

## **D – NEUROPSICOLOGIA**

LUIGI PIZZAMIGLIO

*Università di Roma Tor Vergata – Fondazione Santa Lucia*

**D.1 – DISTURBI DELLA MEMORIA TOPOGRAFICA**

- D.1.1 – Relazioni tra memoria spaziale di percorsi e deficit di generazione e memorizzazione di mappe cognitive nel neglect immaginativo (*Cecilia Guariglia*)
- D.1.2 – Ruolo dei disturbi di consapevolezza e del livello di partecipazione sull'outcome riabilitativo (*Cecilia Guariglia*)

**D.2 – DISTURBI DEL LINGUAGGIO IN CEREBROLESI ADULTI E IN ETÀ EVOLUTIVA**

- D.2.1 – Coordinazione binoculare e prestazione di lettura: analisi dei movimenti oculari (*Maria De Luca*)
- D.2.2 – Il Semantic Blocking nella dislessia evolutiva (*Pierluigi Zoccolotti*)

**D.3 – PERCEZIONE E ATTENZIONE SPAZIALE E TEMPORALE**

- D.3.1 – Decodifica dell'attività della giunzione temporo-parietale in risposta ad eventi attesi ed inattesi: studio di fMRI-Pattern Recognition (*Fabrizio Doricchi*)
- D.3.2 – Lo sport in soggetti con disabilità: effetti percettivi, attenzionali ed esecutivi (*Luigi Pizzamiglio*)
- D.3.3 – Lo sport in soggetti disabili: il confronto fra sport open skill vs closed skill (*Francesco Di Russo, Donatella Spinelli*)
- D.3.4 – Percezione del tempo durante movimenti del corpo (*Fabrizio Doricchi*)
- D.3.5 – Valutazione della predittività di indici attenzionali visuospaziali in pazienti eminegligenti (*Fabrizio Doricchi*)

**D.4 – RUOLO DELLA CORTECCIA CEREBRALE NELLA COGNIZIONE DEL CORPO**

- D.4.1 – Discriminazione tattile di giudizi di distanza e morbidezza in soggetti sottoposti ad allungamento chirurgico degli arti superiori (*Grazia Spitoni*)
- D.4.2 – Effetti dell'inattivazione temporanea mediante TMS del lobulo parietale posteriore sull'abilità di giudizi spaziali nei diversi distretti corporei (*Luigi Pizzamiglio*)
- D.4.3 – Relazione madre-figlio e differenze di genere nell'empatia per il dolore altrui: uno studio di potenziali evocati laser (LEPs) (*Salvatore Maria Aglioti*)

**D.5 – STRUMENTI DI VALUTAZIONE DEI DISTURBI NEUROPSICOLOGICI**

- D.5.1 – Attivazioni cerebrali nel sequencing temporale (*Cecilia Guariglia*)
- D.5.2 – Costruzione di una batteria per lo studio della cognizione sociale (*Gabriella Antonucci*)
- D.5.3 – Giunzione temporo-parietale destra (r-TPJ): area specifica di teoria della mente o area attentiva? (*Gabriella Antonucci*)
- D.5.4 – Valutazione dei processi di formazione ed uso di mappe cognitive in pazienti con lesioni cerebrali unilaterali (*Cecilia Guariglia*)

## D.1 – DISTURBI DELLA MEMORIA TOPOGRAFICA

### D.1.1 – Relazioni tra memoria spaziale di percorsi e deficit di generazione e memorizzazione di mappe cognitive nel neglect immaginativo (Cecilia Guariglia)

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata:** 24 mesi

**Parole chiave:** Memoria spaziale, memoria navigazionale, mental imagery visiva, neglect immaginativo.

#### Descrizione

Un recente studio, che utilizzava una versione modificata del Morris Water Maze in ambiente reale, ha messo in evidenza che esiste una relazione tra neglect immaginativo e capacità navigazionale [Guariglia et al. 2005]. Infatti i pazienti che presentano neglect immaginativo non sono in grado di costruire una rappresentazione adeguata dell'ambiente nel quale sono chiamati a navigare. In particolare, non sanno ritrovare un punto-target nell'ambiente privo di landmark, quando cioè sono costretti ad utilizzare un sistema di navigazione che si basa sull'uso della forma geometrica dell'ambiente. La loro incapacità di generare una rappresentazione delle caratteristiche geometriche dell'ambiente si riflette anche nella loro incapacità di scegliere la forma corretta della stanza nella quale hanno svolto la prova quando questa gli viene presentata graficamente, tra una serie di distrattori [Nico et al. in press]. La presenza di landmark non migliora le prestazioni di questi pazienti, che risultano comunque incapaci di costruire e memorizzare mappe cognitive [Nico et al. in press].

Ancor più recentemente lo stesso gruppo di ricerca ha sviluppato un paradigma sperimentale che indaga la memoria spaziale dell'ambiente paragonandola con quella utilizzata per memorizzare oggetti disposti su un piano. Il paradigma è stato sviluppato attraverso un confronto tra le prestazioni in test impiegati classicamente nell'attività clinica, ovvero Corsi Block Test e Corsi Supra-span Test che richiedono al soggetto di memorizzare e riprodurre sequenze di cubi indicandole con il dito, e quelle in una loro versione modificata (Walking Corsi Test), che richiede al soggetto di memorizzare e riprodurre sequenze di passi camminando in un ambiente.

Dati raccolti in studi precedenti condotti presso lo stesso laboratorio hanno consentito di affermare che esistono differenze significative nella memoria a breve termine e nell'apprendimento e rievocazione differita di sequenze supra-span tra il Corsi Test standard e il Walking Corsi Test sia in soggetti normali [Piccardi et al. in press] che in pazienti cerebrolesi [Piccardi et al. in preparazione]. Questi dati suggeriscono che la memoria spaziale sia divisibile in due sottocomponenti, una misurabile con il Corsi Test e relativa alla memoria di posizioni di oggetti, e l'altra misurabile con il Walking Corsi Test e relativa alla memoria di percorsi.

Il presente progetto intende analizzare le relazioni tra capacità di generare e memorizzare mappe cognitive e memoria di percorsi comparando le prestazioni di pazienti con neglect immaginativo al Walking Corsi test e alla versione modificata del Morris Water Maze.

Se è vero, infatti, che una memoria navigazionale sottende le prestazioni al Walking Corsi test e che i pazienti con neglect immaginativo hanno difficoltà specifiche a rievocare mappe cognitive, ci si potrebbe aspettare che questi pazienti cadano selettivamente in ambedue i tipi di prove, o quantomeno abbiano performance significativamente peggiori rispetto a pazienti con solo neglect percettivo o senza neglect o lesione, nonché rispetto ad un gruppo di controllo costituito da soggetti per i quali sia possibile escludere eventi neurologici e/o psichiatrici.

#### *Metodo*

*Soggetti* – Saranno selezionati 4 gruppi di soggetti: cerebrolesi destri senza neglect (N-), cerebrolesi destri con neglect percettivo senza neglect immaginativo (N+R-), cerebrolesi destri con neglect immaginativo affetti o meno da neglect percettivo (R+) e soggetti di controllo appaiati per sesso, età e scolarità ai pazienti cerebrolesi. Tutti i pazienti saranno inseriti nella ricerca dopo aver firmato un consenso informato.

I pazienti cerebrolesi saranno sottoposti ad un esame neuroradiologico e ad una valutazione neuropsicologica che escluda la presenza di deterioramento cognitivo o di amnesia globale. Saranno quindi sottoposti alla batteria standard per la valutazione dell'eminattenzione [Pizzamiglio et al. 1990], e a due test di neglect immaginativo: la descrizione di luoghi familiari [derivata da Bisiach e Luzzatti 1978] e l'O'Clock Test [Grossi et al. 1986].

Tutti i soggetti di controllo saranno sottoposti ad una breve intervista e al M.O.D.A. per escludere la presenza di precedenti neurologici e/o psichiatrici nonché la presenza di deterioramento mentale.

*Procedura* – Tutti i soggetti saranno sottoposti alla versione modificata del Morris Water Maze, al Walking Corsi test e al Corsi Test. L'ordine di somministrazione dei test sarà bilanciata tra i soggetti.

- *Versione umana del Morris Water Maze.* Ogni soggetto sarà sottoposto alla prova in una stanza rettangolare (8x5 m). Al centro del soffitto è posta una fonte sonora e sulla diagonale del soffitto, a 3 m dalla fonte sonora, è posizionata una fotocellula diretta verso il basso, non visibile ai soggetti, e collegata ad una fonte sonora che emette un segnale acustico ogni volta che il soggetto passa sotto la fotocellula collegata interrompendone il fascio. Le pareti della stanza sono completamente coperte da tende di colore omogeneo ed il pavimento coperto da una particolare vernice, in modo da renderne omogeneo il colore. In corrispondenza degli angoli del soffitto sono poste quattro scatole identiche, una delle quali contiene una micro-telecamera, fornita di grandangolo, collegata ad un monitor e ad un videoregistratore posti in una stanza adiacente. La prova sarà eseguita da due sperimentatori, uno controllerà la videoregistrazione dalla stanza adiacente, l'altro seguirà la carrozzina, stando sempre alle spalle del soggetto, e provvederà a bendare, diso-

rientare, sbendare il soggetto, nonché posizionare la carrozzina all'inizio di ogni prova. Durante la prova i soggetti eseguiranno 3 compiti:

a) Ricerca del target – Lo sperimentatore posiziona i soggetti bendati esattamente al centro della stanza e toglie loro la benda. Compito dei soggetti è muoversi liberamente per cercare il punto-target della stanza (in corrispondenza della fotocellula) passando per il quale si attiverà il segnale acustico.

b) Reperimento immediato del target – Una volta localizzato il target, i soggetti sono nuovamente bendati, disorientati e condotti dallo sperimentatore al centro della stanza. Vengono poi sbendati e devono ritornare al target, in cui avevano precedentemente ascoltato il segnale acustico, seguendo il percorso più breve e diretto. Il compito prevede 6 trial: in 3 il soggetto viene posizionato nella stessa posizione di partenza della prova di ricerca e in 3 in una posizione diversa. Al termine di ogni trial il soggetto viene bendato, disorientato e riposizionato al centro della stanza.

c) Reperimento differito del target – Alla fine delle prove i soggetti sono bendati e condotti nella stanza adiacente. Dopo una pausa di 30 min, i soggetti bendati sono riportati nella stanza sperimentale. Lo sperimentatore li posiziona al centro della stanza, li sbenda e chiede loro di ritornare al target seguendo la via più breve e diretta.

Posizione del target e ordine di somministrazione delle prove saranno randomizzate tra i soggetti. Saranno valutati: il tempo necessario per raggiungere il target, la strategia navigazionale utilizzata e la capacità di generare e memorizzare una mappa cognitiva dell'ambiente.

- *Corsi test.* Il Test di Corsi valuta la memoria visuo-spaziale a breve e lungo termine, utilizzando un piano rettangolare (30x25 cm) sul quale sono dislocati in posizioni casuali 9 cubi; lo sperimentatore mostra al soggetto la sequenza che il soggetto deve riprodurre toccando un cubo alla volta.

a) Memoria a breve termine – L'esaminatore mostra sequenze di cubi di lunghezza crescente (da 2 a 10 cubi). Per ogni lunghezza sono presentate 5 sequenze. La prova viene interrotta quando il soggetto fallisce a riprodurre 3 sequenze su cinque di una data lunghezza. Il punteggio corrisponde al numero dei cubi della lunghezza massima che il soggetto è in grado di riprodurre correttamente.

b) Apprendimento – L'esaminatore mostra al soggetto una sequenza di 8 cubi che il soggetto ripete. La sequenza viene mostrata fino a quando il soggetto non la riproduce senza alcun errore in tre prove consecutive o per un massimo di 18 volte. Il punteggio è costituito dal numero di cubi riprodotti senza errori (aggiungendo quelli delle prove non presentate dopo che il soggetto ha appreso la sequenza).

c) Rievocazione differita – Dopo un intervallo di 5 minuti al soggetto viene chiesto di riprodurre la sequenza appresa. Il punteggio è costituito dal numero di cubi correttamente toccati.

- *Walking Corsi test.* Su un tappeto di 6x4 metri, posto in una stanza completamente vuota, sono dislocati 9 quadrati di feltro, le cui posizioni relative sono le stesse del test di Corsi. La somministrazione del test segue la

stessa procedura utilizzata nel test di Corsi. Lo sperimentatore cammina sul tappeto fermandosi per 1 sec su ogni posizione della sequenza che sta eseguendo. Il soggetto ripete la sequenza camminando sul tappeto o, se non deambulante, indicando con un puntatore laser i quadrati toccati dall'esaminatore nella sequenza.

a) Memoria a breve termine – Come nel test di Corsi, all'inizio si userà una sequenza di 2 quadrati che aumenterà gradualmente ogni volta che il soggetto replicherà correttamente 3/35 sequenze di una data lunghezza. Il test terminerà quando il soggetto sbaglierà nel replicare 3/5 sequenze. Il punteggio è costituito dalla lunghezza massima che il soggetto riesce a riprodurre correttamente.

b) Apprendimento – L'esaminatore mostra al soggetto un percorso che tocca 8 quadrati e il soggetto lo riproduce. La sequenza viene mostrata fino a quando il soggetto non la riproduce senza alcun errore in tre prove consecutive o per un massimo di 18 volte. Il punteggio è costituito dal numero di quadrati toccati senza errori durante i percorsi (aggiungendo quelli delle prove non presentate dopo che il soggetto ha appreso il percorso).

c) Rievocazione differita – Dopo un intervallo di 5 minuti al soggetto viene chiesto di riprodurre il percorso appreso. Il punteggio è costituito dal numero di quadrati correttamente toccati durante il percorso.

#### *Risultati attesi*

Ci si attende di osservare un deficit specifico dei pazienti affetti da neglect immaginativo nel memorizzare la posizione target nella versione umana del Morris Water Maze. Se la capacità di generare e memorizzare mappe cognitive condivide le stesse basi neurali della capacità di memorizzare percorsi, come misurata dal Walking Corsi Test, allora i pazienti con neglect immaginativo mostreranno deficit specifici anche in questo test. In ogni caso ci si aspettano maggiori difficoltà nel reperimento immediato e in quello differito del Morris da parte dei pazienti che mostrino prestazioni deficitarie al Walking Corsi Test.

- Bisiach E, Luzzatti C (1978) *Cortex* 14: 129-133.
- Grossi D, Orsini A, Modafferi A, Liotti M (1986) *Brain Cogn* 5: 255-267.
- Guariglia C, Iaria G, Piccardi L, Nico D, Pizzamiglio L (2005) *Neuropsychologia* 43: 1138-1143.
- Nico D, Piccardi L, Iaria G, Bianchini F, Zompanti L, Guariglia C (in press) Landmark based navigation in brain damaged patients with neglect. *Neuropsychologia*.
- Piccardi L, Iaria G, Ricci M, Bianchini F, Zompanti L, Guariglia C (in press) Walking in the Corsi test: Which type of memory do you need? *Neuroscience Letters*.
- Pizzamiglio L, Frasca R, Guariglia C, Incoccia C, Antonucci G (1990) *Cortex* 26: 535-540.

#### **Risultati e prodotti conseguiti**

Protocolli di valutazione per l'evidenziazione di disturbi immaginativi e di memoria navigazionale.

### Attività previste

Nel corso del 2008 è stata messa a punto e standardizzata la batteria di test mediante il reclutamento di un gruppo di soggetti di età superiore ai 60 anni. La standardizzazione ha fornito valori normativi per la valutazione delle prestazioni dei soggetti sperimentali.

È stata inoltre iniziata la raccolta di dati sul campione sperimentale che verrà proseguita e conclusa nel corso del 2009.

### D.1.2 – Ruolo dei disturbi di consapevolezza e del livello di partecipazione sull'outcome riabilitativo (Cecilia Guariglia)

**Anno d'inizio:** 2007

**Durata:** 36 mesi

**Parole chiave:** Motivazione alla riabilitazione, fattori che influenzano il recupero funzionale, partecipazione alla terapia.

#### Descrizione

È noto che la presenza di disturbi di consapevolezza influenza negativamente il processo riabilitativo agendo sul livello di partecipazione (o compliance) alle attività riabilitative sia di tipo fisiokinesiterapico sia tipo cognitivo [Zoccolotti et al. 1992; Schonberger et al. 2006]. Il problema dei deficit di consapevolezza nei pazienti neurologici può essere attribuito ad un danno neuropsicologico della consapevolezza di malattia (o anosognosia) o di auto-consapevolezza (osservabile ad es. in caso di lesioni frontali) [McGlynn e Scahchter 1989].

D'altro canto il livello di partecipazione/adesione alla terapia è molto variabile nella popolazione [vedi Meichenbaum e Turk 1987] e può essere influenzato da fattori psicologici e di personalità [Katz et al. 2002]. Altro fattore che potrebbe intervenire è la presenza di disturbi del tono dell'umore reattivi allo stato di malattia o di forme iniziali di decadimento cognitivo.

Uno studio recente [Lenze et al. 2004] ha correlato il livello di partecipazione alla riabilitazione con gli outcome della riabilitazione motoria in fase acuta in una popolazione di 242 pazienti affetti da disordini motori di origine neurologica, ortopedica o dipendenti da debilitazione di origine non meglio definita (ad esempio in conseguenza di malattie cardiopolmonari). Lenze et al. [2004] hanno trovato un'alta correlazione tra livello di partecipazione misurato dai fisioterapisti e livello di efficacia del trattamento riabilitativo.

Il presente studio intende:

- valutare l'incidenza dei disturbi di partecipazione alla terapia in corso di riabilitazione fisioterapica;
- valutare la natura dei fattori che incidono sul livello di partecipazione (ad es., presenza e sede di lesione cerebrale).

### Metodo

Verranno inseriti nello studio pazienti neurologici ed ortopedici ricoverati consecutivamente presso l'Ospedale Santa Lucia per un ciclo di FKT.

Tutti i pazienti saranno sottoposti ad una valutazione fisiatrica che valuti il livello di deficit motorio ed ad una valutazione neuropsicologica che permetta di evidenziare la presenza di forme iniziali di deterioramento mentale, la presenza ed il tipo di deficit cognitivi, la presenza di disturbi del tono dell'umore (tramite il Neuropsychiatric Inventory) [Angelelli et al. 2004]

Il livello di partecipazione alla riabilitazione verrà misurato utilizzando la Pittsburgh Rehabilitation Participation Scale [Lenze et al. 2004]. La PRPS è una scala Lickert a 6 punti che verrà utilizzata dal fisioterapista. Nello studio di Lenze et al. [2004] la scala veniva compilata al termine di ogni seduta di riabilitazione. Nel presente studio questa procedura verrà applicata solo nelle prime due settimane di riabilitazione. A partire dalla terza settimana la scala verrà compilata una volta a settimana al termine della quinta seduta settimanale.

Al termine del ricovero il paziente sarà di nuovo sottoposto alla valutazione fisiatrica.

I dati verranno analizzati utilizzando le procedure statistiche già adottate da Lenze ed al. [2004]. Inoltre, il tipo di diagnosi iniziale, la presenza ed il grado di deficit cognitivi, di disturbi del tono dell'umore e/o di deterioramento demenziale verranno correlati con l'indice di partecipazione e con la misura dell'outcome funzionale.

Al momento sono stati reclutati 114 pazienti con disturbi della mobilità di varia etiologia. Di questi 46 hanno completato lo studio e 9 hanno interrotto lo studio a causa di trasferimento in struttura di primo intervento o di decesso.

Analisi statistiche preliminari sono state condotte sul livello di partecipazione in 130 pazienti che hanno completato le prime due settimane di osservazione. I dati indicano una forte correlazione tra presenza di depressione e livelli bassi di partecipazione alla riabilitazione nei pazienti neurologici e tra presenza di deterioramento mentale e bassi livelli di partecipazione nei pazienti ortopedici. Sul livello di partecipazione all'ingresso influiscono in modo significativo, inoltre, l'età (maggiore è l'età minore è il livello di partecipazione), la frequenza delle visite dei familiari (maggiore è la frequenza maggiore risulta il livello di partecipazione) e lo stato lavorativo del paziente (pazienti non ancora in pensione mostrano livelli maggiori di partecipazione). L'analisi preliminare dei dati sui pazienti che hanno completato la terapia mostrano un incremento del livello di partecipazione nei pazienti che hanno un buon livello di partecipazione all'ingresso ed in gran parte di quelli con livelli bassi di partecipazione all'ingresso.

Nel corso del 2009 verrà conclusa la raccolta dei dati sul campione di pazienti inseriti nello studio completando le osservazioni sui pazienti inseriti nel protocollo che non hanno ancora completato il ciclo riabilitativo.

Verranno quindi eseguite le analisi statistiche definitive, tenendo in considerazione tra le variabili anche la presenza di terapia farmacologica per i

disturbi del tono dell'umore. Infine, verrà preparato l'articolo che descrive i risultati ottenuti da proporre per la pubblicazione ad una rivista internazionale del settore.

- Angelelli P, Paolucci S, Bivona U, Piccardi L, Ciurli P, Cantagallo A, Antonucci G, Fasotti L, Di Santantonio A, Grasso MG, Pizzamiglio L (2004) *Acta Psychiatrica Scandinava* 110: 55-63.
- Katz N, Fleming J, Keren N, Lightbody S, Hartman-Maeir A (2002) *Canadian Journal of Occupational Therapy* 69: 281-292.
- Lenze EJ, Munin MC, Quear T, Dew MA, Rogers JC, Belgey AE, Reynolds CF (2004) *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 85: 380-384.

### **Risultati e prodotti conseguiti**

Al momento sono stati reclutati 300 pazienti con disturbi della mobilità di etiologia neurologica o ortopedica, che hanno completato lo studio.

Analisi statistiche preliminari sono state condotte sul livello di partecipazione. I dati indicano una forte correlazione nei pazienti neurologici tra presenza di depressione e livelli bassi di partecipazione alla riabilitazione. Nei pazienti ortopedici è invece presente una forte correlazione tra presenza di deterioramento cognitivo e bassi livelli di partecipazione. Sul livello di partecipazione all'ingresso influiscono in modo significativo, oltre alla depressione e al deterioramento cognitivo, l'età (maggiore è l'età minore è il livello di partecipazione), la frequenza delle visite dei familiari (maggiore è la frequenza maggiore risulta il livello di partecipazione) e lo stato lavorativo del paziente (pazienti non ancora in pensione mostrano livelli maggiori di partecipazione).

### **Attività previste**

Nel corso del 2009 verrà completata la raccolta dei dati sul campione di pazienti. L'ipotesi di una forte relazione tra depressione e livello di partecipazione verrà sottoposta ad indagine specifica: se il livello di partecipazione influenza l'output funzionale della riabilitazione e dipende a sua volta dalla presenza e dalla gravità della depressione appare evidente che per migliorare l'output funzionale un intervento (farmacologico o psicoterapico) volto a ridurre la depressione è fondamentale per migliorare la prognosi funzionale dei pazienti con alterato tono dell'umore. Per valutare questa ipotesi sarà analizzata la correlazione tra assunzione di farmaci anti-depressivi e psicostimolanti e livello di partecipazione.

## **D.2 – DISTURBI DEL LINGUAGGIO IN CEREBROLESI ADULTI E IN ETÀ EVOLUTIVA**

### **D.2.1 – Coordinazione binoculare e prestazione di lettura: analisi dei movimenti oculari (Maria De Luca)**

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 12

**Parole chiave:** Movimenti oculari, lettura, dislessia, disparità di fissazione.

#### **Descrizione**

La fissazione binoculare può non essere perfetta, cioè gli assi visivi degli occhi possono non convergere perfettamente sullo stesso punto di fissazione. Si verifica quindi un errore di fissazione (detto anche disparità di fissazione). Quando gli assi visivi si incrociano davanti al punto di fissazione si verifica una condizione di eso-disparità; quando gli assi si incrociano al di là del punto di fissazione si verifica una condizione di exo-disparità. Entro certi limiti, la disparità è fisiologica e non provoca diplopia né alcun tipo di disagio visivo, neanche durante un comportamento complesso come quello della lettura [Kirkby et al. 2008; Liversedge et al. 2006].

La disparità di fissazione è stata considerata fattore coinvolto nel quadro della dislessia evolutiva. La letteratura è ricca di studi che hanno analizzato la relazione tra coordinazione binoculare e prestazione di lettura. In particolare, è stato ipotizzato che scarsi livelli di coordinazione binoculare siano responsabili delle difficoltà di lettura degli individui con dislessia [Bucci et al. 2008; Stein 2001].

La disparità di fissazione durante la lettura può essere valutata direttamente con un metodo oggettivo attraverso la registrazione dei movimenti oculari. Una tecnica non invasiva per la registrazione dei movimenti oculari si basa sui sistemi di rifrazione all'infrarosso. Applicando triangolazioni trigonometriche alla posizione dello sguardo dei due occhi rilevata da un sistema di eye-tracking binoculare all'infrarosso, è possibile calcolare gli angoli di vergenza e da questi la disparità di fissazione [De Luca et al. 2009].

#### *Obiettivo*

Si intende mettere in relazione le caratteristiche della coordinazione binoculare con la prestazione di lettura. In particolare verrà esaminata l'ipotesi di relazione tra errore di fissazione binoculare (disparità di fissazione) e prestazione di lettura. I risultati potranno anche fornire indicazioni utili al dibattito sulla relazione di causa-effetto tra disordini binoculari e dislessia.

#### **Attività previste**

Prenderanno parte alla ricerca individui adulti, di madre lingua italiana. Uno screening preliminare comprenderà test optometrici, Raven test, prove di lettura funzionale e prove sperimentali di lettura. I movimenti oculari saranno registrati

con un campionamento di 500 Hz con il sistema di eye tracking binoculare ET4 (AMTech GmbH; Weinheim, Germania) basato sulla riflessione corneale a raggi infrarossi; la tecnica è assolutamente non invasiva e non comporta alcun rischio per il partecipante. Si utilizzeranno due compiti non-verbali (fissazione di un bersaglio statico ed esecuzione di saccadi multiple) e uno verbale (lettura di brani). Il primo compito valuta la stabilità della fissazione; questa è un prerequisito per l'efficienza del processo di lettura. La prova si basa sul mantenimento della fissazione su un punto (diametro 0.2°) posto al centro del campo visivo. Il secondo compito valuta la capacità di eseguire movimenti oculari ampi e ben organizzati in un contesto non-verbale; si richiede l'esecuzione di saccadi multiple per dislocare e successivamente mantenere la fissazione su vari bersagli puntiformi dislocati lungo il meridiano orizzontale. I compiti verbali coinvolgono la lettura in contesti funzionali (brani). Sarà utilizzata una serie di brani bilanciati tra loro per lunghezza e frequenza delle parole costituenti [De Luca et al. 1999]. Ogni brano (media=30.6 parole; DS = 1.6) sarà presentato singolarmente e senza limite di tempo. Per quanto riguarda le misure binoculari, saranno calcolati gli angoli di vergenza e quindi la disparità di fissazione durante la fissazione dei bersagli (compiti non verbali) e durante le pause di fissazione del testo (compito verbale). Oltre a questi, saranno misurati anche il numero delle fissazioni per parola, la durata della prima fissazione, dello sguardo e della fissazione totale per parola, l'ampiezza delle saccadi e la percentuale di regressioni.

- Bucci MP, Brémond-Gignac D, Kapoula Z (2008) *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246(3): 417-428.
- De Luca M, Di Pace E, Judica A, Spinelli D, Zoccolotti P (1999) *Neuropsychologia* 37: 1407-1420.
- De Luca M, Spinelli D, Zoccolotti P, Zeri F (2009) *Journal of Biomedical Optics* 14(1): 014013.
- Kirkby JA, Webster LA, Blythe HI, Liversedge SP (2008) *Psychological Bulletin* 134(5): 742-763.
- Liversedge SP, White SJ, Findlay JM, Rayner K (2006) *Vision Research* 46: 2363-2374.
- Stein JF (2001) *Developmental Neuropsychology* 20: 509-534.

### **D.2.2 – Il Semantic Blocking nella dislessia evolutiva (Pierluigi Zoccolotti)**

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 12

**Parole chiave:** Dislessia, effetti semantici, denominazione.

**Altri Enti coinvolti:** Università di York (Dipartimento di Psicologia).

#### **Descrizione**

L'esperimento verificherà se i bambini italiani con dislessia presentano effetti di semantic blocking quando confrontati con lettori di controllo della stessa età.

Come è noto, l'effetto di semantic blocking (ridotta velocità di denominazione in presenza di set semantici rispetto a set semantici eterogenei) è presente per le figure ma non per le parole [Belke et al. 2005]. Pertanto, utilizzeremo in trial separati sia figure sia parole. Il confronto critico è tra le figure presentate in modo ripetuto all'interno di un set semantico omogeneo rispetto a figure presente in un set semanticamente eterogeneo.

Belke et al. [2005] hanno trovato che gli effetti di semantic blocking sono presenti nel caso di target presenti simultaneamente. Questo appare compatibile con la presentazione tipica utilizzata nel RAN (rapid automatized naming) in cui pochi target sono presentati in modo ripetuto all'interno di una singola matrice. La possibilità di cogliere effetti di semantic blocking con la procedura RAN (possibilità mai valutata sinora) renderà il paradigma molto più semplice dell'uso di tempi di reazione e con possibili ricadute di tipo clinico.

### **Attività previste**

Verranno utilizzate una serie di condizioni di controllo, per stabilire in modo attendibile la pendenza della retta di regressione, che identificano la differenza globale di prestazione tra bambini con e senza dislessia (per una discussione di questa procedura si veda [Zoccolotti et al. 2008]. A questo proposito verranno utilizzati stimoli già consolidati come colori e numeri (presentati sia come figure sia come "parole").

Verrà utilizzato un paradigma RAN [De Luca et al. 2005]: al bambino vengono presentate 50 figure stampate su un foglio di carta (10 ripetizioni di 5 target). In studi precedenti abbiamo dimostrato che il paradigma del RAN è in grado di cogliere molto bene la lentezza di denominazione in bambini italiani con disturbo di lettura [Di Filippo et al. 2006].

Le figure rappresenteranno oggetti da set omogenei o eterogenei. Possibili set omogenei (o categorie semantiche) sono: animali, veicoli, vestiti, frutta e utensili (la messa a punto degli stimoli ottimali verrà effettuata tramite un esperimento pilota). Per ogni categoria ci sono 5 target per un totale di 25. Nella maggior parte delle condizioni, il target sarà ripetuto 10 volte per ottenere i 50 stimoli caratteristici del RAN [De Luca et al. 2005]. Per ogni condizione, la presentazione degli stimoli sarà preceduta da una matrice di pratica in cui 5 target (non usati nell'esperimento) verranno presentati 4 volte per un totale di 20 stimoli. Verranno utilizzate le seguenti condizioni stimolo:

1. *Denominazione di figure - set omogeneo*
2. *Denominazione di figure - set eterogeneo*
3. *Denominazione di parole (corrispondenti alle figure) - set omogeneo*
4. *Denominazione di parole (corrispondenti alle figure) - set eterogeneo*
5. *Condizione colori*
6. *Condizione nomi colori*
7. *Condizione numeri*
8. *Condizione nomi dei numeri*

Verrà usato un totale di 28 matrici (più le corrispondenti matrici di pratica). Il tempo necessario per completare ogni matrice sarà misurato con un cronometro. Verranno registrati (ed analizzati off line) errori di denominazione ed eventuali omissioni.

Le prove verranno somministrate a 20 ragazzi italiani di prima media con deficit specifico di lettura (identificati attraverso prove standard, quali il test MT) e 20 ragazzi di controllo. Le analisi statistiche metteranno in evidenza la presenza di effetti di semantic blocking in funzione dell'appartenenza al gruppo (controlli, dislessici) e al tipo di stimolo (parole, figure).

- Belke E, Meyer AS, Damian MF (2005) *Q J Exp Psychol* 58A(4): 667-692.
- De Luca M, Di Filippo G, Judica A, Spinelli D, Zoccolotti P (2005) *Test di denominazione rapida e ricerca visiva di colori, figure e numeri*. IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma. <http://www.hsantalucia.it/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=1031>
- Di Filippo G, Brizzolara D, Chilosi A, De Luca M, Judica A, Pecini C, Spinelli D, Zoccolotti P (2006) *Dev Neuropsychol* 30: 885-904.
- Zoccolotti P, De Luca M, Judica A, Spinelli D (2008) *Expl Brain Res* 186: 551-560 (DOI: 10.1007/s00221-007-1257-9).

### D.3 – PERCEZIONE E ATTENZIONE SPAZIALE E TEMPORALE

#### D.3.1 – Decodifica dell'attività della giunzione temporo-parietale in risposta ad eventi attesi ed inattesi: studio di fMRI-Pattern Recognition (Fabrizio Doricchi)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 12

**Parole chiave:** Riorientamento della attenzione, fMRI, pattern recognition, reti neurali.

#### Descrizione

Nel paradigma sperimentale più frequentemente utilizzato per lo studio dell'orientamento della attenzione spaziale, si dimostra che i tempi di reazione a bersagli periferici (targets) preceduti da indicazioni simboliche centrali (cues) sono più veloci quando le cue indicano correttamente la posizione del target (cues VALIDE), intermedi quando le cue non danno indicazioni spaziali specifiche (cues NEUTRE) e più lenti quando le cues danno indicazioni sbagliate (cues INVALIDE). In un recente studio condotto presso il laboratorio di neuroimmagini della Fondazione Santa Lucia [Doricchi et al. 2008; inviato al Journal of Neuroscience], è stato mostrato che l'area corticale corrispondente alla giunzione temporo-parietale (TPJ) sinistra presenta un'attività correlata sia alla comparsa di target in posizione VALIDA che in posizione INVALIDA.

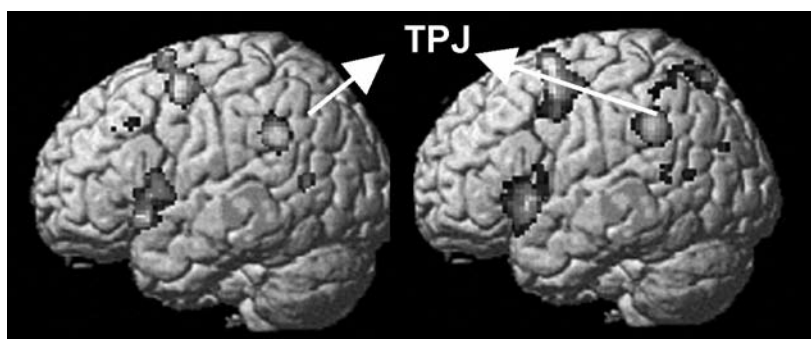


Fig. 1. Attivazioni corticali nelle sottrazioni Valida-Neutra (sx) e Invalida-Neutra (dx)

Tale attività è stata attribuita ad un possibile meccanismo di comparazione tra un template attentivo interno (la posizione spaziale in cui il soggetto si aspetta che apparirà il target) e l'evento esterno che viene rilevato (la posizione effettiva del target). Sia che si verifichi una congruenza (cue valida) che una incongruenza (cue invalida) tra evento esterno e template interno, la TPJ sinistra ha mostrato di rispondere vivacemente.

Oggetto di questo lavoro sarà la codifica dell'informazione relativa alla congruenza ed alla incongruenza tra target e template all'interno della TPJ sinistra. A tal fine il classico approccio di analisi dei dati di attivazione, basato sull'ana-

lisi univariata di massa, è già stato tentato nel precedente lavoro, mostrandosi inefficace. Ciò è avvenuto a causa della sostanziale sovrapposizione anatomica tra le popolazioni neurali codificanti l'informazione sulla congruenza e sull'incongruenza. Studi recenti [Haynes, Rees 2006] hanno mostrato come un approccio multivariato all'analisi dei dati di neuroimaging consenta l'estrazione di un maggior quantitativo di informazione, con conseguente possibilità di distinguere differenti configurazioni di attività metabolica (correlati a differenti compiti svolti dal soggetto) all'interno di una stessa area anatomica. Per questo motivo, in questo lavoro, alle classiche metodiche di analisi univariata dei dati, verranno affiancati metodi di analisi multivariata, basati sull'uso di sistemi software derivanti dalla ricerca nel campo dell'intelligenza artificiale. Il loro compito sarà quello di analizzare e classificare le configurazioni di attivazione (riconoscimento di pattern) di gruppi in voxel all'interno della TPJ sinistra.

### *Disegno sperimentale*

Poiché l'analisi multivariata mediante l'utilizzo di classificatori automatici è possibile solo a livello di soggetti singoli [Haynes and Rees 2006], lo studio verrà condotto su soli sei soggetti, in linea con i setting sperimentali già presenti in letteratura [Haynes and Rees 2005a, 2005b; Haynes et al. 2007].

Il compito a cui verranno sottoposti i soggetti consisterà in un semplice test di Posner con cue centrali, in cui il 33% delle cue sarà invalido, mentre il 66% sarà valido. Per ogni soggetto verranno paragonate le attivazioni cerebrali relative ai trial validi e invalidi con quelle relative alla baseline metabolica, al fine di localizzare la TPJ sinistra del soggetto stesso e focalizzare su di essa la seconda parte dell'analisi. Nella seconda fase, per ogni soggetto e limitatamente ai voxel inclusi nella TPJ sinistra, i volumi relativi all'attività correlata ai trial validi e invalidi verranno sottoposti ad un classificatore automatico, che provvederà al riconoscimento del pattern di attivazione di ogni volume in funzione del tipo di trial a cui si riferisce. Se il classificatore riuscisse a distinguere i trial validi da quelli invalidi analizzando solo il pattern di attivazione dei volumi ad essi corrispondenti, allora si potrebbe affermare che la TPJ sinistra risponda in due modi diversi ai trial validi e invalidi. Nello svolgimento della sua attività, il software di classificazione automatica assegnerà un valore numerico ad ogni voxel facente parte della TPJ. Nel caso in cui il processo di classificazione andasse a buon fine, la mappatura di tali valori consentirebbe inoltre di verificare se la codifica dell'informazione all'interno della TPJ è ordinatamente suddivisa in domini spaziali separati (come ad esempio le colonne d'orientamento in V1), oppure è distribuita "disordinatamente" tra i vari voxel.

### *Risultati attesi*

Si prevede che la TPJ sinistra presenti due diversi pattern di attivazione in funzione della validità dei trial, in più non si esclude la possibilità di un'organizzazione in domini separati dei voxel codificanti i trial validi e i trial invalidi. Tale struttura porterebbe ad ipotizzare che la generale organizzazione colonnare della corteccia [Mountcastle 1997], ampiamente dimostrata in aree sensoriali primarie, sensoriali associative e motorie, possa essere riscontrata anche nella TPJ.

### *Compito psicofisico*

Sullo schermo saranno sempre presenti un punto di fissazione centrale affiancato su ciascun lato da una box quadrata di dimensioni  $3.5^\circ \times 3.5^\circ$ . Le box sono poste ad una distanza di  $5.5^\circ$  dal punto di fissazione.

Inizialmente il punto di fissazione centrale, le box laterali saranno presentate per un intervallo variabile di 5000-7000 ms. Alla fine di questo intervallo comparirà una freccia centrale indicante una delle due box. Tale freccia rimarrà per una durata variabile tra 1400 e 1600 ms. Alla fine del periodo di comparsa della freccia, un bersaglio costituito da un asterisco verrà presentato per 100 ms in una delle box. Il compito del soggetto sarà di spingere un pulsante il più in fretta possibile entro un tempo massimo di 1200 ms dalla comparsa del bersaglio. Alla fine di tale intervallo inizierà il trial successivo. In tal modo la durata media dei trial sarà di 8000 ms. L'esperimento consisterà nella somministrazione di quattro blocchi consecutivi di 90 trial ciascuno (66% validi, 33% invalidi, per una durata totale dell'esperimento di 48'.

### *Analisi delle Attivazioni*

Le immagini di risonanza magnetica funzionale, basate su contrasto dipendente dal livello di ossigenazione sanguigna (BOLD) [Kwong et al. 1992], saranno acquisite utilizzando uno scanner Siemens Allegra a 3 Tesla presso il Laboratorio di Neuroimmagini, Fondazione Santa Lucia. Verrà utilizzata una bobina convenzionale per la testa. Gli stimoli visivi saranno generati utilizzando un software ad hoc su un computer di controllo collocato fuori dalla stanza del magnete, e proiettati (utilizzando un videoproiettore a cristalli liquidi) su uno schermo traslucido visibile al soggetto tramite uno specchio montato sulla bobina. Il computer di controllo sarà in grado di sincronizzare la presentazione degli stimoli con l'acquisizione delle immagini di risonanza funzionale, e di registrare le risposte manuali fornite dal soggetto con dei pulsanti di risposta diamagnetici collegati tramite fibre ottiche. I movimenti oculari verranno registrati con un sistema di eye-tracking ad infrarossi (ASL Eye-Tracking System Model 504) compatibile con la risonanza magnetica: i relativi dati sulla posizione dell'occhio, digitalizzati a 50 Hz, saranno registrati sullo stesso computer di controllo e analizzati off-line.

Ogni soggetto verrà sottoposto a 4 serie di acquisizioni funzionali, ciascuna di circa X minuti di durata, nel contesto della stessa sessione sperimentale. Durante ciascuna serie, i soggetti eseguiranno i compiti di cui sopra durante l'acquisizione delle immagini funzionali. Al termine della sessione, verrà acquisita un'immagine strutturale ad alta definizione del cervello individuale. Le immagini verranno analizzate off-line utilizzando SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) e software ad-hoc in ambiente Matlab (The Mathworks Inc., USA). Le immagini funzionali di ciascun soggetto verranno coregistrate tra loro e all'immagine strutturale, verranno compensate per il tempo di acquisizione delle singole fette e corrette per il movimento della testa del soggetto durante l'acquisizione. Le immagini verranno quindi sottoposte, a livello individuale, a mappatura statistica parametrica [Worsley et al. 1995]: le risposte BOLD ad ogni evento di interesse (inizio

di ciascun trial) verranno modellate attraverso una funzione di risposta emodinamica canonica (approccio event-related) nel contesto di una regressione multipla eseguita indipendentemente su ogni voxel delle immagini.

Per ogni soggetto verrà quindi selezionata una regione d'interesse (ROI) corrispondente alla TPJ sinistra, verrà estratto il segnale BOLD dei voxel appartenenti a tale ROI, quindi ogni volume ROI di ogni soggetto verrà sottoposto ad analisi multivariata mediante classificatore automatico implementato con software ad-hoc. Parte dei dati verrà utilizzata per addestrare il classificatore automatico a riconoscere i volumi corrispondenti ad ognuno dei due tipi di trial, mentre un'altra parte verrà utilizzata per testarne la performance. In questa seconda fase, infatti, verrà presentata al classificatore una serie di volumi corrispondenti a trial validi o invalidi, ed esso dovrà riconoscere il tipo di trial corrispondente ad ogni volume, analizzando esclusivamente il pattern dell'attività metabolica della ROI [Haynes and Rees 2005a]. Nel caso in cui la performance di classificazione fosse significativamente maggiore del caso, si potrebbe affermare che l'area analizzata risponda in modo diverso in funzione del tipo di trial.

- Doricchi F, Macci E, Silveti M, Macaluso E (2008) *Neural correlates of spatial and expectancy components of attentional reorienting. Under preparing.*
- Haynes JD, Rees G (2005a) *Curr Biol 15(14): 1301-1307.*
- Haynes JD, Rees G (2005b) *Nat Neurosci 8(5): 686-691.*
- Haynes JD, Rees G (2006) *Nat Rev Neurosci 7(7): 523-534.*
- Haynes JD, Sakai K, Rees G, Gilbert S, Frith C et al. (2007) *Curr Biol 17(4): 323-328.*
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM et al. (1992) *Proc Natl Acad Sci USA 89(12): 5675-5679.*
- Mountcastle VB (1997) *Brain 120 ( Pt 4): 701-722.*
- Worsley KJ, Poline JB, Vandal AC, Friston KJ (1995) *Neuroimage 2(3): 183-194.*

### Attività previste

- Testing psicofisico, acquisizione ed analisi dati fMRI.
- Chiusura dello studio e pubblicazione dei dati relativi al progetto.

### D.3.2 – Lo sport in soggetti con disabilità: effetti percettivi, attenzionali ed esecutivi (Luigi Pizzamiglio)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** Body referencing, attention, somatosensory process.

### Descrizione

L'obiettivo generale di questa linea di ricerca è indagare come l'attività motoria possa modificare le capacità percettive, attentive ed esecutive in soggetti con disabilità. A livello psicologico, gli effetti dell'attività motoria e spor-

tiva in disabili sono indagati soprattutto per gli aspetti dinamici e di socializzazione, mentre più rare sono le ricerche centrate sugli aspetti percettivi, attenzionali, esecutivi.

Obiettivo specifico della ricerca è: gli sport open skill, quegli sport che richiedono un continuo riadattamento dell'atleta alle diverse strategie dell'avversario, necessitano di una grande attenzione e flessibilità del comportamento. Ad esempio, nella scherma o nel basket, per rispondere con successo ad una "finta" o ad un comportamento dell'avversario diverso da quello atteso è cruciale la rapida percezione della finta, la capacità di modificare rapidamente la risposta motoria già preparata e sostituirla con un'altra più appropriata. Le funzioni sottostanti questo comportamento complesso sono molteplici: orientamento attenzionale, discriminazione percettiva, monitoraggio e gestione del conflitto, esecuzione e inibizione motoria. Ci si attende che la pratica sportiva possa migliorare tutte queste funzioni.

La presente ricerca si focalizzerà sul minibasket in carrozzina. A tal fine la ricerca utilizzerà un confronto longitudinale in cui verranno monitorate le abilità cognitive di giovani atleti principianti. I soggetti riceveranno una prima valutazione all'inizio del training sportivo ed una seconda valutazione a distanza di circa 12 mesi di attività.

### *Soggetti*

Lo studio prevede due gruppi: un gruppo di atleti disabili ed un gruppo di atleti normodotati.

*Atleti disabili:* il gruppo sarà reclutato e valutato presso la Fondazione Santa Lucia. Numerosità del campione: 15 soggetti. Età: tra gli 8 ed 16 anni.

*Criteri di inclusione:* frequenza al programma sportivo di basket in carrozzina presso la Fondazione Santa Lucia.

*Criteri di esclusione:* l'esclusione dallo studio sarà necessaria se il soggetto dimostra di non essere in grado di sostenere le prove sperimentali. Tale evenienza sarà precedentemente valutata attraverso un breve test in cui sarà chiesto di dare un giudizio di fattibilità alle prove a cui verrà sottoposto. Saranno altresì esclusi dallo studio soggetti affetti da patologie psichiatriche.

*Atleti normodotati:* il gruppo sarà reclutato presso una serie di scuole di minibasket di Roma e valutato presso la Fondazione Santa Lucia. Numerosità del campione: 15 soggetti.

Età: tra gli 8 ed 16 anni.

*Criteri di inclusione:* frequenza a lezioni di minibasket da non più di 6 mesi.

*Criteri di esclusione:* l'esclusione dallo studio sarà necessaria se il soggetto dimostra di non essere in grado di sostenere le prove sperimentali. Tale evenienza sarà precedentemente valutata attraverso un breve test in cui sarà chiesto di dare un giudizio di fattibilità alle prove a cui verrà sottoposto. Saranno altresì esclusi dallo studio soggetti affetti da patologie neurologiche e psichiatriche.

I partecipanti aderiranno allo studio con consenso informato dopo aver letto attentamente la scheda informativa ed aver compilato e firmato il con-

senso informato. Trattandosi di soggetti minorenni la firma dovrà essere apposta dal tutore del minore.

### *Metodo*

Ogni partecipante sarà valutato due volte; prima del training di minibasket ed dopo 12 mesi dall'inizio del corso. In entrambe le sessioni sperimentali il soggetto sarà sottoposto ad un test attentivo ed un test di abilità somatopercettive.

*Test Attentivo* – Per la valutazione degli aspetti attenzionali si utilizzerà il test “Attention Network Test” [ANT: Fan et al. 2002; 2003; 2005] che consente di separare aspetti di orientamento attenzionale, spaziale, di conflitto e monitoraggio del conflitto. Tale batteria consiste in una serie di veloci test da effettuare al computer: più precisamente i soggetti siederanno di fronte ad un monitor e dovranno indicare l'apparire di un determinato simbolo sullo schermo, premendo un tasto sulla tastiera del computer.

*Test Abilità Somatopercettive* – Verrà utilizzato un paradigma di stimolazione tattile consistente in una serie di piccoli stimoli meccanici sulla cute del braccio destro. Il compito del soggetto sarà quello di definire quale tra due stimolazioni viene percepita come più intensa o più lunga. L'accuratezza delle stimolazioni verrà controllata attraverso un sistema di solenoidi e registrata su un computer.

### *Risultati attesi*

Ci attendiamo un miglioramento di tutte le componenti attentive come valutate dalla ANT. In seconda analisi ci aspettiamo un aumento della discriminazione tattile nella componente della distanza; tale evenienza sarà interpretata come l'effetto di una maggiore consapevolezza nel “body referencing”.

### **Attività previste**

Misure comportamentali con un paradigma cognitivo all'uopo predisposto e validato comportamentalmente in un gruppo di giovani atleti disabili ed in un gruppo di giovani atleti normodotati.

### **D.3.3 – Lo sport in soggetti disabili: il confronto fra sport open skill vs closed skill** (*Francesco Di Russo, Donatella Spinelli*)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 12

**Parole chiave:** ERPs, neglect, disabili, sport.

### **Descrizione**

Negli ultimi dieci anni si rileva una crescente attenzione per lo sport come strumento di prevenzione e recupero del benessere fisico e mentale. Tuttavia gli studi in soggetti con disabilità che praticano sport sono ancora piuttosto limitati nel numero e nelle aree indagate. La ricerca si collega a un

progetto sviluppato in precedenza che ha riguardato la valutazione elettrofisiologica di soggetti disabili che praticano il basket in carrozzina. Si sono riscontrate significative differenze rispetto a un gruppo di controllo di soggetti normodotati che non praticano sport. Queste riguardano il comportamento (tempi di reazione rallentati) ed alcune componenti della risposta elettrofisiologica che risultano rallentate, mentre altre componenti sono preservate. Si intendono chiarire i fattori responsabili delle alterazioni e quelli responsabili della conservazione. A tal fine, è necessario un confronto fra soggetti di patologia simile che partecipano a sport differenti. Abbiamo selezionato il nuoto e la scherma. Il basket in carrozzina, come la scherma è uno sport open-skill e al di là delle differenze (sport di squadra vs individuale; strategie specifiche etc.) sollecita aspetti percettivi, attenzionali ed esecutivi piuttosto simili; il nuoto è uno sport closed-skill, che sollecita l'atleta in modo molto differente. Intendiamo stabilire i differenti profili comportamentali ed elettrofisiologici che corrispondono ai diversi tipi di sport. La domanda centrale è se l'intensa attività sportiva svolta dagli atleti disabili possa influenzare e in che modo la velocità e l'efficienza dei processi percettivi ed esecutivi.

#### *Risultati attesi*

Negli atleti del basket in carrozzina i tempi di reazione nella condizione SRT e nella condizione discriminativa (Go/No-Go) sono più lenti rispetto a quelli del gruppo di controllo; anche le latenze di diverse componenti degli ERP sono rallentate. Questi dati sono interpretabili come conseguenze corticali a lungo termine dell'evento traumatico subito in passato dagli atleti [Di Russo et al. 2005]; questo dato dovrebbe essere in generale confermato negli altri due gruppi di soggetti che hanno sofferto di patologie simili. Nell'ipotesi che gli sport open-skill possano esercitare effetti particolarmente positivi sui processi percettivi ed esecutivi [Di Russo et al. 2006], ci si attende che i rallentamenti misurati a livello comportamentale ed elettrofisiologico siano più accentuati nel gruppo dei nuotatori. Una specifica attenzione sarà rivolta alla componente N2 nella condizione No-Go; ci attendiamo che questa, come indicatore dei processi esecutivi di inibizione della risposta, sia più marcata nel caso di sport open-skill, e meno marcata per sport closed-skill.

#### **Attività previste**

Utilizzeremo il compito detto "Go/No-Go". Si chiede al soggetto di discriminare fra stimoli leggermente diversi fra loro, rispondendo ad alcuni e trattenendosi dal rispondere ad altri. Mentre il soggetto è impegnato in questo compito, sono registrati i potenziali evento-correlati (ERPs) che descrivono l'attivazione corticale in funzione del compito e forniscono una descrizione ad altissima risoluzione dell'evoluzione nel tempo degli eventi corticali. Simultaneamente si registrerà la performance comportamentale (tempi di reazione, switch cost, omissioni e falsi allarmi). In aggiunta al compito Go/No-Go, registreremo l'attività evocata in un compito che non richiede la discriminazione (compito di reazione semplice SRT), utile per definire la linea di base del singolo soggetto.

L'elettroencefalogramma (EEG) sarà registrato mediante un sistema di registrazione a 64 canali (BrainVision™). Le componenti considerate saranno: P1 (finestra temporale 80-150 ms), N1 (finestra temporale 130-200 ms), P2 (finestra temporale 180-300 ms), N2 (finestra temporale 200-350 ms) e P3 (finestra temporale 250-500 ms). Analisi della varianza verranno effettuate sulle diverse componenti. Si utilizzerà inoltre una procedura di sottrazione [Ritter et al. 1982] fra gli ERPs in diverse condizioni (condizione Go meno condizione No-Go), e su queste onde differenziali si effettuerà l'analisi delle sorgenti.

- Di Russo F., Taddei F., Aprile T., Spinelli D. (2006) *Neuroscience Letters* 408: 113-118.
- Di Russo F., Incoccia C., Formisano R., Sabatini U., Zoccolotti P. (2005) *Journal of Neurotrauma* 22: 297-312.
- Ritter W., Simson R., Vaughan Jr HG, Macht M (1982) *Science* 218: 909-911.

### **D.3.4 – Percezione del tempo durante movimenti del corpo**

(Fabrizio Doricchi)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 12

**Parole chiave:** Tempo, corpo, stimolazione vestibolare.

#### **Descrizione**

L'informazione temporale rappresenta una variabile di fondamentale importanza nella nostra interazione con eventi dinamici che hanno luogo all'interno del nostro ambiente interno od esterno. Cogliamo costantemente regolarità temporali, ed utilizziamo queste per formare ed aggiornare aspettative temporali in grado di ottimizzare i nostri processi di orientamento attentivo, di elaborazione sensoriale e di emissione di risposte comportamentali appropriate. Numerosi studi psicofisici sul tempo ci forniscono esempi sul modo in cui variazioni di proprietà ambientali siano in grado di influenzare le prestazioni di soggetti in compiti di stima temporale [Kanai et al. 2006; Treisman et al. 1992; Penton-Voak et al. 1996]. Da un punto di vista ecologico comunque, il vantaggio principale conferito dal rappresentare le proprietà temporali del nostro ambiente risiede nel favorire le nostre interazioni con eventi che si evolvono al suo interno: per fare questo il nostro sistema nervoso deve essere in grado di integrare l'informazione relativa a variazioni ambientali con informazione associata alle nostre permutazioni nello spazio e nel tempo. In questo studio vogliamo indagare la regolarità dei processi di timekeeping invertendo la logica procedurale comunemente adottata negli studi psicofisici sul tempo: invece di osservare gli effetti prodotti da variazioni ambientali sulle rappresentazioni del tempo, vogliamo indagare gli effetti prodotti dalle nostre permutazioni nello spazio sulle stime temporali di eventi ambientali invariati.

### *Procedura e disegno sperimentale*

Sottoporremo 12 soggetti destrimani ad un compito di finger tapping in presenza od assenza di accelerazioni angolari sul piano assiale. L'esperimento sarà eseguito in una stanza completamente buia, fatta eccezione per un punto di fissazione posto d'innanzi al soggetto e che si muove solidalmente con la testa del soggetto. Ai soggetti verranno presentate delle sequenze isocrone di toni acustici intervallati a 500 msec l'uno dall'altro: dopo una fase iniziale di ascolto (9 secondi), un tono di frequenza differente segnalerà al soggetto di dover incominciare a rispondere ritmicamente sincronizzando le proprie risposte alla presentazione dei toni. Questa fase potrà protrarsi per tutta la durata del trial (fase di Sincronizzazione: 81 secondi) o, dopo 9 secondi dal suo inizio, cesserà la presentazione dei toni ed il soggetto dovrà perseverare nella produzione del ritmo in assenza del feedback acustico (fase di Continuazione: 72 secondi).

Ciascun soggetto sarà sottoposto a 12 blocchi di 8 trial ciascuno risultanti dalla combinazione delle seguenti variabili: presenza od assenza di feedback acustico (Sincronizzazione vs Continuazione), presenza od assenza di accelerazioni angolari (Baseline vs Movimento), presenza od assenza del punto di fissazione (Fix vs NoFix: controllo del riflesso vestibolo-oculare) e velocità di picco dei movimenti rotatori ( $60^\circ/\text{s}$  vs  $100^\circ/\text{s}$ ; solo nei trial in movimento). Adotteremo un profilo di moto sinusoidale costituito da 8 rotazioni alternate a destra e a sinistra di 9 secondi ciascuno, per un totale di 72 secondi.

Attendiamo di osservare delle modulazioni sinusoidali della frequenza di risposta in funzione delle variazioni di velocità nei trial in cui vi è un'assenza del feedback acustico (blocchi di Continuazione), essendo la prestazione in questi ultimi esclusivamente dipendente dall'interiorizzazione dell'intervallo target precedentemente appreso. Nel qual caso si verificasse questo fenomeno, avremmo una dimostrazione del modo in cui la rappresentazione interna di una durata esternamente definita vari in funzione dei propri spostamenti nello spazio. Questo dato potrebbe avere un peso notevole sullo stato attuale delle conoscenze sulla rappresentazione del tempo, in quanto ci fornirebbe un'indicazione del modo in cui il sistema nervoso modula rappresentazioni temporali di eventi ambientali in funzioni di nostre variazioni di stato al suo interno.

- Kanai R, Paffen CLE, Hogendoorn H, Verstraten FAJ (2006) *Journal of Vision* 6: 1421-1430.
- Penton-Voak IS, Edwards H, Percival A, Wearden JH (1996) *Journal of Experimental Psychology: Animal Behaviour Processes* 22(3): 307-320.
- Treisman M, Faulkner A, Naish PLN (1992) *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 45A: 235-263.

### **Attività previste**

- Acquisizione ed analisi dati psicofisici.
- Chiusura dello studio e pubblicazione dei dati relativi al progetto.

### **D.3.5 – Valutazione della predittività di indici attenzionali visuospatiali in pazienti eminegligenti (Fabrizio Doricchi)**

**Anno d’inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** Attenzione, predittività spaziale, eminegligenza, processi decisionali.

#### **Descrizione**

L’allocazione di risorse attentive verso eventi spaziali e temporali è più efficiente quando tali eventi possono essere associati ad indici (cues) attentivi che li precedono [Posner 1980; Nobre 2007]. In natura, la forza della associazione tra cues ed eventi (i.e. la predittività statistica delle cues) varia tra contesti/periodi in cui essa è stabilmente alta o bassa (che determina stati corrispondenti di elevata o bassa “incertezza attesa” sulla predittività delle cues), e contesti/periodi nei quali non sono presenti relazioni probabilistiche stabili tra cues ed eventi [Aston-Jones and Cohen 2005; Yu and Dayan 2005; Rushworth and Behrens 2008]. Quest’ultimo stato, definito di “incertezza inattesa” [Yu and Dayan 2005], obbliga l’organismo a scoprire nuove contingenze statistiche tra cues ed eventi. La valutazione della capacità di valutare e sfruttare la predittività di cues attentive visuo-spaziali in pazienti che hanno sofferto di lesioni cerebrali focali, potrebbe avere importanti implicazioni per la diagnosi e la riabilitazione dei disturbi dell’orientamento spaziale sofferti da pazienti cerebrolesi unilaterali affetti da eminegligenza. Tale sindrome è caratterizzata infatti dalla ridotta allocazione delle risorse attentive verso lo spazio controlesionale ed è più frequente a seguito di lesioni emisferiche destre [Doricchi et al. 2008]. Uno degli aspetti ancora poco indagati di tale sindrome, riguarda le capacità che i pazienti eminegligenti hanno nel valutare, ritenere e sfruttare volontariamente la predittività delle associazioni tra cues attentive e targets, sia nella porzione di spazio spontaneamente attesa che nello spazio controlesionale “spontaneamente disatteso”.

Lo scopo del presente progetto di ricerca è quello di indagare gli effetti che la predittività di cues attentive e la consapevolezza/non consapevolezza della predittività delle cues stesse hanno sull’orientamento volontario della attenzione spaziale in pazienti cerebrolesi destri affetti da eminegligenza ed in campioni di controllo di pazienti non affetti da eminegligenza e di soggetti normali. Nei campioni di pazienti, intendiamo inoltre esplorare eventuali correlazioni anatomo-cliniche del risparmio vs compromissione della capacità di valutazione della predittività delle cues. Tali correlazioni di alta risoluzione e tracking DTI dei fasci di sostanza bianca [Doricchi et al. 2008].

#### **Attività previste**

*Disegno sperimentale* – In tutti i soggetti, in sessioni separate verrà innanzitutto valutata la capacità di cogliere regolarità statistiche nella posizione di comparsa di target visivi nell’emispaio sinistro e nell’emispaio destro.

In ognuna di queste due condizioni gli stimoli compariranno in due box, collocate rispettivamente una al centro del quadrante visivo superiore ed una al centro del quadrante visivo inferiore (distanza dalla fissazione centrale 5°). La comparsa degli stimoli sarà distribuita in modo non-equiprobabile tra le due box: l'80% dei target comparirà in una delle due box ed il 20% dei targets nella box opposta. L'analisi dei tempi di reazione manuale ai target metterà in luce se tale sbilanciamento spaziale nella distribuzione dei target induca tempi di reazione più veloci (i.e. vantaggi attentivi), per la posizione dove il target appare più frequentemente.

In una terza sessione, verrà esaminata la capacità di estrarre e sfruttare regolarità statistiche per posizioni non corrispondenti dei due emispazi visivi. In tale condizione sperimentale, gli stimoli potranno comparire in uno dei quattro quadranti visivi, tuttavia la regolarità di comparsa dei targets verrà messa in contrasto tra emicampo sinistro e destro, presentando (ad es.) nell'emicampo sinistro l'80% dei targets nel quadrante superiore ed il 20% nel quadrante inferiore e, viceversa, nell'emicampo destro l'80% dei targets nel quadrante inferiore ed il 20% in quello superiore. Lo scopo di questa ultima condizione sperimentale è in particolare quello di indagare se i pazienti che spontaneamente disattendono l'emispazio sinistro traspongano erroneamente a tale emispazio l'aspettativa spaziale indotta nell'emispazio atteso di destra.

Alla fine di ogni sessione sperimentale i pazienti verranno sottoposti ad un breve questionario atto ad accertare se eventuali effetti di vantaggio attentivo osservati nei tempi di reazione a favore delle posizioni nelle quali gli stimoli compaiono più frequentemente si riflettano o meno nel riconoscimento esplicito.

*Pazienti* – Oltre ad un campione di controllo, verranno inclusi nella ricerca pazienti cerebrolesi destri con o senza eminegligenza. Saranno considerati solamente pazienti esenti da disturbi di campo visivo.

*Analisi anatomiche* – La localizzazione ed estensione delle lesioni e la ricostruzione dei fasci di connessione della sostanza bianca [Catani et al. 2002] verranno eseguite sulla base di acquisizioni MRI e DTI su macchina a 3 tesla. Il mappaggio delle lesioni cerebrali sarà eseguito con il programma DISPLAY, [JD McDonald, Brain Imaging Center, Montreal Neurological Institute [www.bic.mni.mcgill.ca/software/Display/Display.html](http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/Display/Display.html)]. La media dei volumi di voxels marcati per ogni paziente e riallineati nello spazio di Talairach genera la mappa di probabilità [Doricchi, Tomaiuolo 2003] che rivela la localizzazione delle aree di massima sovrapposizione delle lesioni. Le mappe di probabilità media dei gruppi di pazienti che nella valutazione psicofisica mostrano sensibilità alla predittività delle cues saranno quindi confrontate con quelle dei pazienti che non mostrano tale sensibilità. I dati di DTI verranno dapprima preprocessati per l'ottenimento di mappe di diffusività media (MD) e anisotropia frazionaria (FA). Le mappe di FA verranno quindi utilizzate per l'applicazione di algoritmi di trattografia, al fine di ricostruire i principali fasci di sostanza bianca. Dopo ricostruzione, ver-

ranno eseguite, all'interno dei fasci segmentati, misure quantitative (FA e MD) di integrità microstrutturale. Tali misurazioni serviranno ad individuare possibili fattori disconnettivi specificamente legati alla sensibilità per la predittività delle cues.

- Aston-Jones G, Cohen JD (2005) *Annu Rev Neurosci* 28: 403-450.
- Doricchi F, Thiebaut De Schotten M, Tomaiuolo F, Bartolomeo P (2008) *Cortex* 44: 983-995.
- Doricchi F, Tomaiuolo F (2003) *Neuroreport* 14 (17): 2239-2243.
- Nobre AC, Correa A, Coull JT (2007) *Curr Opin Neurobiol* 17: 465-470.
- Posner MI (1980) *Q J Exp Psychol* 32: 3-25.
- Rushworth MFS, Behrens TEJ (2008) *Nat Rev Neurosci* 11: 390-397.
- Yu AJ, Dayan P (2005) *Neuron* 46: 681-692.

## **D.4 – RUOLO DELLA CORTECCIA CEREBRALE NELLA COGNIZIONE DEL CORPO**

### **D.4.1 – Discriminazione tattile di giudizi di distanza e morbidezza in soggetti sottoposti ad allungamento chirurgico degli arti superiori (Grazia Spitoni)**

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** Discriminazione tattile, giudizio distanza, S1, S2, plasticità corticale.

#### **Descrizione**

Negli ultimi anni si è assistito ad un continuo e crescente interesse nello studio dei meccanismi psicologici e neurali dell'integrazione multisensoriale tra le diverse modalità. Tra i diversi studi del settore alcuni si sono concentrati sul modo in cui il cervello elabora e costruisce rappresentazioni multisensoriali delle parti del corpo e dello spazio intorno ad esse e su come tali rappresentazioni possono influenzare la percezione del corpo e l'esecuzione di azioni. Ad esempio per determinare con esattezza la posizione e la natura di uno stimolo tattile su un distretto corporeo è necessario sapere non solo quale parte del corpo è stata stimolata ma anche dove quella specifica parte del corpo è posizionata rispetto allo spazio; questa particolare operazione richiede l'integrazione di informazioni visive, tattili e propriocettive. All'interno di tale cornice concettuale si situa lo studio della percezione dell'ampiezza della distanza tra due punti sulla superficie corporea. Tale fenomeno è stato studiato sin dal secolo scorso [Weber 1826 "De Subtilitate Tactus"]. Sappiamo infatti che non tutte le parti del corpo sono ugualmente sensibili alla distanza spaziale tra due stimoli tattili somministrati simultaneamente. In una particolare illusione tattile descritta da Weber, la percezione di due punti di distanza costante, viene interpretata come diversa a seconda del distretto corporeo che viene stimolato; la stessa distanza viene ad esempio percepita come maggiore se la parte del corpo stimolata è una zona ad alta acuità tattile (ad esempio le dita di una mano) rispetto distretti corporei ad acuità minore (ad esempio il braccio). Il limite estremo di questa illusione è rappresentato dalla percezione di un solo punto nelle zone del corpo a bassa acuità tattile, come ad esempio la schiena e la coscia [Katz 1925].

Tra i diversi autori che si sono occupati di questo fenomeno, Weinstein [1968] ha riportato una mappatura dettagliata della soglia di discriminazione tattile dell'intera superficie corporea. Più recentemente Green [1982] ha studiato sperimentalmente la relazione funzionale tra la reale distanza fisica e quella "illusoriamente" percepita, confermando le intuizioni degli autori precedenti. Ad ulteriore conferma degli studi del passato l'autore suggerisce che la distanza tra due punti sulla pelle viene percepita diversamente sulle diverse parti del corpo e che tale differenza è ulteriormente influenzata dall'orientamento dei due stimoli favorendo una maggiore accuratezza quando gli stimoli

vengono somministrati longitudinalmente all'asse corporeo. La maggior parte degli studi sul fenomeno della discriminazione di distanza, hanno seguito la tradizione degli studi comportamentali e psicofisici. I correlati neurali del fenomeno sono stati sino ad ora scarsamente indagati.

In un recente studio Spitoni e coll. [submitted] hanno utilizzato la risonanza magnetica funzionale per misurare l'attivazione corticale durante l'effettiva esecuzione del giudizio di distanza e di morbidezza, in un gruppo di soggetti normali. L'idea di base è che, poiché i due compiti si basano su processi cognitivi in parte diversi, la loro esecuzione dovrebbe attivare aree diverse, quali la corteccia somatosensoriale primaria e secondaria nel giudizio di morbidezza ed aree parietali più posteriori nel giudizio di distanza. I risultati dello studio hanno messo in luce che i due processi utilizzano network neurali non totalmente sovrapponibili, suggerendo che per effettuare un giudizio di "spazialità" sul corpo sono utilizzati meccanismi più complessi.

All'interno di questo filone di studi si situa il lavoro sui fenomeni di plasticità corticale in soggetti con allungamento chirurgico degli arti. Un lavoro di Di Russo et al. [2006] ha messo in luce che in due soggetti acondroplasici sottoposti ad allungamento degli arti inferiori, la rappresentazione corticale dei distretti corporei allungati subisce un significativo spostamento durante la fase di allungamento. Tale modificazione ritorna come prima dell'operazione ad allungamento completato, suggerendo e confermando la capacità plastica del cervello.

L'obiettivo del nostro nuovo lavoro è quello di indagare se i pazienti sottoposti ad allungamento delle braccia mantengano inalterati i processi di discriminazione tattile (di distanza e morbidezza). Questo dato potrebbe far luce sulle modalità riorganizzative della corteccia cerebrale nei due compiti: sensoriale (morbidezza) e cognitivo (distanza).

### **Attività previste**

A tal fine saranno testati 5 pazienti acondroplasici, sottoposti ad allungamento chirurgico degli arti superiori; tale procedura sarà effettuata con il metodo Ilizarov. Parallelamente ai pazienti sarà testato un gruppo di controllo abbinato per età e sesso. Ogni partecipante sarà testato 3 volte:

#### *1. Pazienti:*

- prima dell'intervento chirurgico;
- subito dopo la rimozione dei fissatori Ilizarov;
- a distanza di circa 6 mesi della rimozione.

#### *2. Controlli:*

- prima valutazione;
- seconda valutazione appaiata per mesi a quella del paziente di riferimento;
- terza valutazione a distanza di 6 mesi dalla seconda.

In ogni sessione, il soggetto riceverà una valutazione dello schema corporeo ed una valutazione delle abilità di discriminazione tattile. Quest'ultime saranno misurate attraverso un paradigma sperimentale in grado di differen-

ziare le componenti di base (tatto interocettivo) da quelle più complesse (tatto esterocettivo); a tal fine verrà utilizzato un sistema di stimolazione meccanico (set di 8 solenoidi), controllato da un computer.

Nel corso del 2009 pertanto verrà eseguita la valutazione pre-operatoria nei pazienti sottoposti ad allungamento ed alla valutazione iniziale nei soggetti di controllo.

Misure comportamentali con un paradigma cognitivo all'uopo predisposto e validato comportamentalmente in un gruppo di giovani normodotati.

#### **D.4.2 – Effetti dell'inattivazione temporanea mediante TMS del lobulo parietale posteriore sull'abilità di giudizi spaziali nei diversi distretti corporei (Luigi Pizzamiglio)**

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** TMS, schema corporeo, rappresentazione spaziale del corpo.

##### **Descrizione**

Il presente progetto integra una serie di esperimenti comportamentali con esperimenti di stimolazione magnetica transcranica (TMS) al fine di indagare i meccanismi neurali coinvolti nell'elaborazione della valutazione spaziale del corpo.

La relazione tra spazio e corpo è stata indagata attraverso diverse prospettive come ad esempio la rappresentazione del corpo nello spazio [Costantini et al. 2005; Pizzamiglio et al. 2003], la rappresentazione dello spazio sul corpo [Azañón, Haggard 2008; Serino et al. 2008] e la rappresentazioni della relazione spaziale tra i diversi distretti corporei [Corradi dell'Acqua et al. 2008]. Nonostante la maggioranza degli studi abbia utilizzato come modalità preferenziale la visione, alcuni recenti lavori mostrano che il tatto si adatta adeguatamente allo studio delle rappresentazioni spaziali del e nel corpo [Tsakiris 2008; Schütz-Bosbach et al. 2008; Brozzoli et al. 2008]. I network corticali tipicamente associati a tali processi coinvolgono sistemi fronto-parietali presenti sia nell'emisfero destro che nel sinistro; più precisamente la codifica di giudizi spaziali sul corpo coinvolge un circuito prevalentemente destro [Spitoni et al. submitted] mentre compiti di giudizi sulla relazione spaziale tra le parti del corpo sono associati ad un sistema fronto-parietale sinistro [Corradi dell'Acqua et al. 2008]. Tale stato si riflette anche nei disturbi dello schema corporeo (dell'immagine corporea) presenti in particolari pazienti cerebrolesi. Ad esempio Committeri et al. [2007] mostrano che lesioni del lobulo parietale inferiore destro possono provocare neglect personale; analogamente lesioni della stessa area ma nell'emisfero sinistro portano ad un quadro clinico descritto come autotopagnosia [Corradi dell'Acqua et al. 2008].

Sulla base di queste evidenze la TMS risulta una tecnica d'indagine particolarmente utile per studiare aspetti diversi dei processi di rappresentazione spaziale del corpo. Per questo motivo lo scopo del presente studio è di verifi-

care se l'inibizione temporanea del lobulo parietale destro porta interferenze significative nella rappresentazione dello schema corporeo simili a quelle osservate in pazienti affetti da neglect personale; parallelamente studieremo se l'inibizione temporanea della stessa area, ma nell'emisfero sinistro, provoca un quadro analogo all'autotopagnosia.

- Azañón E, Haggard P (2009) *Cortex* 45(9): 1078-1084.
- Brozzoli C, Ishihara M, Göbel SM, Salemme R, Rossetti Y, Farnè A (2008) *PNAS USA* 105(14): 5644-5648.
- Committeri G, Pitzalis S, Galati G, Patria F, Pelle G, Sabatini U, Castriota-Scanderbeg A, Piccardi L, Guariglia C, Pizzamiglio L (2007) *Brain* 130(Pt 2): 431-441.
- Corradi-Dell'Acqua C, Hesse MD, Rumiati RI, Fink GR (2008) *Cereb Cortex* 18(12): 2879-2890.
- Costantini M, Galati G, Ferretti A, Caulo M, Tartaro A, Romani GL, Aglioti SM (2005) *Cereb Cortex* 15(11): 1761-1767.
- Pizzamiglio L, Iaria G, Berthoz A, Galati G, Guariglia C (2003) *J Clin Exp Neuropsychol* 25(6): 769-782.
- Schütz-Bosbach S, Musil JJ, Haggard P (2008) *Consciousness and cognition* 17(3): 911-922.
- Serino A, Giovagnoli G, de Vignemont F, Haggard P (2008) *Acta Psychol (Amst)* 128(2): 355-360.
- Tsakiris M (2008) *PLoS ONE* 3(12): e4040. Epub 2008 Dec 24.

### Attività previste

- Nel primo anno studieremo un gruppo di soggetti sottoposti all'inattivazione del lobulo parietale inferiore destro.
- Nel secondo anno studieremo un gruppo di soggetti sottoposti all'inattivazione del lobulo parietale inferiore sinistro.

### D.4.3 – Relazione madre-figlio e differenze di genere nell'empatia per il dolore altrui: uno studio di potenziali evocati laser (LEPs) (Salvatore Maria Aglioti)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 12

**Parole chiave:** Empathy for pain, Laser Evoked Potentials, social variables.

### Descrizione

L'empatia è intesa come la capacità di comprendere le emozioni altrui, come la felicità o il disgusto o anche un'esperienza sensoriale, come il tatto, il solletico o il dolore [Gallese 2003]. Gli attuali modelli delle neuroscienze cognitive postulano che un certo stato percettivo, motorio o emozionale di un individuo attivi automaticamente la rappresentazione corrispondente in un altro individuo che osserva quello stato, attraverso un processo di simulazione

interna [Preston, de Waal 2002]. A livello neuronale, questo processo potrebbe basarsi su un meccanismo di tipo mirror – come quello originariamente scoperto nella corteccia premotoria della scimmia nell’ambito della percezione di azioni [Gallese et al. 1996; Rizzolatti et al. 1996] – che si attiva sia quando viene eseguita un’azione, sia quando si osserva la stessa azione compiuta da un altro individuo [di Pellegrino et al. 1992; Gallese et al. 1996]. Recentemente numerosi studi sono stati compiuti nell’ambito dell’empatia del dolore allo scopo di comprendere se l’osservazione della sofferenza altrui induca l’attivazione delle stesse aree corticali attivate durante la percezione diretta di uno stimolo doloroso [Avenanti et al. 2005; Bufalari et al. 2007; Morrison et al. 2004; Jackson et al. 2005; Singer et al. 2004; Valeriani et al. 2008]. In particolare, Valeriani e collaboratori – in un recente studio approvato dalla Fondazione Santa Lucia [Prot. CE-AG4-PROG.98-154 del 31/10/2005] – hanno dimostrato un diretto coinvolgimento della corteccia somatosensoriale secondaria (SII) durante l’osservazione di una stimolazione dolorosa applicata sulla mano di un modello. Tale attivazione è correlata in modo significativo con la percezione del dolore avvertita dal soggetto durante la visione dell’immagine.

A partire da queste recenti evidenze sperimentali, l’obiettivo del presente studio è quello di indagare se variabili sociali complesse influiscono sulla capacità di stabilire una relazione empatica con l’altro. Nel presente progetto sperimentale ci si propone di indagare come la risposta al dolore dell’altro sia influenzata dalla presenza di un legame genitore-figlio. In particolare, studieremo come le donne che vivono l’esperienza della maternità, reagiscono all’osservazione di una stimolazione dolorosa applicata su un bambino. Secondariamente, confronteremo tale risposta con quella ottenuta da un altro gruppo sperimentale composto da uomini che vivono l’esperienza della paternità. A sua volta, la risposta empatica di donne e uomini che hanno una relazione filiale sarà confrontata con quella di uomini e donne, che non possiedono una relazione filiale (gruppi di controllo).

### *Obiettivi*

Il presente progetto di ricerca propone i seguenti obiettivi:

- 1) indagare se l’empatia per il dolore altrui sia un fenomeno influenzato dalla presenza di una relazione madre/figlio nel soggetto sperimentale;
- 2) indagare eventuali differenze legate al sesso del genitore.

### *Metodo*

Partecipanti – Lo studio sarà condotto su 4 gruppi di 14 soggetti normali destrimani distinti sulla base della presenza/assenza di una relazione filiale (donne e uomini con figli verso donne e uomini senza figli) e del sesso (maschi verso femmine).

Tecniche sperimentali – *Potenziali Evocati Laser (LEPs)*: La registrazione dei LEPs rappresenta una tecnica che consente l’esplorazione funzionale del sistema deputato all’elaborazione del dolore (o sistema nocicettivo). Gli stimoli laser YAP attivano selettivamente le fibre mieliniche di piccolo calibro A $\delta$  e quelle amieliniche C, senza la contemporanea attivazione delle

fibre propriocettive [Bromm, Treede 1984]. L'energia dello stimolo laser YAP viene assorbita completamente negli strati più superficiali della cute, dove sono localizzate solamente le terminazioni libere dei nocicettori e non raggiunge la parte più profonda del derma, sede dei recettori non nocicettivi. La stimolazione di tali recettori evoca una risposta elettroencefalografica (potenziale evocato laser – LEP) collegata all'attivazione dei nocicettori mecano-termici di tipo II (AMH II), delle fibre afferenti di piccolo diametro mieliniche (Ad) e del tratto spinotalamico [Bromm & Treede 1991]. La registrazione dei potenziali evocati laser consente di esplorare l'attività nella corteccia somatosensoriale secondaria (SII) e nel cingolo, attraverso lo studio della componente di media latenza N1/P1 (circa 160 ms dall'applicazione dello stimolo laser) e tardiva N2a-P2 (rispettivamente circa 200ms-350ms dall'applicazione dello stimolo laser). L'applicazione dei LEPs nell'ambito degli studi sul dolore è assolutamente non-invasiva e priva di controindicazioni per il soggetto sperimentale.

*Stimoli:* Alcuni brevi filmati raffigureranno la mano destra di un modello adulto e/o di un bambino nelle seguenti condizioni osservative:

- 1) immagine di una mano destra in posizione statica da una prospettiva in cui è ben evidente il dorso (condizione di baseline);
- 2) immagine di una siringa che penetra profondamente nel dorso della mano destra (condizione sperimentale).
- 3) immagine di un cotton-fioc che tocca il dorso di una mano destra (condizione di controllo).

*Registrazione LEPs:* La registrazione avverrà per mezzo di una cuffia a 56 canali, secondo un ampliamento del sistema di montaggio 10-20 ed in contemporanea verrà registrato l'EOG al fine di scartare dall'averaging le risposte contaminate da movimenti oculari. L'impedenza verrà mantenuta sotto i 5 KW.

Procedura sperimentale – Nella fase immediatamente precedente alla registrazione, verrà chiesto al soggetto di mantenere il corpo il più possibile rilassato e di evitare movimenti degli occhi, per migliorare la qualità della registrazione elettroencefalografica.

Prima di ogni sessione di registrazione, lo stimolo laser YAP sarà fissato alla soglia dolorosa, definita come l'intensità minima dello stimolo affinché il soggetto abbia una percezione dello stimolo laser come doloroso. Il valore della soglia sarà ottenuto con il metodo dei limiti in tre serie di incremento e decremento dell'intensità degli impulsi. La sensazione esperita dal soggetto sarà misurata utilizzando una scala visiva (Visual Analogue Scale-VAS) nella quale 0 corrisponderà a nessuna sensazione, 4 al valore soglia e 10 a dolore intollerabile. Nel corso dell'esperimento, la registrazione dei potenziali evocati laser avverrà alla soglia dolorosa. I LEPs medi verranno ottenuti per mezzo di 30 stimoli laser. Immediatamente dopo ogni blocco di filmati, i soggetti compileranno diversi questionari allo scopo di valutare l'intensità e la spiacevolezza: (a) della sensazione evocata dallo stimolo laser; (b) della sensazione di dolore provata dall'osservazione delle immagini; (c) della sensazione perce-

pita dal modello raffigurato nelle immagini. Tali misurazioni psicofisiche permetteranno di effettuare delle correlazioni tra i giudizi soggettivi e gli indici neurofisiologici. In aggiunta, sempre per il medesimo fine, sarà ottenuta una misura di empatia di tratto chiedendo ai soggetti di compilare un questionario, chiamato IRI (Interpersonal Reactivity Index) [Davis 1996] per valutare le reazioni emozionali empatiche. Al fine di caratterizzare i 4 gruppi di soggetti, sarà utilizzato un questionario di valutazione delle variabili demografiche, sociali ed affettive, oltre che dei diversi stili di attaccamento.

Disegno sperimentale – Il disegno sperimentale prevede come fattore ripetuto entro ciascun soggetto il tipo di filmato e come fattore between il gruppo, secondo un disegno di ANOVA mista.

### *Risultati attesi*

Il presente studio si propone di estendere le conoscenze relative al fenomeno dell'empatia per il dolore cercando di chiarire se variabili sociali complesse entrano in gioco quando si è spettatori del dolore altrui. Il comportamento del bimbo resta l'innescò principale delle potenti emozioni della madre; in particolare, la capacità della madre di percepire il dolore e la sofferenza del neonato ha un significato funzionale: assicura un adeguato soccorso alle necessità del bambino. Per contro, una scarsa empatia può portare a conseguenze potenzialmente devastanti per la persona che necessita di cure [Goubert et al. 2005]. Pertanto, in questo studio ci aspettiamo una modulazione dei LEPs nel gruppo delle madri durante l'osservazione del filmato che raffigura una stimolazione dolorosa su un bambino, significativamente diversa rispetto agli altri tre gruppi di soggetti. In particolare, nei due gruppi di controllo (maschi e femmine senza figli) ci si aspetta una maggiore risposta empatica al dolore dell'adulto. Rispetto al fattore sesso, ci aspettiamo un continuum nella capacità di empatizzare con il dolore altrui, dove le donne mostreranno maggiore coinvolgimento, verso l'adulto o verso il bambino a seconda della presenza/assenza della relazione filiale.

- Avenanti A, Buetti D, Galati G, Aglioti SM (2005) *Nature Neuroscience* 8: 955-960.
- Bromm B, Treede R-D (1984) *Human Neurobiol* 3: 33-40.
- Bromm B, Treede R-D (1991) *Rev Neurol* 147: 625-643.
- Bufalari I, Aprile T, Avenanti A, Di Russo F, Aglioti SM (2007) *Cereb Cortex* 17: 2553-2561.
- Davis MH (1996) *Empathy: A Social Psychological Approach* Westview Press, Madison, WI.
- Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (1996) *Brain* 119: 593-609.
- Gallese V (2003) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358: 517-528.
- Goubert L, Craig KD, Vervoort T, Morley S, Sullivan MJL, Williams AC de C, Cano A, Crombez G (2005) *Pain* 118: 285-288.
- di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (1992) *Experimental Brain Research* 91: 176-180.
- Morrison I, Lloyd D, di Pellegrino G, Roberts N (2004) *Cogn Affect Behav Neurosci* 4: 270-278.

- Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J (2005) *NeuroImage* 24: 771-779.
- Preston SD, De Waal FB (2002) *Behav Brain Sci* 25: 1-20.
- Rizzolatti G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V (1996) *Cogn Brain Res* 3: 131-141.
- Valeriani M, Betti V, Le Pera D, De Armas L, Miliucci R, Restuccia R, Avenanti A, Aglioti SM (2008) *Neuroimage* 40: 1419-1428.
- Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD (2004) *Science* 303: 1157-1162.

### **Attività previste**

- Esperimenti di psicofisica e stimolazione potenziali evocati laser.

## **D.5 – STRUMENTI DI VALUTAZIONE DEI DISTURBI NEUROPSICOLOGICI**

### **D.5.1 – Attivazioni cerebrali nel sequencing temporale** (Cecilia Guariglia)

**Anno d’inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** Memoria di percorsi, sequencing temporale, script.

#### **Descrizione**

Secondo l’ipotesi del “reinstatement”, ampiamente dibattuta in letteratura, il recupero di tracce mnestiche di tipo episodico determina la riattivazione dei networks corticali coinvolti nell’encoding dell’evento originale [Rubin & Greenberg 1998] e l’esperienza della “recollection” origina dalla riattivazione corticale del network che codifica le informazioni riguardanti un determinato evento. Tale pattern di attivazione, tipicamente attivato da una cue di tipo associativo, è immagazzinato nell’ippocampo sotto forma di rappresentazione e proiettato in corteccia attraverso connessioni reciproche cortico-ippocampali [Norman, O’Reilly 2003]. Sulla base di tale assunto, le attivazioni corticali associate al recupero di tracce mnestiche dovrebbero essere, almeno parzialmente, “content-dependent” cioè distinte in ragione del tipo di materiale immagazzinato [Woodruff et al. 2005]. Nonostante la popolarità dell’ipotesi della riattivazione, sinora pochi studi di neuroimmagini hanno direttamente indagato in quale misura i correlati neurali della recollection siano effettivamente legati alla modalità di acquisizione. Uno studio PET di Persson e Neyberg [2000] ha ad esempio dimostrato che la codifica ed il richiamo di informazioni spaziali attivavano bilateralmente regioni sovrapponibili della corteccia parietale. Più recentemente, Khan et al. [2004] hanno evidenziato attivazioni differenziali in base al tipo di encoding richiesto: il recupero di items immagazzinati utilizzando la visual imagery attivava aree posteriori para-ippocampali mentre il richiamo di items appresi attraverso l’analisi fonologica è associato ad una maggior attività della corteccia premotoria frontale. Anche Woodruff et al. [2005] riportano attivazioni specifiche legate alla modalità di acquisizione (visiva vs verbale) di serie di oggetti e di nomi.

I risultati di tali studi suggerirebbero quindi che il richiamo di differenti classi di stimoli sia associato all’attività di regioni corticali coinvolte nell’elaborazione on-line delle stesse informazioni, sebbene non sia tutt’ora chiara la direzione di tale effetto. L’attivazione “material-dependent” di determinate aree corticali potrebbe, infatti, essere soltanto la conseguenza dell’avvenuto recupero dell’informazione riflettendo il mantenimento nella memoria a breve termine (visiva o verbale) della traccia richiamata. Alternativamente, il “reinstatement” potrebbe essere più strettamente legato ai due processi di encoding o retrieval: in un compito di memoria di coppie di figure Pihlajamäki et al. [2003] hanno trovato attivazioni nella corteccia peririnale durante l’encoding e attivazioni nella corteccia peririnale, ippocampo e cor-

teccia paraippocampale durante il recupero. In più, numerosi studi anche di neuroimmagini hanno portato prove a favore dell'esistenza di sistemi di memoria separati [Tulving 1987] e specializzati nell'elaborazione di determinati tipi di materiale (semantico, episodico, autobiografico): l'attività corticale associata al recupero di classi distinte di informazioni potrebbe quindi essere legata al sistema di memoria in cui queste sono state immagazzinate piuttosto che specifica per quel materiale.

Assumendo l'esistenza di diversi sistemi di memoria mediati da networks neurali anatomo-funzionali indipendenti rimane comunque da chiarire quanto il recupero delle informazioni immagazzinate in ciascun sistema dia effettivamente luogo ad attivazioni sovrapponibili. La memoria episodica è coinvolta nel richiamo di eventi denotati temporalmente e spazialmente potendo contenere informazioni di diversa natura che non costituiscono una conoscenza semantica, mentre la memoria semantica riguarda la nostra generale conoscenza dei fatti del mondo che non si connotano come singoli eventi ascrivibili alla memoria episodico-autobiografica.

Tali differenze di contenuto nei due magazzini rendono difficile chiarire se le attivazioni osservate durante compiti di richiamo di materiale diverso siano correlabili al recupero di specifiche informazioni o conseguenza dell'accesso all'uno o l'altro sistema di memoria.

Scopo del presente studio è quello di confrontare le attivazioni cerebrali significativamente associate al richiamo di informazioni specifiche (eventi complessi strutturati, o scripts, vs percorsi) presumibilmente contenute in magazzini diversi (memoria dichiarativa episodica per i percorsi, dichiarativa non episodica per gli eventi complessi strutturati). Tale indagine potrebbe chiarire ulteriormente se l'attività corticale osservata durante il richiamo di informazioni diverse sia più dipendente dal contenuto o dal magazzino cui il soggetto accede. Gli stimoli utilizzati differiscono infatti tra loro sia per tipo (sequenze di azioni in eventi strutturati complessi e sequenze di landmarks in un percorso esperito) sia in ragione del diverso magazzino cui avrebbero accesso.

Scopo di questo studio è confrontare le attivazioni cerebrali significativamente correlate all'esecuzione di compiti di sequencing temporale basati su sequenze (procedurali, semantiche e di landmark) iperapprese e quindi recuperate dalla memoria a lungo termine. Il paradigma che si intende utilizzare è quello del "matchmismatch associativo" [Lisman 1999] in cui la presentazione dei primi due elementi della sequenza determina il recupero associativo di specifiche anticipazioni, basate sull'esperienza, degli elementi seguenti. Il modello alla base del paradigma prevede la recollection dell'intera sequenza (sulla base dei primi elementi che costituiscono una cue associativa per il richiamo) ed un seguente confronto con gli elementi presentati successivamente che, se in ordine diverso dalle attese, darebbe luogo al "mismatch".

L'ippocampo è l'area cerebrale classicamente associata alla memoria di sequenze, come dimostrato da studi lesionali sui ratti [Honey et al. 1998], dalla documentazione dell'esistenza in tale area di cellule che codificano la posizione dell'animale in rapporto all'intero percorso e mostrano un pattern di scarica legato all'anticipazione delle posizioni seguenti lungo un percorso

noto [O'Keefe, Recce 1993]. Modelli astratti del sequencing prevedono un network etero-associativo che connette più elementi menmonici in una sequenza, supportato da un processo auto-associativo che arricchisce la sequenza di informazioni circa i singoli elementi legandoli tra loro in modo predittivo [Kleinfeld 1986]. Studi di risonanza funzionale, che hanno indagato i correlati della capacità di sequencing temporale, mostrano una attivazione del lobo temporale mesiale (ippocampo e giro paraippocampale insieme alla corteccia prefrontale dorsolaterale ed al globo pallido) per compiti di picture sequencing [Tinaz et al. 2006] in cui ai soggetti veniva richiesto, facendo ricorso alle proprie conoscenze, di organizzare eventi visivi in una sequenza coerente (ad es. girino-rana). Anche compiti di mismatch associativo [Kumaran 2006], in cui la sequenza veniva appresa incidentalmente attraverso una sola esposizione, determinano una maggior attivazione dell'ippocampo (a sinistra, più corteccia ento- e peri-rinale di destra).

Compiti navigazionali in ambienti di realtà virtuale attivano anch'essi l'ippocampo insieme alla corteccia parietale inferiore destra ed al nucleo caudato [Maguire et al. 1998; Hartley et al. 2003]. Le aree paraippocampali sembrano in particolare essere coinvolte in compiti di sequencing temporale, di recollection di episodi personali connotati temporalmente e di sequencing di landmarks [Burgess et al. 2001; Rosenbaum 2007] nei quali il soggetto deve identificare un landmark come familiare e la sua localizzazione.

Sulla base di tali evidenze sperimentali, intendiamo esplorare i correlati del sequencing avvalendoci di materiale, sinora mai contemporaneamente utilizzato in letteratura, che sia intrinsecamente sequenziale, come gli script (rappresentazioni di eventi o sequenze di procedure) e percorsi molto noti (memoria topografica). L'assunto di base è che le rappresentazioni di tali sequenze siano immagazzinate nella memoria a lungo termine, sebbene alcuni studi dimostrino che rappresentazioni schematiche di percorsi molto noti o di eventi complessi strutturati possano sussistere indipendentemente dall'integrità dell'ippocampo o essere contenute in varie regioni della corteccia prefrontale [Wood, Grafman 2003].

Il compito che intendiamo utilizzare prevede la rilevazione da parte del soggetto, di un eventuale "mismatch" in una sequenza di 3 immagini che rappresentano passaggi obbligati per: l'esecuzione di una procedura o di un percorso. L'eventuale discordanza dovrà essere legata alla sequenza temporale dell'evento in modo che il compito non sia risolvibile attraverso il ragionamento induttivo (se vedo il Colosseo e poi Piazza Venezia non posso vedere la Torre Eiffel), mentre il mismatch potrà verificarsi in qualsiasi punto della sequenza (mettere l'esca dopo aver lanciato la lenza oppure mettere via l'attrezzatura prima di aver pescato). Il materiale verrà selezionato, per quanto riguarda gli scripts, sulla base della letteratura esistente scegliendo procedure a bassa ed alta frequenza di occorrenza, mentre le singole azioni contenute nello script saranno scelte in rapporto alla maggior distintività (appartenenza a quel determinato script e non ad un altro) e centralità (azione fondamentale per raggiungere l'obiettivo della procedura). I percorsi saranno scelti tra percorsi molto noti, che coprono l'intera area del centro storico di Roma, sono eseguibili a piedi e il secondo landmark

della sequenza è un passaggio obbligato per il raggiungimento del terzo (es.: piazza Esedra, palazzo delle Esposizioni, piazza Venezia). Le fotografie dei landmarks navigazionali e delle azioni appartenenti alle diverse procedure saranno sottoposte ad uno screening in uno studio pilota su 10 soggetti sani ai quali si chiederà di valutare la familiarità e denominare ogni foto al fine di selezionare le immagini meno ambigue. I tempi medi di reazione per il giudizio di familiarità verranno utilizzati per definire il tempo medio di esposizione durante lo studio fRM.

Le discrepanze presenti nella letteratura sul sequencing circa i siti di attivazione e i risultati comportamentali sembrerebbero essere dovute a differenze nel materiale utilizzato, soprattutto in rapporto al grado di familiarità del soggetto con le sequenze (di percorsi o di azioni) mostrate. Per questo motivo si intende approntare un questionario pre-scanning in cui i soggetti dovranno esprimere su una scala tipo Likert (per nulla – poco – molto) il loro grado di familiarità con il materiale; le sequenze che verranno mostrate durante lo scanning saranno solo quelle indicate come “molto familiari”. I soggetti saranno sottoposti anche ad un de-briefing post-scanning per valutare la difficoltà del compito, da mettere eventualmente in relazione con i tempi di reazione registrati durante l'esecuzione. Intendiamo sottoporre a risonanza funzionale circa 20 soggetti (10 maschi, 10 femmine) selezionati tra volontari sani.

L'analisi sarà effettuata con il metodo sottrattivo contrastando le attivazioni legate ai diversi materiali stimolo tra loro e con una condizione “rest” (osservazione ed esplorazione di immagini complesse).

- Burgess N, Maguire EA, Spiers HJ, O'Keefe J (2001) *Neuroimage* 14: 439-453.
- Hartley A, Maguire EA, Spiers HJ, Burgess N (2003) *Neuron* 37: 877-888.
- Honey RC, Watt A, Good M (1998) *Journal of Neuroscience* 18: 2226-2230.
- Kahn I, Davachi L, Wagner AD (2004) *Journal of Neuroscience* 24: 4172-4180.
- Kumaran D, Maguire EA (2004) *PLoS Biol* 4:e424.
- Lisman JE (1999) *Neuron* 22: 233-242.
- Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O'Keefe J (1998) *Science* 280: 921-924.
- Norman KA, O'Reilly RC (2003) *Psychological Review* 110: 611-646.
- O'Keefe J, Recce ML (1993) *Hippocampus* 3: 317-330.
- Persson J, Nyberg L (2000) *Microsc Res Tech* 51: 39-44.
- Pihlajamäki M, Tanila H, Hänninen T et al. (2003) *Hippocampus* 13: 67-80.
- Rosenbaum RS, Winocur G, Grady CL, Ziegler M, Moscovitch M (2007) *Hippocampus* 17: 1241-1251.
- Rubin DC, Greenberg DL (1998) *PNAS* 28: 5413-5416.
- Tinaz S, Schendan HE, Schon K, Stern CE (2006) *Brain Research* 1067: 239-249.
- Tulving E (1987) *Human Neurobiology* 6: 67-80.
- Wood JN, Grafman J (2003) *Nature Review Neuroscience* 4: 139-147.
- Woodruff CC, Johnson JD, Uncapher MR, Rugg MD (2005) *Neuropsychologia* 43: 1022-1032.

### **Attività previste**

Nel corso del 2009 verrà messo a punto il paradigma sperimentale e realizzato un esperimento preliminare di psicofisica su 30 (15M e 15 F9) soggetti normali di età compresa tra i 18 e i 35 anni. L'esperimento preliminare comprenderà un numero elevato di trial (circa 80 percorsi e 80 script) e permetterà di selezionare i 40 percorsi e i 40 script (di cui metà corretti e metà errati) che ricevono il maggior numero di risposte corrette da utilizzare nel successivo studio di neuroimmagini. Verrà quindi preparato il paradigma da utilizzare nello studio di neuroimmagini ed iniziata la raccolta di dati fRM.

### **D.5.2 – Costruzione di una batteria per lo studio della cognizione sociale (Gabriella Antonucci)**

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** Cognizione sociale, emozioni, teoria della mente, circuiti frontali.

### **Descrizione**

L'obiettivo del progetto è quello di creare una batteria di test che misuri le diverse componenti della cognizione sociale: dalla comprensione delle emozioni alla capacità di giudicare gli stati mentali altrui, dalla previsione delle conseguenze di un comportamento alla comprensione delle regole sociali, dalla capacità di riconoscimento degli stati emotivi alla capacità di immedesimarsi nell'altro. La batteria messa a punto durante lo scorso anno include prove di:

- falsa credenza
  - conoscenza e comprensione delle regole sociali
  - comprensione di "gaffes"
  - riconoscimento di emozioni semplici
  - riconoscimento di emozioni complesse
  - comprensione di emozioni altrui
  - riconoscimento delle regole convenzionali.
- 
- Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mormore C, Robertson M (1997) *Journal of Child psychology and psychiatry* 38: 813-822.
  - Blair RJR, Cipolotti L (2000) *Brain* 123: 1122-1141.
  - Ekman P, Friesen W (1976) *Pictures of facial affect*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.
  - Rowe AD, Bullock PR, Polkey CE, Morris RG (2001) *Brain* 124: 600-616.
  - Stone V, Baron-Cohen S, Knight RT (1998) *Journal of Cognitive Neuroscience* 10(5): 640-656.
  - Wimmer H, Perner J (1983) *Cognition* 13: 103-128.

## Risultati e prodotti conseguiti

Batteria per la valutazione della cognizione sociale.

## Attività previste

Durante lo scorso anno sono stati selezionati e modificati i diversi test in funzione delle prestazioni di due campioni di soggetti anziani. Alcune prove hanno avuto bisogno di ulteriori modifiche ed attualmente si stanno somministrando ad un nuovo gruppo di soggetti. Conclusa questa fase, si procederà alla somministrazione dell'intero protocollo di ricerca su un campione ampio ed eterogeneo di soggetti.

### D.5.3 – Giunzione temporo-parietale destra (r-TPJ): area specifica di teoria della mente o area attentiva? (Gabriella Antonucci)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36 mesi

**Parole chiave:** Switching attentivo, Teoria della Mente.

#### Descrizione

La Teoria della Mente (ToM) è definita come la capacità di inferire stati mentali altrui quali credenze, desideri e intenzioni. Numerosi sono gli studi di neuroimmagine funzionale che hanno tentato di individuare le aree cerebrali coinvolte nei processi ToM [Saxe, Kanwisher 2003; Fletcher et al. 1995].

Il ruolo della giunzione temporo-parietale (TPJ) è al centro di un interessante dibattito: il suo coinvolgimento nei compiti di ToM è ormai accertato da diversi lavori [Vogeley et al. 2001; Fletcher et al. 1995; Saxe, Kanwisher 2003; Gallagher et al. 2000; Perner et al. 2006], ma è l'interpretazione della sua funzione ad essere ancora poco chiara e dibattuta. Sulla base di studi di neuroimmagine funzionale Saxe e i suoi collaboratori [Saxe, Kanwisher 2003; Saxe, Wexler 2005; Saxe, Powell 2006] sostengono che la R-TPJ costituisca l'area specifica per l'attribuzione di contenuti mentali. L'idea di Saxe della R-TPJ come area specifica per questa funzione è molto vicina al concetto di "Modulo di Teoria della Mente" proposto nel 1992 da Leslie e Thaiss. Recentemente, altri lavori hanno confermato il coinvolgimento della R-TPJ nei compiti di attribuzione di credenze e l'interpretazione che gli autori hanno dato di tale coinvolgimento è stata sostanzialmente analoga a quella di Saxe [Perner et al. 2006]. Sembra pertanto esserci un sostanziale accordo fra questi autori nel concepire l'esistenza di un'area specifica, ad organizzazione modulare e in interazione con altre aree, deputata all'elaborazione di un aspetto specifico della cognizione sociale quale l'attribuzione di contenuti mentali.

Mitchell [2007] propone una visione alternativa del fenomeno. Nonostante egli confermi il ruolo della R-TPJ nelle prove ToM, fa tuttavia notare come quest'area sia strettamente legata anche alla funzione attentiva [Corbetta et al. 2000, 2005; Astafiev et al. 2003, 2006; Kincade et al. 2005; Serences et al. 2005],

in particolare al processo di riorientamento dell'attenzione da uno stimolo irrilevante ad uno stimolo target (switching attentivo). L'aspetto più interessante del lavoro di Mitchell è l'analogia, proposta e confermata dai risultati, fra lo switching attentivo necessario per risolvere un task di cue invalido e il cambiamento di prospettiva sul contenuto mentale dell'altro necessario per risolvere una prova di falsa credenza. Il fatto che la R-TPJ sia la sola area attiva sia nella falsa credenza che nei task attentivi di cue invalido fornisce ulteriore supporto all'ipotesi che una prova di falsa credenza necessiti, per essere risolta, di una funzione di switching attentivo e che questa sia svolta dalla R-TPJ.

Questo tipo di interpretazione risulta radicalmente diversa da quella proposta da Saxe. La R-TPJ non sarebbe quindi un'area specifica di cognizione sociale necessaria per l'attribuzione di stati mentali quanto piuttosto un'area attentiva che, nel caso specifico della falsa credenza, svolge il ruolo di riorientamento dell'attenzione dal dato di realtà alla credenza del soggetto.

#### *Ipotesi di ricerca*

Sulla linea del lavoro svolto da Mitchell, la presente ricerca si propone di indagare la relazione fra switching attentivo e compiti di falsa credenza sulla popolazione di soggetti con cerebrolesione acquisita.

#### **Attività previste**

Verranno valutati due gruppi di soggetti, uno di controllo e uno costituito da pazienti cerebrolesi destri. Quest'ultimo gruppo verrà ulteriormente suddiviso in due sottogruppi a seconda della prestazione fornita alla prova di switching attentivo. Tutti i pazienti verranno sottoposti a valutazione neuropsicologica. Le prove sperimentali prevedono la somministrazione di:

- un compito di switching attentivo (paradigma di Posner con cue endogeno) [Posner 1984]
- ToM di falsa credenza
- ToM diverse dalla falsa credenza

La fase preliminare del progetto sarà dedicata alla costruzione delle due batterie (falsa credenza e Tom senza falsa credenza). Nella fase successiva avverrà la somministrazione delle prove al gruppo di controllo e si procederà alla selezione dei pazienti. Infine, se l'ipotesi di associazione tra deficit attentivo e deficit nelle prove di falsa credenza fosse verificata, si intraprenderà lo studio dettagliato delle lesioni nei pazienti che evidenziano o meno tale associazione.

Nel corso del 2009 si procederà alla costruzione delle due batterie (falsa credenza e Tom senza falsa credenza). Si inizierà la raccolta dati sui soggetti di controllo e contemporaneamente verranno reclutati i pazienti con lesione cerebrale destra.

- Astafiev SV, Shulman GL, Stanley CM, Snyder AZ, Van Essen DC, Corbetta M (2003) *Neurosci* 23: 4689-4699.
- Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL (2000) *Nat Neurosci* 3: 292-297.

- Corbetta M, Tansy AP, Stanley CM, Astafiev SV, Snyder AZ, Shulman GL (2005) *Neuropsychologia* 43: 2041-2056.
- Fletcher PC, Happé F, Frith U, Baker SC, Dolan RJ, Frackowiak RSJ, Frith CD (1995) *Cognition* 57: 109-128.
- Gallagher HL, Happé F, Brunswick N, Fletcher PC, Frith U, Frith CD (2000) *Neuropsychologia* 38: 11-21.
- Kincade JM, Abrams RA, Astafiev SV, Shulman GL, Corbetta M (2005) *J Neurosci* 25: 4593-4604.
- Leslie A, Thaiss L (1992) *Cognition* 43: 225-251.
- Mitchell PJ (2007) *Cerebral Cortex Advance*, June 5.
- Perner J, Aichhorn M, Kronbichler M, Staffen W, Ladurner G (2006) *Soc Neurosci* 1(3-4): 245-258.
- Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ, Rafal RD (1984) *J Neurosci* 4: 1863-1874.
- Saxe R, Kanwisher N (2003) *NeuroImage* 19: 1835-1842.
- Saxe R, Powell LJ (2006) *Psychological Science* 17: 692-699.
- Saxe R, Wexler A (2005) *Neuropsychologia* 43: 1391-1399.
- Serences JT, Shomstein S, Leber AB, Golay X, Egeth HE, Yantis S (2005) *Psychol Sci* 16: 114-122.
- Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT (1998) *J Cogn Neurosci* 10: 640-656.
- Vogeley K, Bussfeld P, Newen A, Herrmann S, Happé F, Falkai P, Maier W, Shah NJ, Fink GR, Zilles K (2001) *NeuroImage* 14: 170-181.

#### **D.5.4 – Valutazione dei processi di formazione ed uso di mappe cognitive in pazienti con lesioni cerebrali unilaterali (Cecilia Guariglia)**

**Anno d’inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** Memoria navigazionale, mappe cognitive, neglect immaginativo, orientamento spaziale.

#### **Descrizione**

La capacità di orientarsi con successo in posti familiari e non familiari dipende dalla corretta formazione ed uso della rappresentazione mentale dell’ambiente, definita mappa cognitiva [Tolman 1948]. La mappa cognitiva di un ambiente include i landmark presenti nel luogo e le relazioni spaziali intercorrenti tra questi, e permette agli individui di raggiungere una certa destinazione target da differenti punti di partenza.

Creare una mappa cognitiva di un ambiente ed utilizzare una mappa cognitiva, precedentemente formata, per raggiungere un determinato posto sono due processi distinti, supportati da differenti strutture neurali [Iaria et al. 2007].

I pazienti con neglect immaginativo per i luoghi, cioè quei pazienti che presentano un deficit nel visualizzare mentalmente la parte controlesionale dell’immagine di un luogo noto visto da una certa prospettiva [Bisiach, Luz-

zatti 1978; Guariglia et al. 1993], presentano deficit navigazionali probabilmente connessi a deficit specifici nei processi di formazione ed uso di mappe cognitive [Guariglia et al. 2005; Nico et al. 2008]. Resterebbe però da chiarire se il problema di queste persone sia nel creare una stabile rappresentazione di un ambiente o se vi sia un deficit nell'accedere ad essa al fine di orientarsi nell'ambiente.

Esistono, comunque, situazioni in cui la rappresentazione di un ambiente non ci deriva dalla diretta esperienza navigazionale, ma l'acquistiamo tramite la consultazione di una mappa cartacea di esso. Questo si verifica nella vita di tutti i giorni quando ci rechiamo in una nuova città e per raggiungere un certo punto consultiamo una cartina del luogo. La capacità di utilizzare correttamente una mappa di un ambiente si basa su due processi cognitivi distinti: l'interpretazione semantica (capire i simboli pittografici) e la superimposizione della mappa sullo spazio, che consiste nel riconoscere che le relazioni tra i simboli della mappa corrispondono a relazioni tra gli elementi reali nell'ambiente tridimensionale e nel saper compensare nel caso di non allineamento tra mappa e spazio [Blustein, Acredolo 1979]. La capacità di apprendere e utilizzare mappe cartacee è spesso compromessa in pazienti con disorientamento topografico [Iaria et al. 2005; Brunsdon et al. 2007]. Possono, invece, i pazienti con neglect immaginativo per i luoghi avere difficoltà nell'apprendere e utilizzare mappe cartacee degli ambienti? Gli studi presenti in letteratura ci consentono di affermare che i pazienti con neglect immaginativo per i luoghi non presentano deficit nella rappresentazione mentale di oggetti semplici e complessi [Guariglia et al. 1993; Ortigue et al. 2003]. La rappresentazione cartacea di un ambiente non esperito è ragguagliabile a quella di un oggetto? Se così fosse i pazienti con neglect immaginativo non dovrebbero presentare deficit nell'apprendere mappe cartacee di ambienti. Cosa succede, però, quando bisogna suprainporre la rappresentazione di un micro-spazio (la mappa cartacea) ad un macro-spazio? Riescono, cioè, questi pazienti a navigare correttamente in un ambiente reale immaginando una mappa cartacea precedentemente appresa o utilizzandone una fisicamente fornita?

Obiettivo del seguente studio è quello di utilizzare dei compiti molto ecologici al fine di valutare, nei pazienti con neglect immaginativo, sia la capacità di creare rappresentazioni mentali di ambienti reali, sia la capacità di utilizzare tali rappresentazioni per la navigazione.

Inoltre, dal momento che, per nostra conoscenza, non esistono in letteratura studi che valutino se i pazienti con neglect immaginativo siano in grado di utilizzare delle mappe cartacee per navigare in un nuovo ambiente o di apprendere mappe cartacee e di usarle rievocandole dalla memoria, realizzeremo dei compiti per valutare tale aspetto.

A tal fine intendiamo realizzare uno studio su una popolazione di 10 soggetti di controllo senza precedenti neurologici e/o psichiatrici (C) e 21 pazienti cerebrolesi destri di cui: 7 con neglect immaginativo per i luoghi (NImm+), 7 con neglect percettivo puro (NPer+) e 7 con nessun segno di neglect percettivo e/o immaginativo (N-).

- Bisiach E, Luzzatti C (1978) *Cortex* 14: 129-133.
- Brunsdon R, Nickels L, Coltheart M, Joy P (2007) *Neuropsychol Rehabil* 17: 53-94.
- Guariglia C, Piccardi L, Iaria G, Nico D, Pizzamiglio L (2005) *Neuropsychologia* 43: 1138-1443.
- Guariglia C, Padovani A, Pantano P, Pizzamiglio L (1993) *Nature* 364: 235-237.
- Iaria G, Chen JK, Guariglia C, Ptito A, Petrides M (2007) *Eur J Neurosci* 25: 890-899.
- Iaria G, Incoccia C, Piccardi L, Nico D, Sabatini U, Guariglia C (2005) *Neurocase* 11: 463-674.
- Iaria G, Lanyon LJ, Fox CJ, Giaschi D, Barton JJ (2008) *Hippocampus* 18: 335-339.
- Nico D, Piccardi L, Iaria G, Bianchini F, Zompanti L, Guariglia C (2008) *Neuropsychologia* 46(7): 1898-1907.
- Ortigue S, Viaud-Delmon I, Michel C, Blanke O, Annoni JM, Pegna A, Mayer E, Spinelli L, Landis T (2003) *Neurology* 60: 2000-2002.
- Tolman EC (1948) *Psych Rev* 55: 189-208.
- Warrington EK, James M (1991). *The visual object and space perception battery*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.

### Attività previste

Tutti i pazienti saranno sottoposti ad uno screening che permetta di valutare le loro abilità percettive, prassico-costruttive e menestiche, la presenza di neglect percettivo e/o immaginativo. Le prove sperimentali consisteranno in:

- Una prova per la valutazione dell'apprendimento di un ambiente reale. I soggetti saranno condotti dallo sperimentatore per 2 volte all'interno di un reparto mai esplorato della Fondazione Santa Lucia. Successivamente, si valuterà l'apprendimento con un questionario che richiede al soggetto di immaginare se stesso in un determinato punto del reparto e di rivisualizzare cosa c'è nell'ambiente rispetto alla sua posizione. Se il soggetto non è in grado di rispondere adeguatamente al questionario si ripeterà la prova per un massimo di 8 esposizioni all'ambiente. Saranno assegnati 4 punti per un apprendimento dopo 2 esposizioni (standard), 3 per un apprendimento dopo 4 esposizioni, 2 punti per un apprendimento dopo 6 esposizioni, 1 punto per un apprendimento dopo 8 esposizioni e 0 punti se il soggetto non apprende l'ambiente.

- Prove per valutare la generazione di una mappa cognitiva di un ambiente reale. Al soggetto verrà richiesto di:

- disegnare l'ambiente precedentemente appreso;
- scegliere tra 4 raffigurazioni cartacee di ambienti (di cui una target e tre distrattori) quella rappresentante l'ambiente appreso;
- stabilire tra una serie di 10 foto quelle raffiguranti landmark presenti nell'ambiente e quelle raffiguranti landmark non presenti nell'ambiente (punteggio massimo 10);
- collocare 5 landmark su una mappa muta dell'ambiente (punteggio massimo 5);

- Una prova per la valutazione della capacità di utilizzare la mappa cognitiva di un ambiente reale per navigare in esso. La prova prevede 5 trial. In ogni trial il soggetto sarà condotto dallo sperimentatore di fronte ad un landmark dell'ambiente precedentemente esperito con l'istruzione di raggiun-

gerne un altro, eseguendo il tragitto più breve. Saranno assegnati 2 punti per ogni trial risolto correttamente, eseguendo cioè il tragitto più corto, 1 punto per ogni trial risolto eseguendo un tragitto corretto, ma non il più corto, 0 punti per ogni trial non risolto, cioè se il soggetto non è in grado di trovare il punto target (punteggio massimo 10).

- Una prova per la valutazione dell'apprendimento di una mappa cartacea di un ambiente. Al soggetto sarà fornita una planimetria di un ambiente della Fondazione Santa Lucia con l'istruzione di studiarla attentamente. Trascorsi 2 minuti al soggetto verrà fornita la planimetria scomposta in pezzi con l'istruzione di ricomporla. Se il soggetto non è capace di ricostruire la planimetria si concederanno altri 2 minuti di studio, per un massimo 8 minuti.

- Prove per valutare la generazione di una rappresentazione mentale di una mappa cartacea precedentemente studiata. Al soggetto verrà richiesto di:

- disegnare la planimetria precedentemente appresa;
- collocare 5 landmark su una planimetria muta (punteggio massimo 5).

- Una prova per valutare la capacità di utilizzare la rappresentazione mentale di una mappa cartacea, precedentemente studiata, per la navigazione all'interno dell'ambiente reale in essa raffigurato. La prova prevede 5 trial in cui il soggetto sarà condotto dallo sperimentatore di fronte ad un landmark dell'ambiente, di cui si è precedentemente appresa la planimetria, con l'istruzione di raggiungerne un altro, eseguendo il tragitto più breve.

- Una prova per valutare la capacità di utilizzare una mappa cartacea fisicamente disponibile per muoversi in un ambiente. Al soggetto sarà fornita una mappa cartacea sulla quale sarà tracciato un percorso con l'istruzione di eseguirlo realmente.

- Per valutare differenze tra i gruppi nelle singole prove sperimentali si effettueranno delle ANOVA singole con i gruppi come variabile indipendente (C, NImm+, NPer+, N-) e il punteggio alle prove sperimentali come variabile dipendente.

- Questo disegno sperimentale, discriminando tra creazione ed uso di una mappa cognitiva, ci permetterà di stabilire a che livello è individuabile il deficit dei pazienti con neglect immaginativo.

- Se alla base del neglect immaginativo per i luoghi vi è un deficit nella capacità di creare una mappa cognitiva derivandola dall'esperienza diretta con l'ambiente, ma non un deficit di utilizzo di essa, fornendo tale rappresentazione, permettendo cioè al paziente di studiare una mappa cartacea dell'ambiente, questi non dovrebbero avere problemi a navigare. Un eventuale deficit dei pazienti con neglect immaginativo anche nel compito di navigazione in cui bisogna rievocare la planimetria dell'ambiente, invece, potrebbe essere imputabile ad una difficoltà nel trasformare la rappresentazione dell'"oggetto cartina" in quella di un ambiente reale, cioè nel trasformare una rappresentazione di un micro-spazio in un macro-spazio.

Nel corso del 2009 si procederà con la realizzazione delle prove sperimentali e si provvederà a standardizzare le prove su un gruppo di soggetti di controllo senza precedenti neurologici e/o psichiatrici. Verrà, poi, iniziata la raccolta dati sul campione sperimentale che sarà continuata e conclusa nel corso del 2010.