

# L'effetto del tocco continuo sulla connettività funzionale cerebrale viene modificato dall'attenzione tattile dell'operatore

*Effect of Continuous Touch on Brain Functional Connectivity Is Modified by the Operator's Tactile Attention*

**Link all'articolo originale:** <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2017.00368/full>

**Traduzione a cura di:** Silvia Clara Tuscano

## **Autori:**

*Francesco Cerritelli (1,2,3), Piero Chiacchiaretta (1,2\*), Francesco Gambi (1,2) e Antonio Ferretti (1,2)*

1 Dipartimento di neuroscienze, Imaging e scienze cliniche, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti, Italia, 2 ITAB-Istituto di tecnologie biomediche avanzate, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti, Italia, 3 Clinical-Based Human Research Department—C.O.M.E. Collaborazione ONLUS, Pescara, Italia

**Giornale:** Front. Hum. Neurosci., 20 July 2017

## **Abstract:**

Il tocco è stato sempre considerato come un potente canale di comunicazione, che svolge un ruolo cruciale nel governare il nostro benessere emotivo e, forse, la percezione del sé. Diversi studi hanno dimostrato che la stimolazione delle fibre tattili afferenti di tipo C, gli elementi neuroanatomici essenziali del tocco affettivo, attiva specifiche aree cerebrali e che il modello di attivazione è influenzato dall'attenzione del soggetto. Tuttavia, nessuna ricerca ha studiato con quali modalità lo stato cognitivo di chi somministra il tocco produce cambiamenti nella connettività funzionale del cervello dei soggetti toccati. In questo studio di risonanza magnetica funzionale (fMRI), abbiamo studiato la connettività del cervello mentre i soggetti ricevevano un tocco statico da parte di un operatore impegnato nell'attenzione tattile oppure nell'attenzione uditiva. In questo studio controllato, randomizzato e in singolo cieco sono stati arruolati 40 adulti sani destrimani, assegnandoli casualmente al gruppo in cui l'operatore esercitava l'attenzione tattile (OTA) oppure al gruppo in cui l'operatore esercitava l'attenzione uditiva (OAA). Durante le cinque sessioni di fMRI a riposo, l'operatore somministrava il tocco concentrando l'attenzione: (i) sulla percezione tattile proveniente dalle sue mani (gruppo OTA); oppure (ii) su uno stimolo uditivo ripetuto (gruppo OAA). L'analisi della connettività funzionale ha rivelato che un tocco statico mantenuto in maniera prolungata e applicato da un operatore impegnato nell'attenzione tattile produce un notevole aumento nell'anticorrelazione tra la corteccia cingolata posteriore (PCC-seed) e l'insula (INS) destra, e anche il giro frontale-inferiore; questi cambiamenti di connettività funzionale, tuttavia, risultano marcatamente diversi solo dopo 15 min di tocco sia nelle condizioni OTA che OAA. È interessante notare, inoltre, che i dati hanno mostrato una correlazione negativa tra PCC e INS sinistra, con un modello riconoscibile in funzione del tempo. Infatti, è risultato che l'anticorrelazione

tra PCC e INS sinistra comincia e a termina in tempi precedenti rispetto a quella tra PCC e INS destra. Presi nell'insieme, i risultati di questo studio hanno dimostrato che quando l'operatore mantiene un particolare stato cognitivo per un certo tempo, può suscitare effetti significativi sui modelli di connettività funzionale del soggetto toccato, coinvolgendo le aree corticali preposte all'elaborazione delle caratteristiche interocettive e attenzionali del tocco.

Parole chiave: tocco affettivo, trattamento manipolativo osteopatico, stimoli tattili, fMRI, insula

# Articolo

---

## INTRODUZIONE

Il tocco è un canale di comunicazione cruciale per tutta la durata dell'esistenza. Il senso del tatto è diviso in due categorie principali: propriocettiva e interocettiva (affettiva), che vengono attivate da meccanismi diversi con rispettive correlazioni cerebrali nella corteccia somatosensoriale e nella corteccia insulare (Olausson et al., 2002; McGlone et al., 2012).

Mentre gli aspetti propriocettivi del tocco sono stati ampiamente studiati sia dal punto di vista neurofisiologico che neuroscientifico, le proprietà interocettive sono state prese in considerazione solo di recente, tuttavia si ritiene che siano di cruciale importanza ai fini dell'interazione sociale (Terasawa et al., 2013), dell'empatia (Ernst et al., 2013) e anche dei trattamenti basati sul tocco (McGlone et al., 2017).

Gli studi di neuroimaging condotti su pazienti affetti da neuronopatia che hanno perso tutte le fibre nervose primarie "veloci" e su controlli sani, hanno mostrato che il tocco di delicato accarezzamento (poi denominato anche tatto affettivo, si veda McGlone et al., 2014) applicato sulla cute dotata di peli, ma non alla cute dei palmi, produce in modo affidabile l'attivazione della corteccia insulare (interocettiva) e della corteccia orbitofrontale (gratificazione) in contrapposizione con la corteccia somatosensoriale primaria (Olausson et al., 2002; McGlone et al., 2012). È stato dimostrato che questo tocco affettivo viene mediato dai nervi cutanei meccanosensitivi amielinici "lenti" (definiti afferenze C-Tattili - CT), che rispondono in modo ottimale ai movimenti a bassa velocità e ai movimenti di accarezzamento delicati come uno spazzolamento leggero (Vallbo et al., 1999; McGlone et al., 2014), ma sono anche sensibili alla temperatura (Ackerley et al., 2014) e vengono attivati dal tocco statico (Lindgren et al., 2012).

Diversi studi sul cervello hanno ulteriormente confermato questi risultati preliminari (Essick et al., 1999, 2010; Loken et al., 2009; Fairhurst et al., 2014), utilizzando diverse modalità basate sul tocco, evidenziando il ruolo delle CT nella rappresentazione centrale della condizione fisica del corpo (Craig, 2002, 2009; Björnsdotter et al., 2010). Infine, McGlone et al. (2017) hanno recentemente ipotizzato che nella corteccia insulare si trovi un omuncolo affettivo basato sulle CT (McGlone et al., 2017).

Un aspetto cruciale nel contesto dell'elaborazione del tocco, e in particolare del tocco affettivo, da parte del cervello è l'interazione con i diversi tipi di attenzione del soggetto. Infatti, l'associazione tra tocco e attenzione (aperta, nascosta, endogena o esogena) è considerata importante per l'elaborazione e l'interpretazione dei diversi stimoli periferici (per una revisione si veda Spence, 2002). Se soggetti che ricevono il tocco sono immersi in diverse mansioni di attenzione tattile, ciò sembra alterare la percezione del tocco e la sua rappresentazione cerebrale, con effetti osservabili nella rete cerebrale di default (Default Mode Network, o DMN) e nelle aree ad essa anticorrelate, come la corteccia insulare (Gallace e Spence, 2014).

Il tocco è sempre stato considerato come un potente canale di comunicazione (Gallace e Spence, 2010) che svolge un ruolo cruciale nel governare il nostro benessere emotivo (Campo, 2014) e forse

la percezione del sé, cioè le reazioni interocettive. Nel contesto degli studi sul tocco, uno degli aspetti meno studiati è il ruolo di chi effettua il tocco. È interessante notare qui che la comunicazione tattile interpersonale è un processo bi-direzionale, che quindi induce potenzialmente una modulazione cognitiva da parte di entrambi i soggetti coinvolti. In effetti, studiare il tocco interpersonale tenendo conto dei correlati cognitivi e neurali della percezione tattile sia del soggetto che dell'operatore è attualmente ritenuto importante (si vedano Gallace e Spence, 2008, 2009). Infatti, se riceviamo una piacevole carezza, un massaggio, una pacca sulla spalla, un trattamento manuale, una stretta di mano o se ci viene passato un morbido pennello della spalla, nella nostra esperienza sembra che esista la possibilità di percepire lo stato emotivo e cognitivo di colui che somministra il tocco. Tuttavia, gli studi esistenti sono stati condotti solo sulla modulazione attenzionale di tipo top-down (Rolls, 2008) del tocco da parte di chi riceve la stimolazione tattile, dimostrando l'attivazione tanto della corteccia orbitale e cingolata (McCabe et al., 2008) quanto della SII.

Finora nessuna evidenza ha dimostrato se i diversi stati attenzionali della persona o dell'operatore che esegue il tocco possano produrre diverse risposte cerebrali nei soggetti toccati. In questo studio abbiamo osservato la connettività funzionale mentre i soggetti ricevevano un tocco statico da parte di un operatore impegnato in un'attenzione tattile o in un'attenzione uditiva. In particolare abbiamo confrontato l'effetto dei due stati di attenzione dell'operatore esaminando le connessioni cerebrali dei soggetti, studiando la rete DMN e le aree ad essa anticorrelate.

## **MATERIALI E METODI**

Questo studio randomizzato e controllato a singolo cieco ha arruolato 40 soggetti sani destrorsi, di entrambi i sessi, con età compresa tra i 18 e i 30 anni e che non avevano assunto alcun trattamento farmacologico durante le 4 settimane precedenti. Vigevano i seguenti criteri di esclusione: qualsiasi patologia cardiovascolare, neurologica, muscoloscheletrica, psichiatrica, genetica o congenita, qualsiasi controindicazione alla scansione MRI, inclusi gli impianti metallici e la claustrofobia, lo stato di gravidanza o l'allattamento al seno. Sono stati esclusi anche i fumatori e chi abusava di sostanze. Al fine di controllare fattori confondenti esterni, partecipanti sono stati invitati ad astenersi dall'alcol, dalla caffeina e dall'esercizio cardiovascolare nelle 24 ore precedenti alla sessione sperimentale.

Il Comitato Etico Istituzionale dell'Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara ha approvato lo studio; in conformità alla Dichiarazione di Helsinki, prima dell'esperimento è stato ottenuto il consenso informato in forma scritta da tutti i soggetti partecipanti.

## **RANDOMIZZAZIONE**

I soggetti sono stati sottoposti a un protocollo di imaging MR e sono stati suddivisi in maniera casuale in due gruppi utilizzando un rapporto 1:1, assegnandoli al gruppo in cui l'operatore esercitava l'attenzione tattile (OTA) oppure a quello in cui l'operatore dava attenzione ai segnali uditivi (OAA). È stata effettuata una randomizzazione a blocchi in base a un algoritmo di randomizzazione generato dal computer, con dimensione del blocco pari a 10. I soggetti non conoscevano il disegno dello studio né gli obiettivi (outcome), né a quale gruppo fossero stati assegnati. La randomizzazione è stata eseguita e memorizzata in uno spazio web sicuro, un consulente informatico è stato nominato responsabile del processo.

## **VALUTAZIONE COMPORTAMENTALE PRE-SCANNERIZZAZIONE**

Prima di eseguire la scansione funzionale di risonanza magnetica (fMRI), i soggetti sono stati invitati a completare alcuni questionari cartacei. Il questionario socio-demografico è stato somministrato per raccogliere i dati anagrafici come età, sesso, indice di massa corporea (BMI), stato civile, formazione accademica, tipo di lavoro e tabagismo. Il questionario State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y1 e Y2) è stato usato per verificare l'ansia di tratto (Spielberger et al., 1983) e lo strumento Edimburgh Handfulness è stato utilizzato per individuare la mano dominante (Oldfield, 1971).

## **DISEGNO SPERIMENTALE: DESCRIZIONE DEL PROTOCOLLO RELATIVO AL TOCCO E ALL'ATTENZIONE**

L'esperimento era composto da cinque sessioni di fMRI, ciascuna avente durata pari a 5,5 min. Durante la prima sessione (linea di base) i soggetti non ricevevano alcun tocco. Nelle rimanenti quattro sessioni (periodo di studio), uno sperimentatore/operatore di genere maschile si posizionava a fianco del lettino per la scansione e applicava con le mani una pressione bilaterale, costante, statica, esercitando una leggera pressione sulla cute in prossimità del malleolo esterno del soggetto. L'intensità della forza applicata (0,2 N) è stato deciso in base alla letteratura, poiché Loken et al. (2009) hanno riferito che le fibre CT stimulate con un pennello dimostravano la massima sensibilità per i movimenti caratterizzati da una forza perpendicolare alla cute pari a 0,2-0,4 N. Dal momento che non sono state evidenziate differenze tra il pennello e il tocco della mano umana, si è deciso di utilizzare una forza normalizzata pari a 0,2 N per produrre una stimolazione fisica analoga a quella degli studi pubblicati. L'operatore si sottoponeva a una fase di addestramento in un locale diverso da quello della scansione, dove poteva utilizzare un dispositivo costituito da due modelli semi-cilindrici dotati di trasduttori di forza per misurare le forze tangenziali e perpendicolari applicate alle superfici (Lindgren et al., 2012). Durante l'addestramento, l'operatore riceveva un feedback visivo a seconda della forza perpendicolare che applicava (valore impostato = 0,20 N). Un periodo di addestramento di 15 minuti consentiva all'operatore di applicare il valore nominale della forza (0,2 N) con sufficiente precisione, anche senza feedback visivo, come è stato verificato in una sessione di controllo dove le forze medie sono risultate di 0,19 N (SD= 0,2) e di 0,18 N (SD = 0,3) rispettivamente per la mano sinistra e destra (coefficiente di correlazione: 0,92).

Durante le sessioni di fMRI, il tocco veniva somministrato dall'operatore che concentrava l'attenzione: (i) sulla percezione tattile proveniente dalle sue mani (gruppo OTA); o (ii) su uno stimolo uditivo ripetuto (gruppo OAA).

L'operatore impegnato nell'attenzione tattile focalizzata doveva orientare volontariamente l'attenzione sulla sensazione/percezione proveniente dalle proprie mani, cioè doveva sentire il tessuto in termini di trama, densità, temperatura, reattività e motilità (p. es. i movimenti miofasciali).

L'operatore che eseguiva la focalizzazione sull'attenzione uditiva doveva dirigere l'attenzione verso gli stimoli acustici (bip) erogati attraverso le cuffie. I segnali acustici venivano forniti a intervalli casuali compresi tra 0,5 se 2,0 s. L'operatore aveva il compito di contare il numero di bip per ciascuna sessione.

In entrambi i casi, il processo di selezione dell'attenzione pianificato era endogeno, cioè consisteva nell'indirizzare volontariamente l'attenzione su un particolare evento tattile oppure uditivo, e in modo nascosto (covert oriented), cioè doveva spostare interiormente la sua attenzione verso lo stimolo.

Inoltre, la posizione dell'operatore veniva mantenuta costante per tutti i soggetti, i gruppi e le sessioni. L'operatore doveva mantenere l'attenzione per l'intero periodo di contatto con il soggetto, ovvero per tutte le sessioni dalla 2 alla 5.

I soggetti venivano invitati a rimanere fermi e a tenere gli occhi chiusi durante l'acquisizione dei dati. Per minimizzare i movimenti involontari della testa venivano utilizzati sostegni in schiuma. Inoltre, i soggetti venivano interrogati dopo ogni sessione, chiedendo loro le caratteristiche fisiche e soggettive del tatto (pressione media percepita, tipo e natura del tatto). Con l'ausilio di una scala analogica visiva veniva ricavato un numero per quantificare il livello di gradevolezza tattile (0 = molto sgradevole, 10 = molto piacevole). Ai partecipanti veniva fornita una pulsantiera compatibile con la risonanza magnetica, da tenere nella mano destra, e veniva loro spiegato quale pulsante dovevano premere per indicare la valutazione riguardo al tipo di tatto percepito. La scala veniva visualizzata, tramite un proiettore LCD, su uno schermo visibile attraverso uno specchio montato sul HEADCOIL. L'operatore era mantenuto all'oscuro riguardo alle risposte dei soggetti, per evitare un effetto di condizionamento che avrebbe potuto influenzare il tocco durante la sessione successiva.

### **Acquisizione dei dati della fMRI**

Le immagini venivano acquisite con uno scanner Philips Achieva 3 Tesla (Philips Medical Systems, Best, Paesi Bassi) che utilizza una bobina a radiofrequenza su tutto il corpo per l'eccitazione del segnale e una bobina di testa phased-array a 8 canali per la ricezione del segnale. Inizialmente veniva acquisito un volume strutturale ad alta risoluzione utilizzando una sequenza 3D con eco a campo veloce ponderata per T1 (sagittale, matrice  $256 \times 256$ , FOV = 256 mm, spessore della sezione = 1 mm, nessun gap, dimensione del voxel nel piano =  $1 \times 1$  mm, angolo di inversione =  $12^\circ$ , TR = 9,7 ms e TE = 4 ms). Poi si ottenevano i dati fMRI dipendenti dal livello di ossigeno nel sangue (Blood Oxygen Level Dependent, BOLD) utilizzando una sequenza eco-planare (ECO) con eco-gradiente ponderato per T2\* con i seguenti parametri: matrice  $80 \times 80$ , dimensione voxel 3 mm  $\times$  3 mm  $\times$  3,5 mm, SENSE 1,8, TE = 30 ms, TR = 1,8 s, 185 volumi per analisi.

Durante la risonanza magnetica venivano anche acquisiti dati cardiaci (ppu) e respiratori (cintura). I segnali fisiologici venivano registrati utilizzando un pulsossimetro posizionato su un dito della mano sinistra e una cintura pneumatica legata intorno all'addome superiore. I dati cardiaci e respiratori venivano entrambi campionati a 100 Hz e memorizzati dal software dello scanner, conservando un file per ogni sessione.

### **VALUTAZIONI POST-SCANSIONE**

Alla fine della sessione MRI, venivano eseguite diverse misure allo scopo di valutare la qualità del tocco ricevuto. Per descrivere il tipo di tocco percepito dai soggetti durante le scansioni è stato utilizzato il Touch Perception Task (Guest et al., 2011). Inoltre, è stata usata una scala Likert a 5 punti per classificare il tocco ricevuto dai soggetti (1 = molto leggero, 2 = leggero, 3 = moderato, 4 = pesante, 5 = molto pesante).

Oltre a ciò è stato somministrato il questionario Amsterdam Resting State Questionnaire per registrare la percezione dei sentimenti personali durante la scansione (Diaz et al., 2013).

## **ANALISI DEI DATI COMPORAMENTALI**

Per indicare le caratteristiche generali della popolazione in studio abbiamo utilizzato le medie aritmetiche e le deviazioni standard, nonché la mediana, la percentuale e il RANGE. Per confrontare il gruppo OTA e il gruppo OAA al momento dell'arruolamento, sono stati effettuati i test statistici univariati, il t test di Student e il test del chi quadrato. Per studiare l'effetto indipendente del tocco focalizzato sull'attenzione sugli endpoint primari e secondari, è stata effettuata un'analisi a misure ripetute, basata su un modello lineare a effetti misti, considerando le differenze di gruppo (OTA vs. OAA) nel tempo (linea di base rispetto alle sessioni sperimentali). Per indicare la differenza statistica, sono stati considerati valori di P a due code inferiori a 0,05. La soglia di significatività è stata ulteriormente adeguata ai confronti multipli utilizzando la correzione di Bonferroni. Questa analisi dei dati è stata effettuata utilizzando il programma statistico R (vedi 3.5.2).

## **PRE-ELABORAZIONE DEI DATI DELLA fMRI**

L'analisi dei dati fMRI è stata eseguita con l'ausilio di AFNI. I primi cinque volumi di ciascuna sessione funzionale sono stati scartati per consentire l'equilibratura T1 del segnale MR. Le prime fasi di pre-elaborazione includevano il despiking (AFNI "3dDespike") per rimuovere i picchi dei segnali transitori dalle serie temporali EPI, il RETROICOR (Glover et al., 2000) per rimuovere le fluttuazioni del segnale relative ai cicli cardiaci e respiratori, la correzione del tempo di scansione delle sezioni e la correzione del movimento. La correzione del movimento è stata effettuata mediante la registrazione a corpo rigido delle immagini EPI al sesto volume della prima sessione. A quel punto, è stata eseguita un'ulteriore pre-elaborazione utilizzando ANATICOR (Jo et al., 2010) per rimuovere ulteriori fattori confondenti fisiologici e relativi all'hardware. In breve, è stato ottenuto un regressore di disturbo globale estrapolando il tempo medio EPI all'interno della maschera del ventricolo, mentre i regressori di disturbo locale sono stati ottenuti calcolando per ciascun voxel della materia grigia il tempo medio del segnale relativo a tutti i voxel della materia bianca entro un raggio di 3 cm (Jo et al., 2010). Questi regressori dei disturbi e i sei regressori derivati dai parametri del movimento sono stati rimossi dai tempi (timeseries) EPI di ciascuna sessione, utilizzando il metodo @ANATICOR di AFNI. Le singole maschere relative ai grandi ventricoli e alla sostanza bianca utilizzati in questo approccio sono state ottenute dalla segmentazione delle scansioni strutturali, utilizzando FreeSurfer2 e coregstrandole con EPI usando una trasformazione affine.

Infine, le scansioni funzionali pre-elaborate sono state normalizzate nello spazio MNI, levigate spazialmente (6 mm FWHM) e filtrate passa-banda (0,01-0,1 Hz).

Sono stati calcolati anche lo spostamento framewise (FD) e il valore della radice quadratica media riguardante le timeseries BOLD differenziate (DVARs) all'interno di una maschera spaziale cerebrale intera; questi valori sono stati utilizzati come misure di controllo della qualità per esaminare le differenze degli effetti di movimento tra gruppi, potenzialmente non giustificati dalla registrazione spaziale e dalla regressione dei parametri di movimento (Power et al., 2012, 2014).

## **ANALISI DELLA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE**

Innanzitutto, sono state create mappe di connettività seed-based dello stato di riposo per i singoli soggetti, calcolando il coefficiente di correlazione di Pearson (valore r) tra le serie temporali della corteccia cingolata posteriore (PCC) e le serie temporali relative a ciascun voxel. Le serie temporali PCC sono state ricavate dalla media dei time courses dei voxel all'interno di una sfera con raggio di 6 mm (Tabella 1). Le singole mappe di correlazione sono state convertite utilizzando la trasformazione

z-Fisher ( $z = \operatorname{atanh}(r)$ , dove  $r$  è il coefficiente di correlazione) per avvicinarsi a una distribuzione normale prima di effettuare l'analisi degli effetti casuali nei gruppi/ a random effect group analysis/.

Un t-test a un campione è stato eseguito sulle mappe z-Fisher per ottenere le mappe di connettività funzionale statistica dei gruppi, separatamente per le cinque sessioni dei gruppi OTA e OAA. Per queste mappe statistiche dei gruppi è stata impostata una soglia di  $p < 0,05$ , con correzione per confronti multipli tramite il False Discovery Rate (FDR); le mappe sono state utilizzate per ispezionare visivamente il livello di connettività durante le cinque sessioni di entrambi i gruppi.

Quindi, per quantificare le differenze statisticamente significative tra i gruppi e i tempi, è stato definito un numero di nodi sferici (6 mm di raggio) per le regioni che si sapevano correlate e anticorrelate con la PCC, utilizzando le coordinate indipendenti estrapolate dalla letteratura (Uddin et al., 2009; vedi Tabella 1) al fine di evitare problemi di circolarità nell'analisi (Kriegeskorte et al., 2009).

Da queste regioni di interesse (ROI) sono stati estratti i valori di connettività individuali, poi confrontati tra i vari gruppi e condizioni con l'ausilio di un'analisi a misure ripetute basata su un approccio di modellazione multivariata (MVM) come implementato in R (Chen et al., 2014).

I dati sono stati analizzati con un modello lineare degli effetti misti in R, che stima i parametri usando la massima verosimiglianza (Maximum Likelihood Estimation) e stima gli effetti utilizzando specifiche matrici di contrasto. I fattori fissi sono stati definiti come gruppo (OTA contrapposto a OAA) e tempo (linea di base contrapposta a sessione sperimentale) e il soggetto è stato inserito come un fattore casuale. Considerando le nove ROI prese in considerazione, sono stati effettuati 18 test statistici. Per evitare gli errori di tipo I, i confronti sono stati entrambi valutati a  $p < 0,05$  corretti con il metodo a confronti multipli di Bonferroni.

## **RISULTATI**

### **Risultati comportamentali pre-scansione**

Non sono state rilevate differenze significative in termini di età, sesso, BMI e tutti gli altri parametri clinici, demografici, neuropsicologici e comportamentali tra i due gruppi ( $P > 0,10$ ; **Tabella 2**).

### **Risultati dei rating post-scansione**

Non sono stati riscontrati squilibri in termini delle caratteristiche tattili auto-dichiarate tra i gruppi (**Tabella 3**). In effetti, in linea di massima i partecipanti hanno giudicato il tocco come piacevole (secondo TPT). Ad esempio, i partecipanti hanno descritto il tocco come piacevole, leggero, morbido e confortevole, rilassante e gradevole sulla cute.

### **Risultati sull'intero cervello**

**Tabella 2.** Risultati delle condizioni sperimentali.

L'analisi dell'intero cervello ha mostrato una correlazione positiva rispetto al timecourse tra la PCC e



le regioni del giro angolare (AG), del giro frontale mediale e del giro frontale superiore/inferiore, secondo la ben nota topografia della rete DMN (Figura 1). Inoltre, in entrambi i gruppi, è stata osservata una correlazione negativa rispetto al corso di tempo tra la PCC e il lobo parietale inferiore (IPL) e la corteccia cingolata. Queste regioni si sovrappongono ai ben noti nodi della rete dorsale di attenzione o DAN (Figura 1). Inoltre le insule bilaterali (INS) sono risultate essere funzionalmente anticorrelate con la PCC. Queste aree hanno mostrato una buona sovrapposizione spaziale con le ROI sferiche definite in letteratura, come già menzionato nella sezione dedicata ai metodi. La figura 1 illustra i valori di connettività di queste regioni con la PCC (media  $z$  di Fisher tra i soggetti  $\pm$  errori standard) per entrambi i gruppi durante l'esperimento.

Considerando le ROI selezionate, i risultati delle analisi MVM eseguite su questi valori sono mostrati in Tabella 1 e in Figura 2. Come illustrato nella Figura 3, entrambi i gruppi hanno rivelato un aumento significativo di anticorrelazione durante il tocco rispetto alle rispettive linee di base nella parte destra centrale dell'INS (effetto principale RUN,  $F = 10,74$ ,  $p < 0,001$ ), nel giro frontale inferiore destro (R-IFG;  $F = 6,85$ ,  $p < 0,001$ ), nell'IPL destro ( $F = 11,21$ ,  $p < 0,001$ ) e sinistro ( $F = 7,33$ ,  $p < 0,001$ ). Tuttavia, alla sessione 5, vale a dire dopo il tocco prolungato, questi effetti rimanevano significativi solo nel gruppo OTA.

Il confronto diretto tra i due gruppi ha rivelato una differenza significativa alla sessione 5 per porzione destra e centrale dell'insula ( $t = -3,02$ ,  $p < 0,001$ ) e per il IFG destro ( $t = -3,63$ ,  $p < 0,001$ ), con il gruppo OTA che mostrava una maggiore anticorrelazione con PCC rispetto al gruppo OAA. Un effetto simile ma non significativo è stato osservato per l'IPL sinistro e destro.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata fra i nodi della rete DMN, in nessuna condizione o sessione. Inoltre, nessuna correlazione è stata osservata fra dati comportamentali e reti cerebrali, e nemmeno nei modelli cerebrali.

## **DISCUSSIONE**

L'obiettivo del presente studio era quello di esplorare l'effetto del tocco statico prolungato sulla connettività funzionale del cervello dei soggetti, mentre l'operatore era impegnato in attività di attenzione focalizzata tattile/non tattile.

I risultati hanno mostrato che il tocco statico prolungato, mantenuto da un operatore impegnato nell'attenzione tattile focalizzata, produce un aumento significativo dell'anticorrelazione tra PCC e INS destra e anche IFG destro, ma questi cambiamenti di connettività funzionali sono marcatamente diversi fra le condizioni OTA e OAA e si evidenziano solo dopo 15 minuti di tocco. In altre parole, i risultati qui presentati dimostrano che, se un particolare stato cognitivo dell'operatore viene mantenuto nel corso del tempo, è in grado di suscitare effetti significativi nella connettività funzionale dei soggetti, nelle aree preposte all'elaborazione del valore interocettivo e attenzionale del tocco.

### **Interocezione e tocco**

Per quanto riguarda l'aspetto interocettivo, l'insula è nota per essere parte della rete neurale interocettiva/di salienza (Yarkoni et al., 2011); integra le informazioni provenienti da varie regioni cerebrali, elaborando sensazioni che vanno dagli stati motivazionali controllati a livello fisiologico fino

alla consapevolezza emotiva agli stimoli somatosensoriali, incluso il tatto, che serve a mantenere l'omeostasi interocettiva (Craig, 2002, 2009; Critchley et al., 2004; McGlone et al., 2014). L'insula possiede connessioni reciproche con l'nPCC (Leech et al., 2012; Khalsa et al., 2014) ed esibisce correlazioni funzionali negative principalmente legate all'assegnazione di risorse attenzionali task-positive o task-negative basate sulle informazioni interocettive (Fox et al., 2005; Uddin et al., 2009; Leech et al., 2012; Leech e Sharp, 2014).

Considerando l'effetto insulare durante il tocco, è stato dimostrato che la corteccia insulare si attiva nei soggetti che ricevono il tocco — attraverso un processo bottom-up — (McGlone et al., 2014), con un'organizzazione somatotopica insulare delle fibre afferenti CT (McGlone et al., 2017). Inoltre, altre ricerche hanno mostrato una modulazione cognitiva top-down del tocco affettivo, dimostrando che i soggetti possono cognitivamente modulare la risposta al tocco ricevuto durante un'attività di "massaggio vigoroso o leggero (rubrich-rubthin)" (McCabe et al., 2008). Queste informazioni sono state ulteriormente confermate da una revisione di Rolls (2008) che ha sottolineato come le diverse mansioni cognitive messe in atto dal soggetto possono modulare l'effetto delle fibre afferenti tattili di tipo C. È interessante notare che il tocco statico sembra suscitare effetti interocettivi simili ma più attenuati nella corteccia insulare (Bolanowski et al., 2004; Ackerley et al., 2012). Nonostante questi risultati, mancano ancora studi che considerino gli effetti dello stato di OTA sui correlati cerebrali dei soggetti che ricevono il tocco.

A questo proposito, il nostro studio ha dimostrato che l'anticorrelazione tra PCC, un hub cruciale per la rete DMN e l'insula, un importante nodo della rete di salienza (Salience Network, SN; De Havas et al., 2012), risulta aumentare dopo un prolungato tocco statico fornito da un operatore impegnato in un compito di attenzione tattile. È interessante notare che i nostri dati hanno mostrato una correlazione negativa tra PCC e INS sinistra, con un modello riconoscibile nel corso del tempo. In effetti, è risultato che l'anticorrelazione tra PCC e INS sinistra comincia e termina in tempi precedenti rispetto a quella tra PCC e INS destra. Si può sostenere, pertanto, che la correlazione negativa con la INS sinistra potrebbe essere un pre-meccanismo finalizzato a sintonizzare la successiva ri-rappresentazione delle informazioni interocettive sulla INS destra (Craig, 2009).

### **Tocco e attenzione**

Le scoperte attuali hanno rivelato una maggiore anticorrelazione tra la PCC e i nodi delle reti ACN, in particolare l'IFG destro. Infatti, l'IFG destro risulterebbe attivarsi durante le mansioni (Liakakis et al., 2011) assegnate ai soggetti che hanno ricevuto il tocco e che richiedevano attenzione selettiva (Kemmons et al., 2005), in particolare quando eseguivano una rappresentazione interna dei movimenti (Iacoboni et al., 1999; Harrington et al., 2000), principalmente associata al comportamento manuale (Aron et al., 2004; Matsubara et al., 2004).

È interessante notare che, in base a studi precedenti, la commutazione tra una cognizione orientata verso l'esterno e verso l'interno sembra essere mediata tramite un rapporto di concorrenza tra la rete DMN e le reti di controllo attentivo (ACN), DAN e SN (Fox et al., 2005; Fox e Raichle, 2007; Menon e Urso, 2010). Quindi si può ipotizzare che, facendo ricorso a un particolare tipo di attività attentiva, un operatore esterno può modulare in modo più efficiente il passaggio tra le reti di anticorrelate nei soggetti che ricevono il tocco.

La ricerca avvalorava inoltre l'esistenza di rete attentiva lateralizzata di destra (Sturm et al., 1999; Thiebaut de Schotten et al., 2011) nella quale l'insula che svolge un ruolo cruciale ai fini dell'orientamento dell'attenzione verso gli obiettivi salienti rispetto al comportamento. Di conseguenza, gli effetti indotti dall'operatore potrebbero produrre una modifica delle informazioni salienti afferenti nei soggetti, modificando l'attività dei nodi attenzionali.

Tuttavia, la letteratura di neuroimaging ha sottolineato anche il ruolo della corteccia parietale (Chambers et al., 2004; Macaluso e Driver, 2005), della corteccia somatosensoriale (SI, SII e SIII; Burton e Sinclair, 2000; Sambo e Forster, 2011) e della corteccia cerebellare (Burton et al., 2008) relativamente all'attenzione tattile spaziale orientata in modalità endogena, mentre il solco intraparietale destro (IPS), le cortecce (pre)motorie e il nucleo caudato sono stati collegati alle attività dell'attenzione tattile prolungata (Sambo e Forster, 2011; Goltz et al., 2015), suggerendo che, per l'elaborazione delle informazioni tattili, esiste una rete attenzionale più ampia che coinvolge le aree frontale, parietale, occipitale, limbica e cerebellare (Goltz et al., 2015).

### **Ulteriori considerazioni**

In letteratura, è stato dimostrato che l'attività anticorrelata spontanea è un fenomeno coerente e organizzato (Fox et al., 2005; Fransson, 2005; Hansen et al., 2015). Inoltre, diversi studi hanno dimostrato la sua rilevanza in diverse condizioni cliniche (Wang et al., 2007; Kelly et al., 2008; Keller et al., 2015; Yang et al., 2016) o nell'invecchiamento (Wu et al., 2011; Esposito et al., 2017), generalmente riportando una diminuzione dell'anticorrelazione in presenza di patologia o invecchiamento.

È interessante sottolineare che il protocollo di tocco applicato qui è simile a quello utilizzato nel contesto della terapia manuale e degli interventi basati sul tocco. Infatti, ci sono parecchie procedure osteopatiche che imitano quanto previsto nel gruppo di studio sperimentale, dove l'operatore applica un tocco continuo sul paziente e contestualmente è impegnato in un compito di attenzione tattile, per esempio spostando l'attenzione sulla percezione dei movimenti miofasciali (Tozzi et al., 2011; Pizzolorusso et al., 2014; Cerritelli et al., 2015; Ruffini et al., 2015; Tozzi, 2015).

Inoltre, i risultati sull'insula potrebbero confermare il precedente articolo teorico nel quale D'Alessandro et al (2016) hanno ipotizzato che la terapia manuale potrebbe sfruttare un paradigma interocettivo, sostenendo che quest'ultimo è una componente importante degli effetti clinici dei trattamenti manuali, speculando sul ruolo interocettivo dell'insula.

Quindi potremmo suggerire che la presente ricerca, avendo fornito la prova di laboratorio iniziale, creerebbe il terreno per ulteriori studi su base clinica.

In sintesi, il presente studio approfondisce la nostra comprensione circa i meccanismi usati dal cervello per l'elaborazione del tocco. I risultati suggeriscono un possibile ruolo interocettivo dell'anticorrelazione funzionale tra l'insula destra e la PCC. Mentre l'insula destra ha mostrato una persistente e crescente anticorrelazione durante il tocco prolungato eseguito da un operatore impegnato in un compito di attenzione tattile, l'insula di sinistra ha avuto una risposta più breve in entrambi i gruppi, il che suggerisce che questa regione potrebbe svolgere un ruolo diverso, p. es.

mirato all'attivazione iniziale del significato interocettivo del tocco. Vale la pena ricordare qui che l'analisi è stata limitata alle correlazioni bivariate tra le ROI. Di conseguenza, potevano essere rilevati solo i cambiamenti di connettività tra le ROI funzionali. Non è stato possibile determinare in che modo le diverse attività svolte dall'operatore influissero sull'attività nei singoli nodi, o come i nodi si influenzassero reciprocamente nelle varie condizioni. Per rispondere a questi interrogativi, in futuro si potrebbero utilizzare tecniche quali l'analisi dell'ampiezza delle fluttuazioni spontanee e la modellazione causale dinamica spettrale.

Inoltre, anche se intendevamo ridurre i potenziali confondenti causati dall'afferenza sensoriale tra gruppi in maniera pragmatica, riconosciamo il fatto che le differenze osservate nella connettività cerebrale in definitiva sono legate a sottili differenze nelle proprietà fisiche del tocco, che non vengono rilevate dai soggetti ma forse agiscono attraverso meccanismi sensoriali del subcosciente.

Infatti, speculando su un plausibile meccanismo di azione, riteniamo che un tocco focalizzato sul movimento miofasciale innescherebbe più accuratamente i recettori del soggetto per le fibre CT afferenti (cioè, i meccanocettori a bassa soglia), scatenando una cascata di eventi neurobiologici di tipo bottom-up che potrebbero sfociare nel distinto coinvolgimento di aree e reti cerebrali specifiche. Inoltre, modificando l'ingresso afferente attraverso questo tipo di tocco, verrebbe a modificarsi la condizione metabolica del tessuto e quindi la sua afferenza interocettiva, forse producendo un effetto centrale in termini di connettività funzionale.

Si noti che una misurazione oggettiva delle proprietà fisiche del tocco richiederebbe appropriati dispositivi fMRI, con sensori posizionati sulla cute dei soggetti. Nonostante che in questo modo si sarebbero raccolte caratteristiche fisiche più sottili (cioè, non solo la forza media applicata durante le sessioni, ma anche per esempio le leggere oscillazioni di questa forza nel tempo), questa procedura avrebbe eliminato il contatto cutaneo tra soggetto e operatore, che era di primaria importanza per il presente esperimento.

In conclusione, per quanto ci consta, questo è il primo studio in cui le correlazioni cerebrali connesse al tocco sono risultate modulate dall'attività cognitiva svolta dall'operatore che somministrava il tocco. Si ipotizza che questo evochi processi interpersonali interattivi, inclusi meccanismi sensoriali subcosci, nei soggetti e uno stato di attenzione particolare nell'operatore. Gli studi futuri dovrebbero chiarire le sottili caratteristiche fisiche del tocco, derivanti dai diversi tipi di attenzione o attività cognitive eseguite dall'operatore per produrre i risultati osservati.

# Ulteriori informazioni

---

## **CONTRIBUTI DEGLI AUTORI**

FC, PC, FG e AF hanno concepito l'idea, redatto la prima versione dell'articolo. AF e FG hanno supervisionato l'esperimento, esportato i dati e rivisto l'articolo. PC ha eseguito l'analisi statistica, supervisionato la ricerca e controllato i contenuti intellettuali dell'articolo. Tutti gli autori hanno approvato la versione definitiva.

# Bibliografia

---

Ackerley, R., Backlund Wasling, H., Liljencrantz, J., Olausson, H., Johnson, R. D., and Wessberg, J. (2014). Human C-tactile afferents are tuned to the temperature of a skin-stroking caress. *J. Neurosci.* 34, 2879–2883. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2847-13.2014

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Ackerley, R., Hassan, E., Curran, A., Wessberg, J., Olausson, H., and McGlone, F. (2012). An fMRI study on cortical responses during active self-touch and passive touch from others. *Front. Behav. Neurosci.* 6:51. doi: 10.3389/fnbeh.2012.00051

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Aron, A. R., Monsell, S., Sahakian, B. J., and Robbins, T. W. (2004). A componential analysis of task-switching deficits associated with lesions of left and right frontal cortex. *Brain* 127, 1561–1573. doi: 10.1093/brain/awh169

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Björnsdotter, M., Morrison, I., and Olausson, H. (2010). Feeling good: on the role of C fiber mediated touch in interoception. *Exp. Brain Res.* 207, 149–155. doi: 10.1007/s00221-010-2408-y

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Bolanowski, S. J., Verrillo, R. T., and McGlone, F. (2004). Passive, active and intra-active (self) touch. *Behav. Brain Res.* 148, 41–45. doi: 10.1016/s0166-4328(03)00157-8

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Burton, H., and Sinclair, R. J. (2000). Attending to and remembering tactile stimuli: a review of brain imaging data and single-neuron responses. *J. Clin. Neurophysiol.* 17, 575–591. doi: 10.1097/00004691-200011000-00004

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Burton, H., Sinclair, R. J., and McLaren, D. G. (2008). Cortical network for vibrotactile attention: a fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 29, 207–221. doi: 10.1002/hbm.20384

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Cerritelli, F., Ginevri, L., Messi, G., Caprari, E., Di Vincenzo, M., Renzetti, C., et al. (2015). Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial. *Complement. Ther. Med.* 23, 149–156. doi: 10.1016/j.ctim.2015.01.011

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Chambers, C. D., Stokes, M. G., and Mattingley, J. B. (2004). Modality-specific control of strategic spatial attention in parietal cortex. *Neuron* 44, 925–930. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.009

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Chen, G., Adleman, N. E., Saad, Z. S., Leibenluft, E., and Cox, R. W. (2014). Applications of multivariate modeling to neuroimaging group analysis: a comprehensive alternative to univariate general linear model. *Neuroimage* 99, 571-588. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.027

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 655-666. doi: 10.1038/nrn894

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Craig, A. D. (2009). How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 59-70. doi: 10.1038/nrn2555

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., and Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat. Neurosci.* 7, 189-195. doi: 10.1038/nn1176

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

D'Alessandro, G., Cerritelli, F., and Cortelli, P. (2016). Sensitization and interoception as key neurological concepts in osteopathy and other manual medicines. *Front. Neurosci.* 10:100. doi: 10.3389/fnins.2016.00100

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

De Havas, J. A., Parimal, S., Soon, C. S., and Chee, M. W. (2012). Sleep deprivation reduces default mode network connectivity and anti-correlation during rest and task performance. *Neuroimage* 59, 1745-1751. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.026

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Diaz, B. A., Van Der Sluis, S., Moens, S., Benjamins, J. S., Migliorati, F., Stoffers, D., et al. (2013). The amsterdam resting-state questionnaire reveals multiple phenotypes of resting-state cognition. *Front. Hum. Neurosci.* 7:446. doi: 10.3389/fnhum.2013.00446

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Ernst, J., Northoff, G., Boker, H., Seifritz, E., and Grimm, S. (2013). Interoceptive awareness enhances neural activity during empathy. *Hum. Brain Mapp.* 34, 1615-1624. doi: 10.1002/hbm.22014

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Esposito, R., Cieri, F., Chiacchiarretta, P., Cera, N., Lauriola, M., Di Giannantonio, M., et al. (2017). Modifications in resting state functional anticorrelation between default mode network and dorsal attention network: comparison among young adults, healthy elders and mild cognitive impairment patients. *Brain Imaging Behav.* doi: 10.1007/s11682-017-9686-y [Epub ahead of print].

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Essick, G. K., James, A., and McGlone, F. P. (1999). Psychophysical assessment of the affective components of non-painful touch. *Neuroreport* 10, 2083–2087. doi: 10.1097/00001756-199907130-00017

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Essick, G. K., McGlone, F., Dancer, C., Fabricant, D., Ragin, Y., Phillips, N., et al. (2010). Quantitative assessment of pleasant touch. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 192–203. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.02.003

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Fairhurst, M. T., Löken, L., and Grossmann, T. (2014). Physiological and behavioral responses reveal 9-month-old infants' sensitivity to pleasant touch. *Psychol. Sci.* 25, 1124–1131. doi: 10.1177/0956797614527114

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Field, T. (2014). *Touch*. Cambridge, MA: MIT Press.

Fox, M. D., and Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 700–711. doi: 10.1038/nrn2201

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., and Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 102, 9673–9678. doi: 10.1073/pnas.0504136102

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum. Brain Mapp.* 26, 15–29. doi: 10.1002/hbm.20113

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Gallace, A., and Spence, C. (2008). The cognitive and neural correlates of “tactile consciousness”: A multisensory perspective. *Conscious. Cogn.* 17, 370–407. doi: 10.1016/j.concog.2007.01.005

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Gallace, A., and Spence, C. (2009). The cognitive and neural correlates of tactile memory. *Psychol. Bull.* 135, 380–406. doi: 10.1037/a0015325

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Gallace, A., and Spence, C. (2010). The science of interpersonal touch: an overview. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 246–259. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.004



[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Gallace, A., and Spence, C. (2014). *In Touch with the Future: The Sense of Touch from Cognitive Neuroscience to Virtual Reality*. Oxford: Oxford University Press.

[Google Scholar](#)

Glover, G. H., Li, T. Q., and Ress, D. (2000). Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magn. Reson. Med.* 44, 162-167. doi: 10.1002/1522-2594(200007)44:13.0.CO;2-E

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Goltz, D., Gundlach, C., Nierhaus, T., Villringer, A., Müller, M., and Pleger, B. (2015). Connections between intraparietal sulcus and a sensorimotor network underpin sustained tactile attention. *J. Neurosci.* 35, 7938-7949. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3421-14.2015

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Guest, S., Dessirier, J. M., Mehrabian, A., McGlone, F., Essick, G., Gescheider, G., et al. (2011). The development and validation of sensory and emotional scales of touch perception. *Atten. Percept. Psychophys.* 73, 531-550. doi: 10.3758/s13414-010-0037-y

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Hansen, E. C., Battaglia, D., Spiegler, A., Deco, G., and Jirsa, V. K. (2015). Functional connectivity dynamics: modeling the switching behavior of the resting state. *Neuroimage* 105, 525-535. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.11.001

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Harrington, D. L., Rao, S. M., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Mayer, A. R., Binder, J. R., et al. (2000). Specialized neural systems underlying representations of sequential movements. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 56-77. doi: 10.1162/08989290051137602

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., and Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science* 286, 2526-2528. doi: 10.1126/science.286.5449.2526

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Jo, H. J., Saad, Z. S., Simmons, W. K., Milbury, L. A., and Cox, R. W. (2010). Mapping sources of correlation in resting state fMRI, with artifact detection and removal. *Neuroimage* 52, 571-582. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.246

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Keller, J. B., Hedden, T., Thompson, T. W., Anteraper, S. A., Gabrieli, J. D., and Whitfield-Gabrieli, S. (2015). Resting-state anticorrelations between medial and lateral prefrontal cortex: association with working memory, aging, and individual differences. *Cortex* 64, 271-280. doi: 10.1016/j.cortex.2014.12.001

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Kelly, A. M., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., and Milham, M. P. (2008). Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *Neuroimage* 39, 527–537. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.08.008

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Kemmotsu, N., Villalobos, M. E., Gaffrey, M. S., Courchesne, E., and Müller, R. A. (2005). Activity and functional connectivity of inferior frontal cortex associated with response conflict. *Cogn. Brain Res.* 24, 335–342. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.02.015

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Khalsa, S., Mayhew, S. D., Chechlacz, M., Bagary, M., and Bagshaw, A. P. (2014). The structural and functional connectivity of the posterior cingulate cortex: comparison between deterministic and probabilistic tractography for the investigation of structure-function relationships. *Neuroimage* 102, 118–127. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.022

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Kriegeskorte, N., Simmons, W. K., Bellgowan, P. S., and Baker, C. I. (2009). Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nat. Neurosci.* 12, 535–540. doi: 10.1038/nn.2303

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Leech, R., Braga, R., and Sharp, D. J. (2012). Echoes of the brain within the posterior cingulate cortex. *J. Neurosci.* 32, 215–222. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3689-11.2012

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Leech, R., and Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137, 12–32. doi: 10.1093/brain/awt162

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Liakakis, G., Nickel, J., and Seitz, R. J. (2011). Diversity of the inferior frontal gyrus—a meta-analysis of neuroimaging studies. *Behav. Brain Res.* 225, 341–347. doi: 10.1016/j.bbr.2011.06.022

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Lindgren, L., Westling, G., Brulin, C., Lehtipalo, S., Andersson, M., and Nyberg, L. (2012). Pleasant human touch is represented in pregenual anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 59, 3427–3432. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.013

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Loken, L. S., Wessberg, J., Morrison, I., McGlone, F., and Olausson, H. (2009). Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nat. Neurosci.* 12, 547–548. doi: 10.1038/nn.2312

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Macaluso, E., and Driver, J. (2005). Multisensory spatial interactions: a window onto functional integration in the human brain. *Trends Neurosci.* 28, 264–271. doi: 10.1016/j.tins.2005.03.008

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Matsubara, M., Yamaguchi, S., Xu, J., and Kobayashi, S. (2004). Neural correlates for the suppression of habitual behavior: a functional MRI study. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 944–954. doi: 10.1162/0898929041502643

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

McCabe, C., Rolls, E. T., Bilderbeck, A., and McGlone, F. (2008). Cognitive influences on the affective representation of touch and the sight of touch in the human brain. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 3, 97–108. doi: 10.1093/scan/nsn005

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

McGlone, F., Cerritelli, F., Walker, S., and Esteves, J. (2017). The role of gentle touch in perinatal osteopathic manual therapy. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 72, 1–9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.009

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

McGlone, F., Olausson, H., Boyle, J. A., Jones-Gotman, M., Dancer, C., Guest, S., et al. (2012). Touching and feeling: differences in pleasant touch processing between glabrous and hairy skin in humans. *Eur. J. Neurosci.* 35, 1782–1788. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08092.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

McGlone, F., Wessberg, J., and Olausson, H. (2014). Discriminative and affective touch: sensing and feeling. *Neuron* 82, 737–755. doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.001

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Menon, V., and Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct. Funct.* 214, 655–667. doi: 10.1007/s00429-010-0262-0

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Olausson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., Morin, C., Wallin, B. G., Starck, G., et al. (2002). Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat. Neurosci.* 5, 900–904. doi: 10.1038/nn896

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Pizzolorusso, G., Cerritelli, F., Accorsi, A., Lucci, C., Tubaldi, L., Lancellotti, J., et al. (2014). The effect of optimally timed osteopathic manipulative treatment on length of hospital stay in moderate and late preterm infants: results from a RCT. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2014:243539. doi: 10.1155/2014/243539

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., and Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage* 59, 2142–2154. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.018

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., and Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *Neuroimage* 84, 320–341. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.048

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Rolls, E. T. (2008). *Memory, Attention, and Decision-Making: A Unifying Computational Neuroscience Approach*. Oxford, New York, NY: Oxford University Press.

[Google Scholar](#)

Rolls, E. T. (2010). The affective and cognitive processing of touch, oral texture, and temperature in the brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 237–245. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.010

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Ruffini, N., D'Alessandro, G., Mariani, N., Pollastrelli, A., Cardinali, L., and Cerritelli, F. (2015). Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: randomized controlled trial. *Front. Neurosci.* 9:272. doi: 10.3389/fnins.2015.00272

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Sambo, C. F., and Forster, B. (2011). Sustained spatial attention in touch: modality-specific and multimodal mechanisms. *ScientificWorldJournal* 11, 199–213. doi: 10.1100/tsw.2011.34

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Spence, C. (2002). *The ICI Report on the Secret of The Senses*. London: The Communication Group.

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P., and Jacobs, G. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y): Self-Evaluation Questionnaire*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

[Google Scholar](#)

Sturm, W., de Simone, A., Krause, B. J., Specht, K., Hesselmann, V., Radermacher, I., et al. (1999). Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere. *Neuropsychologia* 37, 797–805. doi: 10.1016/s0028-3932(98)00141-9

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Terasawa, Y., Shibata, M., Moriguchi, Y., and Umeda, S. (2013). Anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social

anxiety. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 8, 259–266. doi: 10.1093/scan/nss108

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Forkel, S. J., Simmons, A., Vergani, F., Murphy, D. G., et al. (2011). A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat. Neurosci.* 14, 1245–1246. doi: 10.1038/nn.2905

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Tozzi, P. (2015). A unifying neuro-fasciagenic model of somatic dysfunction—Underlying mechanisms and treatment—Part II. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 19, 526–543. doi: 10.1016/j.jbmt.2015.03.002

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Tozzi, P., Bongiorno, D., and Vitturini, C. (2011). Fascial release effects on patients with non-specific cervical or lumbar pain. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 15, 405–416. doi: 10.1016/j.jbmt.2010.11.003

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Uddin, L. Q., Kelly, A. M., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., and Milham, M. P. (2009). Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Hum. Brain Mapp.* 30, 625–637. doi: 10.1002/hbm.20531

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Vallbo, A. B., Olausson, H., and Wessberg, J. (1999). Unmyelinated afferents constitute a second system coding tactile stimuli of the human hairy skin. *J. Neurophysiol.* 81, 2753–2763.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

Wang, K., Liang, M., Wang, L., Tian, L., Zhang, X., Li, K., et al. (2007). Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 28, 967–978. doi: 10.1002/hbm.20324

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Wu, J. T., Wu, H. Z., Yan, C. G., Chen, W. X., Zhang, H. Y., He, Y., et al. (2011). Aging-related changes in the default mode network and its anti-correlated networks: a resting-state fMRI study. *Neurosci. Lett.* 504, 62–67. doi: 10.1016/j.neulet.2011.08.059

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Yang, R., Gao, C., Wu, X., Yang, J., Li, S., and Cheng, H. (2016). Decreased functional connectivity to posterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 255, 15–23. doi: 10.1016/j.psychres.2016.07.010

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

Yarkoni, T., Poldrack, R. A., Nichols, T. E., Van Essen, D. C., and Wager, T. D. (2011). Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat. Methods* 8, 665–670. doi: 10.1038/nmeth.1635



# Allegati

---

- [Fig.3](#)
- [Fig.2](#)
- [Fig. 1](#)
- [Tabella 3](#)
- [Tabella 2](#)
- [Tabella 1](#)



Copyright © 2017 Cerritelli, Chiacchiaretta, Gambi and Ferretti. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.