

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in  
Neuroscienze e riabilitazione neuropsicologica

Elaborato finale

***Coregistrazione TMS-EEG per indagare la connettività  
del sistema mirror tattile in persone con disturbo  
borderline di personalità***

*TMS-EEG coregistration to investigate the connectivity of the tactile  
mirror system in people with borderline personality disorder*

*Relatrice*

**Prof.ssa Patrizia Silvia Bisiacchi**

*Correlatrice*

**Dott.ssa Agnese Zazio**

*Laureanda:* **Cora Miranda Lanza**

*Matricola:* **2022759**

Anno Accademico 2022/2023



*Ai miei nonni*



# INDICE

ABSTRACT .....	1
CAPITOLO I - INTRODUZIONE .....	3
1.1 Disturbo borderline di personalità .....	4
1.1.1 Eziopatogenesi: vulnerabilità genetica e fattori ambientali .....	4
1.1.2 Caratteristiche principali .....	6
1.1.3 Teoria della mente .....	9
1.2 Empatia .....	11
1.2.1 Cenni storici .....	11
1.2.2 Empatia cognitiva e affettiva .....	13
1.2.3 L'empatia nelle neuroscienze cognitive .....	16
1.3 Sistema mirror .....	17
1.3.1 Il sistema mirror nel macaco e nell'uomo .....	18
1.3.2 Sistema mirror tattile (TaMS) .....	22
1.4 Coregistrazione TMS- EEG .....	24
1.4.1 Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) .....	26
1.4.2 Elettroencefalografia (EEG) .....	29
1.4.3 Coregistrazione TMS-EEG .....	31
1.5 Razionale della ricerca .....	34
CAPITOLO II - PARTE SPERIMENTALE .....	37
2.1 Materiali e metodi .....	37
2.1.2 Partecipanti .....	37
2.1.2 Procedura sperimentale .....	38

2.2 Analisi .....	46
2.2.1 Preprocessamento dei dati TMS-EEG .....	46
2.2.2 Analisi statistiche .....	49
CAPITOLO III - RISULTATI .....	53
3.1 Questionari self-report .....	53
3.2 Compito di congruenza spaziale visuo-tattile (VTSC) .....	56
3.3. Potenziali evocati dalla TMS (TEP) .....	60
CAPITOLO IV - DISCUSSIONE .....	65
4.1 Limiti e direzioni future .....	72
4.2 Conclusioni .....	72
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI .....	75

# ACRONIMI

**BPD** - Borderline Personality Disorder (Disturbo Borderline di Personalità)

**EEG** - Electroencephalography (Elettroencefalografia)

**ERP** - Event Related Potentials (Potenziali evento relati)

**FDI** - First Dorsal Interosseous muscle (Primo muscolo interosseo dorsale)

**fMRI** - functional Magnetic Resonance Imaging (Risonanza magnetica funzionale)

**HC** - Healthy Controls (Controlli sani)

**ICA** - Independent Component Analysis (Analisi delle componenti indipendenti)

**IRI** - Interpersonal Reactivity Index (Indice di reattività interpersonale)

**ISI** - Interstimulus Interval (Intervallo inter-stimolo)

**M1** - Primary Motor Cortex (Corteccia motoria primaria)

**MEP** - Motor Evoked Potentials (Potenziali evocati motori)

**PET** - Positron Emission Tomography (Tomografia a emissione di positroni)

**QCAE** - Questionnaire of Cognitive and Affective Empathy (Questionario per l'empatia  
cognitiva ed affettiva)

**rMT** - resting Motor Threshold (Soglia motoria a riposo)

**RT** - Reaction Times (Tempi di reazione)

**S1** - Primary Somatosensory Cortex (Corteccia somatosensoriale primaria)

**SOUND** - Source-Estimate-Utilizing Noise-Discarding-Algorithm (Algoritmo di  
eliminazione del rumore utilizzando la stima della sorgente)

**SSP-SIR** - Signal Space Projection - Source Informed Reconstruction (proiezione dello  
spazio del segnale e ricostruzione informata della sorgente)

**TaMS** - Tactile Mirror System (Sistema mirror tattile)

**TEP** - TMS Evoked Potentials (Potenziali evocati dalla TMS)

**TMS** - Transcranial Magnetic Stimulation (Stimolazione magnetica transcranica)

**TMS-EEG** - Transcranial Magnetic Stimulation-Electroencephalography Coregistration

(Coregistrazione con Stimolazione magnetica transcranica ed  
Elettroencefalografia)

**ToM** - Theory of Mind (Teoria della mente)

**VTSC** - Visuo Tactile Spatial Congruency (Congruenza spaziale visuo tattile)

# ABSTRACT

Il disturbo borderline di personalità (borderline personality disorder, BPD) è un modello pervasivo di marcata impulsività e instabilità nelle relazioni interpersonali, nell'immagine di sé e negli affetti; è una patologia molto diffusa che condiziona in maniera negativa la qualità della vita delle persone che ne sono affette, causandone disagio clinicamente significativo, ed è associato ad elevato rischio di suicidio. In particolare, nel BPD la compromissione del sistema di regolazione delle emozioni si associa ad un'incapacità a riconoscere e comprendere gli stati mentali altrui, determinando un deficit delle abilità empatiche. L'empatia comprende una dimensione affettiva (percepire i sentimenti e le emozioni degli altri) e una dimensione cognitiva (capire la prospettiva altrui), e recenti studi hanno evidenziato come quest'ultima risulti essere maggiormente compromessa nei pazienti con BPD rispetto a persone senza il disturbo. A livello cerebrale, è stato ipotizzato che le risposte empatiche coinvolgano processi di simulazione automatica sottesi all'attività del sistema mirror nel dominio somatosensoriale, il cosiddetto sistema mirror tattile (*Tactile mirror system*, TaMS). Nei pazienti con BPD, le evidenze relativamente al funzionamento del sistema mirror sono limitate e i risultati sono contrastanti, indicando sia un'iper- che un'ipo-attivazione di questo sistema.

La presente ricerca si propone di indagare il funzionamento del TaMS nelle persone con BPD, ed in particolare le possibili alterazioni neurofisiologiche in termini di connettività all'interno di questo sistema, così come le alterazioni delle abilità empatiche. Lo studio ha coinvolto un gruppo di pazienti con BPD e un gruppo di persone non affette dalla malattia. In entrambi i gruppi sono state raccolte e valutate: le misure delle capacità empatiche, valutate mediante questionari di autovalutazione, la prestazione in un compito

comportamentale che coinvolge l'attività del sistema *mirror*, e gli indici di connettività, ottenuti mediante la combinazione della stimolazione magnetica transcranica con l'elettroencefalografia (coregistrazione TMS-EEG). I risultati dei questionari hanno confermato l'ipotesi secondo la quale le persone con BPD hanno livelli di empatia cognitiva minori rispetto a quelli delle persone senza il disturbo; inoltre, sono state evidenziate differenze tra i due gruppi di soggetti nella prestazione al compito comportamentale, sebbene resti da chiarire se siano specifiche per l'attività del TaMS. Le analisi preliminari dei dati TMS-EEG non hanno mostrato differenze significative ma sono previste ulteriori analisi di approfondimento in un campione più ampio.

Indagare le basi neurali delle disfunzioni empatiche e il funzionamento del TaMS nel BPD promuoverà nuove intuizioni che, a loro volta, potranno guidare la futura definizione di interventi terapeutici.

*Keywords* : disturbo borderline di personalità, empatia, corteccia somatosensoriale, sistema mirror, coregistrazione TMS-EEG, connettività

# Capitolo 1

## INTRODUZIONE

Il disturbo borderline di personalità (*borderline personality disorder*, BPD) è una patologia psichiatrica molto diffusa, che affligge dal 1.4 fino al 5.9% della popolazione generale e dal 10 fino al 20% delle popolazioni cliniche (American Psychiatric Association, 2014), ed è caratterizzato da un *pattern* pervasivo di instabilità nella regolazione degli affetti, nel controllo degli impulsi, nelle relazioni interpersonali e nell'immagine di sé (Lieb et al., 2004). Studi recenti hanno evidenziato come il BPD sia associato ad una compromissione della Teoria della Mente (*Theory of Mind*, ToM) (Németh et al., 2018; O'Neill et al., 2015) che si manifesta in un difetto delle abilità empatiche, ovvero della capacità di porsi nello stato d'animo o nella situazione di un'altra persona (Jeung & Herpertz, 2014), influenzando negativamente la qualità di vita e i rapporti delle persone affette dal disturbo.

## 1.1 **DISTURBO BORDERLINE DI PERSONALITÀ**

‘*Borderline*’ è un sostantivo inglese che significa “linea di confine”, e che in psicologia e psichiatria è usato come aggettivo indicativo di una persona «al limite fra due condizioni definite». Il termine venne usato per la prima volta da Hughes (1884), che nel trattato scientifico intitolato *Borderline psychiatric records. Prodromal symptoms of neurologist* descrisse i casi di una serie di pazienti che manifestavano forme comportamentali alternativamente fluttuanti da uno stato di normalità ad uno patologico, la cui sintomatologia però non corrispondeva ad alcuna delle etichette diagnostiche allora in uso - *dementia precox* e psicosi maniaco depressiva.

Attualmente è definita ‘disturbo borderline di personalità’ la patologia caratterizzata da disfunzioni in quattro domini: emotivo, con instabilità affettiva; interpersonale, con relazioni instabili e paure di abbandono; cognitivo, con difficoltà a formarsi un’identità stabile; e comportamentale, con impulsività e autolesionismo (American Psychiatric Association, 2014). Tali alterazioni rendono il soggetto incapace di interpretare e rispondere in modo appropriato ai segnali sociali e ambientali e comportano un impoverimento del suo funzionamento globale (Lazarus et al., 2014; Sharp, 2014; Skodol et al., 2010; Sosis-Vasic et al., 2019).

### 1.1.1 **Eziopatogenesi: vulnerabilità genetica e fattori ambientali**

Il BPD è una patologia pervasiva che emerge in giovane età (tassi di incidenza maggiori tra i 18 e i 35 anni), nelle donne diagnosticata con frequenza circa 3 volte maggiore di quella riscontrata negli uomini, e che presenta una sintomatologia complessa e poliedrica. Zanarini et al. (1998) propongono un’eziologia multifattoriale, caratterizzata da una predisposizione genetico/temperamentale e anche da fattori ambientali. È stato proposto

che ad essere ereditabile non sia un singolo gene quanto piuttosto una serie di mutazioni funzionali che sottendono a tratti di personalità, che costituiscono una vulnerabilità per la genesi del disturbo (Distel et al., 2012). Ambedue le caratteristiche temperamentali peculiari del BPD, sia l'aggressività impulsiva sia l'instabilità affettiva, sembrano essere correlate a specifici polimorfismi genetici all'interno del sistema centrale della serotonina, ovvero dell'ormone 5-HT (Crowell et al., 2009), e a disfunzioni nelle aree limbiche e prefrontali (Brendel et al., 2005), coinvolte nel controllo degli impulsi e nella valutazione degli stimoli affettivi in ingresso (Siever et al., 1999).

In particolare, diversi studi di *imaging* convergono nell'affermare che negli individui affetti da BPD sia compromesso il funzionamento delle cortecce orbitofrontale, dorsolaterale prefrontale e cingolata anteriore, così come dell'amigdala e dell'ippocampo (Lieb et al., 2004; Soloff et al., 2008). Tali strutture appartengono ad un circuito in cui una ridotta attività serotoninergica può contribuire a provocare disfunzioni nella regolazione emotiva e nella disinibizione dell'aggressività (Lis et al., 2007).

Altri studi dimostrano che i problemi interpersonali correlati al BPD potrebbero essere favoriti da un'alterazione nel livello di ossitocina (Stanley & Siever, 2010), il neuropeptide che gioca un ruolo fondamentale durante la formazione del legame di attaccamento (Sharma et al., 2020), nel sistema di risposta allo stress (Matsushita et al., 2019), mediato dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA), e nella cognizione sociale (Herpertz & Bertsch, 2015). La rilevanza del trauma infantile per la psicopatogenesi del BPD è evidenziata in un ampio *corpus* di studi che sottolinea come una percentuale significativa di soggetti affetti da BPD riportino una storia di episodi traumatici o altamente stressanti (Zanarini et al., 1997, 2000, 2002). Ad esempio, diverse ricerche hanno riscontrato un'iperreattività dell'asse HPA in pazienti

affetti da BPD che nell'infanzia avevano sviluppato un attaccamento affettivo insicuro e/o subito un abuso prolungato (Bertsch et al., 2013; Rinne et al., 2002).

In conclusione, è possibile che un'importante sofferenza emotiva e una grande sensibilità interpersonale interagiscano con predisposizioni genetico-biologiche e, così, concorrano a determinare oppure ad esacerbare il BPD in seguito ad eventi stressanti quando, durante lo sviluppo, l'aumento dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che costituisce un elemento di vulnerabilità, favorirebbe la comparsa di manifestazioni psicopatologiche (Heim et al., 2001; Kaufman et al., 2000). Sicuramente i traumi attivano in modo intenso e cronico i sistemi neurobiologici alla base delle risposte emotive, che di conseguenza diventano più sensibili e facilitano la produzione di risposte disfunzionali (Lingiardi & Gazzillo, 2018).

### 1.1.2 Caratteristiche principali

L'interesse verso la comprensione del BPD è motivato dalla necessità di elaborare programmi di intervento *ad hoc* per una patologia che è fonte di grande dolore e sofferenza per il paziente stesso e anche per i familiari (Skodol, 2010; Zanarini et al., 1998). L'attuale diagnosi di BPD (Tabella 1.1) (American Psychiatric Association, 2014) riflette le trasformazioni storico-culturali avvenute in psichiatria che, nell'intento di sottolineare l'esistenza di una specifica eziologia per tale patologia, hanno proposto rappresentazioni teoriche ed ipotetiche della struttura non osservabile del disturbo a partire dalle sue proprietà empiriche (Gunderson et al., 2010).

<b>Criteri diagnostici Disturbo Borderline di Personalità</b>
Un pattern pervasivo di instabilità delle relazioni interpersonali, dell'immagine di sé e dell'umore e una marcata impulsività che inizia entro la prima età adulta ed è presente in svariati contesti, come indicato da cinque (o più) dei seguenti elementi
1. Sforzi disperati per evitare un reale o immaginario abbandono. <i>Nota:</i> Non includere i comportamenti suicidari o automutilanti considerati nel Criterio 5
2. Un pattern di relazioni interpersonali instabili e intense, caratterizzato dall'alternanza tra gli estremi di iperidealizzazione e svalutazione
3. Alterazione dell'identità: immagine di sé marcatamente e persistentemente instabile
4. Impulsività in almeno due aree che sono potenzialmente dannose per il soggetto (per es. spese sconsiderate, sesso, abuso di sostanze, guida spericolata, abbuffate)
5. Ricorrenti comportamenti, gesti o minacce suicidari, o comportamento automutilante
6. Instabilità affettiva dovuta a una marcata reattività dell'umore (per es. episodica intensa disforia, irritabilità o ansia, che di solito durano poche ore e soltanto raramente più di pochi giorni)
7. Sentimenti cronici di vuoto
8. Rabbia inappropriata, intensa, o difficoltà a controllare la rabbia (per es. frequenti accessi di ira, rabbia, ricorrenti scontri fisici)
9. Ideazione paranoide transitoria, associata allo stress, o gravi sintomi dissociativi

**Tabella 1.1** Criteri diagnostici del disturbo borderline di personalità, tratto dal DSM-5

Nel 1967 Kernberg propone un modello strutturale della psicopatologia che ha definito “organizzazione borderline di personalità” un insieme di caratteristiche sintomatiche quali la diffusione dell'identità, il predominio di operazioni difensive primitive e la perdita dell'esame di realtà, enfatizzando come le manifestazioni comportamentali dei pazienti aventi un disturbo della personalità derivino da una struttura psichica comune. Secondo Kernberg (1975), il BPD corrisponde alla categoria diagnostica descrittiva proposta dal DSM, il cui nucleo risiede in un conflitto fra pulsioni (libidiche e aggressive) affrontato con il meccanismo di difesa della scissione, reazione che però impedisce di confrontare fra loro e integrare le rappresentazioni positive e negative di sé e delle altre persone. Tale modello evolutivo del BPD viene poi sviluppato da Mahler (1971) e Adler (1979) con contributi che nella genesi della sindrome sottolineano il ruolo della

disponibilità materna e delle carenze ambientali precoci. L'interazione tra una vulnerabilità genetico/biologica di disregolazione affettiva (si veda paragrafo 1.1.1) con esperienze di invalidazione del vissuto emotivo induce l'individuo affetto da BPD a privare di valore e di significato le emozioni che percepisce in sé e che osserva negli altri (Linehan, 1993). Questa patologica incapacità a riconoscere e descrivere le emozioni proprie (New et al., 2012) e altrui, e una difficoltà a comprenderne gli stati mentali sottostanti (Sharp & Fonagy, 2008), da cui deriva una difficoltà nell'interpretazione delle azioni nel contesto ambientale, precludono alle persone con BPD la possibilità di sviluppare relazioni interpersonali e sociali sane e appaganti.

Secondo la prospettiva della psicologia dell'attaccamento, un contesto ambientale sicuro è elemento fondamentale per la costruzione di uno stabile sistema di regolazione delle emozioni (Fonagy, 1991, 1996). L'interazione positiva tra *caregiver* primario e bambino, ovvero il "dialogo tra le menti" che si svolge attraverso una comunicazione affettiva carica di significato, è il presupposto per lo sviluppo delle capacità metacognitive di "riflessione sul sé" e di "comprensione della mente altrui", abilità mediante le quali comprendere la natura contestuale, relazionale e transitoria delle emozioni e degli stati mentali propri e altrui (Liotti, 1999). Durante l'infanzia, in situazioni di disagio e rischio genetico/biologico, la sistematica mancanza da parte del *caregiver* di promuovere la riflessione metacognitiva sembrerebbe determinare un fallimento nello sviluppo dei processi di mentalizzazione (si veda paragrafo 1.1.3), che nel BPD si caratterizza nella compromissione del sistema di regolazione delle proprie emozioni e in difficoltà a percepire gli stati mentali di un'altra persona e a comprenderne la prospettiva, abilità fondamentali per lo sviluppo di buone competenze sociali (Shamary-Tsoory, 2011).

### 1.1.3 Teoria della mente

Definita come un processo di rappresentazione metacognitiva degli stati mentali di sé e degli altri (Bateman & Fonagy, 2004), la mentalizzazione permette di riconoscere le componenti di uno stato mentale, ovvero di distinguere tra pensieri, desideri ed emozioni, e di comprenderne i nessi causali tra loro. La mentalizzazione si riferisce all'abilità di avere un *insight* sullo stato mentale proprio e altrui, e costituisce la base a partire dalla quale un individuo sviluppa una propria "teoria della mente", intesa come la capacità di formulare uno schema logico paradigmatico per la comprensione degli atteggiamenti e dei comportamenti altrui attraverso l'identificazione di stati mentali simili ai propri (Premack & Woodruff, 1978).

La ToM è un processo cognitivo complesso che opera all'interno di un dominio eterogeneo: comprende l'insieme delle conoscenze e delle abilità di tipo sociale ed emozionale che consentono ad un individuo di mantenere un comportamento socialmente adeguato, la cosiddetta cognizione sociale (Brothers, 1990). Disponendo della ToM le persone sono in grado di elaborare la meta-rappresentazione di idee, desideri ed emozioni. È un processo basato sulla conoscenza della realtà e sul pensiero ricorsivo, cioè sulla capacità di assumere la prospettiva dell'altro: riflettere sui differenti stati mentali, e su come questi possono evolvere e modificarsi, consente di comprendere il funzionamento mentale degli altri ed entrare in relazione con loro (Sabbagh, 2004). Nel modello concettuale della ToM proposto Harris (1992, 2000), che la definisce "teoria della simulazione", gli stati mentali di altre persone vengono identificati e rappresentati attraverso un processo di introspezione e di proiezione. L'assunto di Harris è che l'auto-consapevolezza dei propri stati mentali e delle proprie emozioni consente, attraverso la simulazione, la comprensione di quelli altrui. Questo meccanismo funzionale è cruciale

per l'intelligenza sociale poichè rende le persone capaci di empatizzare con gli altri. È la condizione per lo sviluppo dell'intersoggettività, che si configura come un sistema della molteplicità condivisa (*shared manifold hypothesis* - Gallese, 2005) in cui le identità individuali prendono origine dal costituirsi di uno spazio di senso interpersonale comune (Gallese, 2006). Secondo questa prospettiva, la comprensione degli stati mentali altrui dipende dalla simulazione di contenuti analoghi da parte di chi interpreta. In particolare, gli stati mentali e le intenzioni dell'altro vengono comprese direttamente in quanto condivise mediante una loro riproduzione automatica e non consapevole (Gallese, 2005, 2006; Gallese et al., 2006), che Goldman & Sripada, (2004) hanno definito "risonanza".

Studi di *neuroimaging* funzionale hanno permesso di individuare specifiche regioni del cervello che sottendono l'esecuzione di compiti che presuppongono il possesso della ToM, tra cui la corteccia prefrontale mediale, l'area intorno al solco temporale superiore, la corteccia del precuneo, l'amigdala e la giunzione temporo-parietale (Frith & Frith, 2003; Gallagher & Frith, 2003), le stesse regioni che sottendono i processi empatici (si veda paragrafo 1.2.3) e che risultano alterate nel BPD (si veda paragrafo 1.1.1). Inoltre, alcuni autori hanno suggerito che una particolare popolazione di neuroni sensomotori (si veda paragrafo 1.3), che produce uno stato corporeo condiviso dall'osservato e dall'osservatore, costituisca la base neurale della ToM, e così supportare la teoria dell'*embodied simulation* e della comprensione empatica della mente (si veda paragrafo 1.2.3) (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006; Gallese & Goldman, 1998; Mahy et al., 2014). Quest'ultima consiste nella capacità di osservare e rappresentare ciò che l'altro prova in un determinato momento e nell'abilità di mettere in relazione tra loro i fenomeni mentali del sé con quelli altrui. Nel BPD, l'alterazione di questo sistema di comprensione e regolazione delle proprie emozioni si associa ad un'incapacità nel riconoscere e

comprendere gli stati mentali altrui, determinando importanti difficoltà nelle abilità empatiche.

## 1.2 **EMPATIA**

Il concetto di cognizione sociale include la capacità di interpretare il comportamento altrui, in particolare percepire e capire i sentimenti delle persone e condividerne la prospettiva, ovvero provare empatia (Bonino, 1994). Poiché la comprensione degli atteggiamenti e delle emozioni altrui favorisce le dinamiche dei rapporti interpersonali, la sua funzione è stata evidenziata in molti ambiti, recentemente anche nel mondo del lavoro, in cui è valutata come una *skill* professionale e competenza trasversale, così come nella società civile, in cui è considerata una virtù individuale e collettiva. Una carenza nelle capacità empatiche ha implicazioni e conseguenze rilevate dalle indagini sulle patologie psichiche, soprattutto sui disturbi di personalità. Nello specifico, poiché la sua mancanza può essere sintomo del problema, la consapevolezza circa la rilevanza clinica dell'empatia è un elemento cardine di sistemi diagnostici e approcci terapeutici del BPD.

### 1.2.1 Cenni storici

Negli ultimi anni del XIX secolo, Vischer (*Über das optische Formgefühl*, 1873) e Lipps (*Ästhetik*, 1903-1906) elaborano una teoria estetica intorno al concetto di *Einfühlung*, ovvero “sentire dentro”, che descrivono come un meccanismo di risonanza interiore innescato dalla percezione della realtà e degli oggetti esterni, interrogandosi se anche la comprensione del comportamento altrui fosse subordinata a questa forma di elaborazione dell'esperienza. Primo a definire il pensiero come un processo mentale correlato alle esperienze emotive e anche sensoriali, Titchener in *Lectures on the Experimental Psychology of the Thought-Processes* (1909) sostiene che il corpo influisce sulla mente

in vari modi, presupponendo che l'individuo riflette nei propri sentimenti le impressioni che riceve dalla realtà esterna. Titchener elabora così una concezione della conoscenza basata sulla percezione e, in particolare, sull'empatia, di cui introdusse il concetto in psicologia, coniando il vocabolo *empathy* con esplicito riferimento alla teoria filosofica di Lipps, trasponendo in inglese il concetto di "sentire all'interno" espresso in tedesco con *Einfühlung*. Precisando che il sentimento di relazione emerge dall'intreccio tra la rappresentazione sensoriale (visiva, uditiva o cinestetica) e la rappresentazione mentale che ne deriva, descrive l'empatia come un riflesso, ovvero come la risposta emotiva che si attiva spontaneamente percependo che un'altra persona sta provando un'emozione. Negli stessi anni, Jaspers pubblica *Allgemeine Psychopathologie* (1913) ed espone la propria teoria il cui nucleo, il concetto di *Verstehen*, risiede nella comprensione empatica, ovvero l'immedesimazione che consente di relazionarsi agli altri osservandoli con distacco, e allo stesso tempo, con partecipazione. Successivamente, Kohut (1959), distingue tre modalità di percezione, differenti e complementari: sensoriale, rivolta alla realtà fisica; introspettiva, rivolta alla propria realtà psichica; ed empatica, rivolta alla realtà psichica altrui e indispensabile per lo sviluppo di competenze sociali fondamentali, in particolare il *mirroring*. Riferendosi a questi aspetti della percezione, Feshbach (1968) elabora un modello del processo empatico secondo il quale "empatizzare con qualcuno" consiste nello sperimentare l'emozione di quella persona (concordanza affettiva) dopo averla riconosciuta (elaborazione cognitiva). L'empatia non è più considerata un'abilità statica, bensì una capacità che evolve nel tempo, contestualmente e in corrispondenza all'evoluzione dei processi di mediazione cognitiva (Strayer, 1989).

Oggi, la concettualizzazione della comprensione empatica ha acquisito nuova centralità negli studi di psicologia sperimentale e scienze cognitive e, particolarmente, nelle teorie

della filosofia della mente, in cui è basilare il concetto di empatia elaborato da Hoffman (1987), che la definisce come la risposta affettiva di riflesso generata dalla percezione dello stato emotivo altrui nel soggetto percepente. Tale simulazione empatica costituisce una modalità epistemica naturale con la quale, spesso inconsciamente, attribuiamo credenze, desideri e percezioni, e spieghiamo il comportamento dei nostri simili (Quine, 1990).

### 1.2.2 Empatia cognitiva ed empatia affettiva

La persona empatica comprende gli stati mentali degli altri e, così, le esperienze altrui. A tale partecipazione conseguono un effetto cognitivo, di adozione della prospettiva altrui (empatia cognitiva), e anche una risonanza emotiva, un “sentire comune” che si riflette in una maggiore comprensione dell’altro (empatia affettiva).

La distinzione tra le due dimensioni dell’empatia può riferirsi anche a processi neurochimici e basi neuroanatomiche differenti. Ad esempio, è stato mostrato come la somministrazione del neuropeptide ossitocina determini un aumento nei livelli di empatia affettiva (Hurlemann et al., 2010). Tale evidenza suggerisce che il sistema ossitocinergico, che è stato associato all’attaccamento e risulta compromesso nel BPD (si veda paragrafo 1.1.1), possa modulare la dimensione affettiva dell’empatia. Inoltre, prove convergenti da studi di neuroimaging mostrano come una rete neurale che include il giro frontale inferiore, il lobulo parietale inferiore e la corteccia cingolata anteriore, sia necessaria per il riconoscimento delle emozioni e il contagio emotivo, sotto-processi della componente affettiva dell’empatia (Decety & Echols, 2010; Nummenmaa et al., 2008). D'altra parte, è stato recentemente suggerito che gli aspetti cognitivi dell'empatia siano invece associati al funzionamento dopaminergico (Uzefovsky et al., 2014). Il

coinvolgimento di regioni cerebrali non affettive, come le cortece premotorie e somatosensoriali (Avenanti et al., 2009; Gazzola et al., 2006), e della corteccia prefrontale ventromediale, della giunzione temporoparietale e del lobo temporale mediale nell'autoriflessione e nella memoria autobiografica, pone queste regioni chiave come necessarie per l'empatia cognitiva (Mitchell, 2009; Van Overwalle & Baetens, 2009). Sembra probabile che ogni componente della rete empatica sia associata a funzioni distinte che, assieme, costituiscono la risposta empatica (Zaki & Ochsner, 2012).

La valenza relazionale del comportamento empatico viene analizzata da Davis (1994), che ha proposto un modello che formalizza queste interazioni complesse e in cui l'empatia è rappresentata costituita da una serie di costrutti, tra loro fortemente intrecciati, che in ogni individuo si attivano ogniqualvolta assiste all'esperienza emotiva di qualcun altro:

1. *perspective taking* - cambiare prospettiva, ovvero “punto di vista”;
2. fantasia - immaginarsi situazioni fittizie;
3. considerazione empatica - condividere l'esperienza emotiva altrui;
4. disagio personale - essere consapevoli dei propri stati di ansia in situazioni relazionali.

Le prime due componenti - *perspective taking* e fantasia - riguardano le abilità cognitive, ovvero la capacità di prendere in considerazione la prospettiva altrui per comprenderne i pensieri, le emozioni, le intenzioni e i comportamenti (vale a dire ToM, si veda paragrafo 1.1.3), mentre le altre - considerazione empatica e disagio personale - si riferiscono all'abilità di percepire le emozioni e gli stati d'animo degli altri, alla sensibilità emotiva e al coinvolgimento affettivo (Davis, 1983). Sulla base di questa definizione operativa diversi ricercatori hanno cercato prove oggettive dell'empatia e, allo scopo, elaborato procedure di valutazione con cui rilevarne la presenza e misurarne il livello.

Tra gli strumenti di misurazione basati sugli aspetti cognitivi, particolarmente noti sono i test di predizione sociale, che valutano la capacità di previsione circa il pensiero o i sentimenti altrui (Dyiamond, 1949; Kerr & Speroff, 1954), i test di *role taking* affettivo, progettati per la valutazione della capacità empatica di inferire lo stato e le reazioni emotive di un altro individuo (*Interpersonal Perception Test* - Borke, 1973), e un elenco analitico delle qualità di cui è dotato un individuo empatico, la Scala di Empatia di Hogan (1969), costruita sulla base delle descrizioni di giudici esperti.

I resoconti verbali, gli indici somatici e gli indici fisiologici sono ciò a cui più spesso si fa ricorso nella misura degli aspetti affettivi dell'empatia. Nel *Feshbach Affective Situation Test for Empathy* (FASTE), elaborato da Feshbach & Roe nel 1968, la responsività empatica è valutata mediante la videoregistrazione di posture, gesti, sguardi, vocalizzi ed espressioni facciali, mentre il grado di congruenza tra le reazioni somatiche del soggetto osservatore e lo stato affettivo del soggetto osservato, che testimonia la condivisione dei sentimenti altrui, è rilevato dagli indici somatici.

Strumenti più complessi considerano entrambe le componenti e permettono di valutare in maniera più approfondita il livello delle abilità empatiche di un individuo. In particolare, l'Indice di Reattività Interpersonale (*Interpersonal Reactivity Index*, IRI) elaborato da Davis (1983) e il Questionario dell'Empatia Cognitiva e Affettiva (*Questionnaire of Cognitive and Affective Empathy*, QCAE) elaborato da Reiners (2011), permettono di indagare il livello delle capacità empatiche e di distinguere il grado di compromissione delle componenti cognitive e di quelle affettive. Nelle persone affette da BPD, caratterizzate dalla compresenza di disregolazione emotiva e deficit della ToM (si veda paragrafo 1.1.3), questi test consentono di evidenziare la dissociazione tra la dimensione

affettiva e quella cognitiva (Lima & Osorio, 2021). Infatti, recenti studi hanno osservato che persone con BPD mostrano livelli di empatia più bassi rispetto a persone senza il disturbo e che ad essere maggiormente compromessa in questi pazienti è la dimensione cognitiva dell'empatia (Harari et al. 2010; Martin et al. 2017).

Approfondire questi aspetti è rilevante perché, qualora associate a fattori di vulnerabilità genetico/biologica, le interazioni maladattive possono ostacolare lo sviluppo della capacità di riconoscere e comprendere le emozioni e gli stati mentali propri e altrui, e così pregiudicare nell'individuo con BPD la possibilità di instaurare una relazione stabile con le persone con cui si rapporta.

### 1.2.3 L'empatia nelle neuroscienze cognitive

L'empatia ha un ruolo determinante nella vita di una persona in quanto disposizione individuale ad impostare l'esistenza sullo sfondo di rapporti intersoggettivi caratterizzati, grazie ad un comune meccanismo neurale, dalla reciproca comprensione delle azioni, delle intenzioni e delle emozioni.

In questa prospettiva analitica, la teoria dell'*embodied simulation* nega che la comprensione degli altri sia principalmente di natura teorica e sostiene che, al contrario, la propria mente viene utilizzata come modello per comprendere le menti degli altri. Sviluppata sulle basi delle ricerche in neuroscienze cognitive svolte da Gallese e degli studi sulla ToM che ispiravano Goldman, l'ipotesi si basa sull'osservazione del funzionamento del sistema *mirror* (si veda paragrafo 1.3), una possibile chiave di lettura per comprendere la mente, ovvero per analizzare e spiegare il processo empatico di tipo simulazionista. È stato proposto che questo meccanismo di riflessione, o *mirroring*, dei neuroni specchio, osservato nelle scimmie, faccia parte del processo di *embodied*

*simulation* che, inconsapevolmente o consciamente, costituisce la base della comprensione delle azioni altrui, e che si sviluppa attraverso le relazioni interpersonali e sociali (Gallese, 2005). Nello specifico, ha particolare rilevanza la funzione delle risposte empatiche di risonanza, cioè delle attività “riflesse” che coinvolgono processi di simulazione automatica sottesi dall’attività dei sistemi *mirror-like* (Keysers & Gazzola, 2009) e che formano il “ponte tra le menti” (Williams et al., 2001) su cui si basa lo scambio intersoggettivo.

Su questo presupposto lo studio dell’empatia, che fino ad allora era stato oggetto d’indagine della filosofia e della psicologia in ambito fenomenologico, si è esteso anche alle neuroscienze, che hanno permesso di investigare anche il substrato neurale della comprensione empatica e delle sue componenti.

### 1.3 SISTEMA MIRROR

Una serie di esperimenti condotti negli ultimi decenni suggerisce che la capacità di comprendere ciò che fanno e provano gli altri, le loro intenzioni e i loro sentimenti sia mediata, in parte, da uno specifico meccanismo neurale, definito sistema *mirror-like*, la cui funzione è di simulare le informazioni sensoriali che descrivono le azioni degli altri in un formato motorio simile a quello che gli osservatori generano internamente quando immaginano di compiere quell’azione o quando la compiono realmente (Gazzola et al., 2006, Lebedeva et al., 2019; Rizzolatti & Arbib, 1998). L’ipotesi è che gli stessi circuiti neurali attivati nel soggetto che esegue azioni, esprime emozioni e prova sensazioni vengano simultaneamente attivati anche nel soggetto che le osserva. Questa attivazione condivisa suggerisce l’esistenza di un meccanismo funzionale di *embodied simulation*

che consiste nella simulazione automatica, inconscia e preriflessiva nell'osservatore delle azioni, emozioni, e sensazioni agite o provate dall'osservato (Goldman, 2006).

La scoperta del sistema *mirror* infatti ha modificato molte opinioni: mentre prima si riteneva che i fenomeni sensoriali, percettivi e motori fossero ripartiti in aree corticali distinte, la sua rilevazione ha condotto alla formulazione di un modello neurale dei meccanismi di rappresentazione e integrazione delle informazioni sensoriali e motorie e di elaborazione di processi precedentemente considerati esclusivamente di ordine superiore e attribuiti al sistema cognitivo, quali la percezione e il riconoscimento di atti altrui, l'imitazione e la comprensione.

### 1.3.1 Il sistema mirror nel macaco e nell'uomo

Gli esperimenti avviati agli inizi degli anni '90 dal gruppo di ricercatori dell'Istituto di Fisiologia di Parma diretto da Rizzolatti, evidenziano che nell'area F5 della corteccia premotoria ventrale del macaco alcuni neuroni si attivano nei soggetti sia durante l'esecuzione di atti motori finalizzati e coordinati con altri movimenti specifici, sia quando osservano un altro individuo compiere un'azione simile (Rizzolatti & Gentilucci, 1988; Rizzolatti et al., 1996). Studi successivi mostrano che il sistema dei cosiddetti neuroni specchio è costituito da due principali settori, la corteccia premotoria e il lobo parietale inferiore (Rizzolatti & Luppino, 2001), e che le informazioni visive sugli atti motori biologici raggiungono F5 attraverso le connessioni con il solco temporale superiore, dove vengono codificate le azioni eseguite da agenti biologici (Puce & Perrett, 2003).

La maggior parte dei neuroni specchio del macaco si attiva in modo selettivo durante l'esecuzione e/o la visione di particolari movimenti della mano correlati a un obiettivo,

come afferrare, trattenere o manipolare, oppure per particolari tipi di movimenti fini (presa di precisione, prensione delle dita, prensione dell'intera mano). La relazione tra la simulazione dell'azione e la sua comprensione emerge più chiaramente dai risultati di una serie di esperimenti con cui è stato dimostrato che i neuroni specchio scaricano anche quando le scimmie non possono vedere la caratteristica definente di un atto motorio ma hanno indizi sufficienti per comprenderne lo scopo (Umiltà et al., 2001) o quando riconoscono un'azione solo dal suo suono (Kohler et al., 2002). Le evidenze raccolte indicano che i neuroni specchio premotori scaricano ogni volta che la scimmia costruisce una rappresentazione interna e spontanea di un atto motorio, riconosciuto come appartenente (o somigliante) al proprio repertorio di movimenti, compiuto da un altro agente. Questo meccanismo di *mirroring* dei movimenti potrebbe giocare un ruolo nella comprensione del significato delle azioni altrui (Rizzolatti et al., 1996).

Studi neurofisiologici effettuati con diverse metodiche sperimentali suggeriscono che anche il cervello umano sia dotato di un sistema verosimilmente omologo a quello descritto nella scimmia, localizzato in regioni parieto-premotorie, che codifica le azioni osservate sugli stessi circuiti nervosi che ne controllano l'esecuzione (Fox et al., 2016; Kilner et al., 2006). La prova più convincente che il sistema motorio dell'uomo possieda proprietà *mirror-like* è stata data da esperimenti di stimolazione magnetica transcranica (*transcranial magnetic stimulation*, TMS), in particolare gli studi con cui Fadiga e colleghi (1995) hanno registrato i potenziali evocati motori (*motor evoked potentials*, MEP) indotti dalla stimolazione della corteccia motoria sinistra di diversi individui in vari muscoli della mano e del braccio destri durante l'osservazione di uno sperimentatore che con la propria mano afferrava degli oggetti o compiva altri gesti privi di qualsiasi correlato oggettivo. L'incremento dei MEP durante l'osservazione di atti transitivi era

conforme con i dati raccolti negli studi sulle scimmie. Coerentemente, un esperimento più recente mostra che quando la TMS viene applicata sulla corteccia motoria primaria durante l'osservazione passiva dell'azione, l'ampiezza dei MEP registrati dai muscoli richiesti per eseguire quell'azione è maggiore rispetto all'ampiezza dei MEP registrati durante l'osservazione di un'azione diversa (Catmur et al., 2011).

A corroborare l'ipotesi che il sistema *mirror* (*Mirror System*, MS) sia coinvolto anche nei processi mentali influenti nella comunicazione sociale è uno studio di risonanza magnetica funzionale (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) che mostra come l'osservazione di azioni comunicative inducano l'attivazione di regioni del sistema motorio dell'osservatore che mediano l'esecuzione di quelle stesse azioni o di azioni analoghe; azioni comunicative che invece esulano dal repertorio comportamentale dell'osservatore sono mappate e quindi categorizzate sulla base delle caratteristiche percettive visive, senza indurre alcun fenomeno di risonanza motoria nel cervello del soggetto (Buccino et al., 2004). Altri studi di brain imaging, con l'utilizzo della tomografia a emissione di positroni (*Positron Emission Tomography*, PET) (Grafton et al., 1996) e l'fMRI (Iacoboni et al., 1999; Vogt et al., 2007), mostrano come nell'uomo il MS che codifica gli atti motori coinvolge il lobulo parietale inferiore e l'area premotoria ventrale, più la parte posteriore del giro frontale inferiore (si veda paragrafo 1.2.3), analogamente a quanto descritto nella scimmia (Rizzolatti & Sinigaglia 2006).

L'integrazione multimodale sensori-motoria conseguita dal MS nel circuito parieto-premotorio mette in essere simulazioni di azioni che vengono utilizzate per l'esecuzione delle stesse azioni e anche per la loro comprensione implicita quando sono eseguite da altri (Gallese et al., 2006). La somiglianza tra i due formati motori, quello generato

osservando gli altri e quello generato internamente durante il comportamento motorio ed emotivo, consentirebbe all'osservatore di comprendere il comportamento altrui e, dato che la specificazione dell'intenzione di un'azione precede l'inizio dei movimenti, quando si sta per eseguire una determinata azione è anche possibile predirne le conseguenze.

I singoli atti motori sono legati gli uni gli altri in quanto occupano stadi diversi all'interno dell'azione globale di cui fanno parte, costituendo così catene intenzionali predeterminate nelle quali ogni atto motorio seguente è facilitato da quelli precedenti. Oltre a riconoscere lo scopo dell'atto motorio osservato, i neuroni specchio parietali sarebbero in grado di distinguere atti motori identici a seconda dell'azione globale in cui sono collocati; perciò, sembra che abbiano ruolo nel codificare l'atto motorio osservato e, così, anche a prevedere il successivo; quindi, contribuiscono a capire sia l'evoluzione di un movimento che il suo scopo, quindi l'intenzione dell'agente. La comprensione di un'azione e l'attribuzione di intenzionalità – almeno di intenzioni semplici – non sembrano appartenere a domini cognitivi diversi; infatti, entrambe concernono meccanismi di simulazione sostenuti dall'attivazione di catene di neuroni specchio logicamente collegate. Poiché le stesse concatenazioni di varie popolazioni di neuroni specchio simulano l'atto motorio osservato e anche i movimenti che normalmente seguirebbero nel medesimo contesto ambientale, tale coincidenza potrebbe costituire la base fisiologica su cui sviluppano le abilità di mentalizzazione (si veda paragrafo 1.1.3). È quindi l'attivazione di un meccanismo neurale condiviso dall'osservatore e dall'osservato che permette la comprensione esperienziale diretta di una data emozione.

In linea con questa ipotesi, Damasio (1994) ha evidenziato che l'osservazione dell'espressione emotiva altrui attiva le zone prefrontali e le aree somatosensoriali, inducendo un pattern simile a quello che si riscontra quando è l'osservatore a provare

quell'emozione e, quindi, ha supposto che l'attivazione delle aree sensoriali fosse alla base della comprensione dell'emozione altrui. Utilizzando sia la TMS (Avenanti et al., 2005) sia i potenziali evocati somatosensoriali (Bufalari et al., 2007), è stato evidenziato che nel meccanismo empatico per il dolore sono attivate tanto componenti motorie quanto risposte somatiche nella corteccia somatosensoriale primaria e suggerito l'esistenza «di un sistema di risonanza del dolore che estrae gli aspetti sensoriali di base dell'esperienza dolorosa del modello ... e li mappa sul sistema motorio dell'osservatore (Avenanti et al., 2005)», un meccanismo che hanno definito 'contagio somatomotorio' o 'sensorimotorio'.

### 1.3.2 Sistema mirror tattile (TaMS)

Nella prospettiva della simulazione empatica e del sistema dei neuroni specchio, la teoria della molteplicità condivisa (*shared manifold hypothesis* - Gallese, 2005) ha presupposto, e l'evidenza empirica ha dimostrato (Blakemore et al., 2005; Keysers et al., 2004), che l'osservazione delle sensazioni tattili altrui attiva gli stessi circuiti nervosi eccitati durante l'esperienza di essere toccati. Tali circuiti, definiti sistema *mirror* tattile (*Tactile mirror system*, TaMS), comprendono la corteccia somatosensoriale primaria (*primary somatosensory cortex*, S1), un'area tradizionalmente considerata modalità-specifica, ovvero deputata unicamente alla ricezione e all'elaborazione di stimoli sensitivi (tattili, dolorosi, cambiamenti di temperatura), che sembra essere coinvolta nel processo di *embodied simulation*. Questa prospettiva neurobiologica della nozione di simulazione sostiene che le stesse strutture neurali coinvolte nelle esperienze di sé corporee sono coinvolte anche nella comprensione pre-riflessiva dei comportamenti e degli stati mentali di altri individui (Gallese & Ebisch, 2013). La duplice modalità di attivazione del TaMS, che può integrare informazioni visive e tattili durante l'elaborazione del tocco interpersonale (Gazzola et al., 2012), potrebbe consentire una codifica automatica e

implicita del senso del tatto attraverso la visione (Keysers et al., 2010; Rizzolatti & Craighero, 2004), e sottendere la capacità di esperire o comprendere direttamente l'esperienza tattile altrui (Decety & Sommerville, 2003; Preston & de Waal, 2002).

La visione e l'esperienza diretta di un tocco, così come il riconoscimento emotivo delle espressioni facciali e delle emozioni autogenerate, attivano S1 (Keysers et al., 2010). La consistente attivazione vicaria (*mirror-like*) di S1 potrebbe riflettere la coattivazione delle rappresentazioni somatosensoriali da parte dei neuroni parietali e premotori coinvolti nella comprensione dell'azione e delle sensazioni risultanti negli altri (Lamm et al., 2007). Attraverso le interazioni sociali e le esperienze interpersonali si sviluppano associazioni bidirezionali tra i comportamenti motori e le corrispondenti esperienze emotive e cognitive. Tali associazioni forniscono un collegamento implicito tra il percettore e l'osservatore attraverso la modellazione delle esperienze interne degli altri tramite input sensoriali (cioè azioni motorie percepite) e comportamenti osservati. Questi modelli acquisiti vengono abilitati tramite meccanismi di simulazione forniti dalle proprietà di osservazione-azione del MS e in particolare del TaMS, e forniscono elementi necessari per fare previsioni riguardo agli stati mentali degli altri ed empatizzare con loro (Bekkali et al., 2021) (si veda paragrafo 1.2).

Uno studio di Blakemore et al. (2005) mostra che il diverso grado d'attivazione delle stesse aree somatosensoriali durante l'esperienza tattile e la sua osservazione in altri potrebbe essere ciò che permette al soggetto di distinguere chi viene toccato. In particolare, l'esame dell'attivazione cerebrale di un soggetto sinestesico, ovvero che esperisce fisicamente sul proprio corpo le sensazioni altrui, indica che la differenza tra empatizzare con la sensazione tattile altrui e sentire davvero sul proprio corpo la stessa

sensazione dipende da una diversa intensità dell'attivazione delle stesse aree cerebrali. L'esistenza di una relazione causale tra l'aumentata eccitabilità del TaMS e l'emergere di effetti simili alla sinestesia nei non sinestetici è dimostrata grazie ad un compito di congruenza spaziale visuo-tattile (si veda paragrafo 2.1.2), appositamente progettato per indagare la sinestesia tattile a specchio (Bolognini et al., 2013a, 2014), condizione in cui la vista di un tocco sul corpo di un'altra persona suscita sensazioni tattili coscienti sul corpo stesso dell'osservatore. Inoltre, Fitzgibbon et al. (2012) hanno rilevato che le differenze individuali nella capacità empatiche possono modulare la capacità di entrare in risonanza con i sentimenti somatici degli altri.

Sia i modelli teorici del MS sia le concettualizzazioni dell'empatia considerano l'*embodied simulation* come meccanismo necessario per comprendere pensieri, sentimenti e intenzioni degli altri, suggerendo che i due costrutti potrebbero essere compatibili. Nello specifico, si è ritenuto che la capacità *mirroring* automatica e implicita fornita dal MS fosse un meccanismo adatto per abilitare la risonanza empatica e i legami sociali (Gallese, 2007). In questa prospettiva è possibile ipotizzare che il deficit della ToM e il disagio nelle relazioni interpersonali che caratterizzano il BPD siano associati a compromissione delle capacità empatiche e che tale alterazione potrebbe essere in relazione con l'attività del MS.

#### **1.4 COREGISTRAZIONE TMS-EEG**

Sebbene nel BPD siano state riportate alterazioni del TaMS, finora le prove sono limitate e i risultati sono contrastanti, riportando sia iper- (Susic-Vasic et al., 2019) sia ipo-attivazioni (Mier et al., 2013). Inoltre, la letteratura attuale non fornisce prove sostanziali circa l'integrità di tale sistema nel BPD in termini di connettività cortico-corticale. Il

meccanismo neurofisiologico critico per indagare il funzionamento del TaMS, rete neurale deputata all'integrazione di informazioni multisensoriali, è rappresentato dalla connettività cerebrale, grazie alla quale è possibile approfondire l'attività di un *network* piuttosto che di singole aree (Alaerts et al., 2015; Cole et al., 2019; Yang et al., 2015). In questo contesto, l'uso combinato della stimolazione magnetica transcranica (*transcranical magnetic stimulation*, TMS) e dell'elettroencefalografia (*electroencephalography*, EEG) si è rivelato uno strumento promettente per comprendere le dinamiche del *network* TaMS in soggetti sani, in particolare in termini di connettività effettiva (Pisoni et al., 2018).

La funzione cerebrale emerge dall'attivazione di migliaia di percorsi assonali che interconnettono le regioni del cervello, e che possono essere riconfigurati dinamicamente in base alle esigenze contingenti (Van den Heuvel & Sporns, 2011). Tale flessibilità è alla base della capacità del cervello di sostenere le funzioni cognitive e di adattarsi ai cambiamenti degli ambienti (Bassett & Sporns, 2017). La definizione di una mappa completa delle connessioni neurali nel cervello umano, il connettoma, rappresenta una sfida chiave nel campo delle neuroscienze e favorirà una migliore comprensione della relazione cervello-comportamento (Sporns, 2013). Nello specifico, queste mappe neurali incorporano diversi livelli e includono: descrizioni *strutturali* della connettività, ovvero elementi strutturali e connessioni anatomiche che formano il cervello umano (Lang et al., 2012); descrizioni *funzionali* della connettività, ovvero le correlazioni statistiche e temporali tra le attivazioni di regioni cerebrali distinte in termini di elaborazione delle informazioni (Friston et al., 1993); e descrizioni *effettive* della connettività, ovvero delle influenze causali che determinate unità neurali esercitano su altre unità neurali (Friston, 2011). Comprendere come questi modelli neuronali dinamici diano origine alle funzioni

del cervello umano è una delle domande più intriganti e prevalenti nelle neuroscienze. Tuttavia, al momento, non si è ancora raggiunta una comprensione completa di come l'intricata architettura strutturale del cervello sostenga le dinamiche cerebrali funzionali. Le neuroimmagini offrono la possibilità di caratterizzare in vivo e in maniera non invasiva questa complessa rete di connessioni cerebrali: la connettività strutturale può essere stimata tramite la risonanza magnetica e il tensore di diffusione, quella funzionale tramite EEG, fMRI, PET, e spettroscopia nel vicino infrarosso funzionale, ed infine quella effettiva tramite TMS, TMS-EEG e magnetoencefalografia (Esposito et al., 2020).

Ogni singola tecnica ha sia punti di forza che di debolezza e una possibilità per superare questi limiti è combinare le tecniche.

#### 1.4.1 Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

La TMS è una tecnica di stimolazione non invasiva che consiste nell'applicazione di un campo magnetico sullo scalpo per indurre una corrente elettrica in grado di stimolare i neuroni del tessuto cerebrale. Consente di stabilire relazioni causali tra aree cerebrali inducendo una depolarizzazione neurale, transitoria e non invasiva, nella corteccia al di sotto dell'area di stimolazione (Barker et al., 1985). Viene utilizzata per la caratterizzazione spaziale e temporale dei processi cognitivi, per analizzare la reattività della corteccia motoria primaria (*primary motor cortex*, M1), per verificare l'integrità del tratto cortico-spinale e per studiare la connettività effettiva. L'efficacia della TMS in ambito clinico è stata dimostrata come strumento diagnostico e per il trattamento di alcuni disordini neurologici e condizioni psichiatriche (Perera et al., 2016; Somaa et al., 2022). In particolare, Burke et al. (2019) ne sottolineano l'importanza come strumento utile ad individuare biomarker neurofisiologici, ad esempio, pazienti con lieve o moderato

Alzheimer hanno rMT inferiori, come prova di ipereccitabilità corticale - Cantone et al., 2014) e come trattamento terapeutico di patologie psichiatriche (come la depressione, la schizofrenia e il disturbo bipolare - Brunoni et al., 2017; Sciortino et al., 2021). Una recente revisione di Rachid (2019) considera alcuni studi clinici che enfatizzano le potenzialità di un trattamento TMS per migliorare alcuni dei sintomi di BPD (si veda paragrafo 1.1), tra cui l'impulsività e la regolazione delle emozioni, tuttavia, nonostante l'imperativo di salute pubblica di trattare questo disturbo psichiatrico diffuso, la letteratura esistente è molto limitata e le evidenze circa le possibilità applicative della TMS in ambito clinico e per indagare i correlati neurofisiologici del BPD sono ancora esigue (Konstantinou et al., 2021).

Il principio di funzionamento della TMS si basa sulla legge di Faraday dell'induzione elettromagnetica, secondo la quale un impulso elettrico in corrente alternata che attraversa una bobina genera un campo magnetico. Posizionando la bobina sulla testa di un individuo, l'impulso del campo magnetico indotto raggiunge il tessuto nervoso sottostante, all'interno del quale determina una corrente elettrica secondaria con direzione opposta rispetto alla corrente originaria. Questo processo modula il flusso ionico nella materia cerebrale, attivando i potenziali d'azione dei neuroni che si trovano all'interno dell'area influenzata dalla corrente elettrica indotta. Tale depolarizzazione decade con l'aumentare della distanza dal punto di erogazione e la sua distribuzione spazio-temporale riflette la diffusione dello stato di attivazione per le altre aree corticali, subcorticali e per il midollo spinale (Rossini et al., 2015).

Lo studio del sistema motorio è stato uno dei primi ambiti di applicazione della TMS ed è ancora oggi grande interesse in neurofisiologia clinica e sperimentale. Il potenziale

evocato motorio (*motor evoked potential*, MEP) è la risposta che è possibile evocare su un muscolo *target* erogando un impulso TMS sulla corteccia motoria. La latenza dei MEP permette di verificare l'integrità del tratto corticospinale in termini di tempo di conduzione neuronale mentre l'ampiezza riflette l'eccitabilità della corteccia motoria. I MEP sono in stretta relazione con l'intensità dell'impulso TMS che li ha generati e variano a seconda degli individui e dei gruppi di muscoli coinvolti. Con 'soglia motoria a riposo' (*resting motor threshold*, rMT) è definita l'intensità di stimolazione minima necessaria ad evocare dei MEP con ampiezza maggiore di 50  $\mu$ V in almeno il 50% delle stimolazioni a riposo (Rossini et al., 1994). La rMT rispecchia l'eccitabilità di membrana dei neuroni corticospinali e motori nel midollo spinale e la stima della rMT di un individuo permette di ottenere importanti informazioni circa l'eccitabilità della rappresentazione centrale del muscolo scelto nella sua corteccia motoria. Per evocare un MEP in individui con bassa rMT sarà sufficiente un'intensità di stimolazione medio-bassa mentre nel caso di soggetti con rMT alta l'intensità dell'impulso necessaria per evocare un MEP di pari ampiezza sarà maggiore. Questo aspetto è particolarmente rilevante in ricerca poiché nei partecipanti con rMT alta la stimolazione può causare disagio al soggetto (ad esempio sensazione di calore in corrispondenza della bobina, formicolio sullo scalpo, contrazione fastidiosa dei muscoli parietali, mandibolari e facciali), gli artefatti che si generano sul tracciato nel caso di simultanea registrazione EEG sono più difficili da eliminare, e l'intensità massima erogabile dallo stimolatore rappresenta un limite per l'intensità massima di stimolazione possibile.

Data la sua peculiarità, l'applicazione di questa tecnica è diffusa in ambito sperimentale per indagare le funzioni cerebrali e l'interazione di network cerebrali a riposo e durante lo svolgimento di un task (Hallett et al., 2000). Una serie di studi di Bolognini et al. (2012,

2013b, 2014) ha dimostrato il vantaggio di utilizzare la TMS durante l'esecuzione di un compito cognitivo per indagare la connettività funzionale del *network* TaMS (si veda paragrafo 1.3.2). In particolare, gli autori hanno applicato un paradigma TMS durante l'attuazione di un compito di congruenza spaziale visuo tattile (*Visuo Tactile Spatial Congruency*, VTSC) (si veda paragrafo 2.1.2) al fine di approfondire le conoscenze circa il processo di integrazione delle informazioni cinestesiche da parte del TaMS. I risultati ottenuti dal gruppo di ricerca avvalorano l'ipotesi del coinvolgimento del TaMS nei processi di simulazione della percezione altrui durante l'osservazione di stimoli di tocco su parti del corpo, e più in generale mostrano i vantaggi associati all'applicazione della TMS durante il compito VTSC per indagare la comprensione empatica delle sensazioni degli altri.

#### 1.4.2 Elettroencefalografia (EEG)

L'EEG consente la registrazione diretta dell'attività neurale, considerata la risultante delle fluttuazioni dell'attività elettrica delle popolazioni di neuroni corticali vicine all'elettrodo posizionato sullo scalpo, con un'eccellente risoluzione temporale (Sejnowski et al., 2014). I segnali EEG permettono di ottenere informazioni sull'attività elettrica corticale associata a vari stati di coscienza o a specifici compiti cognitivi, di fondamentale importanza per la descrizione e l'analisi dell'attività corticale in situazioni di normalità e/o patologia.

Il segnale EEG può essere rappresentato come sovrapposizione di diverse forme d'onda, generate dall'attività spontanea cerebrale dell'essere umano, e classificate in base al range delle frequenze in cui agiscono. In seguito alla presentazione ripetuta di uno stimolo è possibile fare una media dell'attività elettrica indotta dall'evento di interesse nelle diverse

prove (*averaging*), in modo da aumentare il rapporto segnale/rumore, e isolare le componenti del segnale correlate al processamento dello stimolo stesso, denominate potenziali evento correlati (*event-related potentials*, ERP). Gli ERP riflettono l'elaborazione di specifici eventi di tipo sensoriale, percettivo, cognitivo o motorio. Le caratteristiche degli ERP (ampiezza, latenza, e distribuzione sullo scalpo) sono fondamentali nel campo delle neuroscienze in quanto aiutano a comprendere come le funzioni cognitive, e le relative manifestazioni in comportamenti ed esperienze soggettive, siano correlate all'attività cerebrale. L'EEG consente inoltre di indagare l'evoluzione temporale della comunicazione tra regioni, mediante tecniche di estrazione delle caratteristiche, e la connettività funzionale, analizzando la correlazione o la coerenza tra i segnali dinamici registrati su più canali posizionati sul cuoio capelluto (Miskovic & Keil, 2015).

Ad esempio, Flasbeck et al. (2017) hanno utilizzato un paradigma di EEG a riposo in un gruppo di 37 persone con BPD per indagare le asimmetrie dell'attività corticale associate a determinate modalità emotive e vari disturbi affettivi, valutate mediante questionari specifici. Dai risultati è emersa una correlazione tra l'attività frontale registrata con l'EEG e i livelli di consapevolezza emotiva dei pazienti con BPD. In particolare, in individui con ridotta consapevolezza degli stati emotivi propri ed altrui è presente un'attività frontale relativamente bassa. Questo deficit di inibizione corticale potrebbe spiegare l'impulsività e la disregolazione affettiva che caratterizzano il BPD ed essere considerato un potenziale biomarcatore di psicopatologia clinicamente rilevante.

In un altro studio, l'analisi del segnale EEG ha permesso di indagare le differenze nell'attività del sistema *mirror* durante la semplice osservazione del tocco e il tentativo

di comprenderne l'intenzione sociale (Ikeda et al., 2019). Lo studio si è focalizzato sulla soppressione delle onde mu (oscillazioni in un range di frequenza compreso tra 8 e 12 Hz), un indice di risonanza neurale frequentemente utilizzato per caratterizzare l'attività del sistema *mirror* nel sistema motorio somatosensoriale (Fox et al., 2015; Nishimura et al., 2018). In particolare, nello studio di Ikeda et al. (2019), questa risposta neurofisiologica è stata registrata durante la presentazione di video che mostravano azioni compiute con la mano. Ai partecipanti sono state date tre tipi di istruzioni: osservare i video con l'intenzione di comprendere l'intenzione dell'azione, osservare i video con l'intenzione di imitare l'azione della mano, e osservare i video senza alcuna intenzione. I risultati hanno riportato una maggiore attivazione nella banda mu superiore (10-12 Hz) durante l'osservazione un'azione con l'obiettivo di comprendere l'intenzione dell'azione stessa rispetto alle altre condizioni, ad indicare che le differenze nelle attività del sistema *mirror* potrebbero essere riflesse meglio nelle onde mu ad alta frequenza.

#### 1.4.3 Coregistrazione TMS-EEG

La coregistrazione TMS-EEG consiste nella misurazione dell'attività elettrica cerebrale con l'EEG durante l'invio di impulsi tramite TMS. Il potenziale di questa tecnica risiede nella combinazione della capacità della TMS di interferire con l'attività del cervello modulando il potenziale delle membrane dei neuroni corticali, con la possibilità di registrare queste variazioni dell'attivazione corticale con una precisione dei millisecondi grazie all'EEG (Bortoletto et al., 2015; Miniussi & Thut, 2010). Utilizzando questa tecnica è possibile compiere inferenze causali sul funzionamento cerebrale poiché l'attivazione indotta dalla TMS nell'area specifica si propaga, direttamente o indirettamente, a regioni anatomicamente e funzionalmente connesse, fornendo una misura empirica della connettività effettiva, valutata tracciando la diffusione di

attivazione indotta dall'impulso TMS e risalendo alla sorgente del segnale in base alla latenza delle deflessioni dell'EEG (Bonato et al., 2006; Rogasch et al., 2013; Siebner et al., 2009). La risposta corticale ai diversi stati fisiologici e/o condizioni cognitive è molto variabile, e differenti modulazioni della connettività possono essere individuate nel confronto delle risposte durante un compito cognitivo o a riposo (Bortoletto et al., 2015; Thut et al., 2003) o nel confronto delle risposte neurofisiologiche prima e dopo un trattamento farmacologico (Premoli et al., 2014).

La risposta EEG indotta dalla TMS è caratterizzata da una serie di deflessioni positive e negative dopo l'impulso stesso, definite potenziali evocati dalla TMS (*TMS-evoked potentials*, TEP). L'invio degli impulsi TMS sotto esplicito controllo sperimentale consente di differenziare il modello di connettività di diversi processi cognitivi relativi all'esecuzione di compiti specifici o a diversi stati cerebrali (Massimini et al., 2005; Miniussi et al., 2013; Morishima et al., 2008). I TEP possono essere considerati un indice dell'attività neurofisiologica cerebrale sia nell'area direttamente stimolata che nelle regioni ad essa connesse (Tremblay et al., 2019). L'analisi dei TEP, in combinazione con la sistematica e metodologica manipolazione dei parametri della TMS, permette di acquisire importanti informazioni su quali parametri sono i più efficaci per produrre una certa modulazione neuronale. Come gli ERP (si veda paragrafo 1.4.2), anche i TEP sono ottenuti attraverso un processo di analisi spaziale e temporale che permette di ottenere una rappresentazione del segnale che è data dalla media delle risposte corticali associate alla somministrazione di una serie di impulsi TMS identici. Gran parte degli studi che hanno analizzato la risposta EEG alla TMS si sono focalizzati sulla risposta corticale evocata da un singolo impulso sulla corteccia motoria primaria (*primary motor cortex*, M1) a riposo e hanno individuato un pattern tipico composto dai picchi positivi e negativi

di diversa latenza (N15, P30, N45, N100, P180, e N280) (Bonato et al., 2006; Komssi et al., 2002; Massimini et al., 2005).

Diversi studi supportano l'utilità dei TEP come misure di connettività che cambiano in base allo stato cerebrale, come il sonno o i disturbi psichiatrici (Farzan et al., 2016); tuttavia, le componenti TEP non sono ancora del tutto comprese e sia il loro significato funzionale che l'origine corticale sono molto dibattuti (Veniero et al., 2013).

In generale, la coregistrazione TMS-EEG permette di stimare i cambiamenti nella connettività sinaptica effettiva, parametro chiave del funzionamento dei circuiti corticali (Rogasch & Fitzgerald, 2013; Siebner et al., 2009; Thut & Pascual-Leone, 2010). Tali alterazioni sono state evidenziate in diverse patologie neurologiche e condizioni psichiatriche (Bagattini et al., 2019; Massimini et al., 2012; Trevizol & Blumberger, 2019) e la combinazione TMS-EEG sembra essere una tecnica promettente nello sviluppo di biomarcatori neurofisiologici (Canali, 2014).

Al momento, le ricerche che utilizzano la coregistrazione TMS-EEG per indagare alterazioni della connettività effettiva che possono sottendere o esacerbare la sintomatologia del BPD sono limitate ma, considerando la gravità del disturbo e la pervasività dei sintomi, ulteriori approfondimenti sono necessari, e i vantaggi offerti dalla tecnica TMS-EEG incoraggiano lo sviluppo della ricerca stessa. Un recente studio di Pisoni et al. (2018) ha proposto a soggetti sani un paradigma di coregistrazione TMS-EEG, durante la presentazione di immagini raffiguranti un tocco (su una mano o su una foglia) e la percezione di un tocco reale sulla mano, per esplorare il ruolo di S1 nei percorsi funzionali condivisi dal tatto percepito e quello osservato, al fine di approfondire il coinvolgimento del TaMS nella comprensione delle sensazioni altrui. Dai risultati è

emerso che S1 possiede meccanismi di risonanza che consentono l'interpretazione degli eventi tattili altrui grazie a sistemi *mirror-like* tattili che attivano le rappresentazioni tattili personali quando si osservano le esperienze tattili altrui. Nello specifico, l'osservazione di un tocco su una parte del corpo umano induce un'attivazione precoce di S1 come fa un tocco percepito sulla stessa parte del corpo, innescando una rete di connettività effettiva che oscilla nella banda beta.

## 1.5 RAZIONALE E IPOTESI DELLA RICERCA

Il BPD è caratterizzato da deficit correlati all'attribuzione e alla rappresentazione dei comportamenti, delle sensazioni e delle emozioni. Dati sperimentali supportano l'ipotesi che i processi di comprensione empatica degli altri, associati ai sistemi della ToM e compromessi in persone con BPD, siano mediati da processi di simulazione supportati dal sistema *mirror* (Banissy & Ward, 2007; Salgado et al., 2020). Data la varietà di prove che suggerisce che le interazioni tra i sistemi della ToM e *mirror* sono importanti per i compiti che coinvolgono l'azione e la percezione, è stato ipotizzato che il TaMS potrebbe favorire la ricostruzione di ciò che si proverebbe in risposta ad una stimolazione tattile o visiva attraverso la simulazione dello stato corporeo e delle sensazioni relative, e che l'integrità di tale sistema potrebbe essere necessaria anche per il riconoscimento delle sensazioni altrui (Adolphs et al., 2000; Adolphs, 2003; Arioli et al., 2017; Hertenstein et al., 2006; Sperduti et al., 2014).

Il presente lavoro si propone di indagare le eventuali alterazioni del TaMS che potrebbero essere implicate nella sintomatologia del BPD, in particolare negli aspetti di simulazione empatica e cognizione sociale. Il progetto di ricerca esplora tali alterazioni sia in termini comportamentali che neurofisiologici di connettività cerebrale, così come la relazione di

tali meccanismi con le dimensioni cognitiva e affettiva delle abilità empatiche. Per approfondire questi aspetti, nello studio verranno coinvolti sia pazienti con BPD che partecipanti sani. I due gruppi saranno confrontati sia nelle risposte a due questionari di autovalutazione della risposta empatica, sia nelle prestazioni comportamentali ad un compito VTSC, progettato per indagare i processi di integrazione multisensoriale e il coinvolgimento del TaMS. Infine, per indagare le alterazioni di tale sistema verranno confrontati i pattern di connettività effettiva rappresentati dai TEP, ottenuti mediante un protocollo di coregistrazione TMS-EEG.

Tenendo in considerazione quanto riportato è possibile ipotizzare che:

1. i livelli di empatia cognitiva misurati con i questionari saranno più bassi nei pazienti con BPD rispetto a quelli del gruppo di controllo, come conseguenza delle alterazioni della ToM;
2. considerando livelli di empatia cognitiva più bassi, i partecipanti con BPD mostreranno un ridotto effetto interferenza nella prestazione al VTSC, dovuto ad una minor attivazione del TaMS;
3. i pattern di connettività effettiva misurati con i TEP durante l'attivazione del TaMS presenteranno delle differenze tra i due gruppi di soggetti, tuttavia, non sono state formulate ipotesi a-priori riguardo la direzione di questo effetto.



# Capitolo 2

## PARTE SPERIMENTALE

### 2.1 MATERIALI E METODI

Il presente lavoro presenta una metodologia innovativa per indagare il funzionamento del sistema *mirror* tattile (*Tactile mirror system*, TaMS) in persone con disturbo borderline di personalità (*Borderline personality disorder*, BPD) utilizzando, per la prima volta in letteratura, le prestazioni ad un compito di congruenza spaziale visuo tattile (*Visuo tactile spatial congruency*, VTSC) e le misure TMS-EEG come variabili dipendenti.

#### 2.1.1 Partecipanti

Per la partecipazione allo studio sono stati reclutati 15 volontari sani (3 di genere maschile, età media 22.6 anni) e 18 individui con BPD (2 di genere maschile, età media 21.6 anni). Tutti i partecipanti hanno età compresa tra i 18 e i 40 anni, sono destrimani, come valutato dall'*Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971), e sono stati esclusi in presenza di comorbidità con altri disturbi neurologici e medici, diagnosi di spettro

schizofrenico o altri disturbi psicotici (DSM-5), instabilità farmacologica, e aspetti di sicurezza legati all'applicazione della TMS (Rossi et al., 2021). I pazienti adulti sono stati inclusi sulla base di una diagnosi clinica di BPD, in accordo con il DSM-5. Il reclutamento è stato eseguito dall'Unità di Psichiatria dell'IRCCS Fatebenefratelli, in base ad una valutazione psicologica che include l'Intervista clinica strutturata per i disturbi di personalità del DSM-5 (SCID-5) per la diagnosi di BPD.

### 2.1.2 Procedura sperimentale

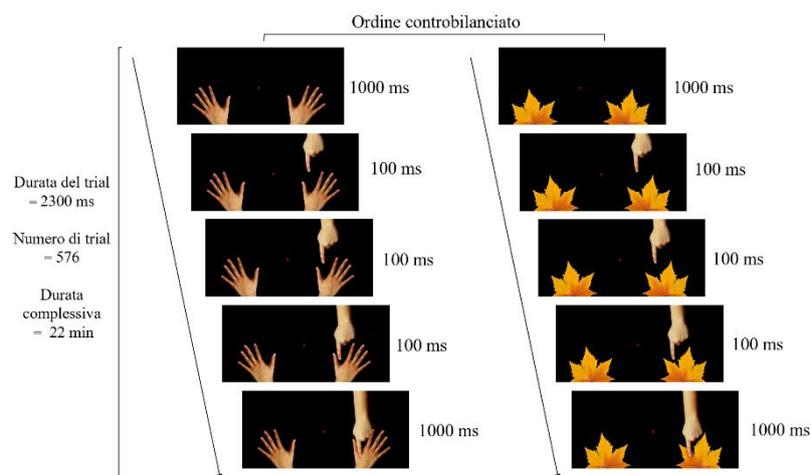
Entrambi i gruppi hanno svolto due sessioni sperimentali. Nella prima sessione i partecipanti hanno svolto il compito VTSC adattato da Bolognini et al. (2014), mentre nel corso della seconda sessione hanno preso parte alla coregistrazione TMS-EEG e successivamente hanno completato due questionari di autovalutazione.

#### SESSIONE 1 ~ VTSC

Il VTSC è un compito cognitivo-comportamentale che prevede la presentazione simultanea di immagini che rappresentano un tocco su una specifica parte del corpo (o su un oggetto) e di un tocco reale sulla stessa parte del corpo oppure su quella speculare. I partecipanti devono segnalare il sito in cui sono stati effettivamente toccati ignorando il tocco osservato (Banissy & Ward, 2007). L'obiettivo del *task* è approfondire l'effetto di facilitazione indotto dai processi di integrazione delle informazioni visive e tattili nella corteccia somatosensoriale primaria (*primary somatosensory cortex*, S1), che, a livello comportamentale, si manifesta con maggiore lentezza e minore precisione nell'identificare il sito toccato sul corpo quando il tocco effettivo è spazialmente incongruente con il tocco visto rispetto alle prove congruenti.

I partecipanti hanno svolto il compito VTSC comodamente seduti a 75 cm dal monitor di un computer (LCD, risoluzione 1280x800, refresh rate 60 Hz; la posizione della testa è stata assicurata tramite una mentoniera), nel quale sono stati presentati due stimoli in prospettiva egocentrica (eccentricità degli stimoli: angolo visivo di 8°).

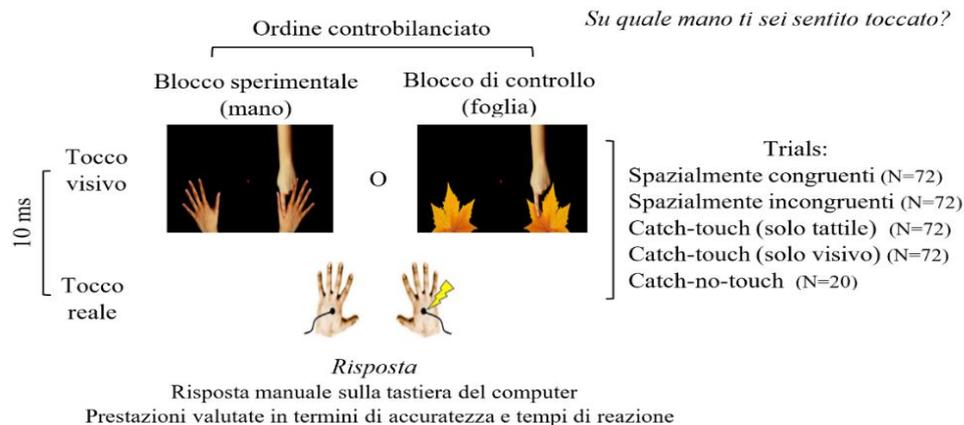
Il compito era suddiviso in due blocchi: un blocco sperimentale, nel quale gli stimoli in prospettiva egocentrica consistevano in una mano destra e una mano sinistra, e un blocco di controllo, in cui le mani sono state sostituite con due oggetti (due foglie). Il compito da svolgere nei due blocchi era lo stesso, e a tutti i partecipanti sono stati proposti entrambi i blocchi, il cui ordine di presentazione era controbilanciato tra i partecipanti di ciascun gruppo (Figura 2.1).



**Figura 2.1** Rappresentazione schematica del compito VTSC. Una coppia di mani o una coppia di foglie sono presentate sullo schermo in prospettiva egocentrica, una mano compare sullo schermo e si muove fino a toccare o lo stimolo visivo destro oppure quello sinistro sullo schermo.

In ogni prova, sullo schermo appariva un'altra mano, in prospettiva allocentrica, che toccava lo stimolo mano sinistra/destra o foglia (tocco visivo). Dopo 10 ms, uno stimolo tattile (tocco reale) veniva stato somministrato sulla mano sinistra o sulla mano destra del partecipante per mezzo di solenoidi, così che i tocchi visivi e i tocchi reali potessero essere

tra loro spazialmente congruenti o incongruenti. Ai partecipanti è stato chiesto di mantenere lo sguardo su un asterisco rosso al centro dello schermo e di riportare il lato del tocco reale premendo il pulsante corrispondente sulla tastiera di un computer (Figura 2.2).



**Figura 2.2** Rappresentazione schematica del compito VTSC. 10 ms dopo la presentazione dello stimolo tattile visivo viene erogato uno stimolo tattile reale sulla mano destra oppure su quella sinistra del soggetto, congruentemente o meno con lo stimolo tattile visivo. Inoltre, sono previste prove di controllo per lo stimolo, in cui viene presentato o solo lo stimolo tattile visivo o solo quello reale, e prove di controllo attentive, nelle quali il punto di fissazione cambiava colore e al partecipante era chiesto di premere entrambi i tasti di risposta .

Nelle prove di controllo *catch-touch* è stato presentato solo il tocco visivo, per verificare che differenze nei tempi di reazione non fossero indipendenti dall'attivazione del sistema *mirror*, o solo il tocco reale, al quale il partecipante deve rispondere con il tasto corrispondente sulla tastiera, così da verificare che il partecipante avesse compreso il compito e non stesse rispondendo al tocco visivo. La condizione di controllo *catch-no-touch* è servita ad assicurarsi che il partecipante stesse mantenendo l'attenzione allo schermo: in questa prova non veniva presentato alcun tocco (né visivo né reale) ma il colore della croce di fissazione diventava verde per un breve intervallo di tempo, e in questo caso ai partecipanti era richiesto di premere entrambi i pulsanti di risposta

contemporaneamente. L'ordine delle prove all'interno di ciascun blocco era randomizzato.

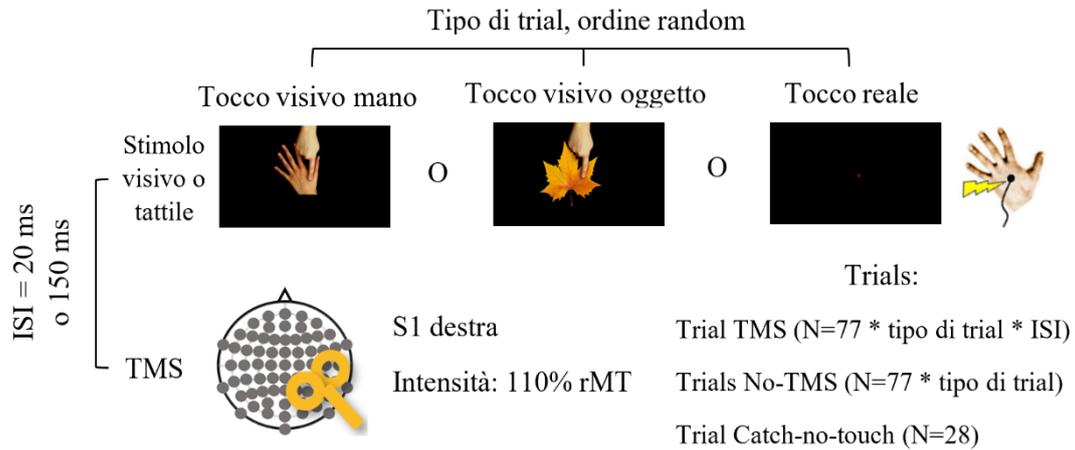
Alla fine di ciascun blocco, ai partecipanti è stato chiesto di riferire in un breve questionario le proprie sensazioni utilizzando una scala analogica visiva (*visual analogue scale*, VAS). Il questionario comprende le seguenti voci: (1) “Quando mi è stata mostrata una mano/foglia toccata, ho avuto la sensazione di essere toccata con la mia stessa mano” e (2) “Guardare la mano/foglia toccata rendeva difficile localizzare personalmente lo stimolo tattile”.

I partecipanti sono stati esclusi dal campione nel caso in cui le prestazioni alle prove *catch-no-touch* sono inferiori del 50%, i tempi di reazione in almeno una condizione si discostano di oltre 2.5 DS dalla media campionaria, e/o non completano tutti i blocchi della sessione VTSC. L'esperimento è stato eseguito nel software E-Prime (E-Prime 2.0, Psychology Software Tool, Inc.), i tempi di erogazione degli stimoli sono stati controllati utilizzando un fotodiodo (per stimoli visivi) e un sensore di pressione (per stimoli tattili). Le prestazioni dei partecipanti a queste prove sono state valutate in termini di accuratezza (tassi di errore) e tempi di reazione.

#### SESSIONE 2 PARTE 1 ~ TMS-EEG

Durante la coregistrazione TMS-EEG, ai partecipanti sono stati presentati tocchi reali, erogati sul muscolo del primo interosseo dorsale (*First Dorsal Interosseous muscle*, FDI) della mano sinistra attraverso un solenoide, e tocchi visivi, presentati al centro dello schermo di un computer (lo stesso del compito VTSC, posto a 75 cm dai partecipanti; la posizione della testa è stata assicurata utilizzando una mentoniera), raffiguranti immagini di un tocco su una mano sinistra o su una foglia (in modo simile al VTSC). Queste tre

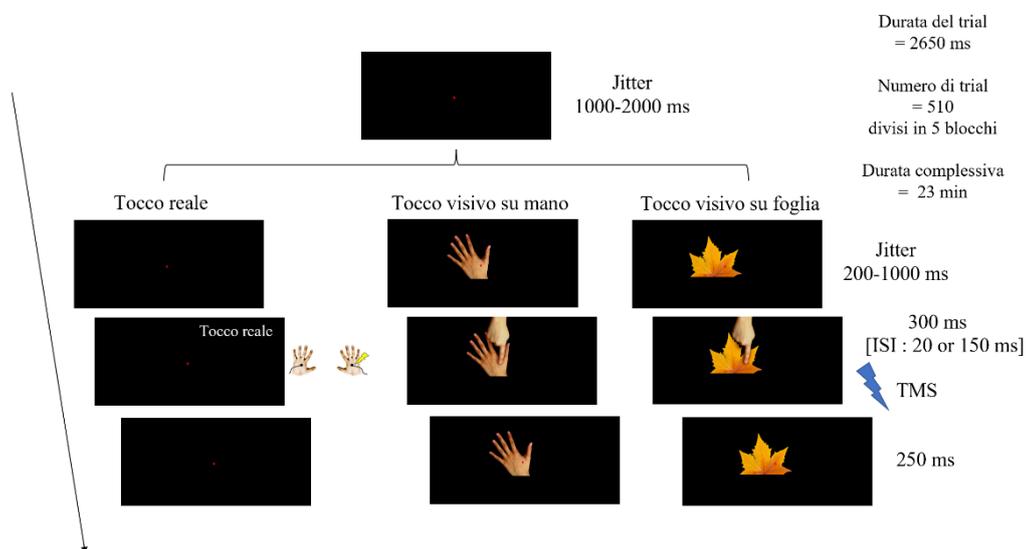
condizioni (tocco reale, tocco visivo su mano e tocco visivo su foglia) costituiscono i diversi tipi di prova presentati al soggetto durante tutta la sessione sperimentale (Figura 2.3). L'EEG è stato registrato continuamente e sono state incluse sia prove con TMS che prove senza TMS.



**Figura 2.3** Sessione TMS-EEG. L'ordine di presentazione degli stimoli tattili, visivi o reali, è randomizzato e l'impulso TMS viene presentato su S1 destra al 110% della rMT dopo 20 o 150 ms. Sono presenti trial di controllo in cui la TMS non viene erogata e prove attentive (come nel VTSC) per verificare che il partecipante stesse mantenendo l'attenzione sullo schermo.

Nelle prove TMS, un impulso TMS è stato erogato sulla in corrispondenza di S1 destra dei partecipanti, localizzata 2 cm lateralmente e 0.5 cm posteriormente all'hotspot M1 del primo interosseo dorsale FDI (Holmes & Tamè, 2019), dopo lo stimolo tattile visivo/reale (Figura 2.4). L'intervallo interstimolo (*Interstimulus interval*, ISI) tra lo stimolo tattile visivo/reale e l'impulso TMS è stato impostato di 20 ms o 150 ms in riferimento al tipico corso temporale dell'elaborazione in S1, a seconda che lo stimolo sia di tipo tattile o visuo-tattile, rispettivamente. Nello specifico, è stato ipotizzato che il tempo di riafferenza impiegato da uno stimolo tattile per raggiungere S1 sia attorno ai 20 ms, mentre i processi di integrazione delle informazioni multisensoriali per elaborare il tocco osservato attivano S1 dopo un intervallo maggiore, ipotizzato essere entro attorno ai 150 ms (Bolognini et

al., 2013a,b; Pisoni et al., 2018; Wassermann et al., 2008; Zazio et al., 2019). Per ciascuna condizione TMS (3 x 2, tipo di prova X ISI), 77 impulsi sono stati erogati al 110% della soglia motoria a riposo (rMT), definita come la minima intensità della TMS sufficiente a provocare MEP di 50 $\mu$ V almeno in 50% delle prove e calcolata con l'algoritmo PEST (Awiszus, 2011), stimata valutando i potenziali evocati motori registrati dal muscolo FDI della mano sinistra. Per garantire le stesse condizioni di stimolazione il posizionamento della bobina e il suo orientamento sono stati monitorati mediante il sistema di neuronavigazione Softaxic 3.4.0 (EMS, Bologna, IT).



**Figura 2.4** Rappresentazione schematica dell'andamento temporale delle prove nella sessione TMS-EEG.

Le prove senza TMS sono identiche alle prove TMS tranne per il fatto che la TMS non viene consegnata dopo gli stimoli tattili visivi/reali. Queste prove sono state utilizzate per estrarre i potenziali correlati agli eventi (ERP) degli stimoli tattili visivi e reali, il che aiuterà a evitare fattori confondenti nel confronto tra TEP con ISI diversi.

Considerando il coinvolgimento di una popolazione clinica, il numero di prove è stato determinato in modo tale da ottenere un buon rapporto segnale-rumore nei TEP mantenendo la durata totale dell'esperimento il più breve possibile. Per individuare il

numero di prove ottimale è stato fatto riferimento a precedenti studi TMS-EEG (es. Bortoletto et al. 2021) e ad un esperimento pilota. Per ognuna delle 9 condizioni (TMS: 3 x 2, Tipo di trial X ISI; No-TMS: 3 Tipo di trial) sono state presentate 77 prove, suddivise e randomizzate in 7 blocchi di registrazione della durata di 4' 30'' minuti l'uno. Inoltre, per mantenere l'attenzione dei partecipanti sugli stimoli visivi, sono state incluse 28 prove catch-no-touch che richiedono al partecipante una risposta ma durante le quali non è stato trasmesso l'impulso TMS.

I partecipanti sono stati esclusi dal campione nel caso in cui le prestazioni alle prove *catch* fossero inferiori del 50% e/o il 110% della rMT superasse il 90% dell'intensità massima erogabile dallo stimolatore. L'esperimento è stato eseguito nel software E-Prime (E-Prime 2.0, Psychology Software Tool, Inc.), i tempi di erogazione degli stimoli sono stati controllati utilizzando un fotodiodo (per stimoli visivi) e un sensore di pressione (per stimoli tattili). La TMS è stata effettuata utilizzando uno stimolatore Magstim Rapid2 (Magstim Company, Whitland, UK) con una bobina *figure-of-eight* di 70 mm (Alpha B.I.), che ha prodotto una forma d'onda bifasica. L'orientamento della bobina era di circa 45° dalla linea mediana in modo che la direzione del flusso nella seconda fase (ovvero, quella ritenuta più efficace) fosse in direzione anteroposteriore-posteroanteriore (Siebner et al., 2022; Sommer et al., 2006). Il segnale EEG è stato registrato utilizzando 74 elettrodi passivi Ag/AgCl compatibili con la TMS (EasyCap, BrainProducts GmbH, Munich, Germany), e il tracciato è stato monitorato in diretta con un sistema TMS-compatibile (g.HIamp, g.tec medical engineering GmbH, Schiedlberg, Austria). Durante la registrazione (9600 Hz sampling rate) non sono stati applicati filtri e l'impedenza pelle-elettrodo è stata mantenuta inferiore a 5 kΩ.

## SESSIONE 2 PARTE 2 ~ QUESTIONARI

Per ottenere una valutazione completa della risposta empatica, sia cognitiva che affettiva, ai partecipanti sono stati somministrati due questionari di autovalutazione: l'Indice di reattività interpersonale (*Interpersonal Reactivity Index*, IRI) (Davis, 1983) e il Questionario per l'empatia cognitiva e affettiva (*Questionnaire of Cognitive and Affective Empathy*, QCAE; Reniers et al. 2011). Entrambi i questionari sono stati proposti dopo la sessione TMS-EEG e presentati in formato cartaceo.

### Interpersonal Reactivity Index (IRI)

L'IRI definisce l'empatia come reazione di un individuo alle esperienze osservate di un altro (Davis, 1983). È composto da 28 domande con risposta su una scala Likert a 5 punti che vanno da 'Non mi descrive bene' a 'Mi descrive molto bene' e prevede 4 sottoscale, ciascuna composta da 7 voci differenti. Queste sottoscale sono: *perspective taking*, tendenza a adottare spontaneamente il punto di vista psicologico degli altri; *fantasy*, sfrutta le tendenze degli intervistati a trasporre sé stessi con fantasia nei sentimenti e nelle azioni di personaggi fittizi e interpreta; *empathic concern*, valuta i sentimenti di simpatia e preoccupazione per gli altri; e *personal distress*, misura i sentimenti di ansia e disagio personale in contesti interpersonali (tratte direttamente da Davis, 1983).

### Questionnaire of Cognitive and Affective Empathy (QCAE)

Il QCAE è una misura di autovalutazione delle componenti cognitiva e affettiva dell'empatia elaborato a partire da questionari ben consolidati (Reniers et al., 2011). Gli item sono stati selezionati dagli autori sulla base di un'analisi fattoriale al fine di produrre due sottoscale coerenti per l'empatia cognitiva (*perspective taking* ed *online simulation*) e quella affettiva (*emotion contagion*, *proximal responsivity* e *peripheral responsivity*).

La versione finale prevede 31 affermazioni a cui il candidato risponde utilizzando una scala Likert a 4 punti che va da 4 (fortemente d'accordo) fino a 1 (fortemente in disaccordo): 6 item (1-6) tratti dall'Interpersonal Reactivity Index (Davis, 1983), 8 item (7-14) dalla sottoscala *Empathy* dell'Impulsiveness Venturesomeness Empathy Inventory (Eysenck & Eysenck, 1978), 15 item (15-29) tratti dall'Empathy Quotient (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004), e 2 item (30-31) dalla Hogan Empathy Scale (Hogan, 1969).

## 2.2 ANALISI

### 2.2.1 Preprocessamento dei dati TMS-EEG

Dato che TMS-EEG consente di registrare la propagazione dell'attivazione corticale dall'area stimolata alle aree connesse, è possibile considerare i TEP come misura della connettività effettiva (Bortoletto et al., 2015; Momi et al., 2021). L'elaborazione dei dati TMS-EEG è stata eseguita in MATLAB R2020b (The Mathworks, Natick, MA, USA) con script personalizzati utilizzando le funzioni EEGLAB v.2020.0 (Delorme & Makeig, 2004) e FieldTrip (Oostenveld et al., 2011). Se non diversamente specificato, sono stati utilizzati i parametri di default per le funzioni di EEGLAB e FieldTrip.

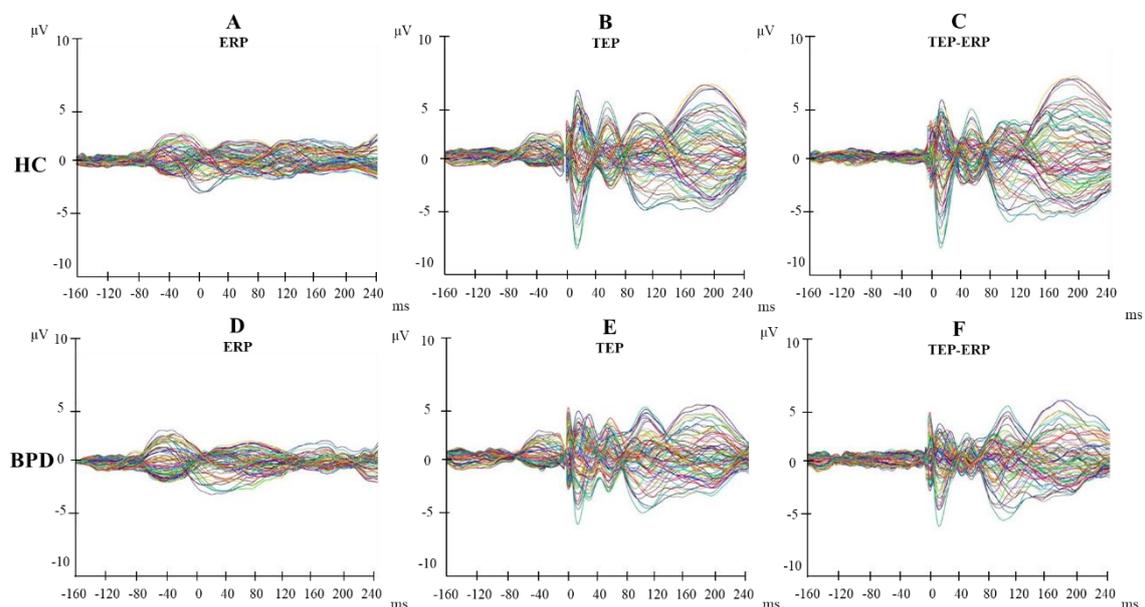
Il percorso di processamento, o *pipeline*, raccoglie i dati grezzi dalle sessioni TMS-EEG e restituisce i TEP e gli ERP organizzati per condizione sperimentale. L'esperimento include alcune prove in cui i soggetti hanno ricevuto uno stimolo visivo o tattile associato ad un impulso TMS e alcune senza TMS; pertanto, nel primo caso le epoche sono definite attorno agli impulsi TMS, mentre nel secondo sono definite attorno agli stimoli visivi o tattili. I due gruppi di dati sono stati processati l'uno indipendentemente dall'altro, così che le epoche saranno mediate in TEP se definite intorno agli impulsi TMS, e in ERP altrimenti. Tutte le operazioni vengono applicate ai dati di ogni soggetto; terminata

un'operazione la *pipeline* inizia a eseguire quella successiva nell'elenco, attraverso un comportamento definito iterativo sui soggetti.

I dati TMS-EEG continui sono stati interpolati per 3 ms attorno al *trigger* per eliminare l'artefatto indotto dall'impulso TMS, filtrati passa-alto a 1 Hz (filtro sinc FIR utilizzando la funzione EEGLAB 'pop\_eegfiltnew', ordine 31682), sottoposti a *downsampling* a 4800 Hz ed epocati da -750 ms prima a 750 ms dopo lo stimolo. In seguito, è stato eseguito un primo rifiuto degli artefatti applicando un algoritmo che utilizza la stima della sorgente del segnale per l'eliminazione del rumore (*source-estimate-utilizing noise-discarding algorithm*, SOUND - Mutanen et al., 2018), modello sferico a 3 strati con parametro di regolarizzazione uguale a 0.01. Dopo SOUND, le epoche in cui i dati si discostano dalla media sui canali di oltre 5 DS sono state rifiutate automaticamente (*automatic artifact rejection*). Successivamente, è stata attuata un'analisi delle componenti indipendenti (*Independent Component Analysis*, ICA - Makeig et al., 1996) per la correzione degli artefatti oculari utilizzando la funzione EEGLAB 'pop\_runica' (algoritmo infomax, 73 canali inclusi, 73 componenti ICA calcolate), e le componenti relative ai movimenti oculari orizzontali e verticali sono state ispezionate visivamente e scartate da due ricercatori indipendenti. Quindi, è stato applicato l'algoritmo di proiezione dello spazio del segnale e di ricostruzione informata dalla sorgente (*signal space projection - source informed reconstruction*, SSP-SIR - Mutanen et al., 2016) per la rimozione dell'artefatto muscolare evocato da TMS (correzione nei primi 30 ms dopo l'impulso). Le componenti principali sono state ispezionate visivamente e scartate se rappresentavano un segnale ad alta frequenza sincronizzato nel tempo con l'impulso TMS, questo passaggio è stato eseguito da due ricercatori indipendenti. Infine, i dati sono stati filtrati con un filtro passa-basso a 70 Hz (filtro IIR Butterworth, ordine 4, utilizzando la funzione EEGLAB

‘pop\_basicfilter’) e ri-riferiti alla media dei canali (*average referece*). Dopo che le epoche sono state ridefinite intorno al *trigger* ad un intervallo tra -200 ms e 400 ms e la baseline è stata corretta tra -200 ms e -2 ms, gli artefatti sono stati eliminati manualmente (*manually artifact rejection*) e i dati sono stati suddivisi in base al tipo di *trial* di riferimento. La *pipeline* dei dati senza TMS è uguale a quella dei dati TMS-EEG ad eccezione degli step di interpolazione del segnale e SSP-SIR, specifici per TMS, e permette di ottenere gli ERP generati dalla presentazione dello stimolo visivo o tattile.

Per evitare *confound* associati alle risposte evocate dagli stimoli visivi o tattili, per ciascuna condizione gli ERP registrati nelle prove *catch* sono stati sottratti ai TEP (Figura 2.1). Dunque, per ogni condizione l’intervallo degli ERP è stato ridefinito cosicché la presentazione dello stimolo, intorno alla quale erano state definite le epoche mediate in ERP, coincidesse con quella dei TEP, le cui epoche erano state definite attorno all’impulso TMS.



**Figura 2.1** Butterfly plot degli ERP (A e D), dei TEP (B e E), e della differenza tra TEP e ERP ( $\Delta$ TEP-ERP, C e F), di HC (A, B, C) e persone con BPD (D, E, F), nella condizione in cui i partecipanti vedevano una mano che veniva toccata (stimolo visivo) e dopo 150 ms ricevevano un impulso TMS

Conclusa questa prima fase di *preprocessing* i dati sono stati convertiti in strutture FieldTrip per la visualizzazione e le analisi statistiche.

### 2.2.2 Analisi statistiche

Le analisi statistiche dei dati ottenuti dai questionari e dal compito VTSC sono state eseguite in Jamovi (The jamovi project 2.3.21, 2021; R Core Team, 2020) sui dati di tutto il campione (15 HC e 18 BPD), mentre dall'analisi dei dati TEP, eseguita in MATLAB R2020b (The Mathworks, Natick, MA, USA) utilizzando le funzioni FieldTrip (Oostenveld et al., 2011), tre soggetti nel gruppo BPD sono stati esclusi in quanto non avevano completato la sessione di coregistrazione TMS-EEG. La soglia di significatività statistica è stata fissata a  $p < 0.05$ .

I **questionari di autovalutazione** della risposta empatica, l'IRI e il QCAE, sono stati valutati indipendentemente. Le risposte ai singoli quesiti sono state suddivise nelle rispettive sottoscale e sommate al fine di ottenere due scale coerenti per l'empatia cognitiva e quella affettiva. Il test di Shapiro-Wilk è stato applicato per testare la normalità delle distribuzioni e conseguentemente è stato eseguito un t-test per campioni indipendenti per confrontare i due gruppi. Qualora i dati non fossero distribuiti normalmente è stato utilizzato il test non parametrico U di Mann-Whitney. Considerando l'ipotesi di livelli di empatia cognitiva più bassi nei BPD rispetto ai controlli (si veda paragrafo 1.5, punto 1), è stato effettuato un test ad una coda per la componente cognitiva dell'empatia, mentre per la componente affettiva è stato eseguito un test a due code in quanto non erano state formulate ipotesi a priori sulla direzione dell'effetto.

La prestazione al **compito comportamentale VTSC** è stata valutata considerando i tempi di reazione (*Reaction Times*, RT) delle prove congruenti e di quelle incongruenti alle quali

il partecipante aveva risposto correttamente. I RT individuali sono stati trasformati con una funzione logaritmica, in quanto tipicamente non seguono una distribuzione normale. Successivamente, sono stati esclusi dall'analisi i RT che superavano di  $\pm 2$  deviazioni standard (DS) la media dei RT del soggetto per ciascuna condizione. Infine, una volta verificata la normalità delle distribuzioni delle medie, i dati sono stati analizzati tramite analisi della varianza a misure ripetute (*repeated-measures analysis of variance*, rm-ANOVA) seguita da confronti post-hoc. È stata eseguita una rm-ANOVA 2 X 2 X 2 con i fattori Gruppo (HC e BPD), Congruenza (congruente e incongruente) e Stimolo (mano e oggetto) e, in riferimento all'ipotesi (si veda paragrafo 1.5, punto 2), è stato previsto un effetto interazione Congruenza X Stimolo X Gruppo. Inoltre, per confrontare le sensazioni riferite dai partecipanti nella scala analogica visiva (*visual analogue scale*, VAS - si veda paragrafo 2.1.2) è stata effettuata una rm-ANOVA 2 X 2 per ciascun quesito, con i fattori Gruppo (HC e BPD) e Stimolo (mano e oggetto).

L'analisi del segnale **TMS-EEG** è stata effettuata sulla differenza TEP-ERP ed è stato applicato un test di permutazione basato sui cluster (*cluster based analysis* - Maris & Oostenveld, 2007), implementato in FieldTrip, che consente l'analisi dell'intera forma d'onda su tutti gli elettrodi, nell'intervallo di tempo compreso tra 4 ms e 250 ms dopo l'erogazione dell'impulso TMS. In specifico, per verificare l'ipotesi (si veda paragrafo 1.5, punto 3) sono stati effettuati confronti non parametrici a due code tra i gruppi per la condizione stimolo tattile visivo mano considerando un ISI 150 ms, intervallo di tempo critico stimato per i processi di integrazione delle informazioni multisensoriali per elaborare il tocco in S1. Nel momento in cui questi confronti risultassero significativi, sono previste analisi di controllo per escludere che le differenze tra i gruppi dipendano da fattori aspecifici. In particolare, per verificare che l'attivazione *mirror* di S1 sia specifica

per gli stimoli visuo-tattili su parti del corpo è stato considerato un confronto entro i gruppi tra la condizione stimolo tattile visivo mano e stimolo tattile visivo oggetto con ISI 150 ms. Inoltre, per escludere la possibilità che i pazienti con BPD e gli HC mostrino differenze nella riafferenza somatosensoriale, che non coinvolge il TaMS, è stato contemplato un confronto di controllo tra gruppi per la condizione stimolo tattile reale con ISI 20 ms.

È prevista un'analisi di controllo per verificare se la rMT dei partecipanti con BPD fosse diversa rispetto a quella dei HC. Non sono state formulate ipotesi a priori sulla direzione di questo effetto quindi il test di Shapiro-Wilk è stato utilizzato per verificare la distribuzione dei dati e successivamente è stato applicato un test a due code a campioni indipendenti,  $t$  di Student nel caso in cui la distribuzione dei dati risultasse normale, altrimenti  $U$  di Mann-Whitney non parametrico.

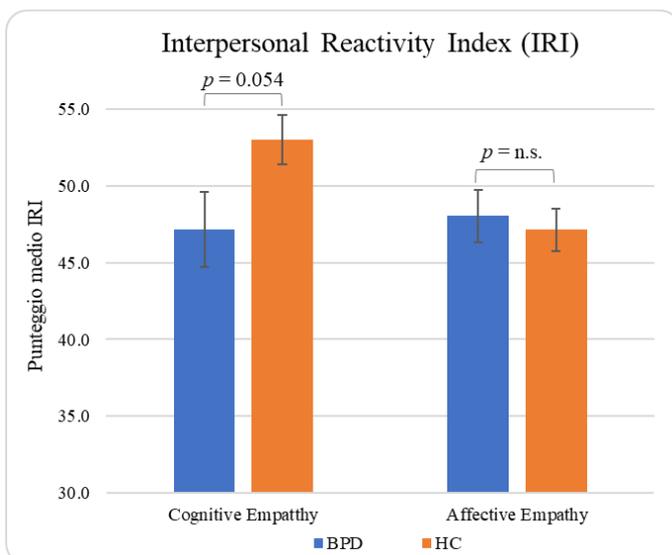


# Capitolo 3

## RISULTATI

### 3.1 QUESTIONARI AUTOSOMMINISTRATI

La Figura 3.1 mostra la rappresentazione grafica delle medie dei punteggi riferiti dai partecipanti, suddivisi nelle componenti cognitiva e affettiva dell'empatia. Dall'analisi descrittiva è risultato che la distribuzione dei dati di entrambe le scale segue la distribuzione normale (Shapiro-Wilk  $p_{CE} = 0.572$  e  $p_{AE} = 0.739$ ) (Tabella 3.1) quindi, sono stati eseguiti due test  $t$  di Student. Gli individui con BPD hanno riportato livelli di empatia cognitiva tendenzialmente più bassi rispetto ai HC ( $t = 1.66, p = 0.054$ ) (Tabella 3.2), mentre non sono state evidenziate differenze significative nei livelli di empatia affettiva ( $t = -0.653, p = 0.519$ ) (Tabella 3.3).



**Tabella 3.1** Statistiche descrittive IRI

	CE	AE
N	33	33
Mancanti	0	0
Media	50.2	47.9
Mediana	52	48
Deviazione standard	8.96	6.37
Minimo	27	37
Massimo	69	63
Shapiro-Wilk W	0.973	0.978
Shapiro-Wilk p	0.572	0.739

**Figura 3.1** Componenti cognitiva e affettiva dell'empatia misurate mediante il questionario di autovalutazione IRI.

Le barre di errore indicano l'errore standard.

	Statistiche	gdl	p	
CE	t di Student	1.66	31.0	0.054

Nota.  $H_a: \mu_{HC} > \mu_{BPD}$

**Tabella 3.2** Test t di Student a una coda a campioni indipendenti per confrontare i livelli di empatia cognitiva (CE) riportati dai partecipanti

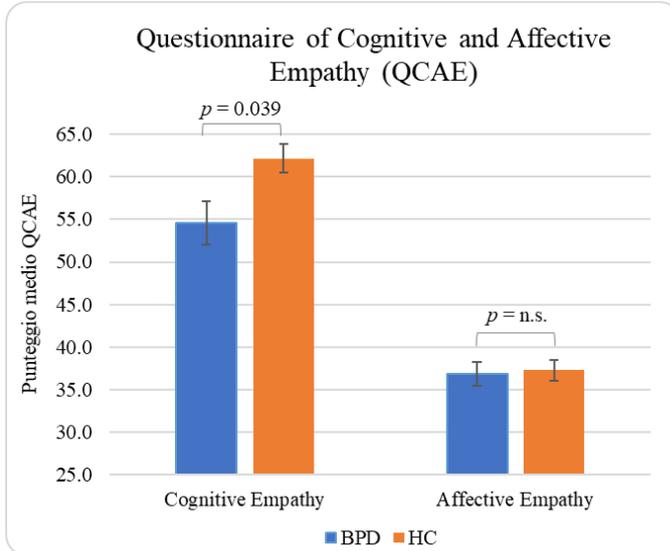
	Statistiche	gdl	p	
AE	t di Student	-0.633	31.0	0.532

Nota.  $H_a: \mu_{HC} \neq \mu_{BPD}$

**Tabella 3.3** Test t di Student a due code a campioni indipendenti per confrontare i livelli di empatia affettiva (AE) riportati dai partecipanti

Le medie dei punteggi dei soggetti al QCAE per la componente cognitiva e per quella affettiva dell'empatia sono riportate in Figura 3.2. Dall'analisi descrittiva è emerso che la componente cognitiva, nello specifico quella del gruppo di individui con BPD, non segue una distribuzione normale dei dati (Shapiro-Wilk  $p_{HC} = 0.804$  e  $p_{BPD} = 0.020$ ) (Tabella 3.4), pertanto è stato eseguito un test ad una coda non parametrico per campioni indipendenti. I risultati, confermando l'ipotesi, evidenziano livelli di empatia cognitiva significativamente maggiori nel gruppo HC ( $U = 86.0$ ,  $p = 0.039$ ) (Tabella 3.5). La distribuzione dei dati relativi alla componente affettiva dell'empatia rispetta invece

l'assunto di normalità, quindi, è stato attuato un test  $t$  di Student a due code per campioni indipendenti, dal quale non sono emerse differenze significative ( $t = 0.220$ ,  $p = 0.827$ ) (Tabella 3.6).



**Figura 3.2** Componenti cognitiva e affettiva dell'empatia misurate mediante il questionario QCAE. Le barre di errore indicano l'errore standard.

**Tabella 3.4** Statistiche descrittive QCAE

	Gruppo	CE	AE
N	HC	15	15
	BPD	18	18
Mancanti	HC	0	0
	BPD	0	0
Media	HC	62.1	37.3
	BPD	54.6	36.8
Mediana	HC	60	38
	BPD	59.0	38.5
Deviazione standard	HC	6.44	4.79
	BPD	11.1	6.25
Minimo	HC	50	30
	BPD	30	25
Massimo	HC	75	45
	BPD	67	47
Shapiro-Wilk W	HC	0.967	0.944
	BPD	0.873	0.964
Shapiro-Wilk p	HC	0.804	0.433
	BPD	0.020	0.675

Statistiche p

CE	U di Mann-Whitney	Statistiche	p
		86.0	0.039

Nota.  $H_a \mu_{HC} > \mu_{BPD}$

**Tabella 3.5** Test non parametrico U di Mann-Whitney a una coda a campioni indipendenti per confrontare i livelli di empatia cognitiva (CE) riportati dai partecipanti

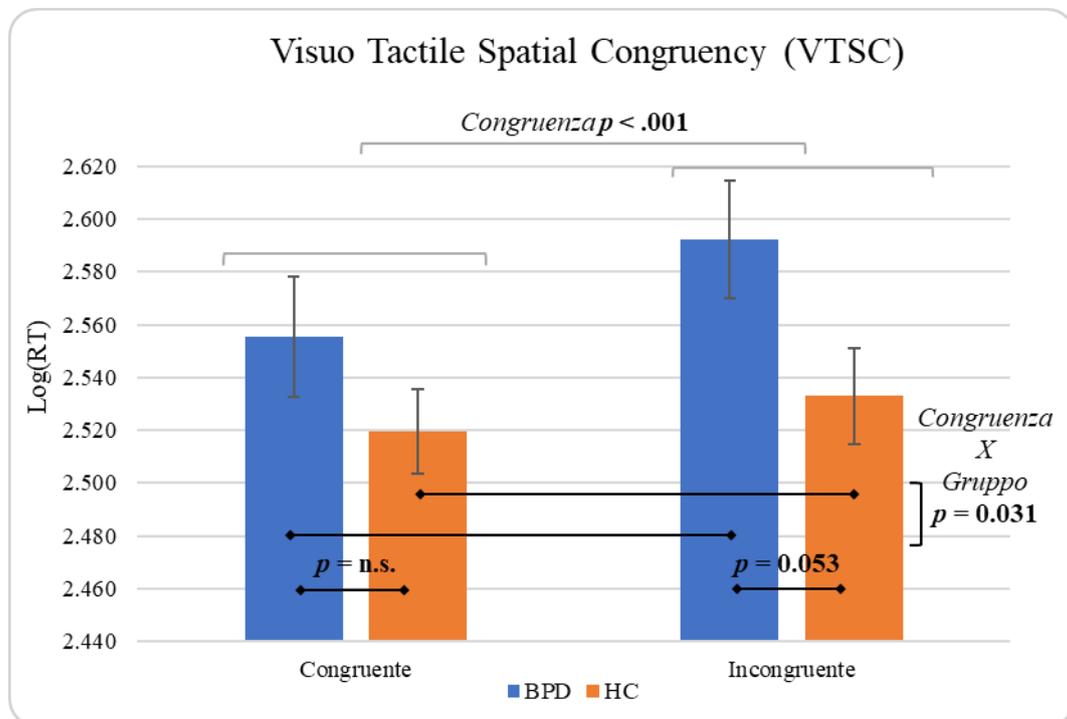
AE	t di Student	Statistiche	gdl	p
		0.220	31.0	0.827

Nota.  $H_a \mu_{HC} \neq \mu_{BPD}$

**Tabella 3.6** Test  $t$  di Student a due code a campioni indipendenti per confrontare i livelli di empatia affettiva (AE) riportati dai partecipanti

### 3.2 COMPITO DI CONGRUENZA SPAZIALE VISUO-TATTILE (VTSC)

Dal momento che la distribuzione dei dati individuali non ha soddisfatto il criterio di normalità, l'analisi rm-ANOVA è stata effettuata considerando la media dei RT trasformati per ciascuna condizione sperimentale. L'analisi ha rilevato un effetto principale Congruenza ( $F = 23.931$ ,  $p < .001$ ) e un effetto interazione Congruenza X Gruppo ( $F = 5.115$ ,  $p = 0.031$ ) (Figura 3.3 e Tabella 3.7).



**Figura 3.3** Dall'analisi rm-ANOVA 2 X 2 X 2 sono emersi un effetto principale Congruenza ( $F = 23.931$ ,  $p < .001$ ) e un effetto interazione Congruenza X Gruppo ( $F = 5.115$ ,  $p = 0.031$ ). Le analisi post-hoc hanno evidenziato che gli individui con BPD tendono ad avere un maggior effetto interferenza dei HC ( $t = -1.949$ ,  $p = 0.053$ ) nei trial incongruenti. Non sono risultate altre differenze significative.

Diversamente da quanto atteso non è emerso un effetto interazione Congruenza X Stimolo X Gruppo ( $F = 1.527$ ,  $p = 0.226$ ). Non sono risultati significativi gli effetti principali Gruppo ( $F = 2.73$ ,  $p = 0.109$ ) e Stimolo ( $F = 0.221$ ,  $p = 0.642$ ), e gli effetti interazione

Congruenza X Stimolo ( $F = 1.881$ ,  $p = 0.180$ ) e Stimolo X Gruppo ( $F = 4.80e-4$ ,  $p = 0.983$ ).

Effetti Entro i Soggetti

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p
Congruenza	0.02073	1	0.02073	23.931	< .001
Congruenza * Gruppo	0.00443	1	0.00443	5.115	0.031
Residuo	0.02686	31	8.66e-4		
Stimolo	4.33e-4	1	4.33e-4	0.221	0.642
Stimolo * Gruppo	9.40e-7	1	9.40e-7	4.80e-4	0.983
Residuo	0.06069	31	0.00196		
Congruenza * Stimolo	7.44e-4	1	7.44e-4	1.881	0.180
Congruenza * Stimolo * Gruppo	6.04e-4	1	6.04e-4	1.527	0.226
Residuo	0.01227	31	3.96e-4		

Nota. Somma dei quadrati Tipo 3

Effetti Tra Soggetti

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p
Gruppo	0.0744	1	0.0744	2.73	0.109
Residuo	0.8462	31	0.0273		

Nota. Somma dei quadrati Tipo 3

**Tabella 3.7** Analisi statistiche compito VTSC. ANOVA 2 X 2 X 2 per i fattori Gruppo (HC e BPD), Congruenza (congruente e incongruente) e Stimolo (mano e oggetto).

Gli effetti significativi sono stati ulteriormente esplorati con analisi post-hoc. I confronti hanno permesso di approfondire la direzione dell'effetto Congruenza, che indica risposte più veloci nelle prove congruenti (RT minori) rispetto a quelle incongruenti, indipendentemente dal gruppo sperimentale e dalla tipologia di stimolo ( $t = -4.89$ ,  $p < .001$ ) (Tabella 3.8). In merito all'effetto interazione Congruenza X Gruppo è emerso che i soggetti con BPD sono significativamente più lenti (RT maggiori) quando nel compito sono presentati trial incongruenti rispetto a quelli congruenti ( $t = -5.305$ ,  $p < .001$ ) mentre negli HC tale effetto mostra una tendenza alla significatività ( $t = -1.781$ ,  $p = 0.085$ ). Inoltre, individui con BPD tendono ad impiegare più tempo a rispondere (RT maggiori)

rispetto ai HC nei trial incongruenti ( $t = -1.949, p = 0.053$ ) (Tabella 3.9), mostrando un maggior effetto interferenza.

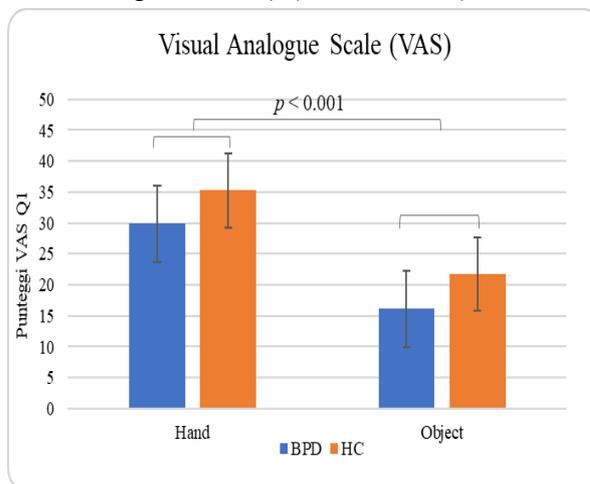
**Tabella 3.8** Confronti Post Hoc - Congruenza

Congruenza		Congruenza		Differenza Media	SE	gdl	t	p
Congruente	-	Incongruente		-0.0252	0.00515	31.0	-4.89	< .001

**Tabella 3.9** Confronti Post Hoc - Congruenza \* Gruppo

Congruenza		Gruppo		Congruenza		Gruppo		Differenza Media	SE	gdl	t	p
Congruente	HC	-	Congruente	BPD	-0.0361	0.02915	31	-1.237	0.225			
		-	Incongruente	HC	-0.0135	0.00760	31	-1.781	0.085			
		-	Incongruente	BPD	-0.0729	0.02932	31	-2.485	0.019			
	BPD	-	Incongruente	HC	0.0225	0.02935	31	0.767	0.449			
		-	Incongruente	BPD	-0.0368	0.00694	31	-5.305	< .001			
		-	Incongruente	BPD	-0.0593	0.02952	31	-2.010	0.053			

Dall'analisi delle risposte riferite dai partecipanti al primo quesito della VAS (Figura 3.4) è emerso un effetto principale Stimolo ( $F = 16.95, p < .001$ ) ma non Gruppo ( $F = 0.502, p = 0.484$ ), e nemmeno un effetto interazione Stimolo X Gruppo ( $F = 0.002, p = 0.963$ ) (Tabella 3.10), mentre dalle statistiche relative al secondo quesito non è risultato alcun effetto (Stimolo:  $F = 2.743, p = 0.108$ ; Gruppo:  $F = 7,73e-4, p = 0.981$ ; Stimolo X Gruppo  $F = 0.556, p = 0.462$ ) (Tabella 3.11).



**Figura 3.4** L'analisi ANOVA 2 X 2 è stata applicata alle medie dei punteggi riportati dai soggetti al primo quesito della VAS e divisi per condizione (stimolo visivo mano oppure stimolo visivo oggetto) ed è emerso un effetto principale Stimolo significativo ( $F = 16.95, p < .001$ ).

Effetti Entro i Soggetti

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p
Stimolo	3036.517	1	3036.517	16.95333	<.001
Stimolo * Gruppo	0.396	1	0.396	0.00221	0.963
Residuo	5552.422	31	179.110		

Nota. Somma dei quadrati Tipo 3

Effetti Tra Soggetti

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p
Gruppo	501	1	501	0.502	0.484
Residuo	30954	31	999		

Nota. Somma dei quadrati Tipo 3

**Tabella 3.10** ANOVA 2 X 2 Entro i soggetti per confrontare le risposte fornite dai partecipanti al primo quesito della VAS *'Quando mi è stata mostrata una mano/foglia toccata, ho avuto la sensazione di essere toccata con la mia stessa mano'*

Effetti Entro i Soggetti

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p
Stimolo	1096	1	1096	2.743	0.108
Stimolo * Gruppo	222	1	222	0.556	0.462
Residuo	12384	31	399		

Nota. Somma dei quadrati Tipo 3

Effetti Tra Soggetti

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p
Gruppo	0.691	1	0.691	5.73e-4	0.981
Residuo	37391.672	31	1206.183		

Nota. Somma dei quadrati Tipo 3

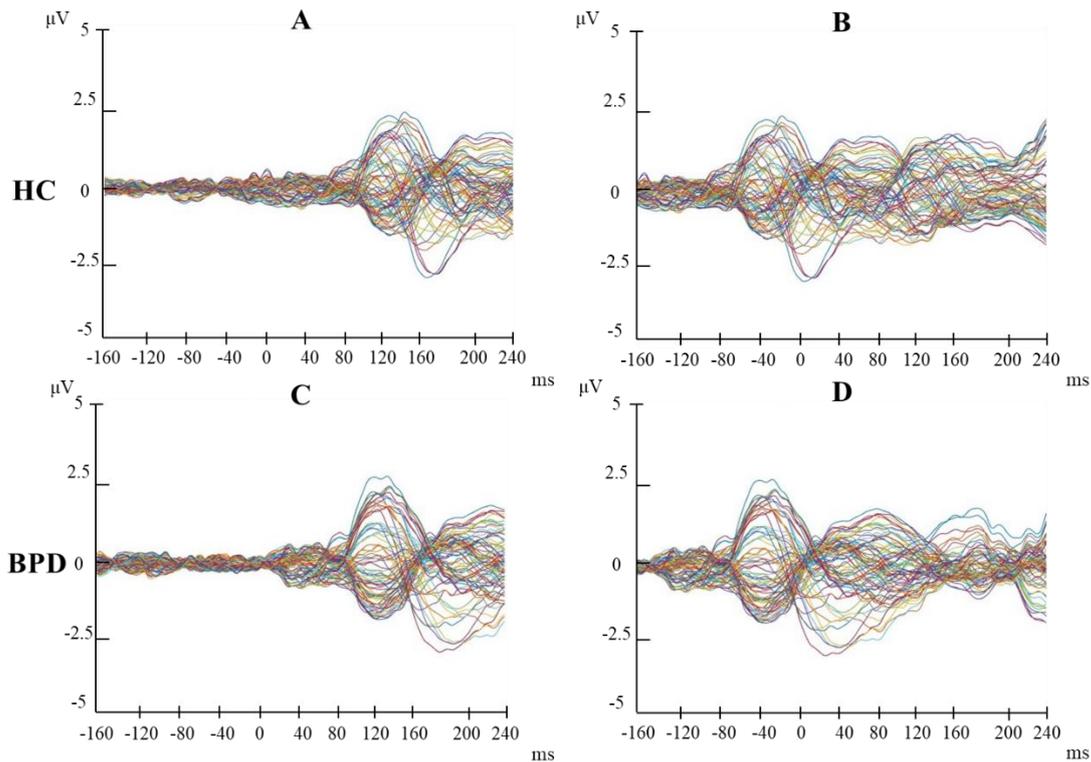
**Tabella 3.11** ANOVA 2 X 2 Entro i soggetti per confrontare le risposte fornite dai partecipanti al primo quesito della VAS *'Guardare la mano/foglia toccata rendeva difficile localizzare personalmente lo stimolo tattile?'*

### 3.3 POTENZIALI EVOCATI DALLA TMS (TEP)

Le analisi sono state effettuate sul segnale dato dalla differenza TEP-ERP per evitare *confound* associati alle risposte evocate dagli stimoli visivi o tattili. Negli ERP, registrati durante le prove in cui la visione degli stimoli tattili visivi e reali non era seguita dall'impulso TMS, sono state individuate due componenti principali (Figura 3.6): una prima componente, denominata P120, è caratterizzata da un picco positivo occipitale e uno negativo più frontale mentre la seconda, denominata N170, presenta una negatività parieto-occipitale. Gli ERP sono stati ottenuti mediando le epoche intorno allo stimolo tattile visivo, quindi, per sottrarli ai TEP (Figura 3.7), mediati intorno all'impulso TMS, è stato necessario traslare il segnale di -150 ms, intervallo di tempo compreso tra la presentazione dello stimolo visuo-tattile e l'erogazione della TMS, in modo tale da allineare la scala temporale degli ERP in corrispondenza della presentazione della TMS (Figura 3.5).

In entrambi i gruppi, sperimentale e di controllo, è stata quindi analizzata la diffusione dell'attività neurale dopo l'impulso TMS, erogato dopo 150 ms dalla presentazione dello stimolo visuo-tattile (Figura 3.7 e Figura 3.8). Sono emerse quattro componenti principali all'interno di specifici intervalli: N15/ P15, tra i 15 e i 24 ms, P50, tra 50 e 65 ms, N100, tra 90 e 110, e P200, tra 180 e 200 ms. La prima componente (N15/P15) mostra una grande negatività in corrispondenza delle aree sensorimotorie e una discreta positività in corrispondenza degli elettrodi controlaterali; nella seconda (P50) è stato evidenziato un picco positivo sull'area stimolata; anche la terza componente (N100) presenta un'attivazione ipsilaterale rispetto all'area stimolata ma in questo caso negativa; infine, la quarta presenta un picco positivo in corrispondenza degli elettrodi centrali. Le componenti risultano mantenute nei TEP (Figura 3.7) e nei TEP-ERP (Figura 3.8) e si

può apprezzare come la baseline dei TEP-ERP sia prossima allo zero. I TEP registrati possono sembrare nell'insieme meno ampi in persone con BPD rispetto agli HC; tuttavia, dall'analisi statistica non sono emersi cluster significativi, né positivi ( $p_P > 0.739$ ) né negativi ( $p_N > 0.551$ ). Data la non significatività dei confronti effettuati è stato deciso di non procedere con le analisi di controllo.



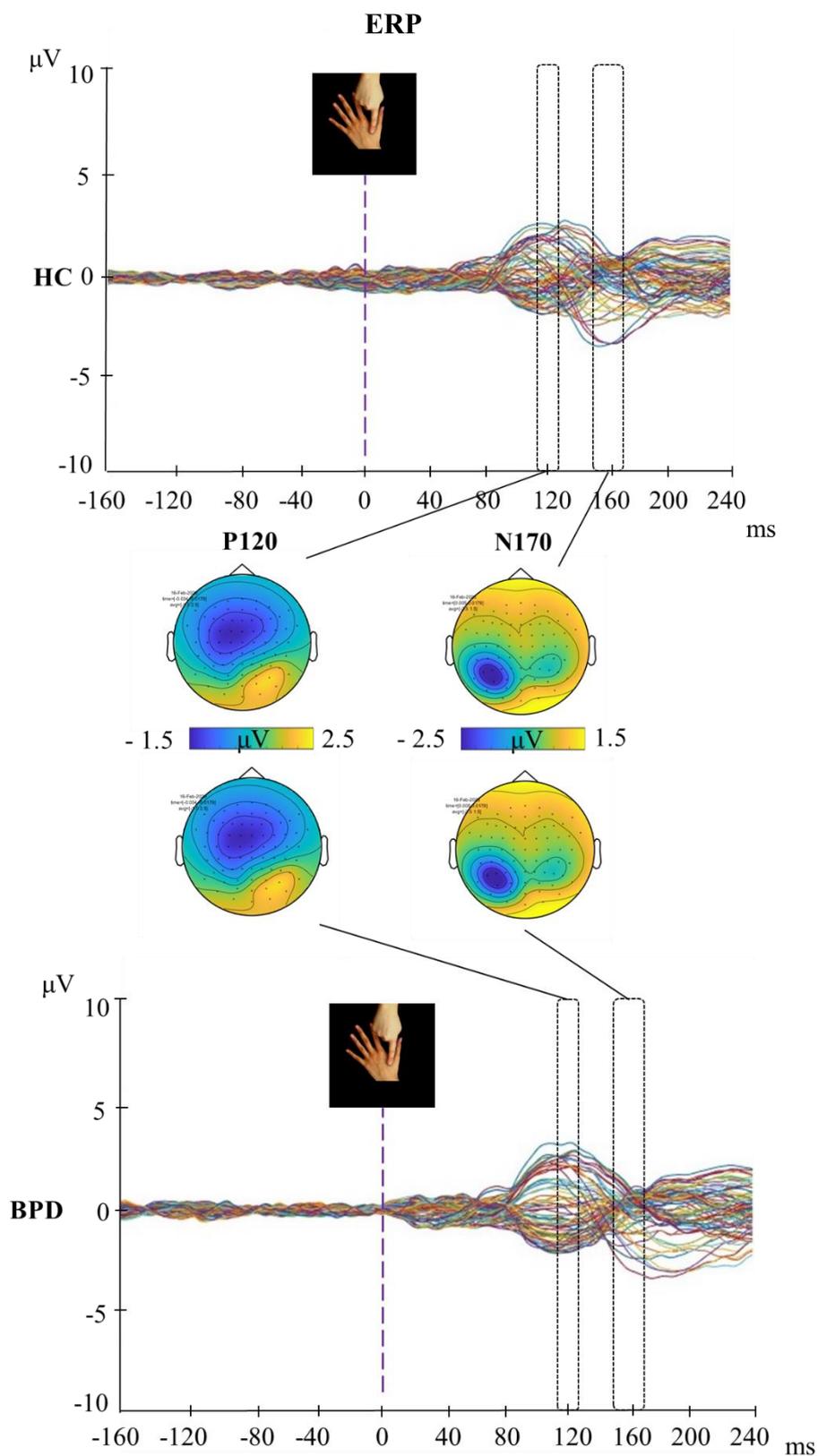
**Figura 3.5** Butterfly plot degli ERP generati dalla presentazione dello stimolo tattile visivo mano prima (A e C) e dopo (B e D) la correzione della scala temporale, effettuata traslando il segnale di -150 ms.

Le statistiche descrittive della rMT non hanno confermato la normalità della distribuzione dei dati degli individui con BPD, quindi, è stato applicato test a due code non parametrico U di Mann-Whitney a campioni indipendenti. Dai risultati delle analisi (Tabella 3.12) non sono emerse differenze significative ( $U = 109$ ;  $p = 0.664$ ).

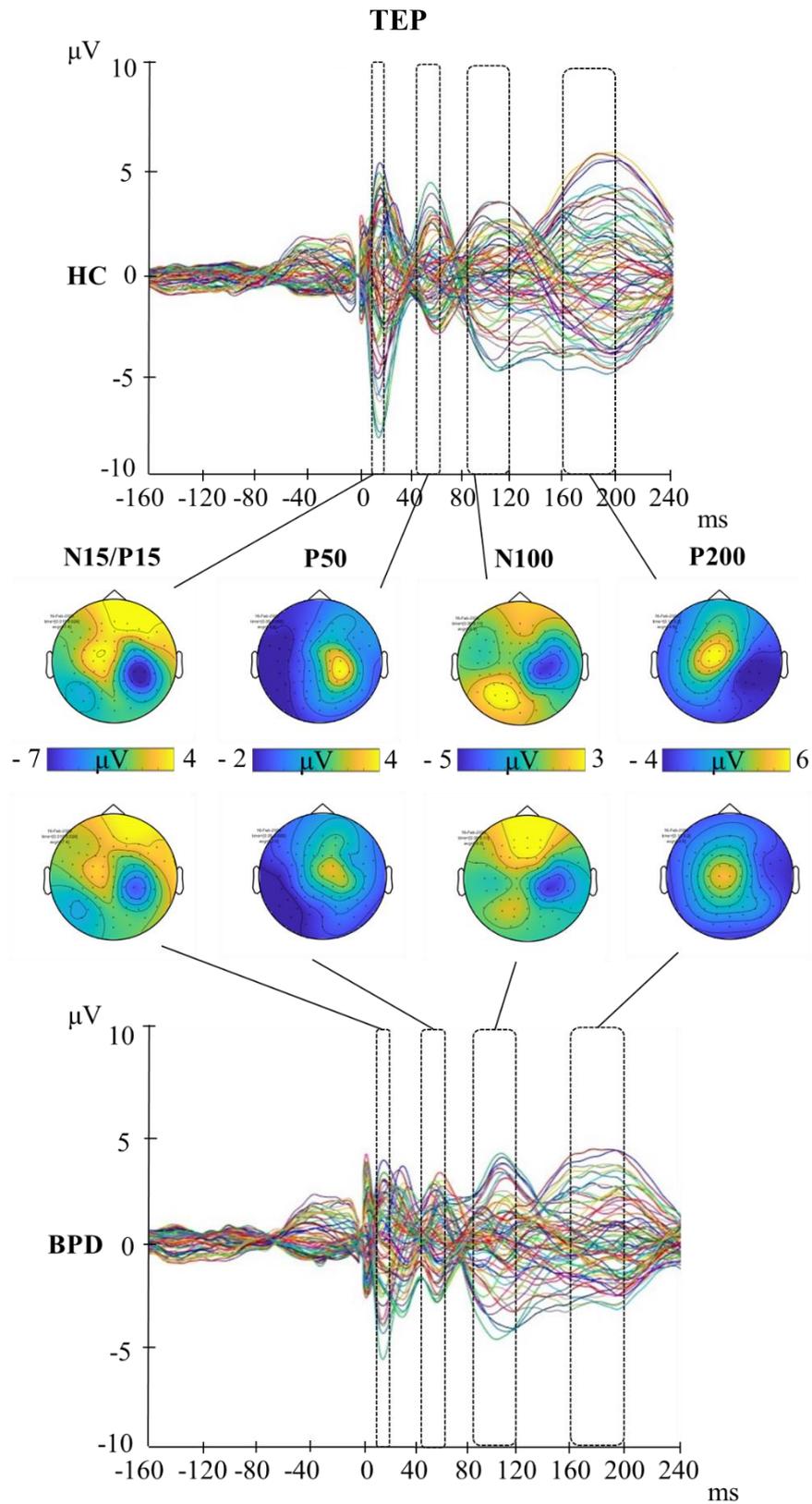
		Statistiche	p
rMT	U di Mann-Whitney	109	0.664

Nota.  $H_a$   $\mu_{HC} \neq \mu_{BPD}$

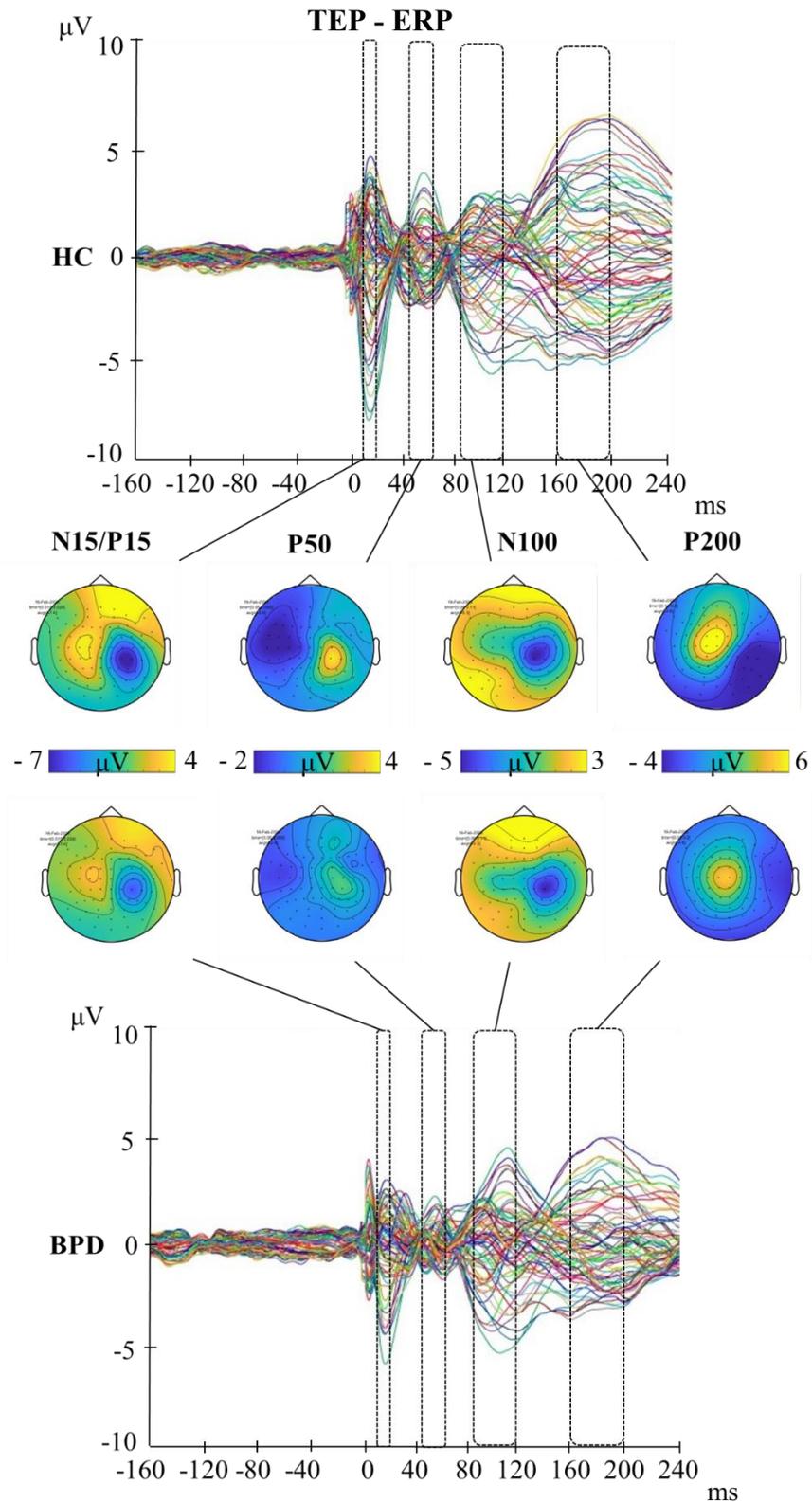
**Tabella 3.12** Test a due code non parametrico U di Mann-Whitney a campioni indipendenti per indagare le differenze della rMT dei due gruppi di partecipanti



**Figura 3.6** Rappresentazione grafica degli ERP dei partecipanti (HC in alto, BPD in basso) e delle topografie principali, registrati dopo la presentazione dello stimolo visuo-tattile mano ( $t = 0$  ms).



**Figura 3.7** Rappresentazione grafica dei TEP degli HC (in alto) e dei soggetti con BPD (in basso) e delle topografie delle quattro componenti principali (in ordine da sinistra a destra: N15/P15, P50, N100, e P200) quando l'impulso TMS viene presentato 150 ms dopo la presentazione dello stimolo visivo tocco su mano



**Figura 3.8** Rappresentazione grafica della differenza TEP-ERP degli HC (in alto) e dei soggetti con BPD (in basso) e delle topografie delle quattro componenti principali (in ordine da sinistra a destra: N15/P15, P50, N100, e P200) quando l'impulso TMS viene presentato 150 ms dopo la presentazione dello stimolo visivo tocco su mano

# Capitolo 4

## DISCUSSIONE

Nel presente lavoro di tesi sono state indagate le alterazioni comportamentali e neurofisiologiche del sistema *mirror* tattile (*tactile mirror system*, TaMS), ipotizzato essere coinvolto nei processi di simulazione empatica, in persone con disturbo borderline di personalità (*borderline personality disorder*, BPD), individui nei quali è stata evidenziata una compromissione di queste abilità. Lo studio ha coinvolto 18 pazienti con BPD e 15 persone non affette dalla malattia. In entrambi i gruppi sono state registrate: le misure delle capacità empatiche, valutate mediante questionari di autovalutazione, la prestazione in un compito comportamentale che coinvolge l'attività del TaMS, e gli indici di connettività, ottenuti mediante la combinazione della stimolazione magnetica transcranica con l'elettroencefalografia (coregistrazione TMS-EEG).

Gli individui con BPD hanno maggiori difficoltà a regolare le proprie emozioni e questo si riflette nell'incapacità a riconoscere e comprendere gli stati mentali e le sensazioni

altrui. In riferimento a quanto riportato in letteratura, nel presente lavoro sono stati ipotizzati livelli di empatia cognitiva minori nelle persone con BPD ma non sono state formulate ipotesi a priori sui livelli della componente affettiva (Grzegorzewski et al., 2019). Per indagare questo aspetto, ai partecipanti sono stati proposti due questionari di autovalutazione della risposta empatica, l'*Interpersonal Reactivity Index* (IRI) e il *Questionnaire of Cognitive and Affective Empathy* (QCAE), e le risposte sono state confrontate tra i gruppi per i punteggi delle componenti cognitive e di quelle affettive dell'empatia. Le analisi relative alla componente affettiva dell'empatia non hanno riportato differenze nei livelli del costrutto tra i due gruppi. Tale risultato è coerente con quanto evidenziato nello studio di Wingenfeld et al. (2018), tuttavia, in letteratura sono presenti risultati contrastanti, quindi è possibile che questi dipendano dal contesto sperimentale specifico (Flasbeck et al., 2017; Niedtfeld, 2017). In linea con quanto evidenziato in studi precedenti, è emerso che le persone con BPD hanno livelli di empatia cognitiva minori rispetto a quelli di persone non affette dal disturbo (Harari et al., 2010; Martin et al., 2017). L'alterazione della componente cognitiva dell'empatia, interpretabile come una maggiore difficoltà a comprendere il comportamento altrui, a percepire e capire i sentimenti delle persone e condividerne la prospettiva, potrebbe compromettere la possibilità di costruire relazioni interpersonali stabili. Secondo la teoria della molteplicità condivisa (Gallese, 2005) la comprensione degli stati mentali altrui dipende dalla simulazione di contenuti analoghi da parte di chi interpreta e, in questo contesto, l'empatia è concettualizzata come la capacità di comprendere gli stati mentali degli altri attraverso un processo di *embodied simulation* in cui la propria mente viene utilizzata come modello per comprendere le menti degli altri (Gallese & Goldman, 1998).

Tale comportamento empatico simulazionista svolge un ruolo cruciale nella cognizione sociale e nella percezione intuitiva non solo degli stati mentali ma anche delle somatosensazioni altrui (Bolognini et al., 2014). In particolare, studi precedenti hanno dimostrato che la vista di un tocco sul corpo di un'altra persona suscita sensazioni tattili coscienti sul corpo dell'osservatore (Fitzgibbon et al., 2012), fenomeno ipotizzato essere associato all'attivazione *mirror* della corteccia somatosensoriale primaria (*primary somatosensory cortex*, S1) e definito sinestesia tattile a specchio (Banissy & Ward, 2007). In questo studio, il compito di congruenza spaziale visuo-tattile (*Visuo tactile spatial congruency*, VTSC) è stato proposto per esplorare la direzione di questo effetto in persone con BPD e persone non affette dal disturbo. Il VTSC è un compito cognitivo-comportamentale che prevede la presentazione simultanea di immagini che rappresentano un tocco su una specifica parte del corpo (o su un oggetto) e di un tocco reale sulla stessa parte del corpo oppure su quella speculare. Ai partecipanti è richiesto di segnalare il sito in cui sono stati effettivamente toccati ignorando il tocco osservato (Banissy & Ward, 2007). A livello comportamentale si osserva maggior lentezza nell'identificare il sito toccato sul corpo quando il tocco effettivo è spazialmente incongruente con il tocco visivo rispetto alle prove congruenti. Nel lavoro di tesi è stato ipotizzato che, considerando livelli di empatia cognitiva più bassi, i partecipanti con BPD mostrino un ridotto effetto interferenza nella prestazione al VTSC, dovuto ad una minor attivazione del TaMS. Dai risultati raccolti è emerso che la velocità di risposta degli individui è generalmente maggiore nelle prove incongruenti, indice di un effetto interferenza tra lo stimolo tattile e lo stimolo visivo, e questo risultato è congruente con quanto proposto da Bolognini et al. (2013a, 2014) e Banissy & Ward (2007). Coerentemente con quanto previsto, soggetti con BPD mostrano un'alterazione in questo effetto rispetto ai controlli sani; tuttavia,

contrariamente alle attese, tendono ad essere più lenti a rispondere nelle prove incongruenti. Tale risultato può essere interpretato come un'alterazione del TaMS nei pazienti con BPD. Infatti, l'assenza di un effetto principale del fattore Gruppo suggerisce che tali differenze non siano dovute a fattori aspecifici. Nel BPD l'attivazione del TaMS potrebbe compensare la compromissione delle capacità empatiche e sottendere la capacità di esperire o comprendere direttamente l'esperienza tattile altrui mediante una codifica automatica e implicita del senso del tatto attraverso la visione. In questa prospettiva, la capacità *mirroring* automatica e implicita fornita dal sistema *mirror* potrebbe sostenere un meccanismo di simulazione adatto ad abilitare la risonanza empatica e i legami sociali (Gallese, 2007). Questo potrebbe suggerire che le persone con BPD impieghino più tempo a rispondere perché i processi di simulazione dell'esperienza altrui e discriminazione della propria percezione richiedono loro più tempo.

È importante sottolineare che, a differenza di quanto atteso, tali risultati non sono risultati specifici per stimoli di tocco visivo sulla mano, ma si estendevano anche a tocchi visivi su un oggetto, indipendentemente dal gruppo. Ciò potrebbe dipendere dalle caratteristiche fisiche dello stimolo visivo utilizzato nella condizione di controllo, ovvero una foglia, che potrebbe essere così simile ad una mano umana da indurre comunque i meccanismi di *mirroring*. Inoltre, lo stimolo visivo "mano in movimento", che esegue il tocco, potrebbe automaticamente attivare il sistema *mirror* motorio, che permetterebbe di comprendere le azioni e predire le intenzioni motorie che sottostanno ad un movimento.

In questo contesto, la coregistrazione TMS-EEG è stata utilizzata al fine di analizzare le alterazioni neurofisiologiche del *network* TaMS in termini di connettività corticale. Infatti, la tecnica TMS-EEG è stata recentemente applicata nello studio del TaMS in soggetti sani (Pisoni et al., 2018), in quanto fornisce misure dirette sull'ampiezza e sulla

dinamica temporale della risposta di S1 alla percezione e all'osservazione tattile, mostrando come le informazioni tattili si propagano attraverso le reti neurali (connettività effettiva). Il presente progetto costituisce il primo esempio di acquisizione TMS-EEG in persone con BPD; pertanto, sono state ipotizzate delle differenze tra i gruppi nei pattern di connettività effettiva del TaMS ma non sono state formulate ipotesi a priori riguardo la direzione dell'effetto. Durante la sessione TMS-EEG ai partecipanti sono stati presentati stimoli tattili visivi (mano o oggetto) e reali (mediante un solenoide posizionato sulla mano sinistra) e dopo un preciso intervallo singoli impulsi TMS sono stati inviati in corrispondenza di S1 destra. Gli impulsi TMS sono stati erogati dopo 20 ms, intervallo di tempo intorno al quale S1 dovrebbe elaborare gli stimoli tattili, oppure dopo 150 ms, quando dovrebbero avvenire i processi di integrazione delle informazioni multisensoriali nelle aree parietali (Bolognini et al., 2013a,b; Pisoni et al., 2018). Inoltre, sono state incluse prove di controllo senza TMS per registrare il segnale specificatamente associato alla presentazione dello stimolo tattile visivo o reale. Per testare quanto ipotizzato, i due gruppi sono stati confrontati per la condizione in cui l'impulso TMS è stato erogato dopo 150 ms dalla presentazione dello stimolo visuo-tattile.

L'analisi del segnale ERP ha permesso di osservare chiare componenti tra i 100 e i 200 ms dopo la presentazione dello stimolo tattile visivo. Considerando le caratteristiche temporali di queste componenti, definite rispettivamente P120 e N170, è possibile supporre che esse siano associate ai processi di integrazione multisensoriale nelle aree somatosensoriali che avvengono intorno ai 150 ms dopo la presentazione dello stimolo visuo-tattile. Inoltre, è interessante notare che studi precedenti hanno dimostrato la specificità della componente N170 occipito-temporo-parietale per l'elaborazione di volti e mani (Kovács et al., 2005; Mouchetant-Rostaing et al., 2000) e queste evidenze

supportano l'ipotesi del coinvolgimento del TaMS nell'elaborazione di stimoli visivi rappresentanti un tocco su una mano.

Per eliminare *confound* determinati dall'elaborazione percettiva dello stimolo visivo, gli ERP ad esso associati sono stati sottratti ai TEP, in modo tale da isolare il segnale specificatamente riferito alla propagazione dello stesso a partire dall'area stimolata, ovvero S1. Questo approccio ha fatto sì che l'analisi delle componenti TEP fosse rappresentativa dell'attivazione di S1, e della successiva propagazione del segnale a partire da essa, e dei processi di *mirroring* del TaMS in seguito alla presentazione di uno stimolo tattile visivo, associati al processamento di informazioni multisensoriali in S1. Sono emerse quattro componenti: N15/P15, tra i 15 e i 24 ms, P50, tra 50 e 65 ms, N100, tra 90 e 110, e P200, tra 180 e 200 ms. Le topografie di queste componenti mostrano un picco sulla corteccia sensomotoria, negativo intorno ai primi 20 ms e positivo intorno ai 60 ms post-TMS, una negatività in corrispondenza dell'area stimolata intorno ai 100 ms e un picco positivo sugli elettrodi centrali intorno ai 190 ms. Le componenti osservate, in particolare P50 e P200, sono simili alle componenti individuate da Pisoni et al. (2018) nella stessa condizione sperimentale, ovvero stimolo tattile visivo raffigurante una mano che viene toccata e presentazione impulso TMS dopo 150 ms, mentre il picco negativo che caratterizza la N100 mostra alcune differenze, e appare più diffuso nel lavoro di Pisoni et al. (2018). Benché la condizione sperimentale fosse molto simile, ai TEP presentati da Pisoni et al. (2018) non sono stati sottratti gli ERP associati ai processi di elaborazione percettiva dello stimolo visivo; quindi, l'attività corticale osservata potrebbe non essere specifica della propagazione del segnale da S1.

Diversamente da quanto ipotizzato, dal confronto tra i TEP dei pazienti con BPD e dei controlli sani non sono emerse differenze significative, quindi, è possibile supporre che

in persone con BPD non vi siano alterazioni a livello di connettività in S1. Studi precedenti hanno evidenziato cambiamenti nell'attivazione cerebrale del sistema *mirror* che si ritiene contribuiscano alla codifica di input rilevanti per la cognizione sociale, riportando sia iper- sia ipo-attivazione dello stesso (Mier et al., 2013; Sosic-Vasic et al., 2019). In questo studio non è stata approfondita la forza di attivazione del sistema ma ne sono stati indagati gli indici di connettività. Considerando che le prove fornite dai lavori di Bolognini et al. (2013b, 2014) e Pisoni et al. (2018) avvalorano l'ipotesi che S1 sia provvisto di meccanismi *mirroring* che consentono di riutilizzare le nostre rappresentazioni tattili interiori quando si osservano le esperienze tattili altrui, il risultato osservato potrebbe essere interpretato ipotizzando l'attivazione di meccanismi di *embodied simulation* sottesi al TaMS durante l'elaborazione di stimoli sociali, quali ad esempio un tocco su mano.

Inoltre, va considerato che il campione incluso nel presente lavoro non è particolarmente numeroso (15 partecipanti per gruppo nelle analisi TMS-EEG) e che l'analisi effettuata (*cluster based analysis*) è di tipo esplorativo, coinvolgendo tutti gli elettrodi e tutti i punti nel tempo. Pertanto, i risultati nulli potrebbero dipendere da un ridotto potere statistico. Infine, un'ulteriore spiegazione potrebbe dipendere dall'intervallo di tempo utilizzato per l'invio dell'impulso TMS, ovvero 150 ms, intorno al quale è stato ipotizzato avvengano i processi di integrazione cross-modale in S1. Nello specifico, questo intervallo è stato individuato sulla base della letteratura precedente, ma in assenza di una valutazione della cronometria dell'attivazione di S1.

## 4.1 LIMITI E DIREZIONI FUTURE

Il presente lavoro presenta alcune limitazioni. Innanzitutto, i dati riportati si riferiscono ad un campione ridotto rispetto a quello stimato (ovvero, 20 partecipanti per gruppo). Pertanto, i risultati qui presentati dovranno essere confermati una volta che il campione sarà ampliato. In relazione a questo, ovvero considerando il campione ridotto, nei risultati riportati non è stata applicata una correzione per confronti multipli nei post-hoc delle ANOVA. Inoltre, l'assenza di un'interazione con il fattore Stimolo (mano o oggetto) nel compito VTSC potrebbe dipendere dalle caratteristiche dello stimolo di controllo.

Analisi aggiuntive permetteranno di indagare più approfonditamente gli effetti trovati. Nello specifico, sono previste un'analisi aggiuntiva dei dati IRI corretti per età, sesso e scolarità in riferimento ai valori normativi (Maddaluno et al., 2022) e un'analisi supplementare dei tempi di reazione corretti in base alla percentuale di errori (Bruyer & Brysbaert, 2011). Inoltre, sono previste analisi esplorative di confronto sugli ERP ed estrazione dei picchi delle componenti dei TEP.

## 4.2 CONCLUSIONI

I risultati dello studio corroborano le evidenze che riportano deficit della componente cognitiva dell'empatia in persone con BPD e sono coerenti con l'ipotesi di un'alterazione del TaMS a livello comportamentale; tuttavia, la specificità di tale alterazione resta da chiarire. Inoltre, non sono emerse differenze significative nel pattern di connettività effettiva di tale sistema rispetto ai controlli sani.

Poiché la comprensione degli stati mentali e delle sensazioni altrui agevola le dinamiche dei rapporti sociali, personali e professionali, le difficoltà nelle abilità empatiche

osservate, così come le alterazioni comportamentali, condizionano in maniera negativa la qualità della vita delle persone con BPD. Pertanto, è importante indagare i substrati neurofisiologici di tale patologia. In particolare, approfondire il coinvolgimento del TaMS nei processi di *embodied simulation* e comprensione empatica è importante al fine di promuovere nuove intuizioni sulle basi neurali delle disfunzioni empatiche nel BPD, così da guidare la definizione di futuri interventi terapeutici.



# BIBLIOGRAFIA

- Adler, G., & Buie, D. H. (1979). Aloneness and borderline psychopathology: the possible relevance of child development issues. *The International Journal of Psycho-Analysis*, *60*(1), 83–96
- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., & Damasio, A. R. (2000). A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(7), 2683-2690
- Adolphs, R., Tranel, D., & Damasio, A. R. (2003). Dissociable neural system for recognizing emotions. *Brain and Cognition*, *52*(1), 61-69
- Alaerts, K., Geerlings, F., Herremans, L., Swinnen, S. P., Verhoeven, J., Sunaert, S., & Wenderoth, N. (2015). Functional organization of the action observation network in autism: A graph theory approach. *PLoS ONE*, *10*(8)
- American Psychiatric Association (APA) (2014), *DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, tr. it. Raffaello Cortina, Milano
- Arioli, M., Perani, D., Cappa, S., Proverbio, A. M., Zani, A., Falini, A., & Canessa, N. (2018). Affective and cooperative social interactions modulate effective connectivity within and between the mirror and mentalizing systems. *Human Brain Mapping*, *39*(3), 1412-1427
- Avenanti, A., Minio-Paluello, I., Bufalari, I., & Aglioti, S. M. (2009). The pain of a model in the personality of an onlooker: Influence of state-reactivity and personality traits on embodied empathy for pain. *NeuroImage*, *44*(1), 275–283
- Awiszus, F. (2011). Fast estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold: is it safe? *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, *4*(1), 58-59
- Bagattini, C., Mutanen, T. P., Fracassi, C., Manenti, R., Cotelli, M., Ilmoniemi, R. J., Miniussi, C., & Bortoletto, M. (2019). Predicting Alzheimer’s disease severity by means of TMS–EEG coregistration. *Neurobiology of Aging*, *80*, 38–45
- Banissy, M. J., & Ward, J. (2007). Mirror-touch synesthesia is linked with empathy. *Nature neuroscience*, *10*(7), 815-816
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)*, *1*(8437), 1106–1107
- Bassett, DS., & Sporns, O. (2017). Network neuroscience. *Nature Neuroscience*, *20*(3), 353–364
- Bateman, A. W., & Fonagy, P. (2004). Mentalization-based treatment of BPD. In *Journal of Personality Disorders*, *18*

- Bekkali, S., Youssef, G. J., Donaldson, P. H., Albein-Urios, N., Hyde, C., & Enticott, P. G. (2021). Is the Putative Mirror Neuron System Associated with Empathy? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, *31*(1), 14-57
- Bertsch, K., Schmidinger, I., Neumann, I. D., & Herpertz, S. C. (2013). Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Hormones and Behavior*, *63*(3), 424–429
- Blakemore, S. J., Bristow, D., Bird, G., Frith, C., & Ward, J. (2005). Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision-touch synaesthesia. *Brain*, *128*(7), 1571–1583
- Bolognini, N., Miniussi, C., Gallo, S., & Vallar, G. (2013a). Induction of mirror-touch synaesthesia by increasing somatosensory cortical excitability. *Current biology*, *23*(10), R436–R437
- Bolognini, N., Olgiati, E., Xaiz, A., Posteraro, L., Ferraro, F., & Maravita, A. (2012). Touch to see: neuropsychological evidence of a sensory mirror system for touch. *Cerebral cortex*, *22*(9), 2055–2064
- Bolognini, N., Rossetti, A., Convento, S., Vallar, G., (2013b). Understanding others' feelings: the role of the right primary somatosensory cortex in encoding the affective valence of others' touch. *Journal of Neuroscience*, *33*, 4201–4205
- Bolognini, N., Rossetti, A., Fusaro, M., Vallar, G., & Miniussi, C. (2014). Sharing social touch in the primary somatosensory cortex. *Current Biology*, *24*(13), 1513–1517
- Bonato, C., Miniussi, C., & Rossini, P. M. (2006). Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study. *Clinical Neurophysiology*, *117*(8), 1699–1707
- Bonino, S. (1994). *Empathy and prosocial behavior in adulthood: defensive mechanisms and cognitive processes*. Referat wygłoszony na Kongresie EAPP
- Bortoletto M., Bonzano L., Zazio A., Ferrari C., Pedullà L., Gasparotti R., Miniussi C., Bove M. Asymmetric transcallosal conduction delay leads to finer bimanual coordination. *Brain Stimulation*, *14*(2), 379-388
- Bortoletto, M., Veniero, D., Thut, G., & Miniussi, C. (2015). The contribution of TMS-EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *49*, 114–124
- Brendel, G. R., Stern, E., & Silbersweig, D. A. (2005). Defining the neurocircuitry of borderline personality disorder: Functional neuroimaging approaches. *Development and Psychopathology*, *17*(4), 1197–1206
- Broke, H. (1973). The development of empathy in Chinese and American children between three and six years of age: A cross-cultural study. *Developmental Psychology*, *9*(1)

- Brothers, L. (1990). The neural basis of primate social communication. *Motivation and Emotion, 14*, 81–91
- Brüne, M., & Brüne-Cohrs, U. (2006). Theory of mind-evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 30(4)*, 437–455
- Brunoni, A. R., Chaimani, A., Moffa, A. H., Razza, L. B., Gattaz, W. F., Daskalakis, Z. J., & Carvalho, A. F. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA psychiatry, 74(2)*, 143-152
- Buccino, G., Vogt, S., Ritzl, A., Fink, G. R., Zilles, K., Freund, H. J., & Rizzolatti, G. (2004). Neural Circuits Underlying Imitation Learning of Hand Actions: An Event-Related fMRI Study. *Neuron, 42(2)*, 323–334
- Bufoalari, 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
- Burke, M. J., Fried, P. J., & Pascual-Leone, A. (2019). Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handbook of clinical neurology, 163*, 73-92
- Canali, P. (2014). A role for TMS/EEG in neuropsychiatric disorders. *Neurology, Psychiatry and Brain Research, 20(2)*, 37–40
- Cantone, M., Di Pino, G., Capone, F., Piombo, M., Chiarello, D., Cheeran, B., ... & Di Lazzaro, V. (2014). The contribution of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis and in the management of dementia. *Clinical Neurophysiology, 125(8)*, 1509-1532
- Catmur, C., Walsh, V., & Heyes, C. (2007). Sensorimotor Learning Configures the Human Mirror System. *Current Biology, 17(17)*, 1527–1531
- Cole, E. J., Barraclough, N. E., & Andrews, T. J. (2019). Reduced connectivity between mentalizing and mirror systems in autism spectrum condition. *Neuropsychologia, 122*, 88–97
- Crowell, S. E., Beauchaine, T. P., & Linehan, M. M. (2009). A Biosocial Developmental Model of Borderline Personality: Elaborating and Extending Linehan's Theory. *Psychological Bulletin, 135(3)*, 495–510
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L. B., Parvizi, J., & Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience, 3(10)*, 1049–1056
- Davis, M. H. (1983). Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology, 44(1)*, 113–126

- Davis, M. H. (1994). *Empathy: A social psychological approach*. Westview Press
- Decety, J., Echols, S., & Correll, J. (2010). The Blame Game: The Effect of Responsibility and Social Stigma on Empathy for Pain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(5), 985–997
- Decety, J., & Sommerville, J. A. (2003). Shared representations between self and other: a social cognitive neuroscience view. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*(12), 527–533
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, *134*(1), 9-21
- Distel, M. A., Roeling, M. P., Tielbeek, J. J., van Toor, D., Derom, C. A., Trull, T. J., & Boomsma, D. I. (2012). The covariation of trait anger and borderline personality: a bivariate twin-siblings study. *Journal of Abnormal Psychology*, *121*(2), 458–466
- Dymond, R. F. (1949). A scale for the measurement of empathic ability. *Journal of Consulting Psychology*, *13*(2), 127–133
- Esposito, R., Bortoletto, M., & Miniussi, C. (2020). Integrating TMS, EEG, and MRI as an Approach for Studying Brain Connectivity. *Neuroscientist*, *26*(5–6), 471–486
- Fadiga, L., Craighero, L., & Olivier, E. (2005). Human motor cortex excitability during the perception of others' action. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(2), 213–218
- Farzan, F., Vernet, M., Shafi, M. M., Rotenberg, A., Daskalakis, Z. J., & Pascual-Leone, A. (2016). Characterizing and modulating brain circuitry through transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. *Frontiers in neural circuits*, *10*, 73
- Feshbach, N. D., & Roe, K. (1968). Empathy in Six- and Seven-Year-Olds. *Child Development*, *39*(1), 133-145
- Fitzgibbon, B. M., Enticott, P. G., Rich, A. N., Giummarra, M. J., Georgiou-Karistianis, N., & Bradshaw, J. L. (2012). Mirror-sensory synaesthesia: Exploring 'shared' sensory experiences as synaesthesia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(1), 645–657
- Flasbeck, V., Popkirov, S., & Brüne, M. (2017). Frontal EEG asymmetry in borderline personality disorder is associated with alexithymia. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, *4*(1), 1-6
- Flasbeck V., Enzi B., Brüne M. (2017). Altered Empathy for Psychological and Physical Pain in Borderline Personality Disorder. *Journal of Personality Disorder*, *31*(5), 689-708
- Fonagy, P., Steele, M., Steele, H., Moran, G. S., & Higgitt, A. C. (1991). The capacity for understanding mental states: The reflective self in parent and child and its significance for security of attachment. *Infant mental health journal*, *12*(3), 201-218
- Fonagy, P., Leigh, T., Steele, M., Steele, H., Kennedy, R., Mattoon, G., Target, M., & Gerber, A. (1996). The relation of attachment status, psychiatric classification, and

- response to psychotherapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64(1), 22–31
- Fox, N. A., Yoo, K. H., Bowman, L. C., Cannon, E. N., Ferrari, P. F., Bakermans-Kranenburg, M. J., Vanderwert, R. E., & van IJzendoorn, M. H. (2016). Assessing Human Mirror Activity With EEG Mu Rhythm: A Meta-Analysis. *Psychological Bulletin*, 142(3), 291.
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13(1), 5–14
- Frith, U., & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Biological Sciences*, 358(1431), 459–473
- Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of ‘theory of mind’. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(2), 77–83
- Gallese, V. (2005). Embodied simulation: From neurons to phenomenal experience. *Phenomenology and the Cognitive Sciences*, 4(1), 23–48
- Gallese, V. (2006). La consonanza intenzionale. Una prospettiva neurofisiologica sull’intersoggettività e sulle sue alterazioni nell’autismo infantile. *Neuroni che sentono. Cervello, azione, empatia. Dedalus*, 18-29.
- Gallese, V., Eagle, M. N., & Migone, P. (2007). Intentional attunement: Mirror neurons and the neural underpinnings of interpersonal relations. *Journal of the American psychoanalytic Association*, 55(1), 131-175
- Gallese, V., & Ebisch, S. (2013). Simulazione incarnata e tocco: il senso del tatto nella cognizione sociale. *Fenomenologia e Mente*, 4, 196–210
- Gallese, V., & Goldman, A. (1998). Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(12), 493–501
- Gallese, V., Migone, P., & Eagle, M. (2006). La simulazione incarnata: I neuroni specchio, le basi neurofisiologiche dell’intersoggettività ed alcune implicazioni per la psicoanalisi. *Psicoterapia e Scienze Umane*, 40(3), 543–580
- Gazzola, V., Aziz-Zadeh, L., & Keysers, C. (2006). Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Current Biology*, 16(18), 1824–1829
- Gazzola, V., Spezio, M. L., Etzel, J. A., Castelli, F., Adolphs, R., & Keysers, C. (2012). Primary somatosensory cortex discriminates affective significance in social touch. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(25), E1657-E1666

- Goldman, A. I. (2006). *Simulating minds: The philosophy, psychology, and neuroscience of mindreading*. Oxford University Press on Demand
- Goldman, A. I., & Sripada, C. S. (2005). Simulationist models of face-based emotion recognition. *Cognition*, *94*(3), 193–213
- Grafton, S. T., Arbib, M. A., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (1996). Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. *Experimental Brain Research*, *112*(1), 103–111
- Grzegorzewski, P., Kulesza, M., Pluta, A., Iqbal, Z., & Kucharska, K. (2019). Assessing self-reported empathy and altruism in patients suffering from enduring borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, *273*, 798-807
- Gunderson, J. G. (2010). Revising the borderline diagnosis for dsm-v: an alternative proposal. *Journal of Personality Disorders*, *24*(6), 694
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, *406*(6792), 147–150
- Harari, H., Shamay-Tsoory, S. G., Ravid, M., & Levkovitz, Y. (2010). Double dissociation between cognitive and affective empathy in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, *175*(3), 277–279
- Harris, P. L. (1992). From Simulation to Folk Psychology: The Case for Development. *Mind & Language*, *7*(1–2), 120–144
- Harris, P. L. (2000). *The work of the imagination*. Blackwell Publishing
- Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *American Journal of Psychiatry*, *158*(4), 575–581
- Herpertz, S. C., & Bertsch, K. (2015). A New Perspective on the Pathophysiology of Borderline Personality Disorder: A Model of the Role of Oxytocin. *The American Journal of Psychiatry*, *172*(9), 840–851
- Hertenstein, M. J., Keltner, D., App, B. A., & Jaskolka, A. R. (2006). Touch communicates distinct emotions. *Emotion*, *6*(3), 528-533
- Hoffman, M. L. (1987). The contribution of empathy to justice and moral judgment. In N. Eisenberg & J. Strayer (Eds.), *Empathy and its development*, 47–80. Cambridge University Press
- Hogan, R. (1969). Development of an empathy scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *33*(3), 307–316
- Holmes, N. P., & Tamè, L. (2019). Locating primary somatosensory cortex in human brain stimulation studies: systematic review and meta-analytic evidence. *Journal of Neurophysiology*, *121*(1), 152-162

- Hughes, C. H. (1884). Borderland Psychiatric Records, Prodromal Symptoms of Psychical Impairment. *East Bridgewater*, 5(1), 85
- Hurlemann, R., Patin, A., Onur, O. A., Cohen, M. X., Baumgartner, T., Metzler, S., Dziobek, I., Gallinat, J., Wagner, M., Maier, W., & Kendrick, K. M. (2010). Oxytocin Enhances Amygdala-Dependent, Socially Reinforced Learning and Emotional Empathy in Humans. *Journal of Neuroscience*, 30(14), 4999–5007
- Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, 286(5449), 2526–2528
- Ikeda Y., Nishimura Y., Higuchi S. (2019). Effects of the differences in mental states on the mirror system activities when observing hand actions. *J Physiol Anthropol*, 38(1), 1
- Jaspers, K. (1913). *Allgemeine Psychopathologie*. Springer
- Jeung, H., & Herpertz, S. C. (2014). Impairments of interpersonal functioning: Empathy and intimacy in borderline personality disorder. *Psychopathology*, 47(4), 220–234
- Kaufman, J., Plotsky, P. M., Nemeroff, C. B., & Charney, D. S. (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biological Psychiatry*, 48(8), 778–790
- Kernberg, O. (1967). Borderline personality organization. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 15(3), 641–685
- Kernberg, O. F. (1975). *Borderline conditions and Pathological Narcissism*. Aronson
- Kerr, W. A., & Speroff, B. J. (1954). Validation and evaluation of the empathy test. *The Journal of General Psychology*, 50(2), 269–276
- Keysers, C., & Gazzola, V. (2009). Expanding the mirror: vicarious activity for actions, emotions, and sensations. *Current opinion in neurobiology*, 19(6), 666-671
- Keysers, C., Kaas, J. H., & Gazzola, V. (2010). Somatosensation in social perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(6), 417-428
- Keysers, C., Wicker, B., Gazzola, V., Anton, J. L., Fogassi, L., & Gallese, V. (2004). A Touching Sight: SII/PV Activation during the Observation and Experience of Touch. *Neuron*, 42(2), 335–346
- Kilner, J. M., Marchant, J. L., & Frith, C. D. (2006). Modulation of the mirror system by social relevance. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 1(2), 143–148
- Kohler, E., Keysers, C., Umiltà, M. A., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2002). Hearing sounds, understanding actions: Action representation in mirror neurons. *Science*, 297(5582), 846–848
- Kohut, H. (1959). Introspection, empathy, and psychoanalysis; an examination of the relationship between mode of observation and theory. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 7(3), 459–483

- Konstantinou, G. N., Trevizol, A. P., Downar, J., McMMain, S. F., Vila-Rodriguez, F., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with borderline personality disorder: a systematic review. *Psychiatry Research, 304*, 114-145
- Kovács, G., Zimmer, M., Bankó, É., Harza, I., Antal, A., & Vidnyánszky, Z. (2006). Electrophysiological correlates of visual adaptation to faces and body parts in humans. *Cerebral Cortex, 16*(5), 742-753
- Lamm, C., Nausbaum, H. C., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2007). What Are You Feeling? Using Functional Magnetic Resonance Imaging to Assess the Modulation of Sensory and Affective Responses during Empathy for Pain. *PLOS ONE, 2*(12), e1292
- Lang, E. W., Tomé, A. M., Keck, I. R., Górriz-Sáez, J. M., & Puntonet, C. G. (2012). Brain connectivity analysis: a short survey. *Computational intelligence and neuroscience*
- Lazarus, S. A., Cheavens, J. S., Festa, F., & Zachary Rosenthal, M. (2014). Interpersonal functioning in borderline personality disorder: A systematic review of behavioral and laboratory-based assessments. *Clinical Psychology Review, 34*(3), 193-205
- Lebedeva, N. N., Karimova, E. D., Karpichev, V. v., & Maltsev, V. Y. (2019). The Mirror System of the Brain on Observation, Performance, and Imagination of Motor Tasks – Neurophysiological Reflection of the Perception of Another Person’s Consciousness. *Neuroscience and Behavioral Physiology, 49*(6), 714–722.
- Lenth, R. (2020). emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means. [R package]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=emmeans>.
- Lieb, K., Zanarini, M. C., Schmahl, C., Linehan, P. M. M., & Bohus, P. M. (2004). Borderline personality disorder. *Lancet, 364*(9432), 453–461
- Lima, F. F. D., & Osorio, F. D. L. (2021). Empathy: assessment instruments and psychometric quality—a systematic literature review with a meta-analysis of the past ten years. *Frontiers in Psychology, 12*, 781346
- Linehan, M. M. (1993). *Skills training manual for treating borderline personality disorder*. Guilford Press
- Lingiardi, V. & Gazzillo, F. (2014). *La personalità e i suoi disturbi*. Raffaello Cortina Editore, Ed.
- Liotti, G. (1999). *Il nucleo del Disturbo Borderline di Personalità: un’ipotesi integrativa*. rivista telematica PSYCHOMEDIA area PROBLEMI DI PSICOTERAPIA
- Lipps, T. 1851-1914. (n.d.). *Ästhetik : Psychologie des Schönen und der Kunst* Erster Teil, Grundlegung der Ästhetik
- Lis, E., Greenfield, B., Henry, M., Guilé, J. M., & Dougherty, G. (2007). Neuroimaging and genetics of borderline personality disorder: a review. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 32*(3), 162-173

- Mahler, M. S. (1971). A Study of the Separation-Individuation Process. *The Psychoanalytic Study of the Child*, 26(1), 403–424
- Mahy, C. E. V., Moses, L. J., & Pfeifer, J. H. (2014). How and where: Theory-of-mind in the brain. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 9, 68–81
- Makeig, S., Jung, T. P., Ghahremani, D., & Sejnowski, T. J. (1996). Independent component analysis of simulated ERP data. Institute for Neural Computation, University of California: technical report INC-9606
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG-and MEG-data. *Journal of neuroscience methods*, 164(1), 177-190
- Martin, F., Flasbeck, V., Brown, E. C., & Brüne, M. (2017). Altered mu-rhythm suppression in Borderline Personality Disorder. *Brain Research*, 1659, 64–70
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S. K., Singh, H., & Tononi, G. (2005). Neuroscience: Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 309(5744), 2228–2232
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Sarasso, S., & Tononi, G. (2012). Cortical mechanisms of loss of consciousness: insight from TMS/EEG studies. *Archives Italiennes de Biologie*, 150(2/3), 44–55
- Matsushita, H., Latt, H. M., Koga, Y., Nishiki, T., & Matsui, H. (2019). Oxytocin and Stress: Neural Mechanisms, Stress-Related Disorders, and Therapeutic Approaches. *Neuroscience*, 417, 1–10
- Mier, D., Lis, S., Esslinger, C., Sauer, C., Hagenhoff, M., Ulferts, J., Gallhofer, B., & Kirsch, P. (2013). Neuronal correlates of social cognition in borderline personality disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(5), 531–537
- Miniussi, C., Harris, J. A., & Ruzzoli, M. (2013). Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1702–1712
- Miniussi, C., & Thut, G. (2010). Combining TMS and EEG offers new prospects in cognitive neuroscience. *Brain topography*, 22(4), 249-256
- Miskovic, V., & Keil, A. (2015). Reliability of event-related EEG functional connectivity during visual entrainment: Magnitude squared coherence and phase synchrony estimates. *Psychophysiology*, 52(1), 81–89
- Mitchell, J. P. (2009). Inferences about mental states. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1521), 1309–1316
- Momi, D., Ozdemir, R. A., Tadayon, E., Boucher, P., Shafi, M. M., Pascual-Leone, A., & Santarnecchi, E. (2021). Network-level macroscale structural connectivity predicts propagation of transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, 229, 117698

- Morishima, Y., Akaishi, R., Yamada, Y., Okuda, J., Toma, K., & Sakai, K. (2009). Task-specific signal transmission from prefrontal cortex in visual selective attention. *Nature Neuroscience*, *12*(1), 85–91
- Mouchetant-Rostaing Y., Giard M. H., Bentin S., Aguera P. E., Pernier J. (2000). Neurophysiological correlates of face gender processing in humans. *Eur J Neurosci*, *12*, 303-310
- Mutanen, T. P., Kukkonen, M., Nieminen, J. O., Stenroos, M., Sarvas, J., & Ilmoniemi, R. J. (2016). Recovering TMS-evoked EEG responses masked by muscle artifacts. *Neuroimage*, *139*, 157-166
- Mutanen, T. P., Metsomaa, J., Liljander, S., & Ilmoniemi, R. J. (2018). Automatic and robust noise suppression in EEG and MEG: The SOUND algorithm. *Neuroimage*, *166*, 135-151
- Németh, N., Mátrai, P., Hegyi, P., Czéh, B., Czopf, L., Hussain, A., Pammer, J., Szabó, I., Solymár, M., Kiss, L., Hartmann, P., Szilágyi, Á. L., Kiss, Z., & Simon, M. (2018). Theory of mind disturbances in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, *270*, 143–153
- New, A. S., Aan het Rot, M., Ripoll, L. H., Perez-Rodriguez, M. M., Lazarus, S., Zipursky, E., Weinstein, S. R., Koenigsberg, H. W., Hazlett, E. A., Goodman, M., & Siever, L. J. (2012). Empathy and Alexithymia in Borderline Personality Disorder: Clinical and Laboratory Measures. *Journal of Personality Disorders*, *26*, 660-675
- Nishimura, Y., Ikeda, Y., Suematsu, A., & Higuchi, S. (2018). Effect of visual orientation on mu suppression in children: a comparative EEG study with adults. *Journal of physiological anthropology*, *37*, 1-9
- Niedtfeld I. (2017). Experimental investigation of cognitive and affective empathy in borderline personality disorder: Effects of ambiguity in multimodal social information processing. *Psychiatry Research*, *253*, 58-63
- Nummenmaa, L., Hirvonen, J., Parkkola, R., & Hietanen, J. K. (2008). Is emotional contagion special? An fMRI study on neural systems for affective and cognitive empathy. *NeuroImage*, *43*(3), 571–580
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*, 1-9
- Oldfield, R. C. (1971). Edinburgh handedness inventory. *Journal of Abnormal Psychology*
- O’Neill, A., D’Souza, A., Samson, A. C., Carballedo, A., Kerskens, C., & Frodl, T. (2015). Dysregulation between emotion and theory of mind networks in borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *231*(1), 25–32

- Perera, T., George, M. S., Grammer, G., Janicak, P. G., Pascual-Leone, A., & Wirecki, T. S. (2016). The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation, 9*(3), 336–346
- Pisoni, A., Romero Lauro, L. J., Vergallito, A., Maddaluno, O., & Bolognini, N. (2018). Cortical dynamics underpinning the self-other distinction of touch: A TMS-EEG study. *NeuroImage, 178*, 475–484
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *The Behavioral and Brain Sciences, 4*, 515–526
- Premoli, I., Castellanos, N., Rivolta, D., Belardinelli, P., Bajo, R., Zipser, C., Espenhahn, S., Heidegger, T., Müller-Dahlhaus, F., & Ziemann, U. (2014). TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 34*(16), 5603–5612
- Preston, S. D., & de Waal, F. B. M. (2002). Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behavioral and Brain Sciences, 25*(1), 1–20
- Puce, A., & Perrett, D. (2003). Electrophysiology and brain imaging of biological motion. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 358*(1431), 435
- Quine, W. v. (1990). *Pursuit of truth*. Harvard University Press
- R Core Team (2021). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01)
- Rachid, F. (2019). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of a Difficult to Treat Condition, Borderline Personality Disorder. *Journal of Psychiatric Practice, 25*(1), 14–21
- Reniers, R. L. E. P., Corcoran, R., Drake, R., Shryane, N. M., & Völlm, B. A. (2011). The QCAE: A questionnaire of cognitive and affective empathy. *Journal of Personality Assessment, 93*(1), 84–95
- Rinne, T., De Kloet, E. R., Wouters, L., Goekoop, J. G., DeRijk, R. H., & van den Brink, W. (2002). Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biological psychiatry, 52*(11), 1102-1112
- Rizzolatti G., Fadiga L., Matelli M., Bettinardi V., Paulesu E., Perani D., & Fazio F. (1996). Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Experimental Brain Research, 111*, 246–252
- Rizzolatti, G., & Arbib, M. A. (1998). Language within our grasp. *Trends in Neurosciences, 21*(5), 188–194

- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169–192
- 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., & Gentilucci, M. (1988). Motor and Visual-Motor Functions of the Premotor Cortex. *Neurobiologia Della Neocorteccia*, 42, 269–271
- Rizzolatti, G., & Luppino, G. (2001). The Cortical Motor System. *Neuron*, 31(6), 889–901
- Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2006). *So quel che fai: il cervello che agisce ei neuroni specchio*. Milano: R. Cortina
- Rogasch, N. C., & Fitzgerald, P. B. (2013). Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Human Brain Mapping*, 34(7), 1652–1669
- Rogasch, N. C., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Short-latency artifacts associated with concurrent TMS-EEG. *Brain stimulation*, 6(6), 868–876
- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., ... & Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 132(1), 269-306
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., Dimitrijević, M. R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, C. H., Maertens de Noordhout, A. L., Marsden, C. D., Murray, N. M. F., Rothwell, J. C., Swash, M., & Tomberg, C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(2), 79–92
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., di Iorio, R., di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S., Hallett, M., Lefaucheur, J. P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., ... Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071–1107
- Sabbagh, M. A. (2004). Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: Implications for autism. *Brain and Cognition*, 55(1), 209–219
- Salgado, R. M., Pedrosa, R., & Bastos-Leite, A. J. (2020). Dysfunction of Empathy and Related Processes in Borderline Personality Disorder: A Systematic Review. *Harvard review of psychiatry*, 28(4), 238–254

- Sciortino, D., Pigoni, A., Delvecchio, G., Maggioni, E., Schiena, G., & Brambilla, P. (2021). Role of rTMS in the treatment of cognitive impairments in Bipolar Disorder and Schizophrenia: a review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Affective Disorders, 280*, 148-155
- Sejnowski, T. J., Churchland, P. S., & Movshon, J. A. (2014). Putting big data to good use in neuroscience. *Nature Neuroscience, 17*(11), 1440–1441
- Shamay-Tsoory, S. G., & Abu-Akel, A. (2016). The Social Salience Hypothesis of Oxytocin. *Biological Psychiatry, 79*(3), 194–202
- Sharma, S. R., Gonda, X., Dome, P., & Tarazi, F. I. (2020). What's Love Got to do with it: Role of oxytocin in trauma, attachment and resilience. *Pharmacology & Therapeutics, 214*, 107602
- Sharp, C. (2014). The social-cognitive basis of BPD: A theory of hypermentalizing. *Handbook of Borderline Personality Disorder in Children and Adolescents*, 211–225
- Sharp, C., & Fonagy, P. (2008). The Parent's Capacity to Treat the Child as a Psychological Agent: Constructs, Measures and Implications for Developmental Psychopathology. *Social Development, 17*(3), 737–754
- Siebner, H. R., Bergmann, T. O., Bestmann, S., Massimini, M., Johansen-Berg, H., Mochizuki, H., Bohning, D. E., Boorman, E. D., Groppa, S., Miniussi, C., Pascual-Leone, A., Huber, R., Taylor, P. C. J., Ilmoniemi, R. J., de Gennaro, L., Strafella, A. P., Kähkönen, S., Klöppel, S., Frisoni, G. B., ... Rossini, P. M. (2009). Consensus paper: Combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, 2*(2), 58–80
- Siever, L. J., Buchsbaum, M. S., New, A. S., Spiegel-Cohen, J., Wei, T., Hazlett, E. A., Sevin, E., Nunn, M., & Mitropoulou, V. (1999). d,l-fenfluramine Response in Impulsive Personality Disorder Assessed with [18F]fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Neuropsychopharmacology, 20*(5), 413–423
- Singmann, H. (2018). afex: Analysis of Factorial Experiments. [R package]. Retrieved from <https://cran.rproject.org/package=afex>
- Skodol, A. E., Shea, T., Yen, S., White, C. N., & Gunderson, J. G. (2010). Personality Disorders and Mood Disorders: Perspectives on Diagnosis and Classification from Studies of Longitudinal Course and Familial Associations. *Journal of Personality Disorders, 24*(1), 83
- Soloff, P., Nutche, J., Goradia, D., & Diwadkar, V. (2008). Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research, 164*(3), 223–236
- Somaa, F. A., de Graaf, T. A., & Sack, A. T. (2022). Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Neurological Diseases. *Frontiers in neurology, 13*, 793253

- Sommer, M., Alfaro, A., Rummel, M., Speck, S., Lang, N., Tings, T., & Paulus, W. (2006). Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clinical neurophysiology*, *117*(4), 838-844
- Sosic-Vasic, Z., Eberhardt, J., Bosch, J. E., Dommes, L., Labek, K., Buchheim, A., & Viviani, R. (2019). Mirror neuron activations in encoding of psychic pain in borderline personality disorder. *NeuroImage: Clinical*, *22*, 101737
- Sporns, O. (2013). Structure and function of complex brain networks. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *15*(3), 247
- Stanley, B., & Siever, L. J. (2010). The interpersonal dimension of borderline personality disorder: Toward a neuropeptide model. *American Journal of Psychiatry*, *167*(1), 24–39
- Strayer, J. (1989). *What children know and feel in response to witnessing affective events*. In *Children's understanding of emotion* (Saarni & Harris, pp. 259–289). Cambridge University Press
- The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>
- Thut, G., Northoff, G., Ives, J. R., Kamitani, Y., Pfennig, A., Kampmann, F., Schomer, D. L., & Pascual-Leone, A. (2003). Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) on functional brain activity: a combined event-related TMS and evoked potential study. *Clinical Neurophysiology*, *114*(11), 2071–2080
- Thut, G., & Pascual-Leone, A. (2010). Editorial: Integrating TMS with EEG: How and what for? *Brain Topography*, *22*(4), 215–218
- Titchener, E. B. (1909). *Lectures on the Experimental Psychology of the Thought-Processes*. *The Macmillan Company*, xi–318
- Tremblay, S., Rogasch, N. C., Premoli, I., Blumberger, D. M., Casarotto, S., Chen, R., di Lazzaro, V., Farzan, F., Ferrarelli, F., Fitzgerald, P. B., Hui, J., Ilmoniemi, R. J., Kimiskidis, V. K., Kugiumtzis, D., Lioumis, P., Pascual-Leone, A., Pellicciari, M. C., Rajji, T., Thut, G., ... & Daskalakis, Z. J. (2019). *Clinical utility and prospective of TMS-EEG*. *Clinical Neurophysiology*, *130*(5), 802–844
- Trevizol, A. P., & Blumberger, D. M. (2019). An Update on Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *106*(4), 747–762
- 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
- Uzefovsky, F., Shalev, I., Israel, S., Edelman, S., Raz, Y., Perach-Barzilay, N., Mankuta, D., Shamay-Tsoory, S. G., Knafo, A., & Ebstein, R. P. (2014). The Dopamine D4

- receptor gene shows a gender-sensitive association with cognitive empathy: Evidence from two independent samples. *Emotion*, *14*(4), 712–721
- Van den Heuvel, M. P., & Sporns, O. (2011). Rich-Club Organization of the Human Connectome. *Journal of Neuroscience*, *31*(44), 15775–15786
- Van Overwalle, F., & Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *NeuroImage*, *48*(3), 564–584
- Veniero, D., Ponzio, V., & Koch, G. (2013). Paired Associative Stimulation Enforces the Communication between Interconnected Areas. *Journal of Neuroscience*, *33*(34), 13773–13783
- Vischer, R. (1873). *Über das optische Formgefühl: Ein Beitrag zur Ästhetik*
- Vogt, S., Buccino, G., Wohlschläger, A. M., Canessa, N., Shah, N. J., Zilles, K., Eickhoff, S. B., Freund, H. J., Rizzolatti, G., & Fink, G. R. (2007). Prefrontal involvement in imitation learning of hand actions: Effects of practice and expertise. *NeuroImage*, *37*(4), 1371–1383
- Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH. (2008). *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. New York: Oxford University Press
- Williams, J. H. G., Whiten, A., Suddendorf, T., & Perrett, D. I. (2001). Imitation, mirror neurons and autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *25*(4), 287–295
- Wingenfeld K., Duesenberg M., Fleischer J., Roepke S., Dziobek I., Otte C., Wolf O. T. (2018). Psychosocial stress differentially affects emotional empathy in women with borderline personality disorder and healthy controls. *Acta Psychiatr Scand*, *137*(3), 206-215
- Yang, D. Y. J., Rosenblau, G., Keifer, C., & Pelphrey, K. A. (2015). An integrative neural model of social perception, action observation, and theory of mind. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *51*, 263-275
- Zaki, J., & Ochsner, K. (2012). The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nature Neuroscience*, *15*(5), 675–680
- Zanarini, M. C. (2000). Childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, *23*(1), 89–101
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., DeLuca, C. J., Hennen, J., Khera, G. S., & Gunderson, J. G. (1998). The pain of being borderline: Dysphoric states specific to borderline personality disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, *6*(4), 201–207
- Zanarini, M. C., Williams, A. A., Lewis, R. E., Bradford Reich, R., Vera, S. C., Marino, M. F., Levin, A., Yong, L., & Frankenburg, F. R. (1997). Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(8), 1101–1106

- Zanarini, M. C., Yong, L., Frankenburg, F. R., Hennen, J., Reich, D. B., Marino, M. F., & Vujanovic, A. A. (2002). Severity of reported childhood sexual abuse and its relationship to severity of borderline psychopathology and psychosocial impairment among borderline inpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease, 190*(6), 381–387
- Zazio, A., Guidali, G., Maddaluno, O., Miniussi, C., & Bolognini, N. (2019). Hebbian associative plasticity in the visuo-tactile domain: A cross-modal paired associative stimulation protocol. *Neuroimage, 201*, 116025