

F – NEUROIMMAGINI FUNZIONALI

EMILIANO MACALUSO
Fondazione Santa Lucia

F.1 – SCIENZE CLINICHE

- F.1.1 – Basi neurali di tristezza, rabbia e gioia nella Sclerosi Multipla: studio *in vivo* con RM funzionale (Marco Bozzali)
- F.1.2 – Evoluzione del danno cerebrale nei diversi stati della malattia di Alzheimer (Marco Bozzali)
- F.1.3 – Interpretazione di indici derivati dalla risonanza magnetica non-convenzionale in termini di substrato patologico (Mara Cercignani)

F.2 – METODI E FISICA

- F.2.1 – Caratterizzazione del segnale in fase nelle immagini MRI e la loro applicazione clinica (Gisela Hagberg)

F.3 – INTERAZIONI MULTI-SENSORIALI

- F.3.1 – Interazione fra carico di memoria e attenzione spaziale divisa (Valerio Santangelo)
- F.3.2 – Orientamento dell'attenzione spaziale in contesti altamente ecologici (Davide Nardo)
- F.3.3 – Studio delle dinamiche cerebrali legate al carico di memoria di lavoro e all'elaborazione di stimoli multisensoriali (Scott Fairhall)
- F.3.4 – Tempo soggettivo e risposta neurale (Domenica Bueti)

F.4 – PROCESSI VISIVI E DI INTEGRAZIONE SENSORI-MOTORIA

- F.4.1 – Aggiornamento dinamico delle rappresentazioni spaziali (Gaspere Galati)
- F.4.2 – Localizzazione delle sorgenti neurali dei potenziali evocati visivi per stimoli in movimento (Sabrina Pitzalis)

F.1 – SCIENZE CLINICHE

F.1.1 – Basi neurali di tristezza, rabbia e gioia nella Sclerosi Multipla: studio *in vivo* con RM funzionale (Marco Bozzali)

Anno d'inizio: 2008

Durata in mesi: 36

Parole chiave: Sclerosi Multipla, fMRI, Diffusion Tensor Imaging.

Descrizione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizzante che colpisce diffusamente la sostanza bianca del Sistema Nervoso Centrale (SNC) sia al livello dell'encefalo che del midollo spinale. La lesione anatomo-patologica tipica della SM è la placca demielinizzante, un'area in cui, dopo una fase di infiammazione acuta a carico della sostanza bianca del SNC, si verificano fenomeni di cicatrizzazione e di parziale ricostituzione della guaina mielinica. Le placche presentano una distribuzione variabile ed imprevedibile, e di conseguenza i deficit funzionali correlati possono coinvolgere diverse funzioni, tra cui principalmente le funzioni piramidali, sensitive, cerebellari, visive e cognitive. Negli ultimi decenni è stata dedicata una maggiore attenzione ai sintomi psicopatologici, focalizzando soprattutto sulla patologia depressiva, presente in una percentuale che varia tra il 25 ed il 50% dei pazienti affetti da SM [Joffe et al. 1987; Minden et al. 1990; Sadovnick et al. 1996; Pat et al. 1999; Feinstein et al. 2001]. Stati emotivi di tristezza ed ansia inficiano notevolmente il già alterato funzionamento dei pazienti ed il loro livello di benessere. Altri aspetti psicologici influenti includono la labilità emotiva (riso e pianto patologici - PLC) ed elevati livelli di rabbia e frustrazione [Minden 1992; Mohr, Dick 1998; Pollin 1995]. Solo alcuni studi in ambito clinico e neuropsicologico hanno considerato il ruolo di queste emozioni nella patologia e la loro influenza sull'outcome riabilitativo [Minden 1992; Mohr Dick 1998; Pollin 1995; Maurelli et al. 1992]. Ad oggi non esistono, invece, studi che abbiano investigato, tramite tecniche di neuroimaging, gli stati emotivi alterati in pazienti affetti da SM.

Il presente lavoro ha indagato i substrati neuronali sottostanti alcune emozioni, quali tristezza, rabbia e gioia, i cui disordini potrebbero avere un ruolo nella psicopatologia della SM. Sono stati reclutati 18 pazienti con SM "relapsing remitting" e 13 soggetti sani di controllo. Un disegno event-related è stato creato con lo scopo di indagare i correlati neurali di tristezza, rabbia, gioia evocati mediante presentazione di volti con specifiche espressioni facciali (FACS) [Ekman 1976]. Durante la somministrazione degli stimoli, i soggetti venivano sottoposti ad un compito di discriminazione emotiva. In aggiunta allo studio funzionale sono stati acquisiti anche dati di imaging strutturale (Diffusion Tensor Imaging-DTI e Magnetization Transfer Imaging-MTI), con sequenze sensibili alla presenza non solo del danno tissutale macroscopico, ma anche microstrutturale. I dati funzionali, processati con SPM5, sono stati analizzati tramite un modello lineare generale.

Risultati e prodotti conseguiti

L'analisi dei dati strutturali di Magnetization Transfer Imaging ha prodotto interessanti risultati sul danno microscopico della sostanza bianca apparentemente normale e del tessuto lesionale e misure cliniche di disabilità.

L'analisi dei dati strutturali di DTI è attualmente in corso e focalizzata sulla ricostruzione trattografica di specifici tratti di sostanza bianca, al fine di correlare il danno microscopico di tali tratti con misure cliniche (e.g., fascio cortico-spinale-misure di disabilità motoria).

- Cercignani M, Basile B, Spanò B, Comanducci G, Fasano F, Caltagirone C, Nocentini U, Bozzali M (2009) *NMR Biomed* 22: 646-653.
- Ekman P, Friesen WV (1976) *Pictures of Facial Affect. Palo Alto: Consulting Psychologists.*
- Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath Z (1987) *Arch Neurol* 44: 376-378.
- Feinstein A, Feinstein K (2001) *J Affect Disord* 66: 193-198.
- Maurelli M, Marchioni E, Cerretano R, Bosone D, Bergamaschi R, Citterio A, Martelli A, Sibilla L, Savoldi F (1992) *Acta Neurol Scand* 86: 124-128.
- Minden SL, Schiffer RB (1990) *Arch Neurol* 47: 98-104.
- Minden SL (1992) *J Neuropsych Clin Neurosci* 4: 198-213.
- Mohr DC, Dick LP (1998) In: Camic PM, Knight S (Eds) *Clinical handbook of health psychology: a practical guide to effective interventions. Hogrefe and Huber, Seattle, 313-348.*
- Pat SB, Metz LM (1999) *Psychother Psychosom* 66: 286-292.
- Pollin I (1995) *Medical crisis counselling: Short-term therapy from long-term illness. NY: Norton.*
- Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, Farquhar R, Hashimoto SA, Hooze J, Kastrukoff LF, Morrison W, Nelson J, Oger J, Paty DW (1996) *Neurology* 46: 628-632.

Attività previste

- Completamento analisi in corso e relativa produzione scientifica.
- Studio, mediante analogo protocollo, di pazienti (e relativi controlli) affetti da SM con altri fenotipi di malattia (secondary progressive MS, primary progressive MS).

F.1.2 – Evoluzione del danno cerebrale nei diversi stadi della malattia di Alzheimer (Marco Bozzali)

Anno d'inizio: 2009

Durata in mesi: 36

Parole chiave: AD, MCI, risonanza magnetica.

Altri Enti coinvolti: Policlinico Gemelli di Roma (Dipartimento di Neurologia).

Descrizione

La malattia di Alzheimer (AD) costituisce la più comune forma di decadimento cognitivo nel mondo occidentale [Hardy 1997] ed è caratterizzata da un progressivo coinvolgimento delle funzioni cognitive, una progressiva disabilità allo svolgimento delle comuni attività quotidiane e una varietà di disturbi neuropsichiatrici e comportamentali. È stata recentemente individuata una condizione clinica, nota come mild cognitive impairment (MCI) [Petersen et al. 2001] che è altamente associata a sviluppo di demenza tipo AD in tempi brevi, specialmente nella sua variante amnesia [Petersen et al. 2004]. Da un punto di vista neuropatologico, è stata ben descritta l'evoluzione del danno tissutale cerebrale, in accordo con l'evolversi della malattia [Braak and Braak 1991]. Tale danno coinvolge inizialmente le strutture temporali mediali (ippocampo e gito paraippocampale) per poi estendersi progressivamente all'intera corteccia associativa. Allo stesso modo, studi volumetrici mediante Risonanza Magnetica (RM) strutturale hanno mostrato un'analogia evoluzione dell'atrofia macroscopica cerebrale [Braak et al. 1999; Fox et al. 1996]. Studi successivi, condotti mediante tecniche avanzate di RM quantitativa, hanno mostrato che il danno tissutale in corso di AD coinvolge non solo la sostanza grigia cerebrale [Bozzali et al. 2006] ma anche la sostanza bianca (WM), e che il danno di entrambi i tessuti correla con misure di decadimento cognitivo [Bozzali et al. 2002; Bozzali et al. 2001; Rose et al. 2000; Villain et al. 2008]. Tuttavia, l'esatta relazione tra estensione e localizzazione del danno tissutale, sia macro- che microscopico, e lo stato clinico e neuropsicologico dei pazienti con AD a diversi stadi di malattia rimane largamente dibattuto. In particolare, ad oggi, non esistono 'bio-marker' di tipo né diagnostico, né prognostico con sensibilità e specificità sufficienti da essere applicabili al singolo soggetto.

Da un punto di vista fisiopatologico, si sta facendo sempre più strada l'idea che la distribuzione del danno patologico dell'AD in termini quantitativi, spieghi solo parzialmente l'evoluzione della malattia, con strette correlazioni cliniche solamente nelle prime fasi, quando il danno è per lo più localizzato in sede temporale e la sintomatologia è dominata dai disturbi di memoria. Infatti, almeno un secondo meccanismo fisiopatologico, maggiormente legato alla localizzazione più che alla distribuzione del danno tissutale, sembra svolgere un ruolo determinante nell'evoluzione dell'AD: il danno da disconnessione cerebrale. A supporto di ciò vi sono evidenze sia di disconnessione strutturale [Villani et al. 2008] che funzionale [Greicius et al. 2004; Sorg et al. 2007], le ultime fondate sulla teoria del cosiddetto Default Mode Network (DMN) [Greicius et al. 2003; Raichle and Snyder 2007].

Ad oggi, sono infatti disponibili metodiche di RM quantitativa che consentono sia lo studio *in vivo* del danno macro- e micro-strutturale della GM (Voxel-based morphometry, [Good et al. 2001; Bozzali et al. 2006]) e della WM (Diffusion tensor imaging [Basser et al. 1994] and tractography, [CAMINO; www.camino.org.uk], sia dei cambiamenti di connettività funzionale regionale, con la tecnica del cosiddetto Resting State fMRI [Greicius et al. 2003; Raichle, Snyder 2007]. Inoltre, una tecnica strutturale che ha conosciuto un recente sviluppo metodologico è quella del quantitative Magnetization Transfer Imaging, che recentemente applicata alla Sclerosi Multipla [Cercignani et al.

2009] ha mostrato l'abilità di fornire informazioni relativamente specifiche circa il danno patologico sia della GM che della WM.

Obiettivo di questo studio è di investigare una larga casistica di soggetti con MCI e AD moderato, e di seguirli longitudinalmente sia dal punto di vista clinico-neuropsicologico, sia dal punto di vista del neuroimaging, mediante le sopraccitate tecniche avanzate, sia strutturale, con il fine ultimo di trovare strette correlazioni clinico-strumentali.

- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994) *Biophys J* 66: 259-267.
- Bozzali M, Filippi M, Magnani G, Cercignani M, Franceschi M, Schiatti E et al. (2006) *Neurology* 67: 453-460.
- Bozzali M, Falini A, Franceschi M, Cercignani M, Zuffi M, Scotti G et al. (2002) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 742-746.
- Bozzali M, Franceschi M, Falini A, Pontesilli S, Cercignani M, Magnani G et al. (2001) *Neurology* 57: 1135-1137.
- Braak H, Braak E (1991) *Acta Neuropathol* 82: 239-259.
- Braak E, Griffing K, Kimihito A, Bohl J, Bratzke H, Braak H (1999) *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249: Suppl. 3 III/14-III/22.
- Cercignani M, Basile B, Spanò B, Comanducci G, Fasano F, Caltagirone C, Nocentini U, Bozzali M (2009) *NMR Biomed* 22: 646-653.
- Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, Hartikainen P, Kennedy AM, Stevens JM, et al. (1996) *Brain* 119: 2001-2007.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001) *Neuroimage* 14: 21-36.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V (2004) *PNAS USA* 101: 4637-4642.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V (2003) *PNAS USA* 100: 253-258.
- Hardy J (1997) *Trends Neurosci* 20: 154-159.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV et al. (2001) *Arch Neurol* 58: 1985-1992.
- Petersen RC (2004) *J Intern Med* 256: 183-194.
- Raichle ME, Snyder AZ (2007) *Neuroimage* 37: 1083-1090.
- Rose SE, Chen F, Chalk JB, Zelaya FO, Strugnell WE, Benson M et al. (2000) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 528-530.
- Sorg C, Riedl V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Lär L, Drzezga A, Förstl H, Kurz A, Zimmer C, Wohlschläger AM (2007) *PNAS USA* 104: 18760-18765.
- Villain N, Desgranges B, Viader F, de la Sayette V, Mézenge F, Landeau B, Baron JC, Eustache F, Chételat G (2008) *J Neurosci* 28: 6174-6181.

Risultati e prodotti conseguiti

Attualmente sono stati già reclutati e investigati 10 pazienti con MCI, 10 con AD e 10 controlli sani. L'analisi dei dati a base-line è attualmente in corso.

Attività previste nell'anno

- Reclutamento di un numero considerevole di soggetti consecutivi con MCI, sia amnesico che di altra natura.

- Valutazione clinico-neuropsicologica estensiva dei soggetti.
- Studio a 'baseline' mediante RM convenzionale (sequenze Doppio echo; T1 pesate e Flair) e quantitativa (Diffusion Tensor Imaging; Magnetization Transfer Imaging; Resting State fMRI) di tutti i soggetti con MCI reclutati. Allo stesso tempo, verranno reclutate e investigate con analoghi protocolli (psicometrico e di RM) due popolazioni estreme di controllo: un gruppo di soggetti sani e un gruppo di pazienti con AD.
- I pazienti con MCI verranno seguiti clinicamente e neuropsicologicamente a scadenza semestrale, e con la ripetizione del protocollo completo (inclusivo di neuroimaging) a scadenza annuale. I dati verranno analizzati sia in modo trasversale (MCI vs AD; MCI vs controlli sani) che longitudinale (variazioni nel tempo all'interno degli MCI). Inoltre, i dati circa l'evoluzione clinica (conversione dei pazienti con MCI oppure no a demenza e di quale tipo) e neuropsicologica (estensione dei deficit cognitivi dei pazienti con MCI) consentiranno riclassificazioni dei soggetti reclutati a 'baseline' e analisi retrospettive dei dati di RM, alla ricerca di marker diagnostici e prognostici.
- L'analisi dei dati riguarderà, sia l'investigazione strutturale dell'intero cervello (GM e WM) con tecnica voxel-based e senza ipotesi a priori, sia l'investigazione strutturale di specifici tratti di sostanza bianca (cingolo, fascicolo longitudinale superiore, corpo calloso, ecc). Tutti i dati strutturali verranno correlati con quelli di connettività funzionale (Resting state fMRI) e con quelli clinici-psicometrici.

F.1.3 – Interpretazione di indici derivati dalla risonanza magnetica non-convenzionale in termini di substrato patologico

(Mara Cercignani)

Anno d'inizio: 2009

Durata in mesi: 36

Parole chiave: Magnetization Transfer Imaging; AD; Sclerosi Multipla.

Descrizione

La risonanza magnetica (RM) è divenuta il mezzo più frequentemente usato per ottenere immagini del sistema nervoso centrale, grazie allo straordinario contrasto ottenibile fra diversi tessuti (sostanza grigia e sostanza bianca), e fra tessuti sani e patologici. Una delle caratteristiche della RMnucleare è la possibilità di manipolare i parametri di acquisizione per ottenere uno spettro quasi infinito di diversi contrasti d'immagine, che riflettono caratteristiche fisiche e chimiche del tessuto in esame. Questa proprietà sta alla base delle tecniche di RM quantitativa, che si prefigge di stimare per l'appunto i parametri che descrivono le caratteristiche fisico-chimiche dei tessuti, come la concentrazione di acqua e di altre molecole di interesse biologico, le caratteristiche di diffusione dei tessuti, la permeabilità delle membrane, il flusso sanguigno, e altri rilevanti parametri. La possibilità di stimare in

maniera non-invasiva queste grandezze ha un enorme potenziale a livello diagnostico; tuttavia la realizzazione di questo obiettivo è limitata da un lato dai problemi legati alla precisa quantificazione di queste grandezze (artefatti, disomogeneità di campo, rumore), dall'altro dalla difficoltà nell'interpretare in modo univoco i diversi parametri RM che si possono ottenere.

L'obiettivo principale di questo progetto è di combinare due diverse tecniche RM, l'*imaging* a trasferimento di magnetization (MT) e l'*imaging* pesato in diffusione (DTI) per lo studio di patologie del sistema nervoso centrale. Il progetto si prefigge da un lato di ottimizzarne l'acquisizione e l'elaborazione, minimizzando le sorgenti di errore nella misura dei vari parametri, dall'altro di caratterizzare il substrato delle grandezze derivabili tramite queste metodiche.

L'MT è un meccanismo di contrasto basato sull'interazione fra protoni di idrogeno contenuti nelle molecole d'acqua e quelli legati a macromolecole lipidiche e proteiche, ed è quindi un indice indiretto della densità di tali molecole in un tessuto. Nell'encefalo, queste sono costituite in gran parte da mielina. Il DTI è un meccanismo di contrasto che riflette la mobilità delle molecole d'acqua intrappolate nei tessuti, e pertanto è sensibile alla configurazione tissutale a livello microscopico. Grazie alla particolare struttura della sostanza bianca, inoltre, la diffusione è anisotropa all'interno di questi tessuti. Questa proprietà può essere sfruttata per stimare la direzione principale di diffusione, che coincide con la direzione dei fascicoli di sostanza bianca. Grazie alle tecniche di trattografia è dunque possibile ricostruire *in vivo* i fasci di sostanza bianca. Inoltre, tutte le grandezze derivate dal DTI misurano qualche proprietà microscopica dei tessuti, legata alla cellularità, all'organizzazione e all'integrità tissutale, e sono pertanto utili a caratterizzare il tessuto sano e patologico.

Questo progetto si propone di applicare queste tecniche (MT e DTI) a due diverse patologie che rappresentino modelli patologici di interesse: la malattia di Alzheimer (AD) come modello degenerativo puro, la sclerosi multipla (SM) come modello infiammatorio puro (in pazienti all'esordio), infiammatorio-degenerativo (in pazienti in fase più avanzata). In queste due patologie, malgrado queste ipotesi non siano del tutto accreditate, si ritiene che i processi di tipo degenerativo siano di tipo diverso: anterogrado nel caso dell'AD; retrogrado nel caso della SM. L'utilizzo combinato delle tecniche di MT e DTI in queste patologie potrà quindi chiarire l'interpretazione, in chiave di substrato patologico, dei vari parametri derivabili da entrambe le tecniche.

Risultati e prodotti conseguiti

Attualmente, è incominciata l'ottimizzazione delle acquisizioni con DTI e MT su individui sani, in parte giovani e in parte anziani (controlli rappresentativi per le popolazioni di pazienti oggetto di studio). Inoltre, dati preliminari sono anche stati acquisiti su individui con SM relapsing-remitting e su pazienti con AD. Sono in corso analisi dei dati per migliorare l'acquisizione e studiare strategie per l'analisi specifica di regioni cerebrali specifiche per i due tipi di patologia.

Attività previste

- Studio di RM con MT e DTI su una ampia popolazione sana, al fine di ottimizzare l'acquisizione e l'elaborazione dei dati.
- Studio di soggetti con SM, con decorso relapsing remitting e secondary progressive, e confronto con la popolazione sana.
- Studio di soggetti con malattia di Alzheimer e confronto con popolazione sana.
- Estrapolazione di protocolli di acquisizione ottimale per uno studio altamente informativo dei due modelli patologici considerati.

F.2 – METODI E FISICA

F.2.1 – Caratterizzazione del segnale in fase nelle immagini MRI e loro applicazione clinica (Gisela Hagberg)

Anno d'inizio: 2008

Durata in mesi: 36

Parole chiave: Segnale MRI in fase, fMRI, clinica.

Descrizione

L'apparecchiatura MRI è un sistema sensibile non solo alle variazioni spaziali del segnale in ampiezza ma anche a quelle legate al segnale in fase, indicatore della presenza di ferro. La fase, grazie alla peculiarità di essere linearmente proporzionale al valore del campo magnetico che sottende l'immagine MRI, può essere una fonte di nuovi contrasti. Questa peculiarità, oltre a fornire potenziali applicazioni cliniche, può anche rappresentare un limite inerente la tecnica: infatti, problemi legati alla disomogeneità del campo statico e alla sua variazione durante l'acquisizione delle immagini, sono più manifesti nelle immagini di fase rispetto a quelle di ampiezza. L'interesse generale di sfruttare questa informazione risiede soprattutto nel contrasto che si può ottenere fra la materia bianca e quella grigia, e fra alcune strutture sotto-corticali. Inoltre, in studi fMRI è possibile sfruttare il segnale in fase per migliorare l'analisi dei dati.

Gli obiettivi del progetto sono: valutare e descrivere gli effetti MRI misurabili attraverso il segnale in fase, proporre metodi di correzione per superare i limiti inerenti la tecnica e valutare possibili applicazioni cliniche.

Risultati e prodotti conseguiti

In due articoli scientifici del 2008 abbiamo messo in evidenza come il segnale in fase è oggetto di variazioni specifiche dovute all'attività neuronale e le condizioni più favorevoli per la loro misura. Inoltre, sono stati rivisitate in maniera più generale tutte le fonti di variazione del segnale in fase in studi funzionali.

Attività previste

- Approfondire la descrizione teorica con particolare riferimento al segno di fase e la sua misura su diversi tomografi MR.
- Studiare l'effetto di alcuni filtri spaziali su immagini fMRI e su immagini morfologiche.

F.3 – INTERAZIONI MULTI-SENSORIALI

F.3.1 – Interazione fra carico di memoria e attenzione spaziale divisa

(Valerio Santangelo)

Anno d'inizio: 2009

Durata in mesi: 12

Parole chiave: Memoria di lavoro, attenzione divisa, attenzione spaziale.

Descrizione

La capacità di interagire in modo proficuo con l'ambiente circostante necessita di un continuo utilizzo delle risorse attentive. Il sistema attentivo permette infatti di focalizzare le proprie risorse percettive e cognitive solo su un numero limitato di elementi importanti (attenzione selettiva) filtrando al tempo stesso tutti i segnali irrilevanti in una determinata situazione. L'attenzione permette altresì di monitorare simultaneamente più informazioni presenti nello spazio circostante (attenzione divisa) provenienti da una o più modalità sensoriali (stimoli visivi, uditivi, tattili, ecc.). Mentre le basi neurali dei meccanismi di selezione e filtraggio sono stati ampiamente studiati negli anni passati [Cave, Bichot 1999; Driver 2001; Kanwisher, Wojciulik 2000], molto meno è conosciuto rispetto al monitoraggio simultaneo di più informazioni o locazioni spaziali. Diversi studi comportamentali hanno indicato che gli esseri umani sono in grado di dividere la propria attenzione su diversi stimoli o locazioni spaziali, sebbene al costo di un aumento della loro capacità di processamento dell'informazione (cioè, con un aumento dei tempi di reazione, rispetto al monitoraggio di un'unica locazione spaziale) [Eriksen, St James 1986; Shaw and Shaw 1977]. Tuttavia, i meccanismi neurali sottostanti tali costi di processamento non sono ancora stati pienamente compresi.

Per questa ragione, Santangelo, Fagioli e Macaluso [in preparazione] hanno recentemente condotto un esperimento di risonanza magnetica funzionale (fMRI), in cui il numero di stimoli/modalità (uno o due: target visivi/uditivi, o entrambi) ed il numero di locazioni spaziali (una o due: emicampo destro/sinistro o entrambi) venivano manipolati ortogonalmente. I risultati, come atteso, hanno dimostrato che dividere l'attenzione su più locazioni comporta un costo in termini di tempi di reazione rispetto a mantenere la propria attenzione fissa su un'unica locazione spaziale. In modo analogo, c'è un costo anche nel dividere le proprie risorse attentive su due modalità sensoriali rispetto a mantenerle fisse su una modalità. Tuttavia, il costo nell'attendere due locazioni spaziali invece che una è significativamente maggiore nel caso in cui la modalità attesa è unica, rispetto a quando sono due (interazione fra i due fattori modalità e locazioni attese). Questo dato è una chiara prova a favore del fatto che esistono sistemi attentivi modalità-specifici (cioè, un sistema attentivo visivo ed un sistema attentivo uditivo) [Rizzolatti et al. 1987; Ward 1994]: quando ciascun sistema modalità-specifico deve dividere le proprie risorse su diverse locazioni spaziali entra in difficoltà (ad es.,

attendere stimoli visivi presentati sia sull'emicampo destro che sinistro), rallentando la performance. D'altro canto, questi sistemi possono lavorare in parallelo su diverse locazioni spaziali (ad es., attendere stimoli visivi a destra e stimoli uditivi a sinistra) senza troppi costi. Coerentemente con i dati comportamentali, i dati di risonanza hanno mostrato che esiste un circuito attentivo dorsale frontoparietale selettivamente attivo nel momento in cui il compito richiede di dividere l'attenzione spaziale fra diverse locazioni e diverse modalità sensoriali. In altre parole, sembra che quando il compito diveniva più complesso, il network attentivo interveniva al fine di allocare più efficacemente le risorse attentive, tanto da non mostrare costi in termini di tempi di reazione. Paradossalmente invece, nel momento in cui il compito era meno complesso (gestione di un'unica modalità sensoriale) nessun network specifico interveniva nella gestione delle risorse attentive, dando vita a dei costi comportamentali molto più ampi.

L'elemento sorprendente di questi risultati, che merita a nostro avviso un ulteriore approfondimento in questo nuovo progetto, è l'apparente assenza d'interazione fra carico cognitivo e attenzione spaziale divisa. A ben guardare, in effetti, quando ai soggetti veniva chiesto di prestare attenzione a stimoli provenienti da due modalità sensoriali (target visivi e target uditivi), questo implicava un aumento del carico di memoria di lavoro [de Fockert et al. 2001] necessario per mantenere vivi in memoria i target rilevanti in quel dato blocco di prove sperimentali. Si potrebbe dunque ipotizzare che il network dorsale frontoparietale non solo gestisca la ripartizione delle risorse attentive nello spazio tra diverse modalità sensoriali, ma anche eventuali incrementi nel carico di memoria di lavoro (questo sarebbe in accordo con altri studi che mostrano una certa sovrapposizione fra network attentivi e network di memoria di lavoro) [Awh, Jonides 2001; Awh, Vogel, Oh 2006]. Un'ipotesi alternativa è che invece, sebbene nella condizione di split attentivo fra le due modalità sensoriali ci sia un aumento del carico di memoria lavoro, questo aumento non sia tale da ledere la prestazione, e dunque del tutto gestibile all'interno di un network specializzato nella gestione delle risorse attentive.

Al fine di decidere fra le due ipotesi, proponiamo di variare in modo parametrico l'incremento del carico di memoria di lavoro per verificare come questo interagisca sul network dorsale frontoparietale tramite l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale (fMRI).

I contrasti cruciali per verificare l'interazione fra carico di memoria e attenzione spaziale divisa saranno:

1) Effetto principale del carico di memoria (alto carico vs basso carico): questo contrasto metterà in evidenza il circuito responsabile della gestione dell'incremento del carico di memoria di lavoro. Tale circuito potrebbe essere sostanzialmente sovrapposto al network attentivo [Awh, Jonides 2001; Awh et al. 2006], indicando così una stretta relazione tra carico di memoria e monitoraggio di informazioni simultanee su locazioni spaziali diverse.

2) Interazione locazione x modalità in funzione del carico di memoria: questo contrasto chiarirà ancora meglio come il carico di memoria influisce nel monitoraggio di flussi d'informazioni simultanee, evidenziando network simili o diversi a seconda del carico di memoria di lavoro utilizzato.

- Awh E, Jonides J (2001) *Trends in Cognitive Sciences* 5: 119-126.
- Awn E, Vogel EK, Oh S-H (2006) *Neuroscience* 139: 201-208.
- Cave KR, Bichot NP (1999) *Psychonomic Bulletin & Review* 6: 204-223.
- De Fockert JW, Rees G, Frith CD, Lavie N (2001) *Science* 291: 1803-1806.
- Driver J (2001) *British Journal of Psychology* 92: 53-78.
- Eriksen CW, St James JD (1986) *Perception & Psychophysics* 40: 225-240.
- Kanwisher N, Wojciulik E (2000) *Nature Reviews Neuroscience* 1: 91-100.
- Rizzolatti G, Riggio L, Dascola I, Umiltà C (1987) *Neuropsychologia* 25: 31-40.
- Santangelo V, Fagioli S, Macaluso E (2010) *NeuroImage* 49: 2717-2727.
- Shaw ML, Shaw P (1977) *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 3: 201-211.
- Ward LM (1994) *Canadian Journal of Experimental Psychology* 48: 242-259.

Risultati e prodotti conseguiti

È stato sviluppato il paradigma sperimentale che permetterà di evidenziare se, e in che modo, l'incremento del carico di memoria di lavoro influisce sulla capacità di dividere l'attenzione nello spazio e fra gli oggetti.

Due studi piloti (2 soggetti) hanno dimostrato come tale paradigma sia in grado di fornire una stimolazione adeguata sia per quanto concerne la variazione parametrica del compito di memoria, sia per quanto concerne il compito di attenzione divisa, mostrandosi quindi del tutto adeguato agli scopi del presente studio.

Attività previste

15 volontari di età compresa fra i 18 ed i 35 anni verranno reclutati per prendere parte all'esperimento. Tali partecipanti dovranno avere acuità visiva ed uditiva nella norma, e non dovranno aver subito precedenti danni neurologici, né aver sofferto di problemi psichiatrici. Prima dell'acquisizione di immagini funzionali, ciascun soggetto prenderà parte ad una fase di preparazione ('training') in cui potrà familiarizzare con il compito sperimentale.

F.3.2 – Orientamento dell'attenzione spaziale in contesti altamente ecologici (Davide Nardo)

Anno d'inizio: 2009

Durata in mesi: 12

Parole chiave: Attenzione spaziale, interazione esogena-endogena, stimoli ecologici.

Descrizione

La letteratura sull'orientamento dell'attenzione spaziale individua due diversi meccanismi: endogeno (volontario), in cui le risorse attentive sono "spinte" verso lo stimolo o la posizione d'interesse; esogeno (automatico), in cui le risorse vengono invece "attratte" da bruschi eventi che si verificano

nello spazio circostante [Jonides 1981; Klein, Shore 2000; Pinsk, Doniger, Kastner 2004].

Gli effetti di orientamento endogeno ed esogeno sono stati studiati attraverso varianti del paradigma di Posner [Posner 1978, 1980; Posner, Cohen 1984], in cui uno stimolo target che deve essere rilevato viene presentato in una di due possibili posizioni spaziali. Nell'orientamento esogeno, il target viene preceduto dalla presentazione di un indizio spaziale (cue) non-informativo. Nell'orientamento endogeno, il target viene preceduto da una freccia che indica con un'elevata probabilità la posizione del target, in modo che la migliore strategia per rispondere sia quella di spostare l'attenzione nella posizione indicata.

È stato dimostrato che l'effetto di validità (cuing) ottenuto con le varianti del paradigma di Posner si verifica non solo all'interno della stessa modalità sensoriale, ma anche quando cue e target appartengono a modalità differenti [McDonald, Ward 2000; Spence, Driver 1997; Spence et al. 1998]. Orientamento endogeno ed esogeno competono continuamente per il controllo delle risorse attentive. Nella vita quotidiana capita spesso che mentre una persona impegna volontariamente le proprie risorse attentive in un determinato compito (ad es. la lettura), uno stimolo elaborato tramite un'altra modalità sensoriale (ad es. un rumore forte), possa catturarne l'attenzione. Lo studio dell'interazione fra questi meccanismi tuttavia è iniziato solo di recente, e per il momento è limitato a livello comportamentale unisensoriale visivo [Berger et al. 2005; Van der Lubbe e Postma 2005].

Il nostro gruppo ha recentemente indagato le basi neurali dell'interazione multisensoriale fra orientamento endogeno ed esogeno dell'attenzione spaziale [Santangelo et al. Submitted]. In questo studio, i soggetti dovevano discriminare la posizione di un target visivo presentato sul lato destro o sinistro di un punto di fissazione. I target erano preceduti da un cue endogeno seguito da uno esogeno. I due cue potevano essere coerenti, indicando entrambi il lato di comparsa del target (validi) o il lato opposto rispetto al target (invalidi). Oppure potevano essere incoerenti (uno valido e l'altro invalido), simulando ciò che accade quando l'attenzione volontaria diretta verso una particolare posizione viene catturata da uno stimolo che appare all'improvviso.

I risultati hanno mostrato che il "costo di ri-orientamento dell'attenzione spaziale" (cioè tempi di reazione più lunghi per trial invalidi rispetto a trial validi) era associato all'attivazione di regioni parietali superiori per l'attenzione esogena, e della rete fronto-parietale per quella endogena. I meccanismi endogeni ed esogeni interagivano: l'attività delle aree esogeno-specifiche era modulata dallo stimolo endogeno, mentre l'attività delle aree endogeno-specifiche era modulata da quello esogeno. In particolare, l'attività di tali aree aumentava se entrambi gli indizi erano invalidi. Inoltre, i due meccanismi interagivano producendo una facilitazione nelle aree visive attivate dalla risposta al target. Quando i due cue sono congruenti (e in particolare, validi), la doppia segnalazione (endogena-esogena) di una posizione spaziale provoca un incremento dell'attività delle aree visive controlaterali producendo una facilitazione sensoriale nelle regioni deputate alla discriminazione del target.

Gli studi sopra descritti sono tuttavia accomunati dall'estrema artificialità

degli stimoli e del contesto sperimentale, che rappresentano una iper-semplificazione del mondo reale. In una situazione sperimentale gli stimoli sono tipicamente presentati in modo segregato o isolato su uno sfondo neutro. Nel mondo reale i target invece sono immersi in un contesto ricco di dettagli e stimoli concorrenti. Inoltre, la natura degli stimoli impiegati in contesti sperimentali (flash, beep, rumore bianco...) è priva di significato ecologico. Il fatto che in letteratura le attivazioni conseguenti a stimolazioni esogene siano più scarse rispetto alle attivazioni conseguenti a stimolazioni endogene potrebbe essere proprio dovuto alla scarsa ecologicità degli stimoli usati, e al numero elevato di ripetizioni di alerting stimoli. Infatti, per quanto uno stimolo possa catturare automaticamente l'attenzione di un soggetto, con la ripetizione entra in gioco l'abituazione allo stimolo, specialmente in assenza di significato ecologico.

Nel presente progetto proponiamo una metodica in grado di superare l'artificialità presente negli studi precedenti e di avvicinarsi ad un contesto più ecologico. Nello specifico, verranno impiegati dei video che simulano l'esplorazione di un ambiente reale costituito da elementi complessi interagenti fra loro: edifici, strade, oggetti, arredamenti, persone, ecc. Guardando tali video, i soggetti avranno l'impressione, di muoversi all'interno di un ambiente ricco e complesso, del tutto simile ad una scena reale di vita quotidiana.

Risultati e prodotti conseguiti

Attraverso l'impiego di un programma per la creazione di videogiochi, sono stati sviluppati due video che riproducono l'esplorazione di un ambiente tridimensionale piuttosto complesso e molto simile ad uno scenario reale. Sebbene i due video riproducano l'esplorazione del medesimo ambiente, al secondo video è stata aggiunta la presenza di una serie di personaggi antropomorfi (entità) che "sbucano" in modo imprevedibile da vari punti dello scenario. L'aggiunta di tali entità serve a manipolare l'orientamento esogeno dell'attenzione.

Tre studi pilota sono stati condotti, uno comportamentale e due fMRI. Lo studio comportamentale (11 soggetti) ha permesso di evidenziare la relazione esistente tra orientamento dell'attenzione endogeno (movimenti oculari), esogeno (comparsa delle entità) e mappe di salienza visiva sulla base di discrepanze di intensità, colore e orientamento delle linee [Itti, Koch e Niebur 1998; Itti, Koch 2000]. Il primo pilota fMRI (3 soggetti) ha investigato l'attività cerebrale associata all'orientamento dell'attenzione durante la visione del video privo di entità, sia in condizione di libera esplorazione (con movimenti oculari), sia in condizione di sguardo fisso. Il secondo pilota fMRI (3 soggetti) ha impiegato la stessa procedura con il video con le entità. L'analisi dei dati ha permesso di individuare l'attivazione dei circuiti fronto-parietali che tipicamente si riscontrano durante l'esecuzione di un compito di orientamento dell'attenzione.

Attività previste nell'anno

16 volontari di età compresa fra i 18 ed i 40 anni verranno reclutati per prendere parte all'esperimento. I partecipanti dovranno avere acuità visiva ed uditiva nella norma, e non dovranno aver subito precedenti danni neurologici,

né aver sofferto di problemi psichiatrici. Ai soggetti verranno presentati tutti e due i video, sia quello con le entità (entità) che quello senza (empty). In una condizione, i soggetti dovranno guardare i video mantenendo lo sguardo su un punto di fissazione (fix), mentre in un'altra essi saranno liberi di muovere gli occhi a loro piacimento per esplorare l'ambiente (eye). Le analisi dei dati saranno eseguite sia con l'approccio tradizionale basato su ipotesi e sul general linear model (SPM), sia con approcci di tipo data-driven basati sulla correlazione dell'attività cerebrale tra soggetti (Inter-Subject Correlation) [Hasson et al. 2004, 2008].

- Berger A, Henik A, Rafal R (2005) *Journal of Experimental Psychology: General* 134: 207-221.
- Hasson U, Furman O, Clark D, Dudai Y, Davachi L (2008) *Neuron* 57: 452-462.
- Hasson U, Nir Y, Levy I, Fuhrmann G, Malach R (2004) *Science* 303: 1634-1640.
- Itti L, Koch C (2001) *Neuroscience* 2: 194-203.
- Itti L, Koch C, Niebur E (1998) *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 20: 1254-1259.
- Jonides J (1981) In: Long J, Baddeley A (Eds) *Attention and performance IX. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 187-203.*
- Klein RM, Shore D (2000) In: Monsell S, Driver J (Eds) *Attention & performance XVIII: Control of cognitive processes Cambridge, MA: MIT Press, 195-208.*
- McDonald JJ, Ward LM (2000) *Psychological Science* 11: 167-171.
- Pinsk MA, Doniger GM, Kastner S (2004) *Journal of Neurophysiology* 92: 622-629.
- Posner MI (1978) *Chronometric explorations of mind. Hillsdale, NJ: Erlbaum.*
- Posner MI (1980) *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 32: 3-25.
- Posner MI, Cohen Y (1984) In Bouma D, Bouwhuis D (Eds) *Attention and performance X. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 531-556.*
- Santangelo V, Macaluso E (in preparation) *WM maintenance modulates the deployment of attentional resources.*
- Spence C, Driver J (1997) *Perception & Psychophysics* 59: 1-22.
- Spence C, Nicholls MER, Gillespie N, Driver J (1998) *Perception & Psychophysics* 60: 544-557.
- Van der Lubbe RHJ, Postma A (2005) *Experimental Brain Research* 164: 464-471.

F.3.3 – Studio delle dinamiche cerebrali legate al carico di memoria di lavoro e all'elaborazione di stimoli multisensoriali (Scott Fairhall)

Anno d'inizio: 2009

Durata in mesi: 12

Parole chiave: Connettività, multisensoriale, attenzione.

Descrizione

Storicamente lo studio delle funzioni cerebrali si è concentrato sul ruolo di specifiche aree del cervello (specializzazione funzionale). Tuttavia anche il

più semplice compito cognitivo richiede la co-ordinazione di molte popolazioni di neuroni, localizzate in diverse aree cerebrali (integrazione funzionale). Inoltre, spesso i paradigmi sperimentali includono un unico compito, mentre nella vita reale il cervello deve compiere più compiti simultaneamente. Scopo di questo studio è di investigare interazione dinamica all'interno dei network cerebrali coinvolti nella memoria di lavoro e nell'elaborazione di stimoli multisensoriali. In particolare verranno valutati network associati con: 1) l'elaborazione di stimoli uditivi (voce femminile che legge una storia); 2) l'elaborazione di volti presentati nella modalità visiva [Fairhall, Ishai 2007]; 3) aree associate alla discriminazione di stimoli visivi presentati a diversi livelli di carico di memoria (sistema attentivo/esecutivo nelle cortecce fronto-parietali) [Fairhall et al. in press].

Questo ci permetterà lo studio delle interazioni “intra-modali” ed “inter-modali” durante l'elaborazione di stimoli audio-visivi. Il livello di coordinamento e/o competizione fra i network sarà misurato in funzione del carico di memoria. In particolare sarà stimato come variazioni di competizione multisensoriale (e.g. stessa vs diverse storie presentate nella modalità visiva ed uditiva) modulano i nodi dei diversi network, e come questo varia in funzione del carico di memoria. Le analisi di connettività permetteranno di studiare non solo l'impatto delle manipolazioni sperimentali sul livello di attivazione dei singoli nodi, ma pure come i diversi nodi comunicano fra di loro in funzione delle condizioni.

Inoltre, la manipolazione della congruenza degli stimoli audio-visivi in funzione del carico di memoria permetterà di verificare il ruolo che strutture esecutive/attentive (network fronto-parietale) hanno nel determinare interazioni multisensoriali a livello della corteccia sensoriale visiva dimostrate in un nostro recente studio [Fairhall, Macaluso 2009].

- Fairhall SL et al. (in press) *Cereb Cortex*.
- Fairhall SL, Ishai A (2007) *Cereb Cortex* 17: 2400-2406.
- Fairhall SL, Macaluso E (2009) *Eur J Neurosci. E-pub May 26*.

Risultati e prodotti conseguiti

Stimoli e disegno sperimentale sono già stati messi a punto.

Attività previste

Durante l'anno verranno acquisiti i dati fMRI in 16 volontari e fatte le analisi dei dati (analisi convenzionali ed analisi di connettività).

F.3.4 – Tempo soggettivo e risposta neurale (Domenica Buetti)

Anno d'inizio: 2009

Durata in mesi: 12

Parole chiave: Tempo, fMRI, percezione visiva e uditiva.

Descrizione

Questo studio si pone come obiettivo quello di testare la validità di un modello di rappresentazione del tempo: il modello dell'orologio interno [Gibbon J (1977) *Psychological Review* 84: 279-325]. Questo modello ipotizza che il tempo sia rappresentato come somma lineare di impulsi generati da un oscillatore (un orologio interno) e accumulati in una struttura nervosa apposita (accumulatore). Gli impulsi accumulati nell'accumulatore rappresentano la durata percepita.

Il progetto ha come obiettivo quello di verificare l'esistenza di un'area cerebrale che funga da accumulatore, in cui cioè esista una correlazione positiva tra aumento dell'attività nervosa, nel caso dell'impiego della risonanza magnetica funzionale (fMRI), della risposta emodinamica e percezione soggettiva del tempo. Per poter mettere in relazione percezione soggettiva del tempo e attività neurale ci serviremo di compiti sperimentali in grado di indurre nei partecipanti una discrepanza tra durata percepita e durata oggettiva.

Se esiste una struttura che accumula linearmente il tempo nel cervello ci attendiamo di osservare, almeno in una delle aree attivate nei compiti temporali, una correlazione positiva tra durata soggettiva e risposta emodinamica. Più lunga è la durata percepita, maggiore sarà l'ampiezza del segnale nell'area che accumula il tempo. Inoltre, utilizzando sia durate visive che uditive, saremo in grado di verificare se questa area accumulatore sia comune per le due modalità sensoriali.

Risultati e prodotti conseguiti

Poiché il progetto si svolgerà nell'anno 2009, non sono stati al momento acquisiti dati fMRI. È stato tuttavia messo a punto l'apparato sperimentale ed è stato realizzato uno studio pilota per verificare l'adeguatezza del paradigma sperimentale. 10 volontari sani sono stati testati sia nei 2 compiti temporali che in quelli di controllo non temporali. Nei compiti temporali, sia l'uso delle variazioni di velocità degli stimoli visivi che di frequenza degli stimoli uditivi è risultato efficace nell'indurre una sovrastima delle durate percepite. I due compiti di controllo non temporali (discriminazione di colore e posizione) sono risultati di difficoltà equiparabile.

Attività previste nell'anno

Lo studio prevede una breve sessione di addestramento (15 minuti circa) ed una di fMRI della durata di 50 minuti circa. Le acquisizioni fMRI verranno fatte nel tomografo Allegra (3 Tesla). In totale, saranno reclutati 16 volontari sani (età 20-40 anni), con vista normale o corretta alla norma. Verranno utilizzati due compiti di riproduzione della durata di stimoli sia visivi che uditivi e due compiti di controllo in cui nessun tipo di giudizio temporale verrà richiesto. Gli stimoli visivi saranno nuvole di punti che si muovono a diverse velocità, mentre gli stimoli uditivi saranno toni singoli di diversa frequenza. Le variazioni di velocità e di frequenza saranno necessarie per indurre nei partecipanti una sovrastima delle durate percepite. I compiti di controllo saranno un compito di discriminazione del colore ed uno di discriminazione della posizione spaziale dei suoni. Nella sessione fMRI verrà registrato sia il tempo di riproduzione delle durate (compiti temporali) che l'accuratezza della risposta (compiti non temporali) dei singoli partecipanti.

F.4 – PROCESSI VISIVI E DI INTEGRAZIONE SENSORI-MOTORIA

F.4.1 – Aggiornamento dinamico delle rappresentazioni spaziali

(Gaspare Galati)

Anno d'inizio: 2008

Durata in mesi: 24

Parole chiave: Memoria spaziale, perspective taking, rotazione mentale, realtà virtuale, sistemi di riferimento spaziali.

Descrizione

L'abilità di assumere il punto di vista di un'altra persona (perspective taking) è essenziale nella vita di tutti i giorni in quanto fornisce informazioni critiche per monitorare l'interazione sociale. Diversi studi hanno investigato l'abilità di assumere il punto di vista altrui nello spazio [Vogeley, Fink 2003], intesa come capacità di spostare mentalmente il proprio punto di vista per allinearlo a quello di un altro osservatore durante l'aggiornamento spaziale di un oggetto target. Nonostante molti esperimenti abbiano considerato il processo il perspective taking come una trasformazione visuo-spaziale che richiede una rotazione mentale del proprio punto di vista [Huttenlocher, Presson 1973; Huttenlocher, Presson 1979; Presson 1980, 1982; Amorim, Stucchi 1997; Creem et al. 2001], solo pochi di essi [Langdon, Coltheart 2001; Amorim 2003; Lambrey et al. 2008] hanno considerato il perspective taking come la capacità di anticipare cosa un individuo sta osservando nella scena visiva. Per esempio, Amorim [2003] e Lambrey e collaboratori [2008], attraverso un paradigma di priming, hanno esplorato il processo di presa di prospettiva come meccanismo distinto da quello di cambio di prospettiva. In particolare è stato utilizzato un compito di memoria spaziale in cui il soggetto doveva osservare e memorizzare la posizione spaziale di un oggetto bersaglio all'interno di un ambiente virtuale a lui noto. Dopo un cambio di prospettiva, il soggetto decideva se la posizione dell'oggetto era cambiata nell'ambiente virtuale adesso percepito da un nuovo punto di vista. Tuttavia, la presenza di un personaggio virtuale (avatar), che anticipava al soggetto la prospettiva di osservazione sulla scena durante la fase di richiamo, ha messo in evidenza una riduzione della dipendenza angolare, tipicamente associato ad un processo di rotazione mentale. In altre parole, spostare mentalmente il proprio punto di vista per allinearlo a quello di un altro osservatore si traduceva in un vantaggio durante l'aggiornamento della posizione di un oggetto nello spazio.

Attraverso l'utilizzo di un paradigma simile, il presente progetto mira a chiarire la natura del processo di perspective taking come meccanismo distinto da quello di cambio di prospettiva. Nello specifico, nel compito proposto, i soggetti verranno istruiti a memorizzare (fase di codifica) la posizione di un oggetto (una pianta) in una stanza virtuale da un determinato punto di vista. Successivamente (fase di richiamo), dovranno decidere se la posizione dell'oggetto sia rimasta la stessa nonostante un possibile cambio di prospettiva. Tuttavia, in alcune prove, la prospettiva di osservazione sulla fase di richiamo

potrà essere anticipata fin dalla fase di codifica, grazie alla presenza di un personaggio virtuale.

Attraverso questo paradigma, il presente studio intende confermare il vantaggio, espresso in termini di minori tempi di risposta e maggiore accuratezza, nell'esecuzione del compito spaziale quando la dipendenza dall'angolo di rotazione del proprio punto di vista viene abolita nelle prove di presa di prospettiva e identificare le basi neurali del processo di presa di prospettiva come meccanismo distinto da quello di cambio di prospettiva.

- Amorim M-A (2003) *Visual Cognition* 10: 157-199.
- Amorim M-A, Stucchi N (1997) *Cognitive Brain Research* 5: 229-239.
- Creem SH, Downs TH, Wraga M, Proffitt DR, Downs JH,III (2001) *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 1: 239-249.
- Huttenlocher J, Presson CC (1973) *Cognitive Psychology* 4: 277-299.
- Huttenlocher J, Presson CC (1979) *Cognitive Psychology* 11: 375-394.
- Lambrey S, Amorim M-A, Samson S, Noulhiane M, Hasboun D, Dupont S, Baulac M, Berthoz A (2008) *Brain* 131 523-534.
- Langdon R, Coltheart M (2001) *Cognition* 82: 1-26.
- Presson CC (1980) *Journal of Experimental Child Psychology* 29: 391-402.
- Presson CC (1982) *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition* 8: 243-251.
- Vogeley K, Fink GR (2003) *Trends in Cognitive Science* 7: 38-42.

Risultati e prodotti conseguiti

Ad oggi, è stata ultimata la creazione degli stimoli, la preparazione del paradigma sperimentale, la raccolta dei dati comportamentali e la raccolta parziale dei dati di risonanza.

Attività previste

Misure ulteriori di risonanza magnetica funzionale a 3T basate sull'effetto BOLD su un gruppo di 12-15 volontari sani, utilizzando un paradigma cognitivo all'uopo predisposto e validato comportamentalmente; analisi delle neuroimmagini ed identificazione dei circuiti cerebrali responsabili dei processi di interesse.

Acquisizione di serie di immagini funzionali durante la somministrazione di stimoli standard e l'esecuzione di protocolli standard, utilizzati come localizzatori che definiscono per ciascun soggetto la posizione anatomica di alcune regioni cerebrali ben note e funzionalmente definite.

F.4.2 – Localizzazione delle sorgenti neurali dei potenziali evocati visivi per stimoli in movimento (Sabrina Pitzalis)

Anno d'inizio: 2008

Durata in mesi: 24

Parole chiave: Percezione visiva, motion-onset, ERP, fMRI, co-registrazione ERP-fMRI, brain mapping, mapping retinotopico.

Descrizione

Le tecniche elettrofisiologiche dei potenziali evocati visivi (VEP) sono molto utilizzate nel campo delle neuroscienze per lo studio del funzionamento cerebrale e la localizzazione delle sue principali componenti è un aspetto di fondamentale importanza per chi li studia.

Lo scopo principale del progetto è quello di localizzare le componenti del VEP da movimento mediante una stimolazione pattern-onset ed attraverso la combinazione dei dati VEP con quelli fMRI. Nei VEP da movimento, due sono le componenti solitamente studiate: una intorno a 100 ms e un'altra intorno a 150 ms e si ipotizza originino rispettivamente da V1 e MT+. Al momento però non ci sono né studi che combinano VEP ed fMRI né studi che hanno testato i quattro quadranti. Inoltre si intende confermare se veramente ad alte velocità l'attività di V5 bypassa V1, un'ipotesi proposta in letteratura molti anni fa e mai verificata con tecniche moderne di coregistrazione VEP/fMRI.

Risultati e prodotti conseguiti

Durante il primo anno di questo progetto (2008), abbiamo acquisito tutti i dati elettrofisiologici e una prima parte di dati di risonanza magnetica. I risultati VEP ottenuti con stimoli lenti (4°/sec) e veloci (22°/sec) confermano che MT+ si attiva prima di V1 per il movimento veloce ed estendono la letteratura precedente mostrando che essi includono oltre alle 2 componenti a 100 e a 150 anche un complesso pattern di componenti localizzate nelle aree V3A e occipito-parietali dorsali. Infine i risultati hanno anche mostrato una riattivazione sia dell'area V1 (per il movimento lento e veloce) che di MT+ (nella sola condizione movimento veloce). Nello studio di neuroimmagini, i dati di risonanza magnetica anatomica sono stati usati per ricostruire la superficie corticale di ogni singolo partecipante e localizzare le attivazioni funzionali sull'anatomia individuale. I dati di risonanza magnetica funzionale sono stati usati per individuare i bordi delle principali aree corticali visive (V1, V2, V3, V3a, VP, V4v) mediante il metodo del "Field-Sign". È stato inoltre eseguito il mapping dell'area V5/MT, sensibile al movimento visivo.

Attività previste

Nella seconda parte del progetto completeremo la raccolta dei dati fMRI sugli stessi 12 soggetti. In una *prima fase* verrà eseguito il mapping dell'area V6, una nuova area visiva sensibile al movimento visivo le cui caratteristiche retinotopiche e funzionali sono state recentemente descritte dal nostro gruppo [Pitzalis et al. 2005, 2006]. Lo stimolo utilizzato per identificare l'area V6 è costituito da un tipo complesso di movimento coerente (detto flusso ottico). In una *seconda fase* verrà eseguito l'esperimento sulla percezione del movimento visivo vero e proprio, con una stimolazione pattern-onset identica a quella utilizzata nello studio VEP e presentata nei quattro quadranti del campo visivo.

Il compito del soggetto sarà quello di mantenere lo sguardo fisso su un punto centrale dello schermo. L'attivazione nel tempo all'interno di ogni sin-

golo voxel verrà analizzata mediante analisi di Fourier con conseguente estrazione della fase del segnale. Le mappe di attivazione saranno inoltre localizzate rispetto alle mappe retinotopiche individuali. In questo modo si potrà valutare il contributo individuale delle principali aree visive e confrontarlo, in condizione di movimento lento e veloce, con quello di strutture corticali superiori come le aree parietali, temporali e frontali. L'attivazione funzionale sarà visualizzata sia su mappe corticali bidimensionali che su uno spazio stereotassico standard, in modo da facilitare i confronti con studi precedenti che hanno finora utilizzato lo spazio standard 3-D di tipo Talairach. Successivamente, i dati di risonanza magnetica funzionale (fMRI) verranno confrontati (co-registrati) con i dati elettrofisiologici (VEP), allo scopo di evidenziare i processi neurali sottostanti la percezione del movimento visivo.

In particolare, si intende localizzare i generatori neurali delle componenti VEP da movimento e verificare l'effetto della velocità, e relativa distribuzione temporale, nelle aree visiva primaria (V1) e V5/MT. Il mapping dell'area V6 (solo recentemente identificata) consentirà di monitorare il suo eventuale contributo nella percezione del movimento lento e veloce.

- Pitzalis S, Galletti C, Patria F, Committeri G, Galati G, Fattori P, Sereno MI (2005) *Neuroimage* 120: S23.
- Pitzalis S, Galletti C, Huang R-S, Patria F, Committeri G, Galati G, Fattori P, Sereno MI (2006) *Journal of Neuroscience* 26: 7962-7973.