate come confederato nel primo esperimento presentato in questa dissertazione; al Dr. Emiliano Pes per l'aiuto elargito durante la fase di pre-processing del segnale ECG con Matlab; agli studenti Andrea Galuppi, Alice Coratti e Tommaso Mastropietro per l'aiuto prestato nell'elaborazione della variabilità interbattito cardiaca (R-R) durante la loro borsa di collaborazione. Inoltre, un ringraziamento sentito va a tutti gli studenti che si sono prestati gratuitamente alla partecipazione degli esperimenti descritti, perché senza di loro non ci sarebbero stati dati da acquisire, interpretare, discutere e divulgare.

In ultimo ma non per importanza, un ringraziamento speciale e davvero sentito va al mio Professore, Relatore e poi Tutor di dottorato Vilfredo De Pascalis che con il suo sguardo preciso, attento e all'occorrenza severo, ha sempre creduto nelle mie capacità spingendomi e motivandomi a non accontentarmi ma ad andare oltre, e facendomi capire nel corso del tempo, che per ogni chiave di lettura compresa esiste una porta che si affaccia su un mondo da esplorare.

Bibliografia

- Achat, H., Kawachi, I., Spiro, A., DeMolles, D. A., & Sparrow, D. (2000). Optimism and depression as predictors of physical and mental health functioning: The normative aging study. *Annals of Behavioral Medicine, 22*(2), 127–130.
- Ahmadi, M., McDevitt, E. A., Silver, M. A., & Mednick, S. C. (2018). Perceptual learning induces changes in early and late visual evoked potentials. *Vision research, 152*, 101-109.
- Almeida, T. F., Roizenblatt, S., & Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain research, 1000*(1-2), 40-56.
- Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *Journal of Neuroscience, 19*(1), 484-494.
- American Pain Society (2008). Clinical practice guidelines. Retrieved November 19, 2008.
- American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Washington, Am Psychiatr Assoc*, 143-146.
- Amodio, D. M., Master, S. L., Yee, C. M., & Taylor, S. E. (2008). Neurocognitive components of the behavioral inhibition and activation systems: Implications for theories of self-regulation. *Psychophysiology, 45*(1), 11-19.
- Andrew, C., & Pfurtscheller, G. (1997). On the existence of different alpha band rhythms in the hand area of man. *Neuroscience letters, 222*(2), 103-106.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain, 9*(4), 463-463.
- Apperly, I. A., Samson, D., Chiavarino, C., & Humphreys, G. W. (2004). Frontal and temporo-parietal lobe contributions to theory of mind: neuropsychological evidence from a false-belief task with reduced language and executive demands. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*(10), 1773-1784.
- Armony, J., & Vuilleumier, P. (Eds.). (2013). *The Cambridge handbook of human affective neuroscience*. Cambridge university press.
- Atlas, L. Y., & Wager, T. D. (2012). How expectations shape pain. *Neuroscience letters, 520*(2), 140-148.
- Avenanti, A., Buetti, D., Galati, G., & Aglioti, S. M. (2005). Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nature neuroscience, 8*(7), 955-960.
- Avenanti, A., Paluello, I. M., Bufalari, I., & Aglioti, S. M. (2006). Stimulus-driven modulation of motor-evoked potentials during observation of others' pain. *Neuroimage, 32*(1), 316-324.
- Avenanti, A., Minio-Paluello, I., Sforza, A., & Aglioti, S. M. (2009). Freezing or escaping? Opposite modulations of empathic reactivity to the pain of others. *cortex, 45*(9), 1072-1077.
- Avenanti, A., Sirigu, A., & Aglioti, S. M. (2010). Racial bias reduces empathic sensorimotor resonance with other-race pain. *Current Biology, 20*(11), 1018-1022.
- Avenanti, A., Candidi, M., & Urgesi, C. (2013). Vicarious motor activation during action perception: beyond correlational evidence. *Frontiers in human neuroscience, 7*, 185.
- Aziz-Zadeh, L., Sheng, T., Liew, S. L., & Damasio, H. (2012). Understanding otherness: the neural bases of action comprehension and pain empathy in a congenital amputee. *Cerebral cortex, 22*(4), 811-819.
- Baker, R. S., & Yacef, K. (2009). The state of educational data mining in 2009: A review and future visions. *Journal of educational data mining, 1*(1), 3-17.
- Balconi, M., & Lucchiari, C. (2008). Consciousness and arousal effects on emotional face processing as revealed by brain oscillations. A gamma band analysis. *International Journal of Psychophysiology, 67*(1), 41-46.

- Balconi, M., & Mazza, G. (2009). Brain oscillations and BIS/BAS (behavioral inhibition/activation system) effects on processing masked emotional cues.: ERS/ERD and coherence measures of alpha band. *International Journal of Psychophysiology*, 74(2), 158-165.
- Balconi, M., & Bortolotti, A. (2012). Resonance mechanism in empathic behavior: BEES, BIS/BAS and psychophysiological contribution. *Physiology & behavior*, 105(2), 298-304.
- Baldauf, D., & Deubel, H. (2009). Attentional selection of multiple goal positions before rapid hand movement sequences: An event-related potential study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(1), 18-29.
- Ball, S. A., & Zuckerman, M. (1990). Sensation seeking, Eysenck's personality dimensions and reinforcement sensitivity in concept formation. *Personality and Individual Differences*, 11(4), 343-353.
- Barrio, V. D., Aluja, A., & García, L. F. (2004). Relationship between empathy and the Big Five personality traits in a sample of Spanish adolescents. *Social Behavior and Personality: an international journal*, 32(7), 677-681.
- Barron, D. H., & Matthews, B. H. (1938). The interpretation of potential changes in the spinal cord. *The Journal of physiology*, 92(3), 276-321.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of autism and developmental disorders*, 31(1), 5-17.
- Baron-Cohen, S., Richler, J., Bisarya, D., Gurunathan, N., & Wheelwright, S. (2003). The systemizing quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high-functioning autism, and normal sex differences. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 358(1430), 361-374.
- Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of autism and developmental disorders*, 34(2), 163-175
- Baron-Cohen, S., Knickmeyer, R. C., & Belmonte, M. K. (2005). Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science*, 310(5749), 819-823.
- Basbaum, A. I., & Jessell, T. M. (2000). Principles of neural science. by Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, McGraw-Hill Medical, New York, 472-491.
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), 267-284.
- Bastiaansen, J. A., Thioux, M., & Keysers, C. (2009). Evidence for mirror systems in emotions. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1528), 2391-2404.
- Batchelder, L., Brosnan, M., & Ashwin, C. (2017). The development and validation of the empathy components questionnaire (ECQ). *PloS one*, 12(1), e0169185.
- Batson, C. D., Sager, K., Garst, E., Kang, M., Rubchinsky, K., & Dawson, K. (1997). Is empathy-induced helping due to self-other merging?. *Journal of personality and social psychology*, 73(3), 495.
- Batson, C. D., & Moran, T. (1999). Empathy-induced altruism in a prisoner's dilemma. *European Journal of Social Psychology*, 29(7), 909-924.
- Baumeister, R. F., & Leary, M. R. (1995). The need to belong: desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychological bulletin*, 117(3), 497.
- Baumgärtner, U., Buchholz, H. G., Bellosevich, A., Magerl, W., Siessmeier, T., Rolke, R., ... & Schreckenberger, M. (2006). High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system. *Neuroimage*, 30(3), 692-699.

- Beaver, J. D., Lawrence, A. D., van Ditzhuijzen, J., Davis, M. H., Woods, A., & Calder, A. J. (2006). Individual differences in reward drive predict neural responses to images of food. *Journal of Neuroscience*, 26(19), 5160-5166.
- Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123(11), 2189-2202.
- Becker, D. E., Haley, D. W., Ureña, V. M., & Yingling, C. D. (2000). Pain measurement with evoked potentials: combination of subjective ratings, randomized intensities, and long interstimulus intervals produces a P300-like confound. *Pain*, 84(1), 37-47.
- Bernhardt, B. C., & Singer, T. (2012). The neural basis of empathy. *Annual review of neuroscience*, 35, 1-23.
- Begleiter, H., Porjesz, B., Chou, C. L., & Aunon, J. I. (1983). P3 and stimulus incentive value. *Psychophysiology*, 20(1), 95-101.
- Benedetti, F., & Amanzio, M. (1997). The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in neurobiology*, 52(2), 109-125.
- Benedetti, F., Arduino, C., & Amanzio, M. (1999). Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *Journal of Neuroscience*, 19(9), 3639-3648.
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., & Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *Journal of Neuroscience*, 23(10), 4315-4323.
- Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *Journal of Neuroscience*, 25(45), 10390-10402.
- Benedetti, F. (2010). No prefrontal control, no placebo response. *Pain*, 148(3), 357-358.
- Benedetti, F. (2013). Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiological reviews*, 93(3), 1207-1246.
- Bennett, J. A. (1995). "Methodological notes on empathy": Further considerations. *Advances in Nursing Science*, 18(1), 36-50.
- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of cognitive neuroscience*, 8(6), 551-565.
- Benuzzi, F., Lui, F., Duzzi, D., Nichelli, P. F., & Porro, C. A. (2008). Does it look painful or disgusting? Ask your parietal and cingulate cortex. *Journal of Neuroscience*, 28(4), 923-931.
- Berridge, K. C. (1996). Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 20(1), 1-25.
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., & Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Current opinion in pharmacology*, 9(1), 65-73.
- Betti, V., & Aglioti, S. M. (2016). Dynamic construction of the neural networks underpinning empathy for pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 63, 191-206.
- Betti, V., Zappasodi, F., Rossini, P. M., Aglioti, S. M., & Tecchio, F. (2009). Synchronous with your feelings: sensorimotor γ band and empathy for pain. *Journal of Neuroscience*, 29(40), 12384-12392.
- Binder, A., & Baron, R. (2016). The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(37), 616.
- Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Mhuirheartaigh, R. N., Lee, M. C., Ploner, M., & Tracey, I. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science translational medicine*, 3(70), 70ra14-70ra14.

- Bird, G., & Viding, E. (2014). The self to other model of empathy: providing a new framework for understanding empathy impairments in psychopathy, autism, and alexithymia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *47*, 520-532.
- Bishop, G. H. (1946). Neural mechanisms of cutaneous sense. *Physiological reviews*, *26*(1), 77-102.
- Bishop, S. J. (2007). Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends in cognitive sciences*, *11*(7), 307-316.
- Blair, C., Peters, R., & Granger, D. (2004). Physiological and neuropsychological correlates of approach/withdrawal tendencies in preschool: Further examination of the behavioral inhibition system/behavioral activation system scales for young children. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, *45*(3), 113-124.
- Blair, R. J. R. (2005). Responding to the emotions of others: Dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Consciousness and cognition*, *14*(4), 698-718.
- Blakemore, S. J., & Frith, C. (2003). Self-awareness and action. *Current opinion in neurobiology*, *13*(2), 219-224.
- Blanchard, D. C., Hynd, A. L., Minke, K. A., Minemoto, T., & Blanchard, R. J. (2001). Human defensive behaviors to threat scenarios show parallels to fear-and anxiety-related defense patterns of non-human mammals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *25*(7-8), 761-770.
- Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., & Büchel, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*, *125*(6), 1326-1336.
- Borsook, D., & Becerra, L. R. (2006). Breaking down the barriers: fMRI applications in pain, analgesia and analgesics. *Molecular pain*, *2*(1), 30.
- Bracha, H. S. (2004). Freeze, flight, fight, fright, faint: Adaptationist perspectives on the acute stress response spectrum. *CNS spectrums*, *9*(9), 679-685.
- Brehm, J. W., & Self, E. A. (1989). The intensity of motivation. *Annual review of psychology*, *40*(1), 109-131.
- Bromm, B., & Treede, R. D. (1984). Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation. *Human neurobiology*, *3*(1), 33-40.
- Bromm, B., Jahnke, M. T., & Treede, R. D. (1984). Responses of human cutaneous afferents to CO₂ laser stimuli causing pain. *Experimental brain research*, *55*(1), 158-166.
- Bromm, B., & Lorenz, J. (1998). Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *107*(4), 227-253.
- Büchel, C., Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., & Weiller, C. (2002). Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, *22*(3), 970-976.
- Büchel, C., Geuter, S., Sprenger, C., & Eippert, F. (2014). Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron*, *81*(6), 1223-1239.
- Buckalew, L. W., & Coffield, K. E. (1982). An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form. *Journal of clinical psychopharmacology*, *2*(4), 245-248.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease.
- Bufalari, I., Aprile, T., Avenanti, A., Di Russo, F., & Aglioti, S. M. (2007). Empathy for pain and touch in the human somatosensory cortex. *Cerebral cortex*, *17*(11), 2553-2561.
- Butler, D. S., & Moseley, G. L. (2013). *Explain Pain: (Revised and Updated)*. Noigroup Publications.

- Bzdok, D., Schilbach, L., Vogeley, K., Schneider, K., Laird, A. R., Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2012). Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. *Brain Structure and Function*, 217(4), 783-796.
- Calvino, B., & Grilo, R. M. (2006). Central pain control. *Joint Bone Spine*, 73(1), 10-16.
- Carlsson, K., Andersson, J., Petrovic, P., Petersson, K. M., Öhman, A., & Ingvar, M. (2006). Predictability modulates the affective and sensory-discriminative neural processing of pain. *NeuroImage*, 32(4), 1804-1814.
- Carmichael, L. (1926). Sir Charles Bell: A contribution to the history of physiological psychology. *Psychological review*, 33(3), 188.
- Carver, C. S. (2005). Impulse and constraint: Perspectives from personality psychology, convergence with theory in other areas, and potential for integration. *Personality and social psychology review*, 9(4), 312-333.
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 67(2), 319.
- Caspers, S., Zilles, K., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010). ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *Neuroimage*, 50(3), 1148-1167.
- Cattaneo, L., Caruana, F., Jezzini, A., & Rizzolatti, G. (2009). Representation of goal and movements without overt motor behavior in the human motor cortex: a transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Neuroscience*, 29(36), 11134-11138.
- Cattell, H. B., & Wallbrown, F. H. (1989). *The 16PF: Personality in depth*.
- Chan, S. C., Chan, C. C., Kwan, A. S., Ting, K. H., & Chui, T. Y. (2012). Orienting attention modulates pain perception: an ERP study. *PLoS One*, 7(6), e40215.
- Cheng, Y., Hung, A. Y., & Decety, J. (2012). Dissociation between affective sharing and emotion understanding in juvenile psychopaths. *Development and psychopathology*, 24(2), 623-636.
- Cheng, Y., Yang, C. Y., Lin, C. P., Lee, P. L., & Decety, J. (2008). The perception of pain in others suppresses somatosensory oscillations: a magnetoencephalography study. *Neuroimage*, 40(4), 1833-1840.
- Cheng, Y., Chen, C., & Decety, J. (2014). An EEG/ERP investigation of the development of empathy in early and middle childhood. *Developmental cognitive neuroscience*, 10, 160-169.
- Choi, D., & Watanuki, S. (2014). Effect of empathy trait on attention to faces: an event-related potential (ERP) study. *Journal of physiological anthropology*, 33(1), 1-8.
- Choi, D., Nishimura, T., Motoi, M., Egashira, Y., Matsumoto, R., & Watanuki, S. (2014). Effect of empathy trait on attention to various facial expressions: evidence from N170 and late positive potential (LPP). *Journal of Physiological Anthropology*, 33(1), 1-9.
- Coan, J. A., & Allen, J. J. (2003). Frontal EEG asymmetry and the behavioral activation and inhibition systems. *Psychophysiology*, 40(1), 106-114.
- Coen, S. J., Kano, M., Farmer, A. D., Kumari, V., Giampietro, V., Brammer, M., et al. (2011). Neuroticism influences brain activity during the experience of visceral pain. *Gastroenterology*, 141(3), 909-917.
- Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M., & Iadarola, M. J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *Journal of neurophysiology*, 82(4), 1934-1943.
- Cohen, M. X., Young, J., Baek, J. M., Kessler, C., & Ranganath, C. (2005). Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses. *Cognitive Brain Research*, 25(3), 851-861.

- Colagiuri, B., Schenk, L. A., Kessler, M. D., Dorsey, S. G., & Colloca, L. (2015). The placebo effect: from concepts to genes. *Neuroscience*, *307*, 171-190.
- Coll, M. P., Viding, E., Rütgen, M., Silani, G., Lamm, C., Catmur, C., & Bird, G. (2017). Are we really measuring empathy? Proposal for a new measurement framework. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *83*, 132-139.
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2009). Placebo analgesia induced by social observational learning. *PAIN®*, *144*(1-2), 28-34.
- Colloca, L., & Miller, F. G. (2011). How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *366*(1572), 1859-1869.
- Colloca, L., Sigauco, M., & Benedetti, F. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*, *136*(1-2), 211-218.
- Colloca, L., Akintola, T., Haycock, N. R., Blasini, M., Thomas, S., Phillips, J., ... & Wang, Y. (2020). Prior therapeutic experiences, not expectation ratings, predict placebo effects: an experimental study in chronic pain and healthy participants. *Psychotherapy and psychosomatics*, *89*(6), 371-378.
- Cooke, A. N., Bazzini, D. G., Curtin, L. A., & Emery, L. J. (2018). Empathic understanding: Benefits of perspective-taking and facial mimicry instructions are mediated by self-other overlap. *Motivation and emotion*, *42*(3), 446-457.
- Cooper, N. R., Croft, R. J., Dominey, S. J., Burgess, A. P., & Gruzelier, J. H. (2003). Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *International journal of psychophysiology*, *47*(1), 65-74.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, *58*(3), 306-324.
- Corr, P. J. (2001). Testing problems in JA Gray's personality theory: a commentary on. *Personality and Individual Differences*, *30*(2), 333-352.
- Corr, P. J. (2008). Reinforcement sensitivity theory (RST): Introduction.
- Corr, P. J., & Cooper, A. J. (2016). The reinforcement sensitivity theory of personality questionnaire (RST-PQ): development and validation. *Psychological assessment*, *28*(11), 1427.
- Corsi, N., & Colloca, L. (2017). Placebo and nocebo effects: the advantage of measuring expectations and psychological factors. *Frontiers in psychology*, *8*, 308.
- Costa Jr, P. T., & McCrae, R. R. (2008). *The Revised Neo Personality Inventory (neo-pi-r)*. Sage Publications, Inc.
- Courchesne, E., Hillyard, S. A., & Galambos, R. (1975). Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *39*(2), 131-143.
- Craggs, J. G., Price, D. D., Verne, G. N., Perlstein, W. M., & Robinson, M. M. (2007). Functional brain interactions that serve cognitive-affective processing during pain and placebo analgesia. *Neuroimage*, *38*(4), 720-729.
- Craggs, J. G., Price, D. D., & Robinson, M. E. (2014). Enhancing the placebo response: functional magnetic resonance imaging evidence of memory and semantic processing in placebo analgesia. *The Journal of Pain*, *15*(4), 435-446.
- Craig, A. D., Bushnell, M. C., Zhang, E. T., & Blomqvist, A. (1994). A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature*, *372*(6508), 770.
- Craig, K. D., & Badali, M. A. (2002). Pain in the social animal. *Behavioral and Brain Sciences*, *25*(4), 456-457.

- Craig, A. D. (2003). Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annual review of neuroscience*, 26(1), 1-30.
- Craig, A. D. (2005). Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis?. *Trends in cognitive sciences*, 9(12), 566-571.
- Craig, K. D. (2009). The social communication model of pain. *Canadian Psychology/ Psychologie canadienne*, 50(1), 22.
- Cui, Y., Chen, Z., Wei, S., Wang, S., Liu, T., & Hu, G. (2016). Attention-over-attention neural networks for reading comprehension. *arXiv preprint arXiv:1607.04423*.
- Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological psychology*, 52(2), 95-111.
- Damasio, A. R. (1994). Descartes' error and the future of human life. *Scientific American*, 271(4), 144-144.
- Danziger, N., Prkachin, K. M., & Willer, J. C. (2006). Is pain the price of empathy? The perception of others' pain in patients with congenital insensitivity to pain. *Brain*, 129(9), 2494-2507.
- Darragh, M., Booth, R. J., & Considine, N. S. (2014). Investigating the 'placebo personality' outside the pain paradigm. *Journal of Psychosomatic Research*, 76(5), 414-421.
- Davidson, R. J. (1992). Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and cognition*, 20(1), 125-151.
- Davis, M. H. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy.
- Davis, M. H. (1983). Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of personality and social psychology*, 44(1), 113.
- Davis, M. H., Luce, C., & Kraus, S. J. (1994). The heritability of characteristics associated with dispositional empathy. *Journal of personality*, 62(3), 369-391.
- Drago, F., Contarino, A., & Busà, L. (1999). The expression of neuropeptide-induced excessive grooming behavior in dopamine D1 and D2 receptor-deficient mice. *European journal of pharmacology*, 365(2-3), 125-131.
- Decety, J., & Jackson, P. L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, 3(2), 71-100.
- Decety, J., & Lamm, C. (2007). The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *The neuroscientist*, 13(6), 580-593.
- Decety, J. (2010). The neurodevelopment of empathy in humans. *Developmental neuroscience*, 32(4), 257-267.
- Decety, J., Yang, C. Y., & Cheng, Y. (2010). Physicians down-regulate their pain empathy response: an event-related brain potential study. *Neuroimage*, 50(4), 1676-1682.
- Decety, J. (2011). The neuroevolution of empathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1231(1), 35-45.
- Decety, J. (2015). The neural pathways, development and functions of empathy. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 3, 1-6.
- Delplanque, S., Silvert, L., Hot, P., Rigoulot, S., & Sequeira, H. (2006). Arousal and valence effects on event-related P3a and P3b during emotional categorization. *International Journal of Psychophysiology*, 60(3), 315-322.
- Denton, D. A., McKinley, M. J., Farrell, M., & Egan, G. F. (2009). The role of primordial emotions in the evolutionary origin of consciousness. *Consciousness and cognition*, 18(2), 500-514.

- De la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 293(5532), 1164-1166.
- De La Fuente-Fernandez, R., & Stoessl, A. J. (2002). The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 25(6), 302-306.
- De Pascalis, V., Fiore, A. D., & Sparita, A. (1996). Personality, event-related potential (ERP) and heart rate (HR): An investigation of Gray's theory. *Personality and Individual Differences*, 20(6), 733-746.
- De Pascalis, V., & Speranza, O. (2000). Personality effects on attentional shifts to emotional charged cues: ERP, behavioural and HR data. *Personality and Individual differences*, 29(2), 217-238.
- De Pascalis, V., Strippoli, E., Riccardi, P., & Vergari, F. (2004). Personality, event-related potential (ERP) and heart rate (HR) in emotional word processing. *Personality and individual differences*, 36(4), 873-891.
- De Pascalis, V., Cacace, I., & Massicolle, F. (2008). Focused analgesia in waking and hypnosis: Effects on pain, memory, and somatosensory event-related potentials. *Pain*, 134(1-2), 197-208.
- De Pascalis, V., Varriale, V., & D'Antuono, L. (2010). Event-related components of the punishment and reward sensitivity. *Clinical Neurophysiology*, 121(1), 60-76.
- De Pascalis, V., Fracasso, F., & Corr, P. J. (2016). The Reinforcement Sensitivity Theory (RST) and Augmenting/Reducing in auditory evoked potentials (AEP) during emotional visual stimulation. *International Journal of Psychophysiology*, 100(108), 43.
- De Pascalis, V., & Scacchia, P. (2016). Hypnotizability and placebo analgesia in waking and hypnosis as modulators of auditory startle responses in healthy women: an ERP study. *PloS one*, 11(8), e0159135.
- De Pascalis, V., & Scacchia, P. (2019). The influence of reward sensitivity, heart rate dynamics and EEG-delta activity on placebo analgesia. *Behavioural Brain Research*, 359, 320-332.
- De Pascalis, V., Scacchia, P., Papi, B., & Corr, P. J. (2019). Changes of EEG-band oscillations to tonic cold pain and the behavioural inhibition and fight-flight-freeze systems. *Personality Neuroscience*, 2(e12), 1-11.
- De Pascalis, V., Vecchio, A., & Cirillo, G. (2020). Resting anxiety increases EEG delta-beta correlation: Relationships with the Reinforcement Sensitivity Theory Personality traits. *Personality and Individual Differences*, 156, 109796.
- Depue, R. A., & Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 491-517.
- Descartes, R. (1952). *Traité de l'Homme* (1664). *Oeuvres et Lettres*.
- De Waal, F. B., & Preston, S. D. (2017). Mammalian empathy: behavioural manifestations and neural basis. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(8), 498-509.
- De Young, C. G. (2010). Personality neuroscience and the biology of traits. *Social and Personality Psychology Compass*, 4(12), 1165-1180.
- Dien, J., Spencer, K. M., & Donchin, E. (2004). Parsing the late positive complex: mental chronometry and ERP components that inhabit the neighborhood of the P300. *Psychophysiology*, 41(5), 665-678.
- Dikman, Z. V., & Allen, J. J. (2000). Error monitoring during reward and avoidance learning in high- and low-socialized individuals. *Psychophysiology*, 37(1), 43-54.
- Di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Experimental brain research*, 91(1), 176-180.
- Donchin, E., & Coles, M. G. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating?. *Behavioral and brain sciences*, 11(3), 357-374.

- Duerden, E. G., & Albanese, M. C. (2013). Localization of pain-related brain activation: A meta-analysis of neuroimaging data. *Human brain mapping, 34*(1), 109-149.
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., & Büchel, C. (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron, 63*(4), 533-543.
- Eisenberg, N. (2003). Prosocial behavior, empathy, and sympathy.
- Eisenberg, N., Huerta, S., & Edwards, A. (2012). Relations of empathy-related responding to children's and adolescents' social competence. *Empathy: From bench to bedside, 148-163*.
- Elliot, A. J., Gable, S. L., & Mapes, R. R. (2006). Approach and avoidance motivation in the social domain. *Personality and Social Psychology Bulletin, 32*(3), 378-391.
- Endedijk, H. M., Meyer, M., Bekkering, H., Cillessen, A. H. N., & Hunnius, S. (2017). Neural mirroring and social interaction: Motor system involvement during action observation relates to early peer cooperation. *Developmental Cognitive Neuroscience, 24*, 33-41.
- Era, V., Candidi, M., Gandolfo, M., Sacheli, L. M., & Aglioti, S. M. (2018). Inhibition of left anterior intraparietal sulcus shows that mutual adjustment marks dyadic joint-actions in humans. *Social cognitive and affective neuroscience, 13*(5), 492-500
- Ercolani, M., & Pasquini, L. (2007). *La percezione del dolore. Il mulino*.
- Escera, C., & Corral, M. J. (2007). Role of mismatch negativity and novelty-P3 in involuntary auditory attention. *Journal of psychophysiology, 21*(3-4), 251-264.
- Evans, F. J. (1985). Expectancy, therapeutic instructions, and the placebo response.
- Evans, D. (2003). *Placebo: The belief effect* (pp. 103-5). London: HarperCollins.
- Eysenck, H. J. (1967). Intelligence assessment: A theoretical and experimental approach. *British Journal of Educational Psychology, 37*(1), 81-98.
- Eysenck, S. B., Eysenck, H. J., & Barrett, P. (1985). A revised version of the psychoticism scale. *Personality and individual differences, 6*(1), 21-29.
- Eysenck, H. J., & Eysenck, S. B. G. (1994). *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire: (EPQ-R Adult)*. EdITS/Educational and Industrial Testing Service.
- Fabi, S., & Leuthold, H. (2017). Empathy for pain influences perceptual and motor processing: Evidence from response force, ERPs, and EEG oscillations. *Social Neuroscience, 12*(6), 701-716.
- Fan, Y., & Han, S. (2008). Temporal dynamic of neural mechanisms involved in empathy for pain: an event-related brain potential study. *Neuropsychologia, 46*(1), 160-173.
- Fan, Y., Duncan, N. W., de Greck, M., & Northoff, G. (2011). Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 35*(3), 903-911.
- Fields HL. Pain: an unpleasant topic. *Pain. 1999; 6:S61-S69. suppl.* [PubMed: 10491974].
- Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature Reviews Neuroscience, 5*(7), 565-575.
- Fields, H. L. (2006). A motivation-decision model of pain: The role of opioids. *Proceedings of the 11th world congress on pain* (pp. 449-459). IASP Press.
- Flaten, M. A., Aslaksen, P. M., Finset, A., Simonsen, T., & Johansen, O. (2006). Cognitive and emotional factors in placebo analgesia. *Journal of psychosomatic research, 61*(1), 81-89.
- Flaten, M. A., Aslaksen, P. M., Lyby, P. S., & Bjørkedal, E. (2011). The relation of emotions to placebo responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 366*(1572), 1818-1827.
- Flor-Henry, P. (1976). Lateralized temporal-limbic dysfunction and psychopathology. *Annals of the New York Academy of Sciences, 280*(1), 777-795.

- Fowles, D. C. (1988). Psychophysiology and psychopathology: A motivational approach. *Psychophysiology*, 25(4), 373-391.
- Fox, N. A., Bakermans-Kranenburg, M. J., Yoo, K. H., Bowman, L. C., Cannon, E. N., Vanderwert, R. E., ... & Van IJzendoorn, M. H. (2016). Assessing human mirror activity with EEG mu rhythm: A meta-analysis. *Psychological bulletin*, 142(3), 291.
- Franklin, K. B. J. (1989). Analgesia and the neural substrate of reward. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 13(2-3), 149-154.
- Fridlund, A. J., & Cacioppo, J. T. (1986). Guidelines for human electromyographic research. *Psychophysiology*, 23(5), 567-589.
- Friedman, B. H., & Thayer, J. F. (1998). Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *Journal of psychosomatic research*, 44(1), 133-151.
- Frith, C. D., & Frith, U. (2012). Mechanisms of social cognition. *Annual review of psychology*, 63, 287-313.
- Frith, C. D., & Singer, T. (2008). The role of social cognition in decision making. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1511), 3875-3886.
- Fuchs, P. N., Peng, Y. B., Boyette-Davis, J. A., & Uhelski, M. L. (2014). The anterior cingulate cortex and pain processing. *Frontiers in integrative neuroscience*, 8, 35.
- Furmark, T., Appel, L., Henningson, S., Åhs, F., Faria, V., Linnman, C., et al. (2008). A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *Journal of Neuroscience*, 28(49), 13066-13074.
- Garbarini, F., Fornia, L., Fossataro, C., Pia, L., Gindri, P., & Berti, A. (2014). Embodiment of others' hands elicits arousal responses similar to one's own hands. *Current Biology*, 24(16), R738-R739.
- Galinsky, A. D., Maddux, W. W., Gilin, D., & White, J. B. (2008). Why it pays to get inside the head of your opponent: The differential effects of perspective taking and empathy in negotiations. *Psychological science*, 19(4), 378-384.
- Gallese, V. (2001). The 'shared manifold' hypothesis. From mirror neurons to empathy. *Journal of consciousness studies*, 8(5-6), 33-50.
- Gallese, V. (2003). The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology*, 36(4), 171-180.
- Gallese, V. (2006). La consonanza intenzionale: Una prospettiva neurobiologica sull'intersoggettività e sulle sue alterazioni nell'autismo infantile. *Neuroni che sentono. Cervello, azione, empatia. Dedalus*, 18-29.
- Gallese, V. (2007). Before and below 'theory of mind': embodied simulation and the neural correlates of social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1480), 659-669.
- Gallese, V., & Sinigaglia, C. (2011). What is so special about embodied simulation?. *Trends in cognitive sciences*, 15(11), 512-519.
- Ganis, G., Smith, D., & Schendan, H. E. (2012). The N170, not the P1, indexes the earliest time for categorical perception of faces, regardless of interstimulus variance. *Neuroimage*, 62(3), 1563-1574.
- García-Larrea, L., Peyron, R., Merlet, I., Laurent, B., & Mauguière, F. (1997). Nociceptive evoked potentials or cognitive evoked potentials? A mapping/modeling study of cortical responses to painful and innocuous stimulation under attentive and distractive conditions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(103), 179.
- Garcia-Larrea, L., Frot, M., & Valeriani, M. (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiologie clinique/Clinical neurophysiology*, 33(6), 279-292.

- Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychological bulletin*, 133(4), 581.
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A neural system for error detection and compensation. *Psychological science*, 4(6), 385-390.
- Gehring, W. J., & Fencsik, D. E. (2001). Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors. *Journal of Neuroscience*, 21(23), 9430-9437.
- Gehring, W. J., & Willoughby, A. R. (2002). The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science*, 295(5563), 2279-2282.
- Geers, A. L., Kosbab, K., Helfer, S. G., Weiland, P. E., & Wellman, J. A. (2007). Further evidence for individual differences in placebo responding: An interactionist perspective. *Journal of Psychosomatic Research*, 62(5), 563-570.
- Geers, A. L., Wellman, J. A., Fowler, S. L., Helfer, S. G., & France, C. R. (2010). Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *The Journal of Pain*, 11(11), 1165-1171.
- Giummarra, M. J., Fitzgibbon, B. M., Georgiou-Karistianis, N., Beukelman, M., Verdejo-Garcia, A., Blumberg, Z., ... & Gibson, S. J. (2015). Affective, sensory and empathic sharing of another's pain: The Empathy for Pain Scale. *European Journal of Pain*, 19(6), 807-816.
- Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat. Med.* 2010; 16:1248-1257. [PubMed: 20948530] .
- Gonçalves, L., Almeida, A., & Pertovaara, A. (2007). Pronociceptive changes in response properties of rostroventromedial medullary neurons in a rat model of peripheral neuropathy. *European Journal of Neuroscience*, 26(8), 2188-2195.
- Goubert, L., Craig, K. D., Vervoort, T., Morley, S., Sullivan, M. J., de CAC, W., ... & Crombez, G. (2005). Facing others in pain: the effects of empathy. *Pain*, 118(3), 285-288.
- Gray, J. A. (1967). Strength of the nervous system, introversion-extraversion, conditionability and arousal. *Behaviour Research and Therapy*, 5(3), 151-169.
- Gray, J. A. (1970). The psychophysiological basis of introversion-extraversion. *Behaviour research and therapy*, 8(3), 249-266.
- Gray, J. A. (1971). Sex differences in emotional behaviour in mammals including man: endocrine bases. *Acta psychologica*, 35(1), 29-46.
- Gray, J. A. (1978). The neuropsychology of anxiety. *British Journal of Psychology*, 69(4), 417-434.
- Gray, J. A. (1981). A critique of Eysenck's theory of personality. In *A model for personality* (pp. 246-276). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Gray, J. A. (1982). Précis of The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. *Behavioral and Brain Sciences*, 5(3), 469-484.
- Gray, J. A. (1987). Perspectives on anxiety and impulsivity: A commentary.
- Gray, J. A. (1990). Brain systems that mediate both emotion and cognition. *Cognition & emotion*, 4(3), 269-288.
- Gray, J. A. (1991). The neuropsychology of temperament. In *Explorations in temperament* (pp. 105-128). Springer, Boston, MA.
- Gray, J. A., & McNaughton, N. (2000). *The Neuropsychology of Anxiety*. Oxford University Press. New York, 72-82.
- Goldman, A. (2006). Imagination and simulation in audience responses to fiction. *The architecture of the imagination*, 41-56.

- Goldstein, A. P. (1962). Participant expectancies in psychotherapy. *Psychiatry*, 25(1), 72-79.
- González-Franco, M., Peck, T. C., Rodríguez-Fornells, A., & Slater, M. (2014). A threat to a virtual hand elicits motor cortex activation. *Experimental brain research*, 232(3), 875-887.
- Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., & Ploner, M. (2007). Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS biology*, 5(5), e133.
- Gu, R., Liu, J., & Cui, F. (2019). Pain and social decision-making: New insights from the social framing effect. *Brain Science Advances*, 5(4), 221-238.
- Gurrera, R. J., Salisbury, D. F., O'Donnell, B. F., Nestor, P. G., & McCarley, R. W. (2005). Auditory P3 indexes personality traits and cognitive function in healthy men and women. *Psychiatry Research*, 133(2-3), 215-228.
- Güven, A., & Batbat, T. (2019). Evaluation of filters over different stimulation models in evoked potentials. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 39(2), 339-349.
- Hadjistavropoulos, T., Craig, K. D., Duck, S., Cano, A., Goubert, L., Jackson, P. L., ... & Fitzgerald, T. D. (2011). A biopsychosocial formulation of pain communication. *Psychological bulletin*, 137(6), 910.
- Hajcak, G., Dunning, J. P., & Foti, D. (2009). Motivated and controlled attention to emotion: time-course of the late positive potential. *Clinical neurophysiology*, 120(3), 505-510.
- Hajcak, G., Weinberg, A., MacNamara, A., & Foti, D. (2012). ERPs and the study of emotion.
- Hall, K. T., Loscalzo, J., & Kaptchuk, T. J. (2015). Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends in molecular medicine*, 21(5), 285-294.
- Han, S., Fan, Y., & Mao, L. (2008). Gender difference in empathy for pain: an electrophysiological investigation. *Brain research*, 1196, 85-93.
- Hanssen, M. M., Vancleef, L. M., Vlaeyen, J. W., & Peters, M. L. (2014). More optimism, less pain! The influence of generalized and pain-specific expectations on experienced cold-pressor pain. *Journal of Behavioral Medicine*, 37(1), 47-58.
- Hare, R. D., & Hart, S. D. (1993). Psychopathy, mental disorder, and crime.
- Hare, R. D. (2003). Manual for the revised psychopathy checklist.
- Hari, R. (2006). Action-perception connection and the cortical mu rhythm. *Progress in brain research*, 159, 253-260.
- Harmon-Jones, E., & Allen, J. J. (1997). Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: Covariation of putative indicators related to risk for mood disorders. *Journal of abnormal psychology*, 106(1), 159.
- Harmon-Jones, E., Barratt, E. S., & Wigg, C. (1997). Impulsiveness, aggression, reading, and the P300 of the event-related potential. *Personality and individual differences*, 22(4), 439-445.
- Harmon-Jones, E. (2003). Clarifying the emotive functions of asymmetrical frontal cortical activity. *Psychophysiology*, 40(6), 838-848.
- Hayes, A. F. (2013). Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach. New York, NY: Guilford. *Customer Satisfaction*.
- Head, H. (1920). Sensory disturbances associated with certain lesions of the optic thalamus. In *Studies in neurology* (Vol. 2, pp. 551-638). Oxford University Press London.
- Hebb, D. O. (1955). Drives and the CNS (conceptual nervous system). *Psychological review*, 62(4), 243.
- Hein, G., & Singer, T. (2008). I feel how you feel but not always: the empathic brain and its modulation. *Current opinion in neurobiology*, 18(2), 153-158.
- Hein, G., & Singer, T. (2010). Neuroscience meets social psychology: An integrative approach to human empathy and prosocial behavior.

- Hermans, E. J., Battaglia, F. P., Atsak, P., de Voogd, L. D., Fernández, G., & Roozendaal, B. (2014). How the amygdala affects emotional memory by altering brain network properties. *Neurobiology of learning and memory*, 112, 2-16.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Ellgring, H., & Fallgatter, A. J. (2005). Early stages (P100) of face perception in humans as measured with event-related potentials (ERPs). *Journal of neural transmission*, 112(8), 1073-1081.
- Heym, N., Ferguson, E., & Lawrence, C. (2008). An evaluation of the relationship between Gray's revised RST and Eysenck's PEN: Distinguishing BIS and FFFS in Carver and White's BIS/BAS scales. *Personality and Individual Differences*, 45(8), 709-715.
- Hewig, J., Trippe, R., Hecht, H., Coles, M. G., Holroyd, C. B., & Miltner, W. H. (2006). Decision-making in Blackjack: an electrophysiological analysis. *Cerebral Cortex*, 17(4), 865-877.
- Hilimire, M. R., Mienaltowski, A., Blanchard-Fields, F., & Corballis, P. M. (2014). Age-related differences in event-related potentials for early visual processing of emotional faces. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(7), 969-976.
- Hobson, H. M., & Bishop, D. V. (2017). The interpretation of mu suppression as an index of mirror neuron activity: past, present and future. *Royal Society Open Science*, 4(3), 160662.
- Hocking, R. R. (1976). A Biometrics invited paper. The analysis and selection of variables in linear regression. *Biometrics*, 1-49.
- Hoenen, M., Luebke, K. T., & Pause, B. M. (2015, September). Stress-Related Body Odor Heightens Attention-and Empathy-Related Brain Activity. In *CHEMICAL SENSES* (Vol. 40, No. 7, pp. 582-583). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS.
- Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of neurophysiology*, 86(1), 402-411.
- Hoffman, G. A., Harrington, A., & Fields, H. L. (2005). Pain and the placebo: what we have learned. *Perspectives in biology and medicine*, 48(2), 248-265.
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological review*, 109(4), 679.
- Horan, W. P., Iacoboni, M., Cross, K. A., Korb, A., Lee, J., Nori, P., ... & Green, M. F. (2014). Self-reported empathy and neural activity during action imitation and observation in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 5, 100-108.
- Horan, W. P., Reise, S. P., Kern, R. S., Lee, J., Penn, D. L., & Green, M. F. (2015). Structure and correlates of self-reported empathy in schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 66, 60-66.
- Horing, B., Weimer, K., Muth, E. R., & Enck, P. (2014). Prediction of placebo responses: A systematic review of the literature. *Frontiers in Psychology*, 5, 1079.
- Hu, L., Peng, W., Valentini, E., Zhang, Z., & Hu, Y. (2013). Functional features of nociceptive-induced suppression of alpha band electroencephalographic oscillations. *The Journal of Pain*, 14(1), 89-99.
- Huang, Y., Zhou, R., Cui, H., Wu, M., Wang, Q., Zhao, Y., & Liu, Y. (2015). Variations in resting frontal alpha asymmetry between high-and low-neuroticism females across the menstrual cycle. *Psychophysiology*, 52(2), 182-191.
- Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Fothergill, L. A., Morgan, B. A., & Morris, H. R. (1975). Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258(5536), 577-579.
- Ibáñez, A., Hurtado, E., Lobos, A., Escobar, J., Trujillo, N., Baez, S., ... & Decety, J. (2011). Subliminal presentation of other faces (but not own face) primes behavioral and evoked cortical processing of empathy for pain. *Brain research*, 1398, 72-85.
- Iacoboni, M. (2009). Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annual review of psychology*, 60, 653-670.

- Iannetti, G. D., Niazy, R. K., Wise, R. G., Jezzard, P., Brooks, J. C. W., Zambreanu, L., ... & Tracey, I. (2005). Simultaneous recording of laser-evoked brain potentials and continuous, high-field functional magnetic resonance imaging in humans. *Neuroimage*, *28*(3), 708-719.
- Iannetti, G. D., Hughes, N. P., Lee, M. C., & Mouraux, A. (2008). Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency?. *Journal of neurophysiology*, *100*(2), 815-828.
- Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental brain research*, *205*(1), 1-12.
- Iannetti, G. D., Salomons, T. V., Moayed, M., Mouraux, A., & Davis, K. D. (2013). Beyond metaphor: contrasting mechanisms of social and physical pain. *Trends in cognitive sciences*, *17*(8), 371-378.
- Ingvar, M. (1999). Pain and functional imaging. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *354*(1387), 1347-1358.
- Itier, R. J., & Taylor, M. J. (2004). N170 or N1? Spatiotemporal differences between object and face processing using ERPs. *Cerebral cortex*, *14*(2), 132-142.
- Jacques, C., & Rossion, B. (2006). The speed of individual face categorization. *Psychological science*, *17*(6), 485-492.
- Jackson, P. L., Brunet, E., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2006). Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia*, *44*(5), 752-761.
- Jackson, P. L., Rainville, P., & Decety, J. (2006). To what extent do we share the pain of others? Insight from the neural bases of pain empathy. *Pain*, *125*(1), 5-9.
- Jasper, H. H. (1958). The 10-20 electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *10*, 371-375.
- Jensen, M. P., Ehde, D. M., & Day, M. A. (2016). The behavioral activation and inhibition systems: implications for understanding and treating chronic pain. *The Journal of Pain*, *17*(5), 529-e1.
- Jolliffe, D., & Farrington, D. P. (2004). Empathy and offending: A systematic review and meta-analysis. *Aggression and violent behavior*, *9*(5), 441-476.
- Johnson, R. H., Delahunt, J. W., & Robinson, B. J. (1990). Do thermoregulatory reflexes pass through the hypothalamus?—studies of chronic hypothermia due to hypothalamic lesion. *Australian and New Zealand journal of medicine*, *20*(2), 154-159.
- Jungthöfer, M., Bradley, M. M., Elbert, T. R., & Lang, P. J. (2001). Fleeting images: a new look at early emotion discrimination. *Psychophysiology*, *38*(2), 175-178.
- Justus, A. N., Finn, P. R., & Steinmetz, J. E. (2001). P300, disinhibited personality, and early-onset alcohol problems. *Alcoholism: Clinical and experimental research*, *25*(10), 1457-1466.
- Karsdorp, P. A., Geenen, R., & Vlaeyen, J. W. S. (2014). Response inhibition predicts painful task duration and performance in healthy individuals performing a cold pressor task in a motivational context. *European Journal of Pain*, *18*(1), 92-100.
- Karjalainen, T., Tuominen, L., Manninen, S., Kalliokoski, K. K., Nuutila, P., Jäskeläinen, I. P., ... & Nummenmaa, L. (2016). Behavioural activation system sensitivity is associated with cerebral μ -opioid receptor availability. *Social cognitive and affective neuroscience*, *11*(8), 1310-1316.
- Kennis, M., Rademaker, A. R., & Geuze, E. (2013). Neural correlates of personality: an integrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(1), 73-95.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, *303*(5660), 1023-1026.
- Keysers, C., Kaas, J. H., & Gazzola, V. (2010). Somatosensation in social perception. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(6), 417-428.

- Keysers, C., & Gazzola, V. (2014). Hebbian learning and predictive mirror neurons for actions, sensations and emotions. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1644), 20130175.
- Kibaly, C., Loh, H. H., & Law, P. Y. (2016). A mechanistic approach to the development of gene therapy for chronic pain. In *International review of cell and molecular biology* (Vol. 327, pp. 89-161). Academic Press.
- Kirsch, I. (1978). The placebo effect and the cognitive-behavioral revolution. *Cognitive Therapy and Research*, 2(3), 255-264.
- Kirsch, I. (1985). Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist*, 40(11), 1189.
- Kirsch, I., & Weixel, L. J. (1988). Double-blind versus deceptive administration of a placebo. *Behavioral neuroscience*, 102(2), 319.
- Kirsch, I. (1997). Specifying nonspecifics: Psychological mechanisms of placebo effects. *The placebo effect: An interdisciplinary exploration*, 166-186.
- Kirsch, I., Montgomery, G., & Sapirstein, G. (1995). Hypnosis as an adjunct to cognitive-behavioral psychotherapy: A meta-analysis. *Journal of consulting and clinical psychology*, 63(2), 214.
- Klawohn, J., Meyer, A., Weinberg, A., & Hajcak, G. (2020). Methodological choices in event-related potential (ERP) research and their impact on internal consistency reliability and individual differences: An examination of the error-related negativity (ERN) and anxiety. *Journal of abnormal psychology*, 129(1), 29.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research reviews*, 29(2-3), 169-195.
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain research reviews*, 53(1), 63-88.
- Knight, R. T., Grabowecky, M. F., & Scabini, D. (1995). Role of human prefrontal cortex in attention control.
- Knight, R. T. (1997). Distributed cortical network for visual attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(1), 75-91.
- Knutson, B., & Cooper, J. C. (2005). Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Current Opinion in Neurology*, 18(4), 411-417.
- Kong, J., Gollub, R. L., Rosman, I. S., Webb, J. M., Vangel, M. G., Kirsch, I., & Kaptchuk, T. J. (2006). Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 26(2), 381-388.
- Koob, G. F., Caine, S. B., Parsons, L., Markou, A., & Weiss, F. (1997). Opponent process model and psychostimulant addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 57(3), 513-521.
- Koshi, E. B., & Short, C. A. (2007). Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature. *Pain Practice*, 7(1), 4-20.
- Knutson, B., & Cooper, J. C. (2005). Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Current opinion in neurology*, 18(4), 411-417.
- Kross, E., Berman, M. G., Mischel, W., Smith, E. E., & Wager, T. D. (2011). Social rejection shares somatosensory representations with physical pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(15), 6270-6275.
- Kuhlman, W. N. (1978). Functional topography of the human mu rhythm. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 44(1), 83-93.

- Lamm, C., Batson, C. D., & Decety, J. (2007). The neural substrate of human empathy: effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(1), 42-58
- Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage*, 54(3), 2492-2502.
- Lamm, C., & Majdandžić, J. (2015). The role of shared neural activations, mirror neurons, and morality in empathy—A critical comment. *Neuroscience Research*, 90, 15-24.
- Lamm, C., Silani, G., & Singer, T. (2015). Distinct neural networks underlying empathy for pleasant and unpleasant touch. *Cortex*, 70, 79-89.
- Lange, S., Leue, A., & Beauducel, A. (2012). Behavioral approach and reward processing: results on feedback-related negativity and P3 component. *Biological psychology*, 89(2), 416-425.
- Lawrence, E. J., Shaw, P., Baker, D., Baron-Cohen, S., & David, A. S. (2004). Measuring empathy: reliability and validity of the Empathy Quotient. *Psychological medicine*, 34(5), 911-920.
- Lee, M. S., Pittler, M. H., & Ernst, E. (2009). Internal qigong for pain conditions: a systematic review. *The Journal of Pain*, 10(11), 1121-1127.
- Lefaucheur, J. P., Ahdab, R., Ayache, S. S., Lefaucheur-Ménard, I., Rouie, D., Tebbal, D., ... & Andrade, D. C. (2012). Pain-related evoked potentials: a comparative study between electrical stimulation using a concentric planar electrode and laser stimulation using a CO2 laser. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 42(4), 199-206.
- Lazarus, R. S. (1966). Psychological stress and the coping process.
- Legrain, V., Van Damme, S., Eccleston, C., Davis, K. D., Seminowicz, D. A., & Crombez, G. (2009). A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain*, 144(3), 230-232.
- Legrain, V., Iannetti, G. D., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2011). The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Progress in neurobiology*, 93(1), 111-124.
- Leknes, S., Brooks, J. C., Wiech, K., & Tracey, I. (2008). Pain relief as an opponent process: A psychophysical investigation. *European Journal of Neuroscience*, 28(4), 794-801.
- Leue, A., Chavanon, M. L., Wacker, J., & Stemmler, G. (2009). On the differentiation of N2 components in an appetitive choice task: Evidence for the revised reinforcement sensitivity theory. *Psychophysiology*, 46(6), 1244-1257.
- Levenson, M. R., Kiehl, K. A., & Fitzpatrick, C. M. (1995). Assessing psychopathic attributes in a noninstitutionalized population. *Journal of personality and social psychology*, 68(1), 151.
- Levine, J., Gordon, N., & Fields, H. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *The Lancet*, 312(8091), 654-657.
- Liao, C., Wu, S., Luo, Y. J., Guan, Q., & Cui, F. (2018). Transcranial direct current stimulation of the medial prefrontal cortex modulates the propensity to help in costly helping behavior. *Neuroscience letters*, 674, 54-59.
- Li, W., & Han, S. (2010). Perspective taking modulates event-related potentials to perceived pain. *Neuroscience letters*, 469(3), 328-332.
- Li, X., Zhao, Y. H., Wang, S., Li, W., & Han, S. Q. (2010). Medical consumable material management with ERP. *Yiliao Weisheng Zhuangbei*, 31(2), 85-87.
- Li, L., Wang, H., Ke, X., Liu, X., Yuan, Y., Zhang, D., ... & Qiu, Y. (2016). Placebo analgesia changes alpha oscillations induced by tonic muscle pain: EEG frequency analysis including data during pain evaluation. *Frontiers in computational neuroscience*, 10, 45.

- Li, X., Liu, Y., Ye, Q., Lu, X., & Peng, W. (2020). The linkage between first-hand pain sensitivity and empathy for others' pain: Attention matters. *Human brain mapping, 41*(17), 4815-4828.
- Lipman, J. J., Miller, B. E., Mays, K. S., Miller, M. N., North, W. C., & Byrne, W. L. (1990). Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology, 102*(1), 112-116.
- Liu, Y., Keil, A., & Ding, M. (2012). Effects of emotional conditioning on early visual processing: Temporal dynamics revealed by ERP single-trial analysis. *Human brain mapping, 33*(4), 909-919.
- Livingston, W. K. Pain mechanism. A physiological interpretation of causalgia and its related states. 1943.
- Loeser, J. D., & Treede, R. D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain, 137*(3), 473-477.
- Lorenz, J., & Garcia-Larrea, L. (2003). Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 33*(6), 293-301.
- Luo, W., Feng, W., He, W., Wang, N. Y., & Luo, Y. J. (2010). Three stages of facial expression processing: ERP study with rapid serial visual presentation. *Neuroimage, 49*(2), 1857-1867.
- Luo, S., Zhong, S., Zhu, Y., Wang, C., Yang, J., Gu, L., ... & Wu, X. (2018). Brain structural and functional substrates of personal distress in empathy. *Frontiers in behavioral neuroscience, 12*, 99.
- Lyby, P. S., Aslaksen, P. M., & Flaten, M. A. (2010). Is fear of pain related to placebo analgesia?. *Journal of psychosomatic research, 68*(4), 369-377.
- Lyby, P. S., Aslaksen, P. M., & Flaten, M. A. (2011). Variability in placebo analgesia and the role of fear of pain – An ERP study. *Pain, 152*(10), 2405-2412.
- Mallows, C. L., & Sloane, N. J. A. (1973). Proc. Camb. Phil. Soc. *On the invariants of a linear group of order 336, 74*, 435-440.
- McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G., & Cohen, J. D. (2004). Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science, 306*(5695), 503-507.
- McFarland, D. J., McCane, L. M., David, S. V., & Wolpaw, J. R. (1997). Spatial filter selection for EEG-based communication. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 103*(3), 386-394.
- MacDonald, G., & Leary, M. R. (2005). Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychological bulletin, 131*(2), 202.
- Maffei, A., Spironelli, C., & Angrilli, A. (2019). Affective and cortical EEG gamma responses to emotional movies in women with high vs low traits of empathy. *Neuropsychologia, 133*, 107175.
- Mahler, H. I., & Kulik, J. A. (2000). Optimism, pessimism and recovery from coronary bypass surgery: Prediction of affect, pain and functional status. *Psychology, Health & Medicine, 5*(4), 347-358.
- Mangun, G. R. (1995). Neural mechanisms of visual selective attention. *Psychophysiology, 32*(1), 4-18.
- Marcoux, L. A., Michon, P. E., Voisin, J., Lemelin, S., & Jackson, P. L. (2013). The modulation of somatosensory resonance by psychopathic traits and empathy. *Frontiers in Human Neuroscience, 7*, 274.
- Mars, R. B., Sallet, J., Schüffelen, U., Jbabdi, S., Toni, I., & Rushworth, M. F. (2012). Connectivity-based subdivisions of the human right "temporoparietal junction area": evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cerebral cortex, 22*(8), 1894-1903.
- Marsh, A. A., Finger, E. C., Fowler, K. A., Adalio, C. J., Jurkowitz, I. T., Schechter, J. C., ... & Blair, R. J. R. (2013). Empathic responsiveness in amygdala and anterior cingulate cortex in youths with psychopathic traits. *Journal of child psychology and psychiatry, 54*(8), 900-910.
- Martin, L. E., & Potts, G. F. (2004). Reward sensitivity in impulsivity. *Neuroreport, 15*(9), 1519-1522.
- Martin, L. E., & Potts, G. F. (2009). Impulsivity in decision-making: An event-related potential investigation. *Personality and Individual Differences, 46*(3), 303-308.

- McNaughton, N., & Corr, P. J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(3), 285-305.
- Morrison, I., Peelen, M. V., & Downing, P. E. (2007). The sight of others' pain modulates motor processing in human cingulate cortex. *Cerebral cortex*, 17(9), 2214-2222.
- Melchers, M. C., Li, M., Haas, B. W., Reuter, M., Bischoff, L., & Montag, C. (2016). Similar personality patterns are associated with empathy in four different countries. *Frontiers in psychology*, 7, 290.
- Melzack, R., & Wall, P.D. (1965). Pain Mechanisms: a new theory. *Science*, 150(3699), 971-979.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1968). Gate control theory of pain. *Pain*, 11-31.
- Melzack, R. (2008). The future of pain. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(8), 629-629.
- Meng, J., Li, X., Peng, W., Li, Z., & Shen, L. (2020). The interaction between pain and attractiveness perception in others. *Scientific reports*, 10(1), 1-11.
- Meng, K., Yuan, Y., Wang, Y., Liang, J., Wang, L., Shen, J., & Wang, Y. (2020). Effects of parental empathy and emotion regulation on social competence and emotional/behavioral problems of school-age children. *Pediatric investigation*, 4(02), 91-98.
- Meng, J., Jackson, T., Chen, H., Hu, L., Yang, Z., Su, Y., & Huang, X. (2013). Pain perception in the self and observation of others: an ERP investigation. *Neuroimage*, 72, 164-173.
- Meng, J., Hu, L., Shen, L., Yang, Z., Chen, H., Huang, X., & Jackson, T. (2012). Emotional primes modulate the responses to others' pain: an ERP study. *Experimental brain research*, 220(3), 277-286.
- Merskey, H., & Watson, G. D. (1979). The lateralisation of pain. *Pain*, 7(3), 271-280.
- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). International Association for the Study of Pain. Task Force on Taxonomy. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Seattle; IASP Press*.
- Merlin, J. S., Zinski, A., Norton, W. E., Ritchie, C. S., Saag, M. S., Mugavero, M. J., et al. (2014). A conceptual framework for understanding chronic pain in patients with HIV. *Pain Practice*, 14(3), 207-216.
- Meyer, M. L., Masten, C. L., Ma, Y., Wang, C., Shi, Z., Eisenberger, N. I., ... & Han, S. (2015). Differential neural activation to friends and strangers links interdependence to empathy. *Culture and Brain*, 3(1), 21-38.
- Miller, G. (2009). Brain scans of pain raise questions for the law. *Science*, 323(5911), 195-195.
- Milling, L. S., Reardon, J. M., & Carosella, G. M. (2006). Mediation and moderation of psychological pain treatments: Response expectancies and hypnotic suggestibility. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 74(2), 253.
- Ministero della Salute. L'uso dei farmaci in Italia: rapporto nazionale anno 2004. Roma: OsMed 2005.
- Mischkowski, D., Crocker, J., & Way, B. M. (2016). From painkiller to empathy killer: acetaminophen (paracetamol) reduces empathy for pain. *Social cognitive and affective neuroscience*, 11(9), 1345-1353.
- Moeller, F. G., Dougherty, D. M., Barratt, E. S., Schmitz, J. M., Swann, A. C., & Grabowski, J. (2001). The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *Journal of substance abuse treatment*, 21(4), 193-198.
- Moore, R. A., Mills, M., Marshman, P., & Corr, P. J. (2012). Behavioural Inhibition System (BIS) sensitivity differentiates EEG theta responses during goal conflict in a continuous monitoring task. *International Journal of Psychophysiology*, 85(2), 135-144.
- Montgomery, G. H., & Kirsch, I. (1997). Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*, 72(1-2), 107-113.
- Morton, D. L., Watson, A., El-Dereby, W., & Jones, A. K. (2009). Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *Pain*, 146(1-2), 194-198.

- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1(1-4), 455-473.
- Moseley, L., & Butler, D. (2003). Explain pain. *Adelaide: NOI Australasia Pty. Ltd.*
- Mouraux, A., Guerit, J. M., & Plaghki, L. (2003). Non-phase locked electroencephalogram (EEG) responses to CO₂ laser skin stimulations may reflect central interactions between A δ -and C-fibre afferent volleys. *Clinical neurophysiology*, 114(4), 710-722.
- Mouraux, A., Guerit, J. M., & Plaghki, L. (2004). Refractoriness cannot explain why C-fiber laser-evoked brain potentials are recorded only if concomitant A δ -fiber activation is avoided. *Pain*, 112(1-2), 16-26.
- Mouraux, A., & Plaghki, L. (2007). Cortical interactions and integration of nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs in humans. *Neuroscience*, 150(1), 72-81.
- Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2009). Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *Journal of neurophysiology*, 101(6), 3258-3269.
- Müller, M. M., Keil, A., Gruber, T., & Elbert, T. (1999). Processing of affective pictures modulates right-hemispheric gamma band EEG activity. *Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1913-1920.
- Muris, P., Meesters, C., Van den Hout, A., Wessels, S., Franken, I., & Rassin, E. (2007). Personality and temperament correlates of pain catastrophizing in young adolescents. *Child psychiatry and human development*, 38(3), 171-181.
- Muthukumaraswamy, S. D., Johnson, B. W., & McNair, N. A. (2004). Mu rhythm modulation during observation of an object-directed grasp. *Cognitive brain research*, 19(2), 195-201.
- Nafe, J. P. (1934). The Pressure, Pain, and Temperature Senses.
- Naro, A., Bramanti, P., Bramanti, A., & Calabrò, R. S. (2017). Assessing pain in patients with chronic disorders of consciousness: Are we heading in the right direction?. *Consciousness and cognition*, 55, 148-155.
- Nathan, T. N., Huneke, N. T., Brown, C. A., Burford, E., Watson, A., Trujillo-Barreto, N. J., El-Deredy, W., & Jones, A. K. (2013). Experimental placebo analgesia changes resting-state alpha oscillations. *PLoS One*, 8(10), e78278.
- Nazarewicz, J., Verdejo-Garcia, A., & Giummarra, M. J. (2015). Sympathetic pain? A role of poor parasympathetic nervous system engagement in vicarious pain states. *Psychophysiology*, 52(11), 1529-1537.
- Neal, L. B., & Gable, P. A. (2017). Regulatory control and impulsivity relate to resting frontal activity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(9), 1377-1383.
- Navratilova, E., & Porreca, F. (2014). Reward and motivation in pain and pain relief. *Nature neuroscience*, 17(10), 1304.
- Newman, J. P., MacCoon, D. G., Vaughn, L. J., & Sadeh, N. (2005). Validating a distinction between primary and secondary psychopathy with measures of Gray's BIS and BAS constructs. *Journal of abnormal psychology*, 114(2), 319.
- Nijs, I. M., Franken, I. H., & Smulders, F. T. (2007). BIS/BAS sensitivity and the P300 event-related brain potential. *Journal of Psychophysiology*, 21(2), 83-90.
- Nir, R. R., Yarnitsky, D., Honigman, L., & Granot, M. (2012). Cognitive manipulation target at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation. *Pain*, 153(1), 170-176.
- Nir, R. R., & Yarnitsky, D. (2015). Conditioned Pain Modulation: Neurophysiological, Cognitive, And Pharmacological Aspects. *Topics in Pain Management*, 30(11), 1-8.

- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Otti, A., Guendel, H., Läer, L., Wohlschlaeger, A. M., Lane, R. D., Decety, J., ... & Noll-Hussong, M. (2010). I know the pain you feel—how the human brain's default mode predicts our resonance to another's suffering. *Neuroscience*, 169(1), 143-148.
- Pailing, P. E., Segalowitz, S. J., Dywan, J., & Davies, P. L. (2002). Error negativity and response control. *Psychophysiology*, 39(2), 198-206.
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature reviews neuroscience*, 2(6), 417-424.
- Paus, T., Castro-Alamancos, M. A., & Petrides, M. (2001). Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 14(8), 1405-1411.
- Pavlov, I. P., & Gantt, W. (1928). Lectures on conditioned reflexes: Twenty-five years of objective study of the higher nervous activity (behaviour) of animals.
- Peciña, S., & Berridge, K. C. (2000). Opioid site in nucleus accumbens shell mediates eating and hedonic 'liking' for food: map based on microinjection Fos plumes. *Brain research*, 863(1-2), 71-86.
- Peciña, S., & Berridge, K. C. (2005). Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do μ -opioids cause increased hedonic impact of sweetness?. *Journal of Neuroscience*, 25(50), 11777-11786.
- Peciña, M., Azhar, H., Love, T. M., Lu, T., Fredrickson, B. L., Stohler, C. S., et al. (2013). Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates. *Neuropsychopharmacology*, 38(4), 639.
- Perry, A., & Bentin, S. (2009). Mirror activity in the human brain while observing hand movements: a comparison between EEG desynchronization in the μ -range and previous fMRI results. *Brain research*, 1282, 126-132.
- Perry, A., Bentin, S., Shalev, I., Israel, S., Uzefovsky, F., Bar-On, D., & Ebstein, R. P. (2010). Intranasal oxytocin modulates EEG mu/alpha and beta rhythms during perception of biological motion. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1446-1453.
- Perry, A., Stein, L., & Bentin, S. (2011). Motor and attentional mechanisms involved in social interaction—Evidence from mu and alpha EEG suppression. *Neuroimage*, 58(3), 895-904.
- Pertovaara, A., & Almeida, A. (2006). Descending inhibitory systems. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 81, pp. 179-192). Elsevier.
- Petrini, L., & Arendt-Nielsen, L. (2020). Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together. *Frontiers in Psychology*, 11, 3450.
- Petrovic, P., & Ingvar, M. (2002). Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain*, 95(1), 1-5.
- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 30(5), 263-288.
- Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Grillon, C., & Davis, M. (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature neuroscience*, 4(4), 437-441.
- Pickering, A. D., & Gray, J. A. (1999). The neuroscience of personality. *Handbook of personality: Theory and research*, 2, 277-299.
- Pickering, A., & Corr, P. J. (2008). JA Gray's reinforcement sensitivity theory (RST) of personality. *The SAGE handbook of personality theory and assessment*, 1, 239-257.
- Picton, T. W., Hillyard, S. A., Krausz, H. I., & Galambos, R. (1974). Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 36, 179-190.

- Pineda, J. A. (2005). The functional significance of mu rhythms: translating “seeing” and “hearing” into “doing”. *Brain research reviews*, 50(1), 57-68.
- Pineda, J. A., & Hecht, E. (2009). Mirroring and mu rhythm involvement in social cognition: are there dissociable subcomponents of theory of mind?. *Biological psychology*, 80(3), 306-314.
- Pineda, J. A., Giromini, L., Porcelli, P., Parolin, L., & Viglione, D. J. (2011). Mu suppression and human movement responses to the Rorschach test. *Neuroreport*, 22(5), 223-226.
- Pissioti, A., Frans, Ö., Michelgård, Å., Appel, L., Långström, B., Flaten, M. A., & Fredrikson, M. (2003). Amygdala and anterior cingulate cortex activation during affective startle modulation: a PET study of fear. *European Journal of Neuroscience*, 18(5), 1325-1331.
- Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C. F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., ... & Tracey, I. (2001). Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *Journal of Neuroscience*, 21(24), 9896-9903.
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Pollok, B., & Schnitzler, A. (2006). Oscillatory activity reflects the excitability of the human somatosensory system. *Neuroimage*, 32(3), 1231-1236.
- Ploner, M., Sorg, C., & Gross, J. (2017). Brain rhythms of pain. *Trends in cognitive sciences*, 21(2), 100-110.
- Poli, P., Crestani, F., Salvadori, C., Valenti, I., & Sannino, C. (2018). Medical cannabis in patients with chronic pain: effect on pain relief, pain disability, and psychological aspects. A prospective non randomized single arm clinical trial. *La Clinica Terapeutica*, 169(3), e102-e107.
- Polich, J. (1993). Cognitive brain potentials. *Current Directions in Psychological Science*, 2(6), 175-179.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical neurophysiology*, 118(10), 2128-2148.
- Porges, S. W. (1995). Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A polyvagal theory. *Psychophysiology*, 32(4), 301-318.
- Porro, C. A. (2003). Functional imaging and pain: behavior, perception, and modulation. *The Neuroscientist*, 9(5), 354-369.
- Potts, G. F., George, M. R. M., Martin, L. E., & Barratt, E. S. (2006). Reduced punishment sensitivity in neural systems of behavior monitoring in impulsive individuals. *Neuroscience letters*, 397(1-2), 130-134.
- Powell, R., Johnston, M., Smith, W. C., King, P. M., Chambers, W. A., Krukowski, Z., et al. (2012). Psychological risk factors for chronic post-surgical pain after inguinal hernia repair surgery: A prospective cohort study. *European Journal of Pain*, 16(4), 600-610.
- Power, A., Brown, C. A., Sivan, M., Lenton, A., Rainey, T., El-Deredy, W., ... & Watson, A. (2020). Individuals with chronic pain have the same response to placebo analgesia as healthy controls in terms of magnitude and reproducibility. *Pain*, 161(12), 2720-2730.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind?. *Behavioral and brain sciences*, 1(4), 515-526.
- Preston, S. D., & De Waal, F. B. (2002). Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behavioral and brain sciences*, 25(1), 1-20.
- Price, V. H. (1987). Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 16(3), 730-736.
- Price, D. D., & Barrell, J. J. (2000). Mechanisms of analgesia produced by hypnosis and placebo suggestions. *Progress in brain research*, 122, 255-272.
- Price, D. D., Milling, L. S., Kirsch, I., Duff, A., Montgomery, G. H., & Nicholls, S. S. (1999). An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*, 83(2), 147-156.

- Price, D. D., Craggs, J., Verne, G. N., Perlstein, W. M., & Robinson, M. E. (2007). Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain, 127*(1-2), 63-72.
- Price, D. D., Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu. Rev. Psychol., 59*, 565-590.
- Pud, D., Eisenberg, E., Sprecher, E., Rogowski, Z., & Yarnitsky, D. (2004). The tridimensional personality theory and pain: Harm avoidance and reward dependence traits correlate with pain perception in healthy volunteers. *European Journal of Pain, 8*(1), 31-38.
- Quay, H. C. (1988). The behavioral reward and inhibition system in childhood behavior disorder.
- Raffaelli, W., Righetti, D., Andruccioli, J., & Sarti, D. (2007). Epiduroscopy and radiofrequency technique: the Raffaelli-Righetti technique. *The Pain Clinic, 19*(4), 185-191.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 98*(2), 676-682.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science, 277*(5328), 968-971.
- Rainville, P. (2002). Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Current opinion in neurobiology, 12*(2), 195-204.
- Rainville, P. (2004). Pain and emotions. In D. D. Price & M. C. Bushnell (Eds.), *Psychological methods of pain control: Basic science and clinical perspectives* (pp. 117-41). Seattle WA: IASP Press.
- Reichert, P., Gerdes, A. B., Pauli, P., & Wieser, M. J. (2013). On the mutual effects of pain and emotion: facial pain expressions enhance pain perception and vice versa are perceived as more arousing when feeling pain. *PAIN®, 154*(6), 793-800.
- Ren, Q., Lu, X., Zhao, Q., Zhang, H., & Hu, L. (2020). Can self-pain sensitivity quantify empathy for others' pain?. *Psychophysiology, 57*(10), e13637.
- Regan, D. (1989). Human brain electrophysiology. *Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*.
- Rexed, B. (1952). The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *Journal of Comparative Neurology, 96*(3), 415-495.
- Revelle, W. (1997). Extraversion and impulsivity: The lost dimension. *The scientific study of human nature: Tribute to Hans J. Eysenck at eighty*, 189-212.
- Riečanský, I., Paul, N., Kölbl, S., Stieger, S., & Lamm, C. (2015). Beta oscillations reveal ethnicity ingroup bias in sensorimotor resonance to pain of others. *Social cognitive and affective neuroscience, 10*(7), 893-901.
- Riečanský, I., Lengersdorff, L. L., Pfabigan, D. M., & Lamm, C. (2020). Increasing self-other bodily overlap increases sensorimotor resonance to others' pain. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 20*(1), 19-33.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive brain research, 3*(2), 131-141.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature reviews neuroscience, 2*(9), 661-670.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci., 27*, 169-192.
- Ruby, P., & Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nature neuroscience, 4*(5), 546-550.

- Rhudy, J. L., Williams, A. E., McCabe, K. M., Rambo, P. L., & Russell, J. L. (2006). Emotional modulation of spinal nociception and pain: the impact of predictable noxious stimulation. *Pain, 126*(1-3), 221-233.
- Russ, M. J., Campbell, S. S., Kakuma, T., Harrison, K., & Zanine, E. (1999). EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psychiatry research, 89*(3), 201-214.
- Russell J. A. (2003). Core affect and the psychological construction of emotion. *Psychol. Rev.* 110 145–172.
- Rütgen, M., Seidel, E. M., Riečanský, I., & Lamm, C. (2015, a). Reduction of empathy for pain by placebo analgesia suggests functional equivalence of empathy and first-hand emotion experience. *Journal of Neuroscience, 35*(23), 8938-8947.
- Rütgen, M., Seidel, E. M., Silani, G., Riečanský, I., Hummer, A., Windischberger, C., ... & Lamm, C. (2015, b). Placebo analgesia and its opioidergic regulation suggest that empathy for pain is grounded in self pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 112*(41), E5638-E5646.
- Rütgen, M., Wirth, E. M., Riečanský, I., Hummer, A., Windischberger, C., Petrovic, P., ... & Lamm, C. (2021). Beyond Sharing Unpleasant Affect—Evidence for Pain-Specific Opioidergic Modulation of Empathy for Pain. *Cerebral Cortex, 31*(6), 2773-2786.
- Salmaso, D., & Longoni, A. M. (1985). Problems in the assessment of hand preference. *Cortex, 21*(4), 533-549.
- San Martín, R. (2012). Event-related potential studies of outcome processing and feedback-guided learning. *Frontiers in human neuroscience, 6*, 304.
- Schacht, A., Dimigen, O., & Sommer, W. (2010). Emotions in cognitive conflicts are not aversive but are task specific. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 10*(3), 349-356.
- Scheffers, M. K., Coles, M. G., Bernstein, P., Gehring, W. J., & Donchin, E. (1996). Event-related brain potentials and error-related processing: An analysis of incorrect responses to go and no-go stimuli. *Psychophysiology, 33*(1), 42-53.
- Schilbach, L., Eickhoff, S. B., Rotarska-Jagiela, A., Fink, G. R., & Vogeley, K. (2008). Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the “default system” of the brain. *Consciousness and cognition, 17*(2), 457-467.
- Schweinhart, P., Seminowicz, D. A., Jaeger, E., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2009). The anatomy of the mesolimbic reward system: A link between personality and the placebo analgesic response. *Journal of Neuroscience, 29*(15), 4882–4887.
- Schupp, H. T., Cuthbert, B. N., Bradley, M. M., Cacioppo, J. T., Ito, T., & Lang, P. J. (2000). Affective picture processing: the late positive potential is modulated by motivational relevance. *Psychophysiology, 37*(2), 257-261.
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2007). Individual differences in reward responding explain placeboinduced expectations and effects. *Neuron, 55*(2), 325-336.
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of general psychiatry, 65*(2), 220-231.
- Schulz, E., Zherdin, A., Tiemann, L., Plant, C., & Ploner, M. (2012). Decoding an individual's sensitivity to pain from the multivariate analysis of EEG data. *Cerebral cortex, 22*(5), 1118-1123.
- Schulz, E., May, E. S., Postorino, M., Tiemann, L., Nickel, M. M., Witkovsky, V., ... & Ploner, M. (2015). Prefrontal gamma oscillations encode tonic pain in humans. *Cerebral cortex, 25*(11), 4407-4414.
- Schenk, L. A., & Colloca, L. (2020). The neural processes of acquiring placebo effects through observation. *Neuroimage, 209*, 116510.

- Seymour B, O'Doherty JP, Koltzenburg M, Wiech K, Frackowiak R, Friston K, Dolan R: Opponent appetitive-aversive neural processes underlie predictive learning of pain relief. *Nat Neurosci* 2005,8(9):1234–1240. 10.1038/nn1527.
- Seymour, B., & Dolan, R. (2008). Emotion, decision making, and the amygdala. *Neuron*, 58(5), 662–671.
- Seymour, B., Barbe, M., Dayan, P., Shiner, T., Dolan, R., & Fink, G. R. (2016). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus modulates sensitivity to decision outcome value in Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 6, 32509.
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(3), 154-167.
- Shaladi, A. M., Crestani, F., Tartari, S., & Piva, B. (2008). Cannabinoids in the control of pain. *Recenti progressi in medicina*, 99(12), 616-624.
- Shamay-Tsoory, S. G. (2009). Empathic processing: its cognitive and affective dimensions and neuroanatomical basis. *The social neuroscience of empathy*, 215-232.
- Shamay-Tsoory, S. G. (2011). The neural bases for empathy. *The Neuroscientist*, 17(1), 18-24.
- Sherrington, C. S., & Sowton, S. C. M. (1915). Observations on reflex responses to single break-shocks. *The Journal of physiology*, 49(5), 331-348.
- Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246). E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.). New York: McGraw-hill.
- Sikandar, S., & Dickenson, A. H. (2012). Visceral pain—the ins and outs, the ups and downs. *Current opinion in supportive and palliative care*, 6(1), 17.
- Singer, T., Seymour, B., O'doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 303(5661), 1157-1162.
- Singer, T. (2006). The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 855-863.
- Singer, T., & Lamm, C. (2009). The social neuroscience of empathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1), 81-96.
- Sipilä, K., Ylöstalo, P. V., Joukamaa, M., & Knuuttila, M. L. (2006). Comorbidity between facial pain, widespread pain, and depressive symptoms in young adults. *Journal of Orofacial Pain*, 20(1).
- Schulte-Rüther, M., Markowitsch, H. J., Fink, G. R., & Piefke, M. (2007). Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(8), 1354-1372.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of neurophysiology*, 80(1), 1-27.
- Sinclair, D. C. (1955). Cutaneous sensation and the doctrine of specific energy. *Brain*, 78(4), 584-614.
- Spanagel, R., Herz, A., & Shippenberg, T. S. (1990). Identification of the opiod receptor types mediating β -endorphin-induced alterations in dopamine release in the nucleus accumbens. *European journal of pharmacology*, 190(1-2), 177-184.
- Spiegel, D. (1992). Effects of psychosocial support on patients with metastatic breast cancer. *Journal of Psychosocial Oncology*, 10(2), 113-120.
- Spielberger, C. D. (1970). STAI manual. *Calif: Consulting Psychologist*.
- Speilberger, C. D., & Vagg, P. R. (1984). Psychometric properties of the STAI: a reply to Ramanaiah, Franzen, and Schill. *Journal of personality assessment*, 48(1), 95-97.

- Spiro, R. H. (1997). Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *The American journal of surgery*, 174(5), 495-498.
- Steeds, C. E. (2009). The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)*, 27(12), 507-511.
- Steinkopf, L. (2015). The signaling theory of symptoms: an evolutionary explanation of the placebo effect. *Evolutionary Psychology*, 13(3), 1474704915600559.
- Stephenson, J. (1999). Veterans' pain a vital sign. *JAMA*, 281(11), 978-978.
- Stewart-Williams, S., & Podd, J. (2004). The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological bulletin*, 130(2), 324.
- Sullivan, M. J., Rodgers, W. M., & Kirsch, I. (2001). Catastrophizing, depression and expectancies for pain and emotional distress. *Pain*, 91(1-2), 147-154.
- Surmeier, D. J., Ding, J., Day, M., Wang, Z., & Shen, W. (2007). D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends in neurosciences*, 30(5), 228-235.
- Schenk, L. A., & Colloca, L. (2020). The neural processes of acquiring placebo effects through observation. *NeuroImage*, 209, 116510.
- Schweinhart, P., Seminowicz, D. A., Jaeger, E., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2009). The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between 91 personality and the placebo analgesic response. *Journal of Neuroscience*, 29(15), 4882-4887.
- Sobol-Kwapinska, M., Plotek, W., Mandrecki, M., Cybulski, M., Babel, P., Kluzik, A., et al. (2019). Time perspective as a moderator of a relationship between preoperative pain and acute postoperative pain. *Psychology, Health & Medicine*, 24(7), 812-818.
- Sutton, S., & Ruchkin, D. S. (1984). The Late Positive Complex: Advances and New Problems a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 425(1), 1-23.
- Sutton, S. K., & Davidson, R. J. (1997). Prefrontal brain asymmetry: A biological substrate of the behavioral approach and inhibition systems. *Psychological science*, 8(3), 204-210.
- Taesler, P., & Rose, M. (2016). Prestimulus theta oscillations and connectivity modulate pain perception. *Journal of Neuroscience*, 36(18), 5026-5033.
- Takahashi, Y., Tsutsumi, Y., Monta, O., & Ohashi, H. (2009). Aorta non-touch coronary artery bypass grafting after total arch replacement for acute type a aortic dissection. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 9(5), 906-908.
- Taylor, P. C., Muggleton, N. G., Kalla, R., Walsh, V., & Eimer, M. (2011). TMS of the right angular gyrus modulates priming of pop-out in visual search: combined TMS-ERP evidence. *Journal of Neurophysiology*, 106(6), 3001-3009.
- Taylor, G. J., Bagby, M., & Parker, J. D. (1992). The Revised Toronto Alexithymia Scale: some reliability, validity, and normative data. *Psychotherapy and psychosomatics*, 57(1-2), 34-41.
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of affective disorders*, 61(3), 201-216.
- Thayer, J. F., Åhs, F., Fredrikson, M., Sollers III, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 747-756.
- Theysohn, N., Schmid, J., Icenhour, A., Mewes, C., Forsting, M., Gizewski, E. R., & Benson, S. (2014). Are there sex differences in placebo analgesia during visceral pain processing? A fMRI study in healthy subjects. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(12), 1743-1753.

- Tiemann, L., May, E. S., Postorino, M., Schulz, E., Nickel, M. M., Bingel, U., & Ploner, M. (2015). Differential neurophysiological correlates of bottom-up and top-down modulations of pain. *Pain, 156*(2), 289-296.
- Tomey, M. I., Komotar, R. J., & Mocco, J. (2007). Herophilus, Erasistratus, Aretaeus, and Galen: ancient roots of the Bell–Magendie law. *Neurosurgical focus, 23*(1), 1-3.
- Torrubia, R., & Tobena, A. (1984). A scale for the assessment of "susceptibility to punishment" as a measure of anxiety: Preliminary results. *Personality and individual differences, 6*(1), 1-10.
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron, 55*(3), 377-391.
- Tran, Y., Craig, A., Boord, P., Connell, K., Cooper, N., & Gordon, E. (2006). Personality traits and its association with resting regional brain activity. *International journal of psychophysiology, 60*(3), 215-224.
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain, 79*(2-3), 105-111.
- Umiltà, M. A., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2001). I know what you are doing: A neurophysiological study. *Neuron, 31*(1), 155-165.
- Urgesi, C., Moro, V., Candidi, M., & Aglioti, S. M. (2006). Mapping implied body actions in the human motor system. *Journal of Neuroscience, 26*(30), 7942-7949.
- Valentini, E., & Koch, K. (2012). Fine-grained analysis of shared neural circuits between perceived and observed pain: implications for the study of empathy for pain. *Journal of neurophysiology, 108*(7), 1805-1807.
- Valeriani M, Rambaud L, Mauguiere F., (2003). Scalp topography and dipolar source modelling of potentials evoked by CO2 laser stimulation of the hand. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol; 100*:343–53
- Valeriani, M., Betti, V., Le Pera, D., De Armas, L., Miliucci, R., Restuccia, D., ... & Aglioti, S. M. (2008). Seeing the pain of others while being in pain: a laser-evoked potentials study. *Neuroimage, 40*(3), 1419-1428.
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N., & Price, D. D. (2003). The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients: an empirical investigation. *Pain, 105*(1-2), 17-25.
- Vasey, M. W., & Thayer, J. F. (1987). The continuing problem of false positives in repeated measures ANOVA in psychophysiology: A multivariate solution. *Psychophysiology, 24*(4), 479-486.
- Vassend, O., Røysamb, E., & Nielsen, C. S. (2012). Neuroticism and self-reported somatic health: A twin study. *Psychology & Health, 27*(1), 1–12.
- Vecchio, A., & De Pascalis, V. (2020). EEG Resting Asymmetries and Frequency Oscillations in Approach/Avoidance Personality Traits: A Systematic Review. *Symmetry, 12*(10), 1712.
- Vemuri, K., & Surampudi, B. R. (2015). An exploratory investigation of functional network connectivity of empathy and default mode networks in a free-viewing task. *Brain connectivity, 5*(6), 384-400.
- Vogel, E. K., & Luck, S. J. (2000). The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology, 37*(2), 190-203.
- Vogt, B. A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience, 6*(7), 533-544.
- Vogt, B. A., & Vogt, L. J. (2009). Mu-opioid receptors, placebo map, descending systems, and cingulate-mediated control of vocalization and pain. *Cingulate neurobiology and disease, 339*-364.

- Volkow, N. D., Wang, G. J., Ma, Y., Fowler, J. S., Wong, C., Jayne, M., ... & Swanson, J. M. (2006). Effects of expectation on the brain metabolic responses to methylphenidate and to its placebo in non-drug abusing subjects. *Neuroimage*, 32(4), 1782-1792.
- Von Frey, M. (1894). Contributions to the Physiology of Pain Sense. *Leipzig: Austrian Academy of Sciences, Faculty of Mathematics and Natural Sciences*, 185-196.
- Wacker, J., Chavanon, M. L., & Stemmler, G. (2010). Resting EEG signatures of agentic extraversion: New results and meta-analytic integration. *Journal of Research in Personality*, 44(2), 167-179.
- Wade, J. B., Dougherty, L. M., Hart, R. P., Rafii, A., & Price, D. D. (1992). A canonical correlation analysis of the influence of neuroticism and extraversion on chronic pain, suffering, and pain behavior. *Pain*, 51(1), 67-73
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., ... & Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303(5661), 1162-1167.
- Wager, T. D., Matre, D., & Casey, K. L. (2006). Placebo effects in laser-evoked pain potentials. *Brain, behavior, and immunity*, 20(3), 219-230.
- Wall, P. D. (1993). Pain and the placebo response. *Experimental and theoretical studies of consciousness*, 187-216.
- Wang, W., & Wang, Y. H. (2001). Sensation seeking correlates of passive auditory P3 to a single stimulus. *Neuropsychologia*, 39(11), 1188-1193.
- Walsh, M. M., & Anderson, J. R. (2012). Learning from experience: event-related potential correlates of reward processing, neural adaptation, and behavioral choice. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(8), 1870-1884.
- Warbrick, T., Sheffield, D., & Nouwen, A. (2006). Effects of pain-related anxiety on components of the pain event-related potential. *Psychophysiology*, 43(5), 481-485.
- Watson, A., El-Deredy, W., Vogt, B. A., & Jones, A. K. (2007). Placebo analgesia is not due to compliance or habituation: EEG and behavioural evidence. *Neuroreport*, 18(8), 771-775.
- Weddell, G. (1955). Somesthesia and the chemical senses. *Annual review of psychology*, 6(1), 119-136.
- Weisenberg, M. (1977). Pain and pain control. *Psychological Bulletin*, 84(5), 1008.
- Wickramasekera, I. (1985). A conditioned response model of the placebo effect: Predictions and postdiction from the model.
- Wiech, K., & Tracey, I. (2009). The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms. *NeuroImage*, 47(3), 987-994.
- Wiech, K., & Tracey, I. (2013). Pain, decisions, and actions: a motivational perspective. *Frontiers in neuroscience*, 7, 46.
- Williams, A. C. D. C., & Craig, K. D. (2016). Updating the definition of pain. *Pain*, 157(11), 2420-2423.
- Wilson, G. D., Barrett, P. T., & Gray, J. A. (1989). Human reactions to reward and punishment: A questionnaire examination of Gray's personality theory. *British Journal of Psychology*, 80(4), 509-515.
- Wilson, G. D., Gray, J. A., & Barrett, P. T. (1990). A factor analysis of the Gray-Wilson personality questionnaire. *Personality and Individual Differences*, 11(10), 1037-1044.
- Wong, T. K. W., Fung, P. C. W., McAlonan, G. M., & Chua, S. E. (2009). Spatiotemporal dipole source localization of face processing ERPs in adolescents: a preliminary study. *Behavioral and Brain Functions*, 5(1), 1-12.
- Woodruff, C. C., Martin, T., & Bilyk, N. (2011). Differences in self-and other-induced Mu suppression are correlated with empathic abilities. *Brain research*, 1405, 69-76.

- Woodruff, C. C., & Maaske, S. (2010). Action execution engages human mirror neuron system more than action observation. *Neuroreport*, 21(6), 432-435.
- Woodruff, C. C., & Klein, S. (2013). Attentional distraction, μ -suppression and empathic perspective-taking. *Experimental brain research*, 229(4), 507-515.
- Wyvell, C. L., & Berridge, K. C. (2000). Intra-accumbens amphetamine increases the conditioned incentive salience of sucrose reward: enhancement of reward "wanting" without enhanced "liking" or response reinforcement. *Journal of Neuroscience*, 20(21), 8122-8130.
- Xia, L., Gu, R., Zhang, D., & Luo, Y. (2017). Anxious individuals are impulsive decision-makers in the delay discounting task: an ERP study. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 11, 5.
- Xin, F., & Lei, X. (2015). Competition between frontoparietal control and default networks supports social working memory and empathy. *Social cognitive and affective neuroscience*, 10(8), 1144-1152.
- Yacubian, J., Sommer, T., Schroeder, K., Gläscher, J., Kalisch, R., Leuenberger, B., ... & Büchel, C. (2007). Gene-gene interaction associated with neural reward sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(19), 8125-8130.
- Yang, C. Y., Decety, J., Lee, S., Chen, C., & Cheng, Y. (2009). Gender differences in the mu rhythm during empathy for pain: an electroencephalographic study. *Brain research*, 1251, 176-184.
- Yarnitsky, D., Granot, M., & Granovsky, Y. (2014). Pain modulation profile and pain therapy: between pro-and antinociception. *Pain*, 155(4), 663-665.
- Yeung, N., & Sanfey, A. G. (2004). Independent coding of reward magnitude and valence in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 24(28), 6258-6264.
- Yoshida, M., Niwa, M., Ishisaki, A., Hirade, K., Ito, H., Shimizu, K., ... & Kozawa, O. (2004). Methotrexate enhances prostaglandin D2-stimulated heat shock protein 27 induction in osteoblasts. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 71(6), 351-362.
- Young, H., & Benton, D. (2015). We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood. *Scientific reports*, 5(1), 1-16.
- Zaki, J., & Ochsner, K. N. (2012). The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nature neuroscience*, 15(5), 675-680.
- Zaki, J., Wager, T. D., Singer, T., Keysers, C., & Gazzola, V. (2016). The anatomy of suffering: understanding the relationship between nociceptive and empathic pain. *Trends in cognitive sciences*, 20(4), 249-259.
- Zaman, J., Vlaeyen, J. W., Van Oudenhove, L., Wiech, K., & Van Diest, I. (2015). Associative fear learning and perceptual discrimination: a perceptual pathway in the development of chronic pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 51, 118-125.
- Zebarjadi, N., Adler, E., Kluge, A., Jääskeläinen, I. P., Sams, M., & Levy, J. (2021). Rhythmic neural patterns during empathy to vicarious pain: Beyond the affective-cognitive empathy dichotomy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 380.
- Zhou, Y., & Han, S. (2021). Neural dynamics of pain expression processing: alpha-band synchronization to same-race pain but desynchronization to other-race pain. *Neuroimage*, 224, 117400.
- Zubieta, J. K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A., et al. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *Journal of Neuroscience*, 25(34), 7754-7762.
- Zuckerman, M. (1991). *Psychobiology of personality* (Vol. 10). Cambridge University Press.

In copertina: Illustrazione del percorso di dolore in, René Descartes "Traite de l'Homme", 1964.