



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA NEUROSENSORIALE

COORDINATORE: PROF. GIUSEPPE FERRARO

re con
aridime
SPGR
"Bra

, mantel
retti biologi
in ambiente c
o: puter porta
g: tivamente a
la: ota al cen
he:iede g
uguar:oghe
a (Sony Ita. S

S

om

de im dcv nrQ

a

cdv u

mk

dcv

n

ledj

lbtop

XM

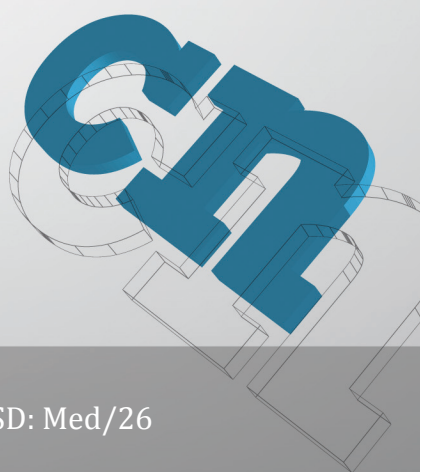
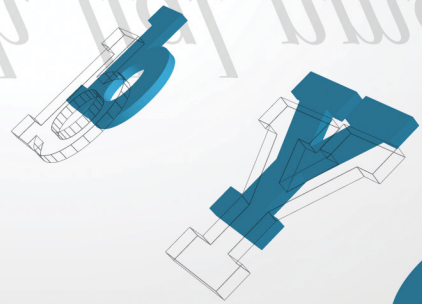
MC

kb p

ftev

orh llal nmc

usz



LINGUAGGIO E SPAZIO:

Studio con TMS sulla Corteccia Parietale

Tesi di Dottorato del Dott. Giuseppe Giglia
Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche (BioNeC). SSD: Med/26
XXII Ciclo

Tutor: Ch.ma Prof.ssa B. Fierro



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA NEUROSENSORIALE
COORDINATORE: PROF. GIUSEPPE FERRARO

Linguaggio e Spazio: Studio con TMS sulla Corteccia Parietale.



Il Coordinatore: Ch.mo Prof. G. Ferraro

Il Tutor: Ch.ma Prof. ssa B. Fierro

Il Candidato: Dott. Giuseppe Giglia

Sommario

<u>INTRODUZIONE</u>	3
QUANTO È NOTO DEL LINGUAGGIO UMANO: IL SISTEMA DI IMPLEMENTAZIONE.	4
GRAMMATICA E SINTASSI	8
IL SISTEMA DI MEDIAZIONE: L'INTERFACCIA TRA I CONCETTI ED IL LINGUAGGIO	10
IL LINGUAGGIO DA UNA PROSPETTIVA EVOLUZIONISTICA: PERCHÉ SCEGLIERE LO SPAZIO?	19
TRA LINGUAGGIO E SPAZIO	21
QUANTO È NOTO DELLA FUNZIONE VISUOSPAZIALE: IL NEGLECT	26
<u>OBIETTIVO:</u>	38
<u>MATERIALI E METODI:</u>	39
STIMOLI UTILIZZATI:	41
ANALISI DEI DATI:	42
ANALISI STATISTICA:	42
<u>RISULTATI:</u>	43
PRIMO ESPERIMENTO	43
SECONDO ESPERIMENTO	47
<u>DISCUSSIONE:</u>	51
<u>APPENDICE. LE METODICHE UTILIZZATE:</u>	57
LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS)	57
COM'È FATTA	58
COME FUNZIONA.	59

I PARAMETRI REGISTRATI DURANTE UNA TMS A SCOPO CLINICO	61
LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA RIPETITIVA (RTMS)	63
L'RTMS A BASSA FREQUENZA	65
LA TMS NELLO STUDIO DELLE FUNZIONI COGNITIVE	68
IL CONTRIBUTO DELLA TMS ALLE CONOSCENZE SUL LINGUAGGIO UMANO	70
BRAINVOYAGER QX- NEURONAVIGATION MODULE	77
PSYSCOPE X (COHEN ET AL, 1993)	79
STIMOLI UTILIZZATI	80
PRIMO ESPERIMENTO:	80
SECONDO ESPERIMENTO:	81
<u>BIBLIOGRAFIA:</u>	85

Introduzione

<<La lingua è l'organo costitutivo del pensiero>>, scriveva il biologo, esploratore e botanico tedesco W.V. Humboldt (1767-1835). Un'affermazione tanto facilmente condivisibile, quanto difficilmente dimostrabile. Per quanto, infatti, l'uso del linguaggio come mezzo di comunicazione costituisca per noi esseri umani moderni una naturale e innata modalità comunicativa, le reali radici evolutive di questo meccanismo considerato prerogativa della nostra specie sono tutt'altro che note, così come il sistema neurofisiologico che lo sostiene.

Dal famoso paziente di Paul Broca, monsieur Tan, ad oggi le neuroscienze hanno chiarito solo piccoli frammenti dell'intricato mosaico neuroanatomico alla base del linguaggio umano, ottenendo certamente maggior successo nel definire la "macchina" per parlare, il sistema di implementazione che è il circuito perisilviano sinistro, e nel definire i correlati di alcune abilità grammaticali, ma il "sistema di mediazione" che funge da interfaccia tra concetti e linguaggio, così come lo ha definito Antonio Damasio (Damasio H, 1996) è oggetto di speculazione quasi pura, essendo ad oggi accompagnato da scarse evidenze sperimentali. Obiettivo della ricerca è stato il tentativo di fornire una prova neurofisiologica dell'esistenza di un ipotetico sistema di mediazione (overlapping systems theory of language) postulato da Freidmann Pulvermuller (Pulvermüller F, 2005).

Quanto è noto del linguaggio umano: il sistema di implementazione.

La maggior parte delle conoscenze attuali sul linguaggio si fonda su una serie di osservazioni e speculazioni condotte in maniera straordinariamente rapida nel diciannovesimo secolo. Nel 1861 il neurologo francese Pierre Paul Broca (Broca P, 1861) descrisse il caso di un paziente che, pur essendo in grado di comprendere ciò che gli si diceva, aveva perso la capacità di parlare e di esprimersi per iscritto. Il paziente, soprannominato “Monsieur Tan” per la sillaba che più frequentemente utilizzava per rispondere alle domande, fu sottoposto ad autopsia che rivelò una lesione nella parte posteriore della corteccia frontale sinistra. Dopo la descrizione di altri otto casi analoghi, Broca enunciò il famoso assioma << nous parlons avec l’hémisphère gauche! (noi parliamo con l’emisfero sinistro)>>. Qualche anno più tardi, nel 1874, il neurochirurgo di Breslavia Carl Wernicke, descrisse il caso, esattamente complementare al celebre “Monsieur Tan”, di pazienti in grado di parlare, sebbene non correttamente, ma incapaci di comprendere anche gli ordini più semplici (Wernicke C, 1874). Wernicke scoprì che questi pazienti recavano una lesione nella porzione posteriore del lobo temporale, dove questo si unisce al parietale ed all’occipitale. In conformità a queste sole osservazioni, Wernicke formulò un modello coerente di linguaggio che costituisce ancor’oggi un caposaldo delle neuroscienze. Integrando le teorie che all’epoca dividevano i neurologi, la “frenologia” e la teoria dei “campi associati”, Wernicke propose che alla base del linguaggio esistessero due sistemi; uno motorio, che coordina i movimenti necessari alla corretta articolazione del linguaggio, sito nell’area di Broca (area 44 di

Brodmann), l'altro, sensitivo, che controlla la percezione delle parole, sito nell'area da lui stesso identificata e per questo recante il nome di "area di Wernicke" (area 22 di Brodmann). Secondo il modello di Wernicke in diverse aree sensoriali specializzate per le informazioni uditive o visive, inizia il processo di analisi della parola scritta o udita, queste informazioni convergono poi nel giro angolare (sulla corteccia parietale posteriore: aree 37 e 39 di Brodmann) nel quale le parole divengono una "rappresentazione nervosa" unica. Questa rappresentazione nervosa raggiunge quindi l'area di Wernicke, dove è riconosciuta come linguaggio ed associata al proprio significato, quindi (nel caso che la parola udita dovesse essere anche ripetuta) trasferita all'area di Broca per il tramite del "fascicolo arcuato", che decorre in corrispondenza del giro sopramarginale (area 40 di Brodmann). Il modello di Wernicke era in grado di spiegare le caratteristiche cliniche delle due forme di afasia allora note e persino di predire l'esistenza di una terza forma di afasia legata all'interruzione del fascicolo arcuato, in cui i pazienti mantenessero potenzialmente integre produzione e comprensione del linguaggio perdendo però la capacità di ripetere. Questo tipo di afasia, denominata in seguito "afasia di conduzione", venne effettivamente descritta nel 1885 da Lichtheim (Lichtheim L, 1885). Riguardo ai meccanismi della lettura, i maggiori contributi derivarono da Dejerine nel 1891 (Dejerine J, 1891, 1892) che descrisse due sindromi alessiche: la "alessia con agrafia" e la "alessia senza agrafia". La prima, in cui il paziente presentava un deficit acquisito della lettura e della scrittura, fu ascritta ad una lesione del giro angolare sinistro (dove, secondo il modello di Wernicke si formava la "rappresentazione nervosa"

unica delle parole), la seconda, priva del disturbo della scrittura, alla lesione del lobo occipitale sinistro e dello splenio del corpo calloso, in modo tale da isolare completamente il giro angolare sinistro dalle afferenze visive. Nel 1965 Gershwind completò il lavoro di Wernike, proponendo un modello completo che, pur con i limiti di un'artificiosa schematizzazione scolastica, consente di prevedere con buona precisione la sede della lesione sulla base di un semplice "esame del linguaggio". Secondo tale modello, le zone posteriori (22,37,39) si occupano di due aspetti; la comprensione, cioè il riconoscimento del contenuto simbolico del messaggio verbale, e la sua progettazione, cioè la codifica del pensiero in parole. Le zone anteriori (44, 45), invece sono coinvolte quasi esclusivamente nella produzione linguistica, forniscono cioè formule cinetiche atte a convertire il messaggio verbale in suoni. Le zone posteriori, dunque, sarebbero tanto necessarie alla ricezione quanto all'espressione verbale, quelle anteriori alla sola espressione. È inoltre possibile identificare una sorta di "gerarchia concentrica" tra le zone perisilviane (aree 22 e 44) implicate nella combinazione dei fonemi e le zone marginali (aree 37,39 e 45) deputate alla manipolazione di parole e frasi. Durante la comprensione verbale, l'input proveniente dalle aree acustiche primarie dai due lati viene trasferito, direttamente o per il tramite del corpo calloso, all'area 22 di sinistra per la decodifica dei fonemi ed alle aree 37 e 39 per la decodifica, più "alta", di parole e frasi. Durante la lettura, analogamente a quanto in precedenza esposto, l'input proveniente dalle cortecce visive di ambo i lati raggiunge le aree posteriori (22,37 e 39) che ne identificano il significato. Nella produzione verbale spontanea le aree 37

e 39 di sinistra codificano il pensiero in parole, l'area 22 sceglie i corretti fonemi ed, attraverso il fascicolo arcuato, il segnale passa all'area 44 che prepara le formule cinetiche; la 45, invece si occupa dello sviluppo grammaticale, sintattico e della prosodia intellettiva. Nel caso della scrittura, il segnale passa dalle aree 44 e 45 all'area 7 (area di Exner) che prepara gli engrammi motori. Nella ripetizione, invece, oltre alle aree acustiche primarie, sono esclusivamente implicate l'area 22, il fascicolo arcuato e l'area 44 di sinistra. Di conseguenza, le lesioni limitate alle aree anteriori (44 e 45) comportano disturbi della fluidità e della grammatica, quelle posteriori (22,37 e 39) alterano la comprensione nonché l'encoding verbale, le lesioni perisilviane (22, fascicolo arcuato, 44) portano ad un deficit nella scelta dei fonemi e compromettono sistematicamente la ripetizione; lesioni marginali (37,39 e 45) infine, comportano errori nella scelta delle parole mantenendo integra la scelta dei fonemi e non compromettendo mai la ripetizione. Sul piano clinico, la semplice valutazione della fluidità verbale, denominazione, comprensione, ripetizione, lettura e scrittura, consente di distinguere le forme "classiche" di afasia. Dai risultati degli esperimenti condotti con tecniche di un imaging funzionale negli ultimi decenni (vedi oltre) appare tuttavia evidente che questo modello "classico" presenta notevoli limitazioni. Ad esempio, il ruolo delle aree di Wernicke e Broca non è così netto come si riteneva; il fascicolo arcuato costituisce una via bidirezionale che mette in comunicazione estese parti delle cortecce sensitive con le cortecce prefrontale e premotoria. Nella afasia di Broca, classicamente considerato un disturbo limitato alla sola produzione linguistica, la comprensione delle singole

parole è deficitaria se il task viene eseguito in presenza di un rumore di fondo (situazione peraltro più vicina alla realtà quotidiana) (Moineau et al, 2005), la stessa comprensione di singole parole risulta inoltre rallentata anche in condizioni di normale rumorosità (Moineau et al, 2005). Sono state inoltre identificate numerose altre aree associative che intervengono nei meccanismi del linguaggio, ed anche strutture sottocorticali sembrerebbero implicate.

Grammatica e sintassi

Estremamente interessanti gli studi condotti con TMS nello studio della sintassi e semantica per le loro implicazioni relative alla teoria della "grammatica universale" o "generativo - trasformativa" proposta da Noam Chomsky nel 1957 (Chomsky N, 1957). L'autore americano aveva infatti ipotizzato la presenza di circuiti nervosi innati dedicati in maniera specifica all'acquisizione del linguaggio; a sostegno di tale ipotesi l'osservazione che i bambini riescono a padroneggiare strutture grammaticali complesse non appena acquisiscono il linguaggio, l'esistenza di linguaggi inventati da bambini non esposti a un linguaggio corrente (è così che sono nati i linguaggi gestuali dei sordi), i linguaggi creoli, ben strutturati grammaticalmente, sebbene creati dai figli di soggetti inseriti in società a cultura mista che parlavano i cosiddetti linguaggi "pidgin" (un inglese corrotto). Chomsky sostiene inoltre che esistano una struttura profonda ed una superficiale delle frasi. Ciò che permette di trasformare le frasi dall'una all'altra è la competenza, innata, del parlante. In uno studio del 2002

Sakai (Sakai KL, 2002) ha proposto che l'area di Broca sia implicata nel processing sintattico mediante un protocollo di stimolazione durante compito di "sentence validation", in cui i soggetti dovevano identificare se le frasi loro presentate fossero grammaticalmente o semanticamente scorrette: rispetto alla stimolazione fittizia (sham) la TMS riduceva selettivamente i tempi di reazione per le decisioni sintattiche ma non semantiche e l'effetto era specifico in una finestra di 150 ms. Un altro aspetto grammaticale studiato tramite TMS è quello delle "classi grammaticali". Sulla base di precedenti osservazioni neuropsicologiche (Caramazza A, 1991), Shapiro et al (Shapiro K, 2001) hanno osservato una dissociazione nomi/verbi tramite un protocollo di stimolazione a bassa frequenza sulla corteccia dorso-laterale prefrontale sinistra (DLPFC) a seguito della quale i soggetti riducevano significativamente le loro performance durante un compito di declinazione dei verbi ma non dei nomi; l'autore ha inoltre eseguito un secondo esperimento di controllo usando pseudo - parole presentate con morfologia simile ai nomi o ai verbi, ottenendo risultati simili al primo esperimento: poiché l'effetto non era ascrivibile al significato delle pseudo- parole l'autore concludeva per un effetto di categoria grammaticale. In un nostro recente lavoro condotto su un paziente affetto da afasia primaria progressiva abbiamo osservato, in linea con i dati della letteratura, un selettivo miglioramento delle performance nella produzione di verbi dopo stimolazione ad alta frequenza della corteccia prefrontale sinistra (Finocchiaro C, 2006).

Il sistema di mediazione: l'interfaccia tra i concetti ed il linguaggio

Un sistema moderno proposto da H. Damasio (Damasio H, 1996) postula l'esistenza di tre sistemi concentrici dove il primo, "sistema di implementazione" del linguaggio, comprende le aree classiche; il secondo costituisce il "sistema di mediazione" e funge da interfaccia tra concetti e linguaggio e comprende le aree associative dei lobi temporale, parietale e frontale; il terzo ed ultimo costituisce il "sistema concettuale" e comprende tutte le restanti cortecce associative che sono in rapporto con la conoscenza concettuale. Il sistema di mediazione non solo seleziona le parole corrette per esprimere un particolare concetto, ma governa anche la generazione di frasi che esprimano relazioni tra concetti. Quando una persona parla, questi sistemi agirebbero su quelli responsabili della formazione delle parole e della sintassi; alla stessa maniera, durante la comprensione, i sistemi di implementazione delle parole agirebbero su quelli di mediazione. Recentemente nuovi modelli sono stati proposti proprio incentrandosi sull'interfaccia concetto-linguaggio. Friedmann Pulvermüller (Pulvermüller F, 2005; Pulvermüller F & Fadiga L, 2010) ha ipotizzato che esista una vera e propria sovrapposizione del sistema motorio e quello linguistico ("overlapping systems") nei compiti linguistici semanticamente correlati alle azioni. I sistemi corticali preposti al linguaggio e movimento sono stati tradizionalmente considerati come esempi paradigmatici di sistemi funzionali autonomi e indipendenti o "moduli" (Fodor JA, 1983): possiedono, infatti, differenti localizzazioni anatomiche, le patologie che li colpiscono sono facilmente distinguibili e possono essere ulteriormente suddivisi in micro - moduli (per esempio paralisi limitate a singole

parti del corpo o forme di afasia specifiche). Gli studi di imaging, confermano peraltro tale modularità. Tuttavia, su un piano puramente speculativo, è possibile spiegare gli effetti delle lesioni anche considerandole da una differente prospettiva: le funzioni corticali potrebbero essere servite da sistemi funzionali interattivi distribuiti, piuttosto che da singoli moduli locali (Hebb DO, 1949, Fuster JM, 2003). I fenomeni della “doppia dissociazione” secondari a lesioni corticali focali, come quello osservabile nella perdita del versante produttivo in presenza di comprensione relativamente intatta nell’afasia di Broca ed il pattern inverso dell’afasia di Wernicke, sebbene facilmente intuibili mediante un modello modulare, sono altrettanto spiegabili mediante il modello dei sistemi interattivi distribuiti (Pulvermüller F, 1991), tenendo in considerazione le connessioni neuroanatomiche delle aree del linguaggio. In linea teorica, qualunque “doppia dissociazione” tra categorie, attribuibile a moduli separati, può anche essere spiegata da sistemi funzionali distribuiti che comprendano aree “critiche”, contenenti gruppi neuronali implicati maggiormente nell’una o nell’altra funzione. (Pulvermüller F, 1999, Kiefer M, 2001, Humphreys G, 2001). Ad esempio, studi di neuroimaging hanno mostrato una co-attivazione delle aree anteriori e posteriori perisilviane sia durante la comprensione sia durante la produzione verbale. Un altro elemento a favore di questa ipotesi deriva dall’osservazione che la stimolazione magnetica (vedi oltre) applicata alla corteccia motoria inferiore, durante compiti di comprensione del linguaggio parlato, evoca risposte muscolari più forti dai muscoli impiegati nella produzione di quel fonema. Criticamente, inoltre, tale effetto appare prominente

quando i fonemi sono presentati all'interno di una parola recante un significato, piuttosto che all'interno di una pseudo-parola. (Fadiga L, 2002). Tale fenomeno, assieme ad evidenze di neuroimaging (Horwitz B, 2004), è stato interpretato come secondario alla presenza di un aggregato neurale per le "parole significative" avente un ruolo nel collegare gesti articolatori e segnali uditivi a livello corticale (Pulvermüller F, 1991). Secondo Pulvermüller quest'aspetto è difficilmente spiegabile con un sistema modulare mentre è congruo con un modello a sistemi funzionali distribuiti che postuli la presenza di un network tra specifici pattern uditivi-linguistici e i gesti articolatori usati per produrli. Ulteriori evidenze sperimentali in favore dell'ipotesi che esistano network distribuiti che processano informazioni linguistiche assieme a programmi motori, derivano dall'osservazione dell'attivazione di aree motorie e pre-motorie, durante percezione o lettura di parole semanticamente collegate al movimento, in maniera somatotopica. Ciò implicherebbe network distribuiti differenti per le parole inglesi "lick", "pick" e "kick". (Figura 1) (Pulvermüller F. 2001). Una medesima attivazione delle aree semanticamente correlate al movimento si osserva anche quando il termine ha un significato puramente metaforico (ad es. "she grasped the idea" (Aziz-Zadeh et al, 2006).

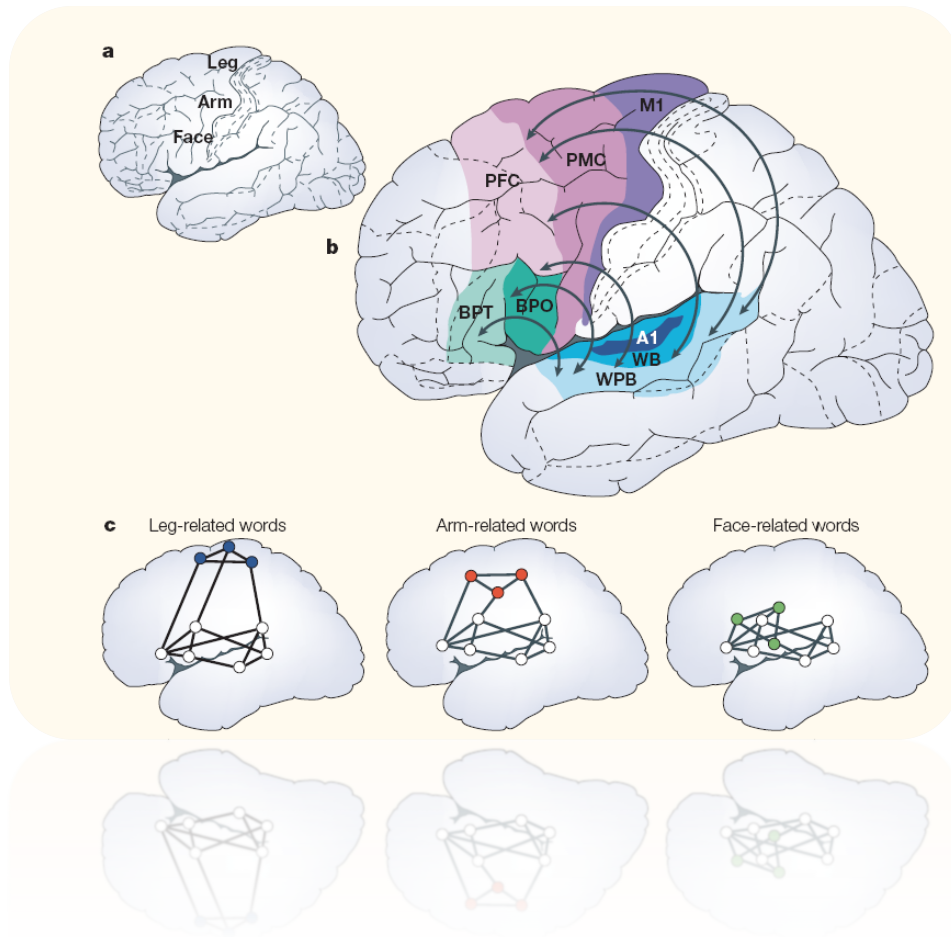


Figura 1: ipotetici network per le parole "kick", "pick" e "lick" (da Pulvermuller F, 2005)

Evidenze analoghe derivano da studi eseguiti con magnetoencefalografia (Näätänen R, 2001,), elettroencefalografia (Shtyrov, 2004) e stimolazione magnetica transcranica (Pulvermüller F. 2005). Evidenze elettrofisiologiche ottenute tramite lo studio dei potenziali evento-correlati escluderebbero che tale effetto di attivazione motoria somatotopica sia da ascrivere ad una strategia tardiva post-lessicale usata per immaginare o pianificare l'azione percepita. L'attivazione, infatti, si verifica circa 200 ms dopo la presentazione della parola (Pulvermüller F. 2000, Hauk O, 2004),

tempi compatibili con i processi lessico-semanticci (Sereno SC, 1998), piuttosto che con processi post-lessicali correlati al significato, generalmente osservabili dopo 400 ms dalla presentazione della parola (Holcomb PJ, 1990). Più recentemente studi di neuroimaging condotti su termini semanticamente correlati ad una concetto, hanno mostrato l'attivazione delle aree implicate nel processing non linguistico del medesimo concetto. Ad esempio termini relativi agli odori attivano significativamente le aree olfattive rispetto alle parole controllo (Gonzalez et al, 2006); analogamente parole come "telefono", semanticamente relate a suoni attivano le aree uditive supero-temporali anche quando presente in forma scritta (Kiefer et al, 2008). Studi condotti su pazienti sembrerebbero inoltre rafforzare tale ipotesi: pazienti affetti da demenza semantica mostrano un deficit nel processing di parole semanticamente correlate a volti e colori, come prevedibile in considerazione del coinvolgimento prevalente delle regioni temporo-polari prima e frontotemporali successivamente (Pulvermüller et al, 2009) (Figura 2).

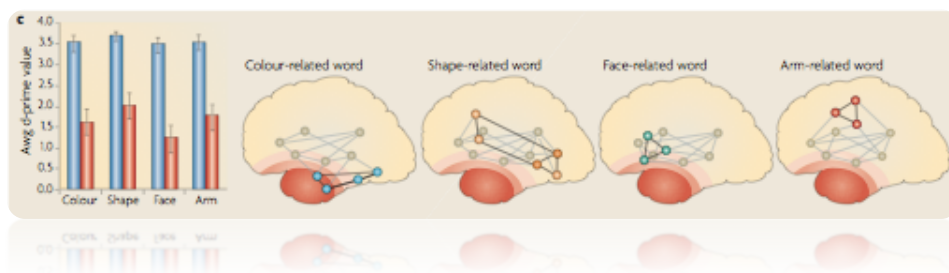


Figura 2: deficit del processing di parole semanticamente correlate a volti e colori in pazienti affetti da demenza semantica (da Pulvermuller & Fadiga, 2010)

L'idea di network semantici distribuiti rimane comunque compatibile con l'idea di un sistema semantico centrale (aree temporali inferiori sinistre), pensato come nodo critico in grado di gestire dinamicamente i collegamenti funzionali tra le varie aree corticali che processano il linguaggio e l'informazione semantica. Una più recente revisione della teoria (Pulvermüller F & Fadiga L, 2010), denominata dagli autori "active perception model" sottolinea il ruolo critico dei neuroni "sensori-motori" - corrispondenti ai neuroni mirror (Rizzolatti et al, 1996) della regione F5 nel macaco e all'area di Brodmann BA44 nell'uomo, che fa parte dell'area di Broca (Petrides et al, 2005) - nell'associare le caratteristiche di uno stimolo con le azioni che ne producono le caratteristiche percettive (con un feedback motorio-percettivo).

La teoria di Pulvermüller, inoltre, ha trovato recente riscontro in un modello computazionale di linguaggio umano (Garagnani et al, 2008) (Figura 3)

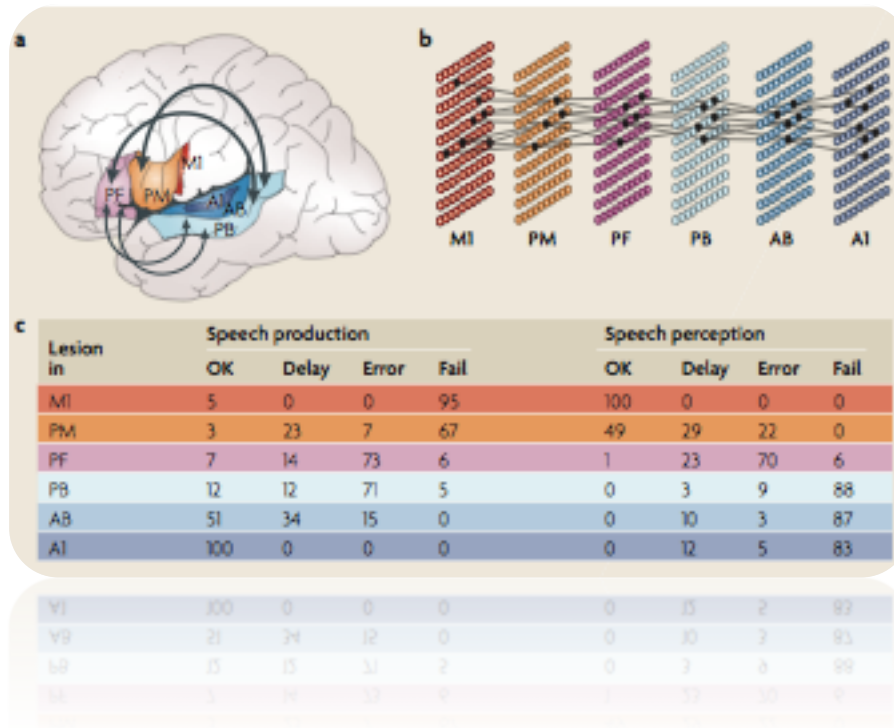


Figura 3: modello computazionale di linguaggio umano che supporta l'esistenza di un circuito di "action-perception" (modificato da Garagnani et al, 2008)

La teoria di Pulvermüller, peraltro, si integra perfettamente con la teoria della conoscenza di Barsalou (Barsalou L, 2003) della quale potrebbe costituire lo specifico tassello linguistico. Quest'ultima teoria, del "modality-specific re-enactment" o dei "simulatori", propone che le rappresentazioni della conoscenza non siano "amodali" bensì rappresentazioni all'interno di sistemi "modali"(Figura 4). Nella classica visione amodale, le rappresentazioni sensori-motorie di un'automobile, ad esempio, sono trasdotte in una singola rappresentazione amodale non percettiva (definite come "feature list", "semantic network" o "frame"); pur risiedendo all'esterno dei sistemi sensori-motori, le rappresentazioni amodali sarebbero in grado di ridescrivere gli stati sensori-motori. Una volta che esiste una ridescrizione degli stati sensori motori, i processi cognitivi operano su di essa e non sulle memorie

dell'originale stato sensori-motorio. L'approccio modale prevede invece che stati percettivi relativi ad una singola modalità sensoriale vengano catturati dai sistemi mnemonici adiacenti: quando l'immagine di un'automobile è percepita per il tramite del canale visivo (o per qualunque altra modalità), un gruppo di detettori della corteccia visiva diviene attivo; neuroni "di congiunzione" in un'area associativa limitrofa catturano la rappresentazione sensoriale e la memorizzano; successivamente, in assenza dell'input visivo, i neuroni "di congiunzione" riattivano parzialmente il set dei detettori per rappresentare l'automobile visivamente. Queste "simulazioni" o "re-enactment" non sono mai complete e possono essere distorte. La teoria di Barsalou, espressa in questi termini, non sarebbe in grado di implementare un sistema concettuale pienamente funzionante in assenza di un sistema attentivo in grado di selezionare l'elemento "automobile" dallo sfondo (altrimenti l'immagine sarebbe soltanto una mappa indistinta di bit) e senza un meccanismo che integri la memoria di un componente dell'esperienza con le memorie di componenti simili. L'integrazione della teoria originale con quella del "perceptual symbol systems" dello stesso autore (Barsalou L, 1999) consente di ovviare al problema. Quando si focalizza l'attenzione visiva su un'automobile, ad esempio, i neuroni attivi nel sistema di "congiunzione" integrano l'informazione con i pattern visivi simili catturati in precedenza; poiché i neuroni di "congiunzione" rispondono a specifici set di caratteristiche, i medesimi neuroni tendono a catturare le medesime esperienze visive (Simmons WK, in press). Il linguaggio potrebbe avere un ruolo centrale nell'integrare due memorie nella

medesima categoria, anche se le loro caratteristiche superficiali differiscono (Gelman SA, 1987). Inoltre, le memorie che si riferiscono alla medesima categoria vengono integrate nel tempo come memorie multiple per “le automobili”; poiché le aree “di congiunzione” sono organizzate gerarchicamente per integrare le informazioni di più modalità sensoriali, si sviluppano rappresentazioni multimodali delle categorie. Così, per “Le automobili” le conoscenze includono non solo il loro aspetto ma anche il loro suono, odore, emozioni.

In conclusione, sebbene molto speculative, le teorie sopra descritte sono congrue con i dati derivanti da studi di comportamentali (Barsalou L, 1999; Pecher D, 2003; Solomon KO, 2001; Zwaan, RA 2002) e di neuroimaging (Martin A, 2000; 2001); sul piano filosofico, inoltre, le teorie classiche, modali, possiedono l'intrinseco limite di essere <<... virtualmente in grado di spiegare tutto; esse hanno il potere della macchina di Turing (Anderson JR, 1978; Pylyshyn ZW, 1973). Il potere di spiegare qualunque risultato empirico, comunque, avviene al costo della non falsificabilità della teoria. Poiché tali teorie spiegano qualunque cosa, nessun risultato le può confutare. Da questo punto di vista la loro capacità di spiegare effetti modali non appare particolarmente sorprendente.>> (Barsalou, 2003)

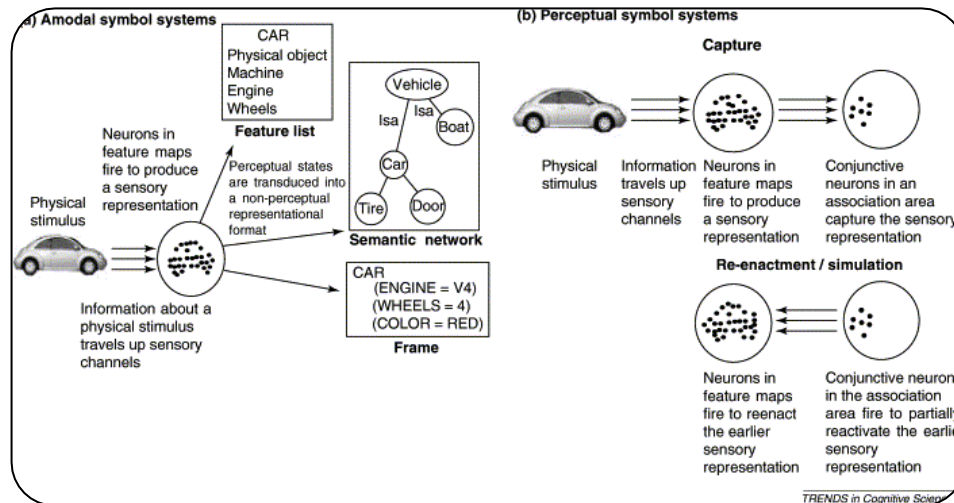


Figura 4: modality specific re-enactment (da Barsalou L, 2003)

Il linguaggio da una prospettiva evuzionistica: perché scegliere lo spazio?

Pur crollata con il darwinismo la millenaria sicurezza dell'uomo di essere qualcosa di intrinsecamente diverso dalle altre specie animali, Il linguaggio, comunemente inteso come << sistema di simboli finiti, arbitrari, combinati in accordo alle regole della grammatica per comunicare >>¹ permane, in atto, una prerogativa umana. Non v'è dubbio che sia in primo luogo la capacità di parlare che ha consentito ai nostri antenati (presumibilmente l'homo sapiens, tra 100.000 e 50.000 anni fa, anche se un vero e proprio apparato fonatorio si osserva già nell'homo ergaster, quasi due milioni di anni fa), di fare il "salto cognitivo" alla base del pensiero simbolico. Eppure

¹ <http://it.wikipedia.org/wiki/Linguaggio>

secondo lo psicologo David Premak un "verso" diviene parola quando le proprietà attribuite al richiamo non sono quelle di un suono, ma quelle dell'oggetto che essa indica. (Seyfarth R et al, 1993). In questo senso è certamente possibile affermare che alcuni primati moderni possiedono un vero e proprio vocabolario; gli esperimenti di Strushaker del 1967 hanno chiaramente mostrato come i cercopitechi dell'Africa orientale emettano richiami diversi in risposta a tre diversi predatori: leopardi, aquile e serpenti. Il comportamento dei cercopitechi in ascolto è inoltre congruo alla difesa specifica dal predatore annunciato e permane anche quando ad essi sia impedito di verificare la reale presenza o assenza del predatore, dimostrando come tali richiami costituiscano di fatto segnali in grado di dare una rappresentazione della realtà. Senza voler entrare nel merito del dibattito scientifico sull'origine del linguaggio umano e sulla reale applicabilità del termine "linguaggio" al sistema di comunicazione complesso utilizzato dalle scimmie antropomorfe, pur in assenza di una teoria della mente, l'etologia ci ha insegnato che semplici forme di "comunicazione" (processo di "trasmissione d'informazione" attraverso differenti canali) sono ampiamente diffuse in tutta la scala evolutiva degli esseri viventi, dai messaggi molecolari procariotici alla complessa varietà di suoni emessi dai cetacei. Dalle considerazioni precedenti emerge quanto filogeneticamente importante possa essere, nel contesto di un qualunque sistema comunicativo, la possibilità di trasmettere informazioni spaziali agli altri membri di un sistema sociale. Nella logica di cooperazione vigente nelle società è infatti vantaggioso che vengano comunicati ai singoli individui dettagli relativi al cibo o

eventuali predatori; non stupisce dunque che nel pur limitato "vocabolario" degli organismi più semplici siano presenti sistemi per comunicare la posizione degli oggetti. Ad esempio le formiche operaie raccoglitrici percorrono la traccia di feromoni rilasciata dall'esploratrice in modo da trovare la fonte di cibo ed approvvigionarlo, l'ape bottinatrice è in grado di eseguire una danza ("danza scodinzolante") che fornisce informazioni sulla distanza che esiste tra il posto ricco di cibo e l'alveare. Nel linguaggio umano inoltre è significativo osservare che termini codificanti spazio sono stati descritti in quasi tutte le lingue del globo (Ulan R, 1978), sebbene esistano rare eccezioni come la lingua australiana "gugu yimithrr", in cui mancherebbero i termini <<destra>> e <<sinistra>>. E' sulla base di queste valutazioni che è stata scelta la funzione spaziale come ipotetico miglior candidato per la verifica sperimentale dell'esistenza di un sistema di interfaccia tra concetti e linguaggio basato sulla "overlapping system theory"

Tra Linguaggio e Spazio

Recentemente è stato inoltre proposto che esista persino un set di geni preposti alle funzioni visuospatiali, ciò in relazione alle osservazioni via via più raffinate condotte su soggetti affetti da sindrome di Williams, dovuta ad una emidelezione del cromosoma 7, e caratterizzata da uno specifico deficit in tali funzioni. Altre caratteristiche della malattia sono ritardo mentale o difficoltà dell'apprendimento, arteropatie da anomalie dell'elastina, una tipica personalità estremamente socievole ed estroversa, ritardo di crescita ed una caratteristica facies "elfica". Nel profilo neuropsicologico dei soggetti affetti sono caratteristicamente descritte performance

visuospatiali deficitarie rispetto al linguaggio, che appare invece relativamente conservato (Farran E, 2005) ,costituendone un fenotipo costante (Bellugi U, 1988). Il correlato neuroanatomico di tale deficit è stato recentemente identificato da Meyer-Lindenberg (Meyer-Lindenberg A, 2004) (Figura 5), mediante uno studio di imaging funzionale condotto su pazienti affetti da sindrome di Williams durante l'esecuzione di task visuospatiali, con cui è stata evidenziata una ipoattivazione isolata delle regioni parietali, nelle immediate vicinanze delle aree parieto-occipitali ove studi di imaging morfologico avevano mostrato una riduzione del volume della sostanza grigia (Reiss AL, 2004). Recenti studi hanno inoltre dimostrato che questi pazienti sembrano avere particolari difficoltà nel comprendere termini semanticamente correlati allo spazio come “sopra”, “sotto”, “di fronte” e “dietro” (Philips C, 2004).

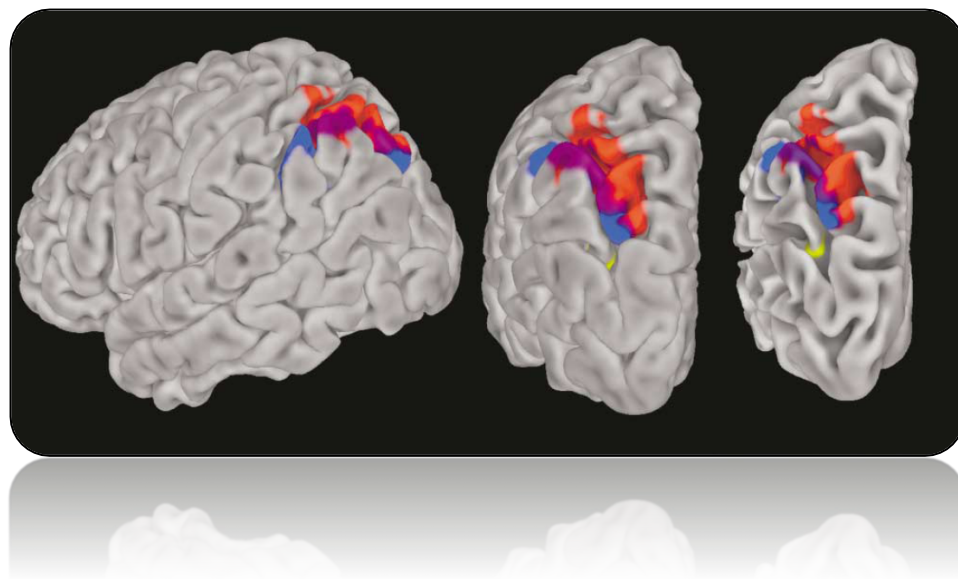


Figura 5: aree ipoattive nei pazienti affetti da sindrome di Williams (da Lindenberg, 2004)

Anche negli individui sani sembrerebbe che le aree facenti parte della “dorsal route” visuo-spaziale siano essenziali in compiti di mental scanning di una rappresentazione topografica costruita a partire da un testo scritto (Mellet E, 2002): Mellet ha osservato la medesima attivazione del network fronto-parietale bilateralmente mediante PET durante mental scanning di una mappa costruita a partire da un testo scritto oppure dall’ispezione visiva di una mappa fisica. Lo stesso autore (Mellet E, 1996) ha inoltre osservato l’attivazione delle medesime aree durante un compito di immaginazione in cui i soggetti trans-codificavano on-line delle istruzioni verbali recanti informazioni spaziali. In questo studio, Mellet et al. richiedevano a volontari sani di costruire mentalmente oggetti tridimensionali costituiti dall’assemblamento di 12 cubi collegati fra loro tramite una o due facce. Ciascun oggetto veniva descritto mediante parole estratte casualmente da una lista di 11 parole direzionali; alla fine della descrizione il soggetto doveva visualizzare l’oggetto completo per 5 s, poi cancellarlo dalla mente. Sottraendo alle immagini PET ricavate durante il compito a quelle ricavate durante un compito di ascolto attento di una lista di parole prive di significato spaziale, ma foneticamente vicini a queste ultime, si osservava l’attivazione del network fronto-parietale. È interessante osservare che il compito non attivava le aree visive primarie, fenomeno che l’autore ha interpretato come dimostrazione del fatto che le aree del linguaggio potessero condurre l’informazione direttamente alle aree visive associative. In una serie di esperimenti con fMRI, Wallentin ha investigato il ruolo del network fronto-parietale durante il richiamo di informazioni spaziali ottenute mediante il canale visivo o il canale uditivo - verbale.

Nel primo esperimento, condotto nel 2006, (Wallentin M, 2006) ad una serie di volontari sani veniva richiesto di indicare la posizione relativa o le età di persone o oggetti mostrati loro precedentemente attraverso un'immagine proiettata sullo schermo di un computer. Nelle immagini erano costantemente rappresentate due persone ed una sedia, i quesiti potevano riguardare informazioni spaziali allocentriche <<was he/she/it in front of him/her/it?>>, informazioni spaziali egocentriche <<was he/she/it in front of you?>>, informazioni non spaziali allocentriche <<was he/she/it older than him/her/it?>> o informazioni non spaziali egocentriche <<was he/she/it older than you?>>; la risposta, come intuibile, era sempre dicotomica del tipo <<yes>> o <<no>>. I risultati hanno mostrato che le aree implicate nei processi visuospatiali erano più attive durante le risposte alle domande contenenti relazioni spaziali, piuttosto che quelle che non le contenevano; in particolare le aree del precuneo dorsale, la giunzione temporo-occipito-parietale e il lobulo parietale inferiore, oltre che il giro posteriore medio-temporale sinistro (Figura 6)

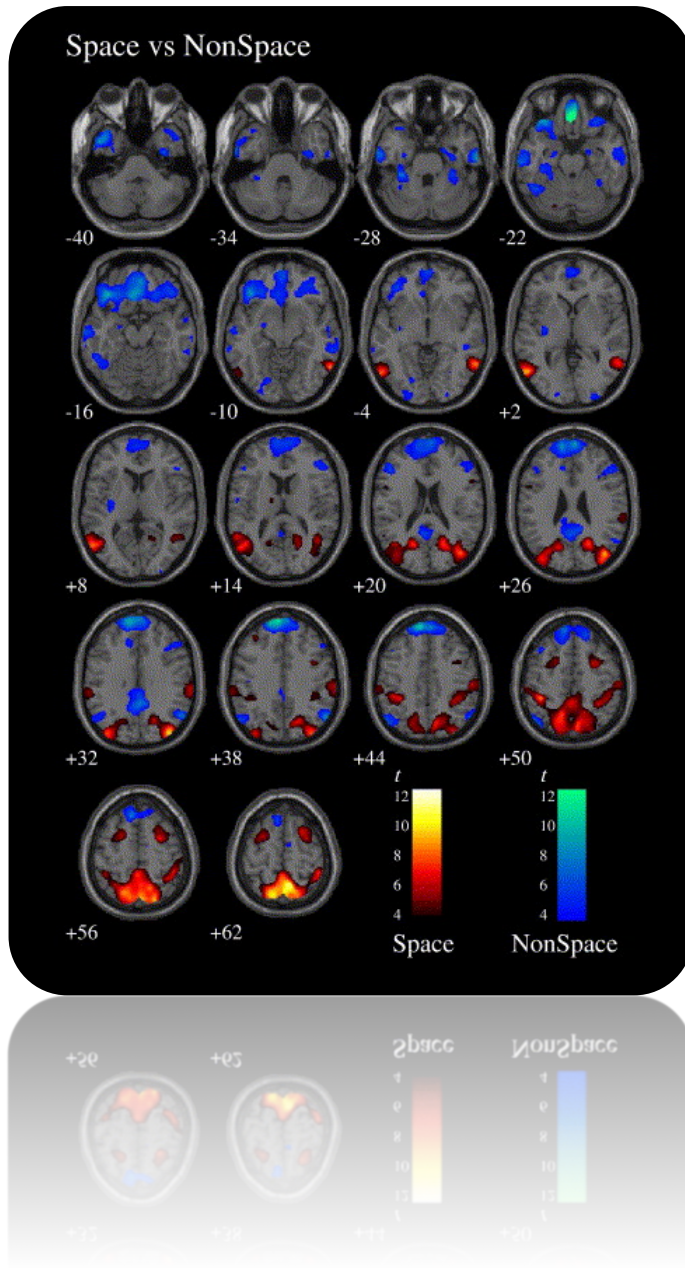


Figura 6: aree attive durante rievocazione di relazioni spaziali e non spaziali (da Wallentin, 2006)

In un recente studio del 2007 (wallentin M, 2007) lo stesso autore ha proposto un esperimento concepito come una versione esclusivamente linguistica del precedente. In questo caso il canale d'input era quello della lettura, frasi contenenti

informazioni riguardo ad uno uomo, una donna e le loro relazioni lungo un asse spaziale e due non spaziali; i quesiti, posti per il tramite del canale uditivo-verbale, concernevano relazioni spaziali e non spaziali. Anche in questo caso, durante le risposte concernenti le relazioni spaziali, si osservava l'attivazione del network dorsale, maggiormente nelle regioni del precuneo e del lobulo parietale bilateralmente. Gli studi di Wallentin ,tuttavia, appaiono incentrati più sulla fase di rievocazione delle informazioni spaziali, pur se acquisite tramite il canale verbale (lettura). Ciò è certamente congruo con l'ipotesi che il significato spaziale dei termini possa venire rievocato attraverso un'interazione con sistemi cognitivi che non sono strettamente linguistici, in linea con l'ipotesi di Barsalau del "modality-specific re-enactment"; non consente tuttavia di escludere che questa possa essere una strategia tardiva post-lessicale usata per immaginare la situazione in precedenza percepita ed inferire che le aree non linguistiche contribuiscano alla fase di comprensione di quella situazione. Un altro limite di questi studi è che essi potrebbero essere potenzialmente "sporcati" dall'output motorio dovuto alla pressione dei pulsanti "yes" e "no" sulla tastiera al momento della risposta.

Quanto è noto della funzione visuospatiale: il neglect

Come per il linguaggio, le conoscenze relative alle funzioni visuo-spaziali derivano dall'attenta descrizione di casi clinici di soggetti recanti lesioni cerebrali che esitano nell'assenza o distorsione di tale funzione: risale al 1941 la descrizione da parte di

Brain (Brain WR, 1941) di tre casi di <<disorientamento visivo>>, secondari a lesioni emisferiche destre. Per uno dei tre casi, la cui lesione era localizzata nella regione posteriore dell'emisfero destro, l'autore ha utilizzato il termine "agnosia spaziale unilaterale – ASU", termine gradualmente confluito in quello di neglect spaziale unilaterale – NSU, o sindrome da emidisattenzione. Nella sua pubblicazione l'autore aveva già intuito che il disturbo non poteva essere ridotto ad una causa puramente sensoriale. L'NSU viene in atto considerato come un disturbo coinvolgente diversi meccanismi neuroanatomici (la sindrome può manifestarsi anche a seguito di lesioni frontali, sottocorticali ed in corso di lesioni emisferiche sinistre) e fisiopatologici a livello sensoriale, motorio o più strettamente cognitivo, configurando di fatto una sindrome non univoca e che può quindi interessare in maniera simultanea o dissociata lo spazio personale, peripersonale, extrapersonale e rappresentazionale. Il carattere sindromico della patologia è inoltre sottolineato dall'estremo polimorfismo del quadro clinico: le manifestazioni del neglect possono differire da un paziente all'altro nonché in funzione della natura degli stimoli utilizzati, della modalità sensoriale e del riferimento spaziale utilizzato. La definizione clinica più utilizzata per il "neglect" è quella di Heilmann <<difficoltà ad indicare, a rispondere o a orientarsi verso stimoli con significato, quando questi vengono presentati su un lato opposto a una lesione cerebrale>>. Nei casi più gravi, nella fase acuta di un ictus emisferico destro, il paziente mostra una deviazione permanente del capo dello sguardo verso destra, come fosse "attratto da un magnete" (De Renzi, 1982). Il paziente neglige tutto ciò che si trova nel lato controlaterale alla sua lesione e può

rispondere a chi si trova alla sua destra nonostante la domanda gli sia stata rivolta da un interlocutore posto alla sua sinistra; ciò appare evidente negli atti della vita quotidiana come mangiare (il soggetto ignora il cibo posto sul lato sinistro del piatto) l'igiene personale (trascura la parte sinistra del proprio corpo , lavandosi, radendosi e vestendosi solo sul lato destro), la lettura (ignora le pagine a sinistra del libro)(Figura 7). Quando il paziente recupera la propria mobilità permane spesso una tendenza a girare sistematicamente verso destra quando dovrebbe girare a sinistra, come pure una tendenza ad urtare gli oggetti posti alla propria sinistra.



Figura 7: autoritratti di A. Raderscheidt, affetto da neglect, in diversi momenti della patologia

La negligenza dell'emispazio controlaterale può essere limitata al proprio corpo (neglect personale) ovvero riguardare in maniera dissociata lo spazio extra personale vicino, in altre parole "a portata di mano" (reaching distance) o lontano, ovvero "nello spazio di deambulazione" (walking distance) (neglect extrapersonale). Il neglect può anche riguardare la programmazione e l'organizzazione della risposta

motoria di un emisfero, mantenendosi inalterati i movimenti automatici bilaterali, come la deambulazione; si distinguono due differenti forme: il “neglect motorio”, definito come un sottoutilizzo di un emisfero che contrasta con una forza muscolare relativamente conservata (Laplante D, 1983), e la “ipocinesia direzionale” in cui il paziente mostra una chiara difficoltà ad iniziare e/o realizzare un atto indirizzato allo spazio controlaterale alla lesione. Questo disturbo interessa, ovviamente, anche l’arto omolaterale alla lesione (Heilmann KM, 1985). Anche nel linguaggio scritto sono stati descritti caratteristici disturbi nel paziente negligente: nella dislessia da neglect il soggetto riesce a leggere soltanto la parte destra delle parole, la lettura inizia spesso a metà pagina ed il ritorno a capo riesce di rado poiché il paziente ha difficoltà ad identificare l’inizio della riga; possono anche verificarsi errori con una sostituzione di lettere nella parte sinistra della parola. È stata inoltre descritta un’acalculia spaziale. (Hecaen H, 1961). Nella disgrafia da neglect o disgrafia spaziale il soggetto scrive utilizzando un margine sinistro abnormemente grande, poiché tende ad utilizzare solo la parte destra del foglio; paragrafi sotto forma di omissioni, sostituzioni, aggiunta di lettere, possono verificarsi nella parte sinistra delle parole (Hecaen H, 1974). È stato inoltre descritto un neglect rappresentazionale, in cui il disturbo interessa lo spazio rappresentato o immaginato, indipendentemente dalla presenza fisica di uno stimolo. Tale fenomeno, estesamente studiato da Edoardo Bisiach, costituisce l’epicentro della teoria “rappresentazionale”(vedi oltre). Altri disturbi associati al neglect sono: 1. estinzione, descritta per tutte le modalità sensoriali (visiva, uditiva o tattile), in cui il

soggetto è incapace di individuare uno stimolo controlesionale quando questo si presenti contemporaneamente a uno stimolo omolaterale, mentre viene riconosciuto se presentato isolatamente. 2. Anosognosia: caratterizzata dalla mancanza di consapevolezza o negazione dell'emiplegia o dell'emianopsia (Bisiach E, 1986). Negando totalmente il proprio disturbo, il paziente può tentare di alzarsi dal letto e cadere senza peraltro comprenderne il motivo. Alcuni pazienti possono riconoscere l'esistenza del deficit motorio ma comportarsi come se tale deficit non esistesse o rimanere indifferenti emotivamente (anosodiaforia). All'anosognosia è spesso associato il mancato riconoscimento del proprio emisoma controlesionale, e il paziente non riconosce più come suo (asomatognosia).

Nel 1997 Paillard (Paillard J, 1997) ha proposto una sintesi delle teorie concernenti il neglect, raccogliendole nei tre assi attentivo, rappresentazionale ed intenzionale.

Teorie attentive: il neglect è considerato come secondario a una disattenzione selettiva all'emicampo spaziale controlesionale, nella maggior parte dei casi l'emispazio sinistro. In particolare, sarebbe legato a una difficoltà nell'orientare l'attenzione verso l'informazione spaziale. Kinsbourne (Kinsbourne M, 1970) ha ipotizzato che il meccanismo attentivo dipenda dalla competizione tra due "vettori di orientamento": uno rivolto verso lo spazio destro l'altro verso il sinistro. Esisterebbe tuttavia una dominanza dell'emisfero sinistro e del conseguente vettore rivolto verso destra, più potente. A seguito di lesioni di un emisfero non solo si verificherebbe la perdita del centro del vettore attenzionale, ma anche la perdita delle influenze inibitorie transcallosali esercitate nei confronti dell'area omologa

controlaterale. Questa teoria della “bilancia inter-emisferica” spiegherebbe l’asimmetria del fenomeno, più grave ed evidente dopo una lesione destra, in considerazione della naturale preponderanza dei vettori attentivi verso destra. Ciò potrebbe anche rendere conto del cosiddetto fenomeno dello “pseudoneglect” (Bowers D, 1980; McCourt ME, 1999), a causa del quale i soggetti sani tendono a posizionare il punto di bisezione di una linea lievemente a sinistra rispetto al centro. In uno studio con TMS condotto da Fierro et al (Fierro B, 2000) veniva utilizzato un protocollo di interferenza sulla corteccia parietale destra e sinistra in soggetti sani durante il compito di bisezione di una linea. In condizioni basali si osservava il fenomeno dello “pseudoneglect”, dopo TMS parietale destra si osservava un significativo spostamento del punto di bisezione verso destra, producendo un “neglect transitorio”. Nessun effetto veniva osservato dopo TMS parietale sinistra. Questi dati appaiono in notevole accordo con la teoria di Kinsbourne. Secondo il modello proposto da Heilmann (Heilman KM, 1987,1993,1995), alla base del neglect vi sarebbe il concetto della “ ipoattivazione attentiva”: il circuito dinamicogenico reticolo-cortico-limbico leso comporterebbe una complessiva ipovigilanza da parte dell’emisfero colpito. Mentre l’emisfero destro controllerebbe lo spazio in generale, quello sinistro il solo emispazio destro. Mesulam (Mesulam MM, 1981, 1985) , sulla base di dati sperimentali ricavati da studi condotti sulle scimmie, ha proposto che l’attenzione sia in realtà supportata da diversi network dei quali la corteccia parietale postero-inferiore sarebbe l’incrocio. In particolare costituirebbe la convergenza di reti motorie: provenienti dalla corteccia premotoria, dallo striato e

dal collicolo superiore; reti sensoriali; ricevendo l'input da aree associative, dal pulvinar mediano, dal talamo posterolaterale; reti motivazionali: dalla corteccia limbica, dal giro del cingolo, dalla corteccia prefrontale; reti dinamico geniche: associate ai sistemi reticolari mesencefalici di attivazione ed ai nuclei intralaminari del talamo. Posner (Posner MI, 1987, 1988, 1994) ha inoltre osservato che a seguito di lesioni parietali si verifica un deficit della fase di disimpegno dell'attenzione da dove essa è inizialmente rivolta, mentre l'alterazione della fase di coinvolgimento attentivo sarebbe legata a lesioni talamiche.

Teorie rappresentazionali: classici lavori di Bisiach et al (Bisiach E, 1986, 1987, Figura 8) hanno dimostrato che soggetti affetti da neglect sinistro nei compiti percettivi, mostravano chiaramente di avere un deficit nella rappresentazione mentale di un'immagine visiva nella sua parte sinistra. Ai pazienti veniva richiesto di descrivere mnemonicamente un luogo ad essi familiare: piazza del Duomo a Milano; inizialmente, quando, veniva loro chiesto di immaginarsi col viso rivolto verso la cattedrale dal lato opposto della piazza, essi non riuscivano a descrivere i negozi che si trovavano alla loro sinistra, successivamente, dalla prospettiva diametralmente opposta, essi non riferivano dei negozi che avevano descritto prima e descrivevano invece quelli che avevano ignorato nella prima parte dell'esperimento. È importante osservare come in questo esperimento l'alterazione spaziale è relativa ad un riferimento "egocentrico", definito cioè in base al punto di vista dell'osservatore. Il riferimento egocentrico, asse mediano di origine retinocentrica, cefalocentrica, somatocentrica o gravitazionale, porta all'elaborazione di due emispazi

extracorporei verso cui sono dirette le azioni. La corteccia parietale posteriore contribuisce alla formazione di tale riferimento, in associazione con alcune strutture profonde quali il collicolo superiore, il talamo e la sostanza reticolare mesencefalica. Una lesione parietale posteriore, dunque, condurrebbe ad uno shift del riferimento egocentrico dal lato leso: sarebbe dunque la deviazione omolesionale del riferimento egocentrico a rendersi responsabile del neglect, a causa delle conseguenti alterazioni nella rappresentazione centrale dello spazio (Chokron S, 1998; Karnath HO, 1997). A questo proposito è interessante lo studio condotto da Perenin (Perenin MT, 1997) in cui si mostrava un marcato miglioramento nel compito di denominazione delle città della costa ovest della Francia dopo aver ricevuto una stimolazione vestibolare con acqua calda atta a indurre una deviazione degli occhi del capo verso sinistra (spostando, di fatto, il punto di riferimento egocentrico). Poiché l'alterazione del riferimento egocentrico è osservabile anche secondariamente ad emianopsia laterale omonima e lesioni vestibolari monolaterali, secondo Karnath (Karnath HO, 1997) è necessaria la coesistenza di una deviazione del riferimento e di un disturbo dell'attenzione, che colpisca principalmente la componente di orientamento automatico, perché si realizzi il neglect. Sebbene estremamente affascinante, alla teoria rappresentazionale sfugge la possibilità di spiegare i frequenti casi in cui il soggetto negligente mostra segni di alterazione del riferimento esocentrico : allocentrico ,centrato sull'oggetto, riferito al solo spazio vicino o lontano.

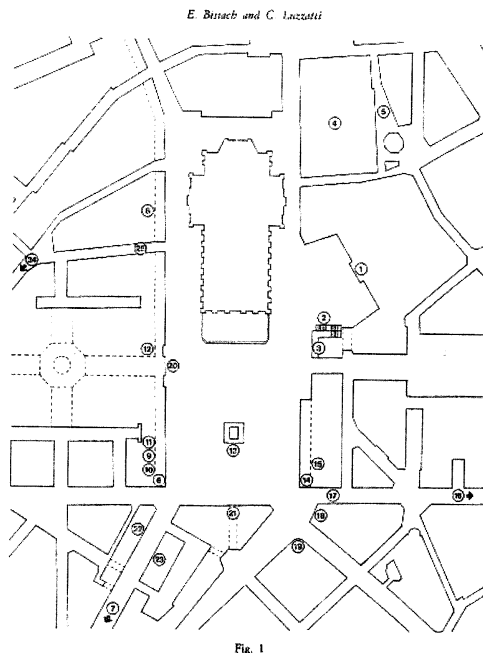


Figura 8: la mappa di piazza Duomo a Milano nell'esperienza di Bisiach (da Bisiach, 1978)

Teorie Intenzionali: la teoria “premotoria” di Rizzolatti et al (Rizzolatti G, 1987, 1990), parte dall’assunto che non esista una reale separazione funzionale tra meccanismi attentivi e quelli dell’incitamento motorio. Lesioni selettive condotte sulla scimmia hanno mostrato che l’ablazione dell’area 7b (lobulo parietale inferiore) causa neglect dello spazio peripersonale; lesioni dell’area 8, frontale, producono un neglect nello spazio extrapersonale, mentre lesioni dell’area frontale 6 causano entrambe le forme di neglect. In considerazione delle funzioni normalmente svolte dalle aree frontali, la disattenzione sarebbe subordinata all’esecuzione di un programma motorio. Il ruolo “focalizzatore” della fase premotoria delle azioni dirette nello spazio è dunque essenziale per l’attivazione delle strutture corticali

necessarie alla rappresentazione spaziale. L'attenzione spaziale sarebbe dunque la conseguenza e non la causa.

Da quanto esposto si evince che i circuiti preposti all'attenzione, per le varie modalità, sono distribuite in un network molto esteso comprendenti aree corticali frontali, prefrontali, il sistema limbico e strutture profonde quali il talamo ed i nuclei della base. I quadri clinici raccolti sotto la denominazione di "neglect" sono numerosi quanto le stazioni di tale network e non è possibile, al momento, identificare una specifica relazione tra sede di lesione ed espressività clinica. La componente parietale, appare comunque di grande rilevanza in considerazione della frequenza con cui questa è stata associata al disturbo e delle conoscenze neurofisiologiche di base ad oggi in nostro possesso. Il lobulo parietale posteriore comprende, oltre alle già estesamente discusse aree 39 e 40, le aree 5 e 7. Grazie alla sua posizione "strategica", il lobulo parietale posteriore elabora le informazioni provenienti da varie modalità sensitive, le correla ad informazioni concernenti lo stato motivazionale, la posizione del corpo e degli arti, e consente di preparare il movimento diretto verso il bersaglio. Queste caratteristiche conferiscono alla corteccia parietale una posizione ottimale per occuparsi dell'attenzione selettiva verso un oggetto nello spazio. Ricerche a livello cellulare sulla corteccia parietale posteriore di scimmia condotta da Wurtz e Goldberg (Wurtz RH, 1982), hanno mostrato che i neuroni parietali rispondono alla presenza di uno stimolo visivo all'interno di un loro campo ricettivo. L'intensità della risposta dipende dal grado di attenzione posta dall'animale: se l'animale, infatti, è rivolto in una direzione diversa

rispetto a quella in cui compare lo stimolo, si osserva la comparsa di pochi potenziali d'azione; quando invece la scimmia manifesta interesse per lo stimolo si registra una risposta molto più intensa. È importante osservare che l'intensità di tale risposta non dipende dal canale di risposta dell'animale, verificandosi indifferentemente sia quando l'animale guarda verso l'oggetto sia che provi ad afferrarlo, anche quando stia guardando in un'altra direzione. L'attenzione selettiva aumenta la risposta elettrica da parte dei neuroni di numerose aree cerebrali: nella corteccia prefrontale, collicolo superiore, corteccia temporale e sistema visivo. Di fatto, quindi, l'attenzione selettiva <<affina le capacità funzionali dei sistemi sensoriali>> (Kandel E, 2003). Un'altra importante osservazione riguarda l'importanza della corteccia parietale perché gli stimoli esterni raggiungano la coscienza. Pazienti affetti da neglect, infatti, pur perdendo la consapevolezza dello spazio sinistro, sembrano mantenerne i segnali ad un livello inconscio, risultandone influenzati sul piano del comportamento. Quando viene ad essi presentato il disegno di una casa con il lato sinistro in fiamme, i pazienti affermano di non notare nulla di strano, ma alla domanda <<vivresti in questa casa>>rispondono negativamente (Marshall JC, 1998)

Obiettivo:

Obiettivo dello studio era di verificare il ruolo della corteccia parietale posteriore durante il "processing" di termini semanticamente correlati allo spazio. A questo scopo ci siamo serviti della tecnica della "virtual lesion" indotta dalla stimolazione magnetica transcranica ripetitiva a bassa frequenza, applicata sulla corteccia parietale. Studi con TMS (Fierro et al. 2000, 2001, Brighina et al 2002) hanno localizzato nella corteccia parietale posteriore una sede la cui lesione "virtuale" è in grado di indurre un deficit spaziale in soggetti sani: ciò costituisce un solido background sulla possibilità di interferire con tali funzioni tramite rTMS.

Materiali e Metodi:

Sono stati eseguiti due esperimenti atti a valutare il contributo differenziale dei termini semanticamente correlati allo spazio quando presentati isolatamente ovvero all'interno di una frase.

Disegno dello studio: per ogni soggetto, in ciascun esperimento, erano previste 4 sessioni (basale senza TMS, TMS parietale sinistra, TMS parietale destra, sham), distanziate da almeno una settimana tra loro. In ognuna di esse veniva dapprima spiegato il compito, ciascun soggetto era quindi sottoposto ad una breve procedura di familiarizzazione. Raggiunta la certezza che il soggetto avesse compreso il compito, veniva sottoposto alla procedura sperimentale. La sequenza delle sessioni (basale, sham, TMS sinistra, TMS destra) era randomizzata per ciascun soggetto e bilanciata tra i soggetti.

Soggetti: Hanno partecipato allo studio 12 soggetti sani (4 M/8 F), età media: 27,45 \pm 2,5 SD; 11/12 soggetti erano destrimani, come verificato mediante Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971): LQ medio 86,7 \pm 16,70 SD; 1 soggetto era ambidestro (LQ:-11).

Stimolazione magnetica: è stato utilizzato uno stimolatore magnetico ripetitivo con coil focale raffreddato ad acqua (Cadwell Kennewick, WA, USA). La stimolazione, a bassa frequenza (1 Hz), 900 stimoli totali, durata 15 minuti, è stata applicata sulla corteccia parietale destra e sinistra in corrispondenza di P5 e P6 del sistema 10-20

EEG per il primo esperimento. Tali aree erano state utilizzate durante precedenti esperimenti condotti sul neglect e controllate, in tale occasione, mediante RMN dopo posizionamento di una capsula di olio di soya sullo scalpo di un soggetto sano rappresentativo del campione. Per il secondo esperimento la sede di stimolazione corrispondeva esattamente al solco intraparietale identificato tramite ricostruzione tridimensionale dell'encefalo del singolo soggetto a partire da sequenze RMN volumetriche SPGR T1 e successivamente raggiunto tramite il sistema di neuronavigazione stereotassica "BrainVoyager QX- TMS neuronavigation"(Brain Innovation, Maastricht, The Netherlands; Goebel et al, 2006)(vedi appendice) . Nella procedura Sham il coil era posto a 90° rispetto allo scalpo, mantenendo così la stimolazione somatosensoriale ed acustica, ma in assenza di effetti biologici.

Procedura sperimentale: in un ambiente confortevole e silenzioso, ciascun soggetto veniva posto seduto innanzi ad un computer portatile con schermo da 13.3" (Apple Computer, INC CA, USA), alla distanza soggettivamente adattata per la lettura. Veniva quindi mostrata una sequenza di stringhe, ciascuna posta al centro dello schermo, scritte con font non-proporzionale (courier new) che possiede glifi con larghezza fissa e non comporta quindi differenze visive tra parole di uguale lunghezza. Le risposte venivano registrate tramite un microfono ad alta impedenza (Sony Italia, SPA) collegate ad un dispositivo validato per la registrazione dei tempi di reazione (Button Box©, New Micros, Dallas,TX), a sua volta controllato dal computer. Il microfono era tenuto in posizione fissa mediante un dispositivo esterno e non richiedeva quindi alcun output motorio al soggetto. La registrazione delle

risposte (tempi di reazione - RT) iniziava alla fine dell'evento "stimolo". Per la programmazione dell'esperimento è stato utilizzato un software validato: Psyscope X (Cohen et al. 1993) (vedi appendice)

Stimoli utilizzati:

ESPERIMENTO 1 (LETTURA CONDIZIONATA DI PAROLE): le stringhe presentate erano estratte casualmente da una lista di parole di lunghezza compresa tra i 5 e gli 8 caratteri, bilanciate per lunghezza across-sets. Ai soggetti venivano mostrati tre blocchi consecutivi; in ciascun blocco venivano presentate 48 parole, per un totale di 144 parole. La lista era costituita da parole appartenenti a cinque categorie semantiche: 1. Animali (n=16); 2. Aggettivi (n=8); 3. Nomi (n=8); 4. Spazio (n=8); 5. Tempo (n=8). Compito: ai soggetti veniva semplicemente richiesto di leggere ad alta voce le parole sullo schermo nel più breve tempo possibile, ad eccezione delle parole recanti nomi di animali (catch trial). Il catch trial serviva ad obbligare i soggetti alla decodifica semantica delle parole lette.

ESPERIMENTO 2 (RISPOSTA DICOTOMICA A QUESITI): il primo stimolo visivo presentato era costituito da una frase estratta casualmente da una lista di trenta frasi, seguita da due domande, una recante relazioni spaziali e una relazioni non spaziali, traduzione italiana di quelle utilizzate nel lavoro di Wallentin et al. (2008). Un singolo blocco veniva presentato in ogni sessione, costituito da 30 frasi e 60 domande. Compito: ai soggetti veniva richiesto di leggere la frase sullo schermo e

rispondere ad alta voce e nel più breve tempo possibile alle domande in maniera dicotomica ("si" oppure "no").

Analisi dei dati:

sono stati registrati il numero di errori ed i tempi di reazione (RT).

Analisi statistica:

è stato utilizzato il test ANOVA per misure ripetute con 4 condizioni (basale, TMS sinistra, TMS destra, sham) e 5 categorie semantiche (animali, aggettivi, nomi, spazio, tempo) per gli errori, 4 condizioni e 4 categorie semantiche (aggettivi, nomi, spazio, tempo) per i tempi di reazione, come fattori intra-soggetto nel primo esperimento e due "tipi di risposta" (non spaziale, spaziale) per i tempi di reazione nel secondo esperimento.

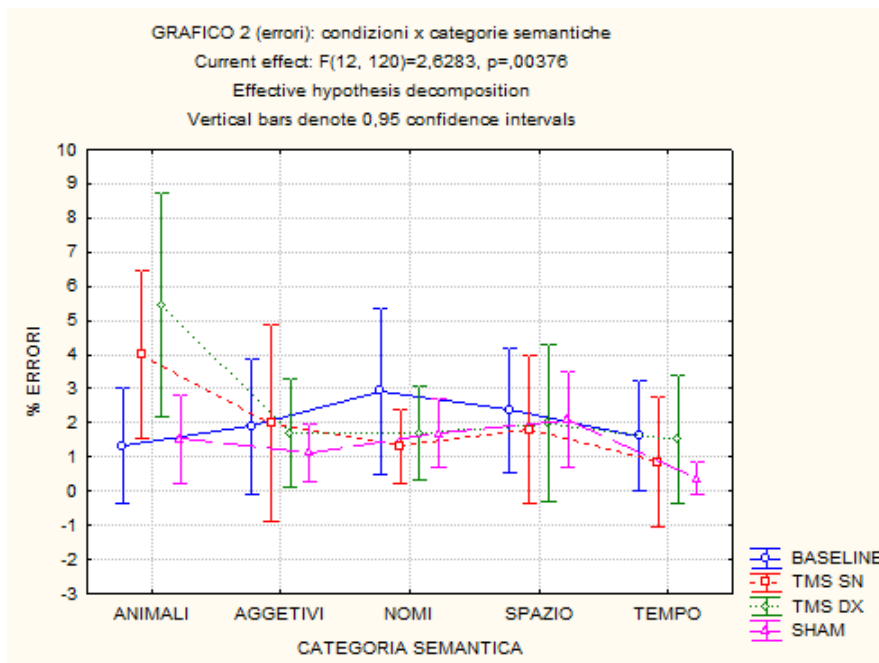
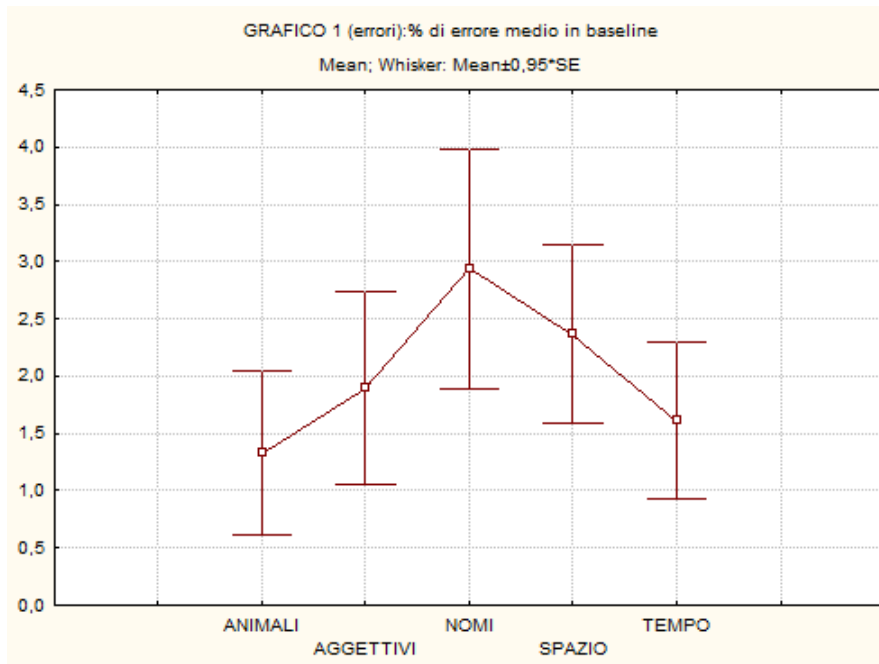
Gli errori nel secondo esperimento per i singoli quesiti spaziali e non spaziali sono stati valutati nelle varie condizioni tramite χ^2

La lista dettagliata degli stimoli utilizzati è disponibile nella sezione "appendice"

Risultati:

Primo Esperimento

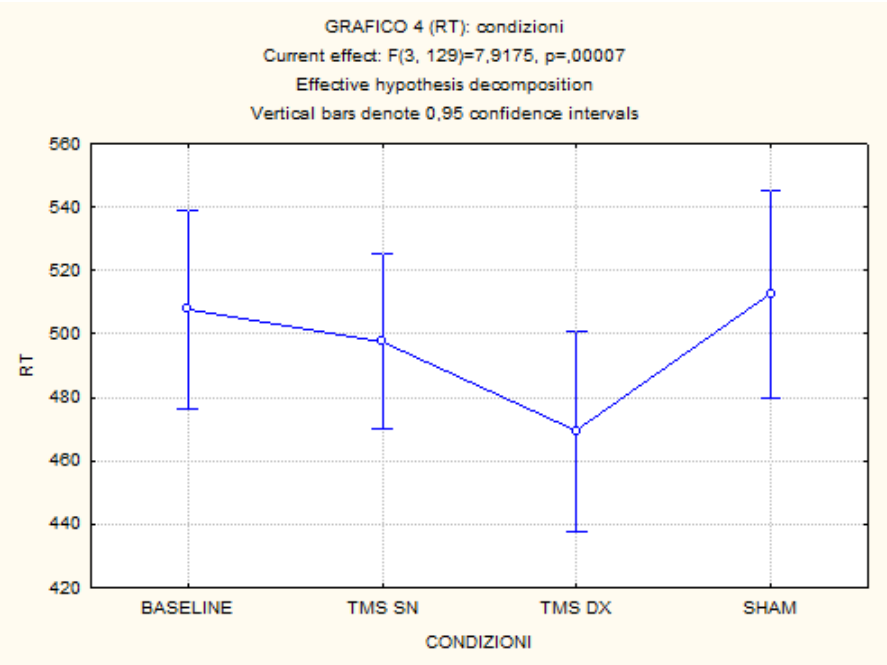
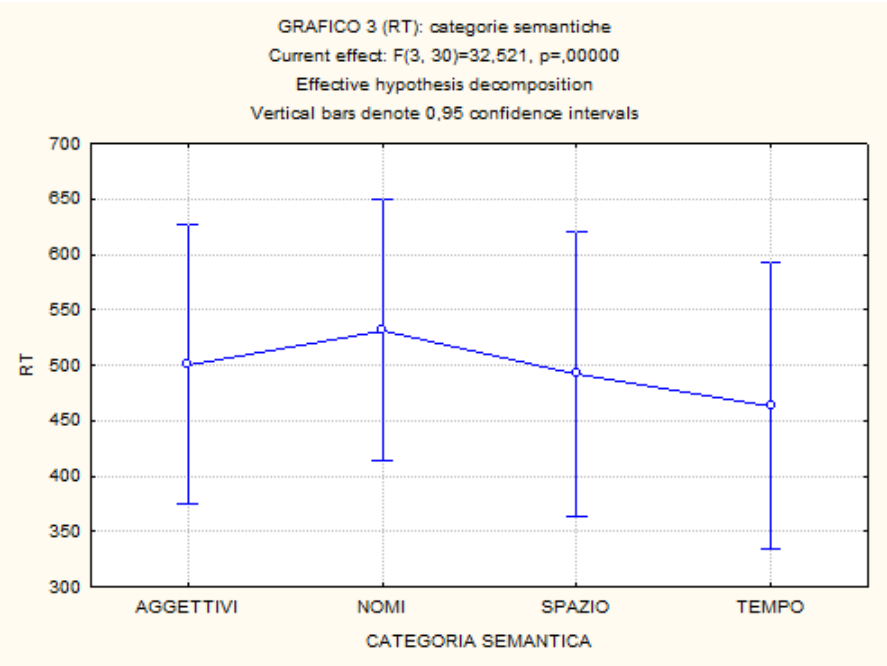
Errori: in condizione baseline, la percentuale di errore medio era pari a 2,02%. $\pm 2,82$ SD; non si osservavano significative differenze nella percentuale di errori commessi tra le varie categorie semantiche (grafico 1). La comparazione degli errori commessi nelle varie categorie semantiche tramite ANOVA per misure ripetute evidenziava una significativa interazione condizioni x categorie [main effect: $F(12,120)=2,63$, $p=.00376$] (grafico 2). L'analisi post-hoc di Duncan ha mostrato che i soggetti commettevano più errori nella sola categoria degli animali dopo TMS sinistra ($p=.01$) e TMS destra ($p=.00004$). Non vi erano significative differenze tra gli errori compiuti nelle due condizioni (TMS sn Vs TMS dx: n.s.).

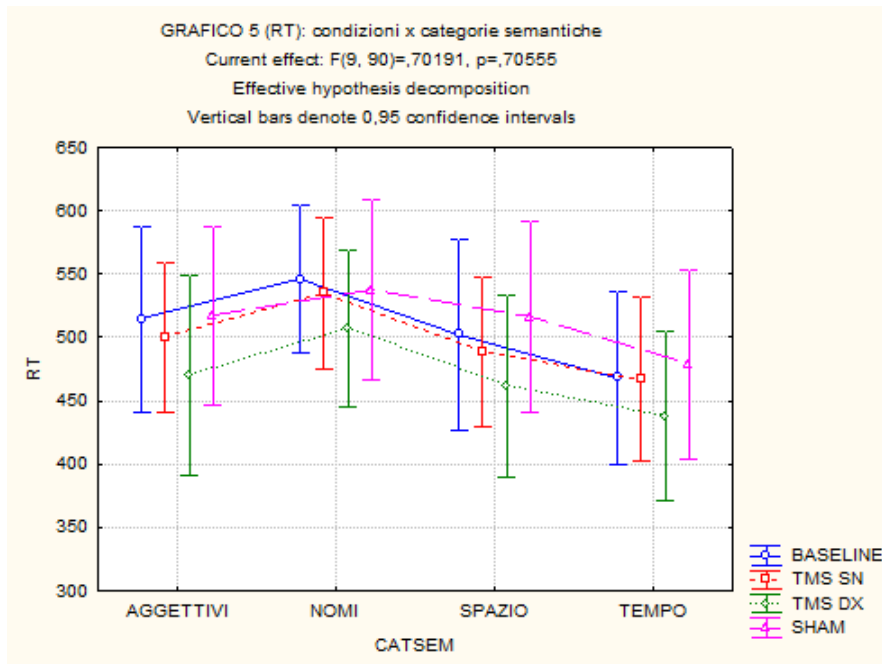


Tempi di reazione: l'analisi ANOVA per misure ripetute ha evidenziato un significativo main effect per le categorie semantiche [main effect: $F(3,30)=32,521,$

$p=.00000$]. L'analisi post-hoc di Duncan ha rivelato che, in tutte le condizioni, i tempi di reazione (RT) erano più lunghi per i nomi e più brevi per i termini di tempo. Vi era inoltre un significativo main effect per le condizioni, indipendentemente dalle categorie semantiche [main effect: $F(3,129)=7,9175$, $p=.00007$]. L'analisi post-hoc di Duncan ha mostrato che i tempi di reazione (RT) miglioravano dopo TMS destra per tutte le categorie semantiche rispetto a tutte le altre condizioni: basale ($p=.00012$); TMS sinistra ($p=.0036$) e sham ($p=.00002$). Nessuna significativa differenza era evidente nelle altre condizioni. Non è stata inoltre rilevata alcuna significativa interazione condizioni x categorie semantiche [main effect: $F(9,90)=,70191$, $p=.70555$]

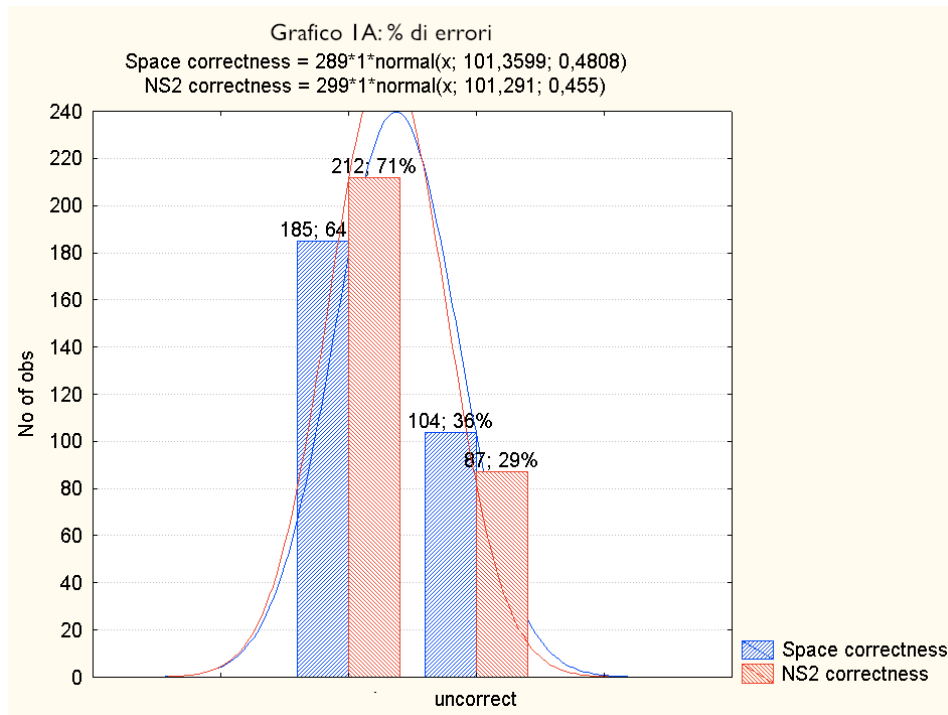
L'analisi ANOVA per misure ripetute ha evidenziato un significativo main effect per le categorie semantiche [main effect: $F(3,30)=32,521$, $p=.00000$] (grafico 3). L'analisi post-hoc di Duncan ha rivelato che, in tutte le condizioni, i tempi di reazione (RT) erano più lunghi per i nomi e più brevi per i termini di tempo. Vi era inoltre un significativo main effect tra le condizioni, indipendentemente dalle categorie semantiche [main effect: $F(3,129)=7,9175$, $p=.00007$](grafico 4). L'analisi post-hoc di Duncan ha mostrato che i tempi di reazione (RT) miglioravano dopo TMS destra per tutte le categorie semantiche rispetto a tutte le altre condizioni: baseline ($p=.00012$); TMS sinistra ($p=.0036$) e sham ($p=.00002$). Nessuna significativa differenza era evidente nelle altre condizioni. L'analisi ANOVA per misure ripetute ha evidenziato un'interazione non significativa condizioni x categorie semantiche [main effect: $F(9,90)=,70191$, $p=.70555$] (grafico 5).





Secondo Esperimento

Errori: La comparazione della proporzione di errori commessi nelle varie condizioni in entrambi i tipi di domanda tramite χ^2 evidenziava una significativa differenza nella condizione TMS destra sia nel "tipo di risposta spaziale" (vs baseline $p=.000$; vs sham $p=.079$ vs sinistra $p=.0048$) sia nel "tipo di risposta non spaziale" (vs baseline $p=.000$; vs sham $p=.000$ vs sinistra $p=.0002$). Non vi erano altre significative interazioni (grafico 1A)



Tempi di reazione: l'analisi ANOVA per misure ripetute ha evidenziato RTs più lunghi, indipendentemente dalla condizione, per il "tipo di risposta spaziale" [main effect: $F(1,940)=24,346$, $p=.0000$] rispetto al "tipo di risposta non spaziale"(Grafico 2A). Vi era un significativo main effect per le condizioni, indipendentemente dai "tipi di risposta" [main effect: $F(3,940)=9,5595$, $p=.0000$] così come per l'interazione condizioni x categorie semantiche [main effect: $F(3,940)=2,6445$, $p=.04803$] (Grafico 3A). L'analisi post-hoc di Duncan ha mostrato che i tempi di reazione (RT) peggioravano dopo TMS destra per il solo "tipo di risposta spaziale" rispetto a tutte le altre condizioni: basale ($p=.000033$); TMS sinistra ($p=.015189$) e sham ($p=.000019$). (Grafico 4A)

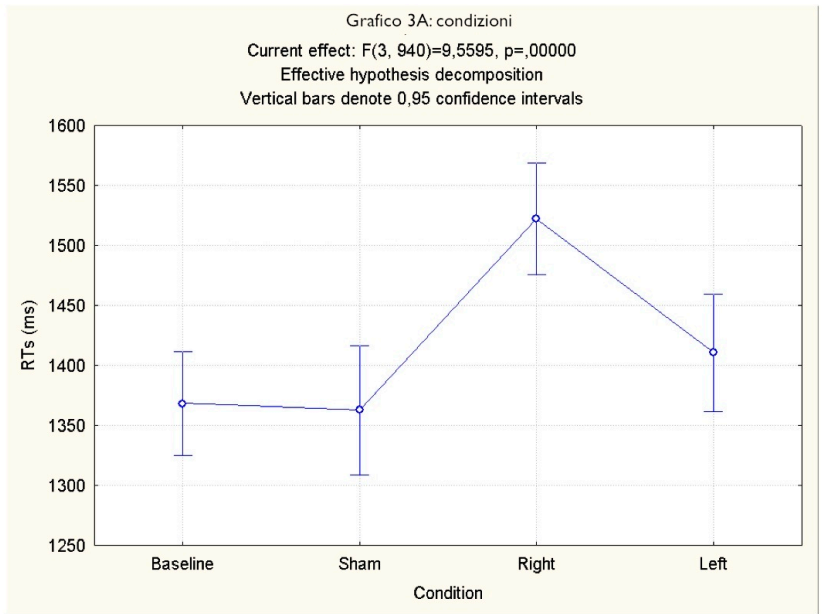
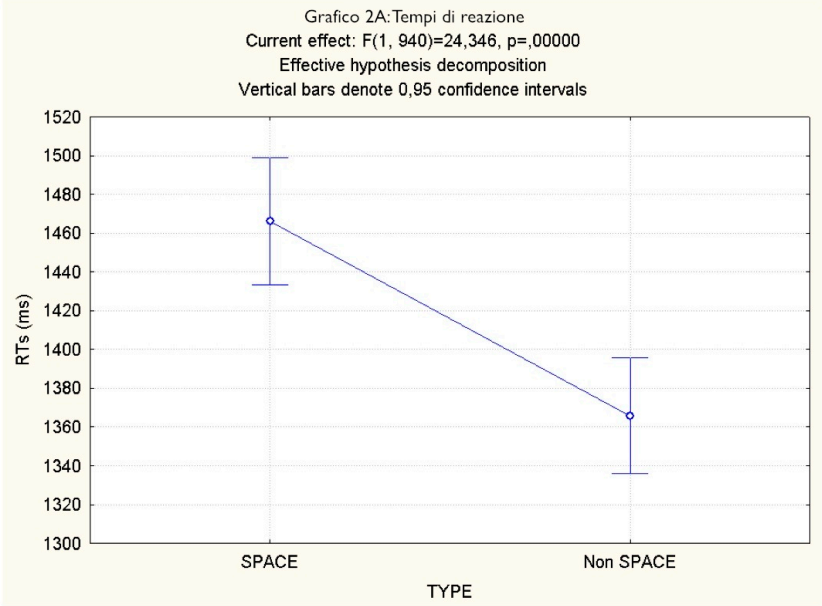
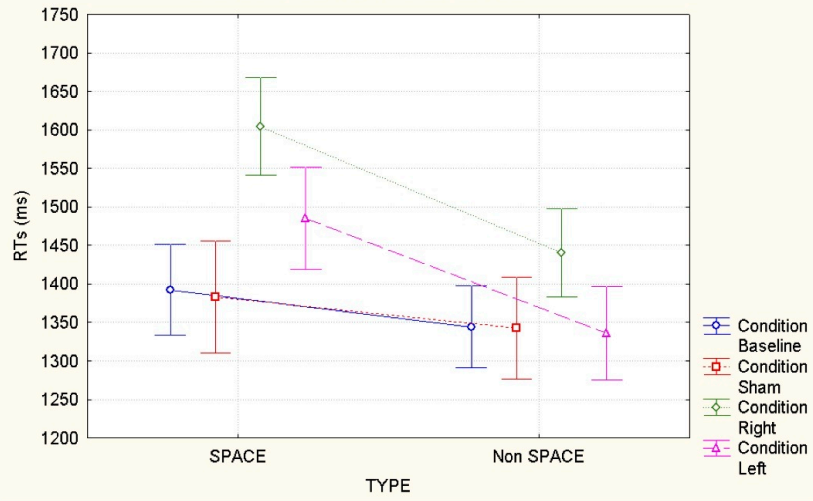


Grafico 4A: condizioni x categorie
Current effect: $F(3, 940)=2,6445, p=.04803$
Effective hypothesis decomposition
Vertical bars denote 0,95 confidence intervals



Discussione:

La rTMS applicata sulla corteccia parietale posteriore destra è stata in grado di indurre un aumento dei RTs solo quando il termine spaziale era espresso all'interno di una frase per definire una relazione spaziale e non quando presentato in maniera isolata. Il motivo di tale fenomeno potrebbe risiedere nella presenza di un effetto puramente linguistico di natura realmente semantica oppure di tipo sintattico (assegnazione del ruolo tematico), ovvero in una interferenza con una strategia immaginativa post-lessicale. Quest'ultima ipotesi potrebbe essere esclusa con un esperimento di timing della funzione mediante interferenza seriata on-line ad intervalli prestabiliti (Pulvermuller F, 2005). Più complesso escludere un' eventuale interferenza con l'assegnazione dei ruoli tematici, cioè la capacità di stabilire "chi-fa cosa-a chi". Nel secondo esperimento infatti un debole, pur non significativo, effetto si è ottenuto anche dopo TMS parietale posteriore sinistra, dove le evidenze attuali mappano prevalentemente tale capacità (Caramazza & Miceli, 1991). Un ulteriore esperimento atto a discriminare tale eventuale effetto è stato programmato.

Nel secondo esperimento l'incrementato numero di errori, in assenza di una significativa differenza tra le due diverse categorie, dopo TMS parietale destra sembrerebbe ascrivibile ad una interferenza indotta dalla TMS (non è infatti presente dopo sham). Sebbene dati in letteratura indichino il giro sopramarginale di ambo i lati come responsabile della funzione di decisione fonologica (Gesa et al, 2010), non sembra che questo possa essere responsabile dell'effetto registrato, data

l'assenza di effetti dopo TMS sinistra. Dovrebbero pertanto essere programmati ulteriori esperimenti con controlli anche di sede per far luce su questo aspetto.

Nel primo esperimento i soggetti commettevano più errori durante il “catch trial” dopo rTMS parietale destra e sinistra: ciò potrebbe essere ascrivibile ad un effetto sui meccanismi dell’attenzione. L’assenza di una qualunque modificazione dei RT dopo stimolazione sham rende improbabile che ciò sia mediato da un effetto aspecifico e non direttamente correlabile alla TMS. La presentazione centrale delle parole potrebbe non aver costituito un task sufficientemente sensibile per identificare eventuali alterazioni lateralizzate dell’attenzione visuo-spaziale, analogamente a quanto osservato durante precedenti studi (Fierro B, 2000, 2001; Brighina F 2002).

In tutte le condizioni i tempi di reazione erano più lunghi per i “nomi” e più brevi per il “tempo”. La spiegazione del fenomeno potrebbe risiedere in due ordini di cause. In primo luogo, la differenza nei tempi di reazione potrebbe dipendere dalla diversa frequenza di utilizzo dei termini (es “tagliere” vs “prima”). Nella stesura del protocollo non si era proceduto ad un appaiamento per frequenza di utilizzo dei termini appartenenti alle diverse categorie semantiche giacché l’effetto atteso prescindeva da tale variabile, ricercando solo una differenza nei tempi di reazione pre vs. post TMS intra-categoria. Tuttavia, una successiva analisi corretta per frequenza di utilizzo ha confermato la persistenza dell’effetto. Un’ipotesi alternativa, per quanto concerne RT più lunghi nella categoria “nomi”, è che questi ultimi, essendo spesso semanticamente più vicini alla categoria “animali”, abbiano risentito

della maggiore difficoltà di discriminazione, richiedendo un tempo computazionale leggermente superiore alle altre categorie. Classici studi sulla produzione del linguaggio hanno infatti dimostrato un effetto definito come “inibizione semantica” durante il “picture/word interference task”. Il task, messo a punto da Rosinski nel 1975 (Rosinski RR, 1975), e derivato dal più noto “stroop task” (Stroop JR, 1935), prevede che il soggetto debba denominare degli oggetti disegnati su carta, ignorando la parola “distraente” sottostante. Lupker et al (Lupker SJ, 1982) , hanno scoperto che l’effetto distraente è massimo per le parole semanticamente vicine all’immagine mostrata, prolungando i tempi di denominazione. Secondo una teoria proposta da Roelofs (Roelofs A, 1997), usando il modello computazionale WEAVER, il fenomeno è spiegabile in considerazione di una <<competizione tra lemmi semanticamente correlati>> (Levelt WJM, 1999).

Il risultato principale del primo esperimento consisteva in un miglioramento significativo delle performance (con riduzione dei RT) per tutte le categorie semantiche dopo TMS parietale destra; al contrario, non vi era alcun evidente effetto dopo TMS sinistra. L’effetto generico della rTMS parietale destra, indipendentemente dalla categoria semantica, è probabilmente legato ad un’interferenza con le aree della corteccia parietale posteriore implicate nei meccanismi di lettura, momento in cui tali aree potrebbero rivestire un ruolo critico. In alcuni studi PET è stata osservata l’attivazione del giro angolare sinistro durante la lettura silenziosa (Bookheimer SY, 1995; Price CJ, 1996) e ad alta voce, quando

l'attivazione veniva "sottratta" a quella secondaria a denominazione (Price CJ, 2000)
 (Figura 9).

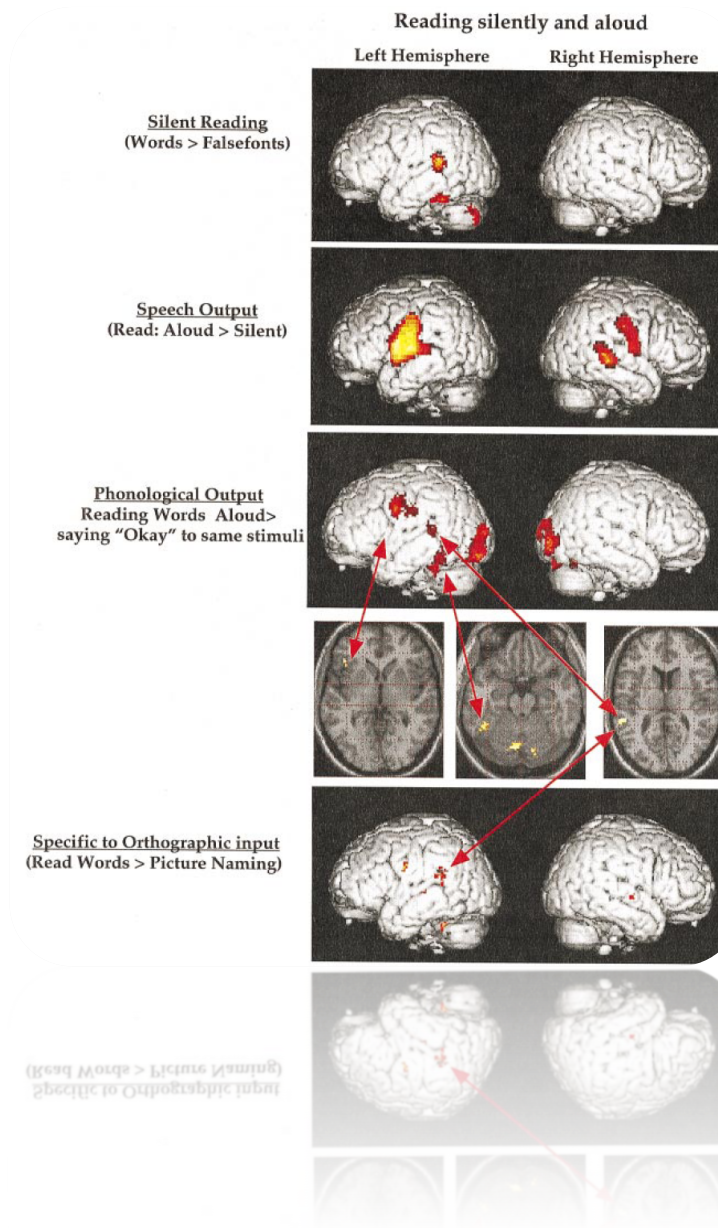


Figura 9: attivazione del giro angolare sinistro durante lettura sinenziosa (da Price cj, 2001)

La rTMS destra con parametri normalmente inibitori (Chen R, 1997), potrebbe aver condotto ad una disinibizione dell'omologa area controlaterale, riducendo l'attività tonicamente inibitoria che la corteccia parietale destra esercita sulla sinistra.

Quest'osservazione è in accordo con gli ormai numerosi dati concernenti la "inibizione interemisferica", quale principio generale del funzionamento del cervello (Walsh V, 1998; Oliveri M, 1999) ed in grado, peraltro, di spiegare i "miglioramenti paradossi" osservati dopo una seconda lesione cerebrale (Hilgetag C, 1999; Kapur N, 1996, Neaser MA, 2005). Nel nostro esperimento la depressione della corteccia parietale sinistra non è stata in grado di indurre un significativo peggioramento nei tempi di reazione, ipotizzabile in quanto specularmente opposto a quanto osservato dopo depressione della corteccia parietale destra. Una possibile spiegazione è che i parametri utilizzati non siano stati sufficientemente efficaci ad indurre una franca inibizione della funzione omolaterale, pur consentendo una liberazione controlaterale. Tale dato non è isolato in letteratura e mostra notevoli analogie con quanto osservato da Hilgetag (Hilgetag CC, 2001). In questo studio, condotto proprio sulle cortecce parietali, utilizzando un protocollo di depressione ad 1 Hz per 10 minuti durante compito di presentazione bilaterale di stimoli visivi, l'autore non riusciva ad elicitarne un significativo effetto di "neglect virtuale" dopo stimolazione parietale destra e sinistra, ma otteneva un significativo effetto di disinibizione, solo dopo depressione destra, producendo un vettore di "super-attenzione" (con un maggior numero di risposte corrette rispetto alle condizioni baseline) omolaterale alla sede di stimolazione. La spiccata asimmetria di funzione delle cortecce parietali, responsabile dell'apparente assenza di effetti sull'attenzione visuo-spaziale dopo lesione virtuale sinistra già precedentemente osservata dal nostro gruppo (Fierro B, 2000), potrebbe essere sostenuta da una differente organizzazione

citoarchitettonica o funzionale delle stesse. Ciò potrebbe rendersi responsabile di un asimmetrico grado di inibizione interemisferica, con una prevalente azione inibitoria da parte dell'emisfero destro rispetto al sinistro, che potrebbe influire anche sui compiti di lettura.

Appendice, le metodiche utilizzate:

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

La stimolazione della corteccia cerebrale costituisce un insostituibile fonte d'informazioni anatomo-funzionali, per la comprensione dei complessi meccanismi alla base del funzionamento del cervello e delle sue connessioni con gli organi effettori.

La stimolazione elettrica della corteccia cerebrale, inizialmente gravata da non poche difficoltà ed effetti indesiderati, ritornò in auge sul finire degli anni '70, grazie al dispositivo messo a punto da Merton e Morton (Merton PA, 1980), in grado di ridurre la resistenza elettrica dell'interfaccia elettrodo di superficie-scalpo. In conseguenza a ciò, l'intensità di corrente elettrica necessaria allo scopo si ridusse drasticamente, garantendo quindi la possibilità di stimolare la corteccia motoria di soggetti svegli e vigili, riducendo la spiacevole sensazione cui i pazienti erano sottoposti. Pur tuttavia, in condizioni patologiche, l'intensità della stimolazione necessaria superava i limiti di tollerabilità e l'efficacia della stimolazione appariva insufficiente in termini di riproducibilità dei risultati, soprattutto per ciò che riguardava gli arti inferiori (Rossignol PM, 1987).

Nel 1985, Barker et. al. misero a punto uno stimolatore magnetico, basato sul principio dell'induzione di una corrente secondaria da parte di un campo magnetico.

Com'è fatta

L'apparecchio è costituito da un'unità centrale, dotata di pannello di controllo, e di un dispositivo di erogazione definito "coil" (Figura 10)

Il valore della tensione massima di lavoro di 3000 Volt e quello della corrente di picco di 6000 Ampère, consentono di sviluppare un campo magnetico massimo fino a 2.5 Tesla.

L'unità centrale è dotata di un microprocessore che si occupa dell'autodiagnostica di sistema, per il controllo di parametri quali la temperatura interna del coil, la frequenza effettiva di stimolo, il numero di scariche somministrate e delle residue. Un sistema di allarme segnala l'eventuale malfunzionamento del sistema e ne impedisce l'utilizzo.

Il coil è il centro del sistema, data la sua funzione di produrre la corrente secondaria, responsabile dell'effetto biologico.

Esistono diversi tipi di coil, distinti in relazione alla forma ed alle dimensioni. Il coil "circolare" eroga uno stimolo d'elevata intensità, con un massimo alla periferia ed un nadir al centro, il coil "ad 8" o "a farfalla" eroga invece uno stimolo estremamente localizzato e ad elevata direzionalità, chiaramente visibile dall'immagine (Figura 11) esattamente in corrispondenza del punto di contatto fra

le due spire, questo li rende particolarmente precisi e preferibili per lo studio della corteccia cerebrale.

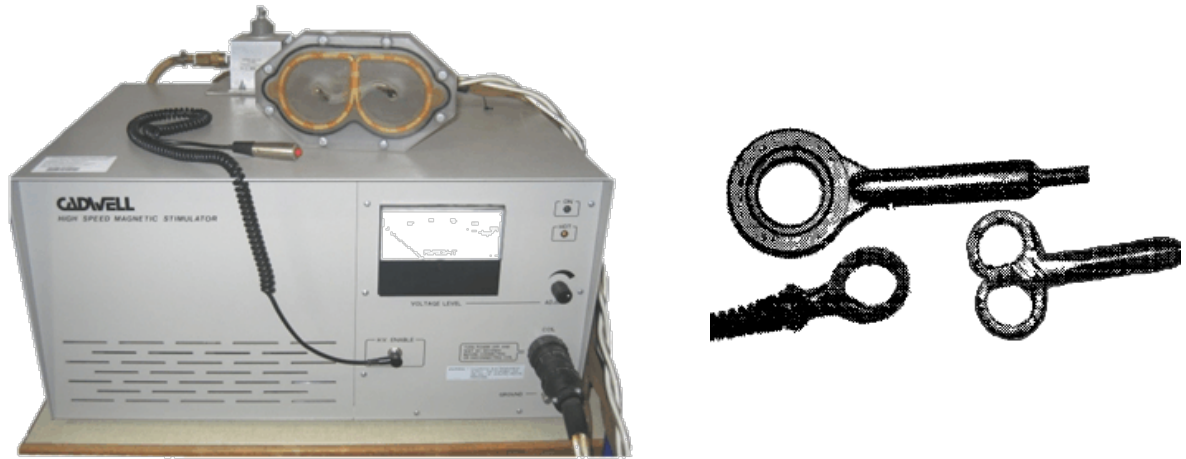


Figura 10: TMS e differenti tipi di coil

Come funziona.

Il principio su cui si basa il funzionamento della TMS è l'elettromagnetismo, scoperto da H. C. Oersted nel 1820.

La variazione dell'intensità di corrente attraverso un conduttore, infatti, comporta la formazione di un campo magnetico, le cui linee di forza sono orientate perpendicolarmente alle linee del campo elettrico. L'intensità H del campo magnetico, in un punto generico dello spazio circostante il conduttore, dipende dall'intensità di corrente che scorre nel conduttore e dalla distanza del punto dal conduttore stesso (è inversamente proporzionale al quadrato di quest'ultima). In base alla legge di Faraday sull'induzione elettromagnetica, il campo magnetico prodotto indurrà, a sua volta, una corrente secondaria a direzione perpendicolare.

Nella TMS questo si traduce in una corrente parallela al piano su cui giace il coil, superando così senza eccessivo assorbimento, le strutture periencefaliche e bypassando i recettori dolorifici.

Poiché la depolarizzazione di un neurone avviene più facilmente per correnti orientate parallelamente al suo maggior asse, si ritiene che la corrente secondaria indotta dal coil ecciti selettivamente i neuroni cortico-corticali ed il plesso tangenziale profondo che hanno ,appunto orientamento orizzontale e non, come invece accadeva per la stimolazione elettrica anodica , i neuroni di proiezione corticospinali orientati verticalmente (Amassian VE, 1987). Ne è conseguenza un leggero prolungamento della latenza della risposta motoria di circa 1-2 msec rispetto a quella evocata da una tradizionale stimolazione elettrica oltre che il prevalere delle cosiddette onde <<I>>, rispetto alle onde <<D>>, più rappresentate nella stimolazione elettrica.

Studi sperimentali hanno infatti dimostrato che una stimolazione elettrica sullo scalpo agisce inducendo una scarica di onde discendenti (fino ad 8 per ogni stimolo), una delle quali , la prima in ordine cronologico, ha soglia d'elicitazione più bassa ed è verosimilmente secondaria ad attivazione diretta <<D>> del neurone corticospinale. Le successive sono, invece, a soglia più alta e dipendono dall'attivazione del neurone corticospinale indiretta <<I>>, da parte dei neuroni cortico-corticali, verosimilmente dopo una o più interruzioni sinaptiche. (Rothwell JC, 1987; Rossini PM, 1994).

Bisogna però ricordare che l'intensità del campo magnetico prodotto, subisce un rapido decremento nello spazio, per un coil circolare è proporzionale al cubo del suo raggio, e ciò limita il campo di utilizzo di tale mezzo alle strutture encefaliche più superficiali.

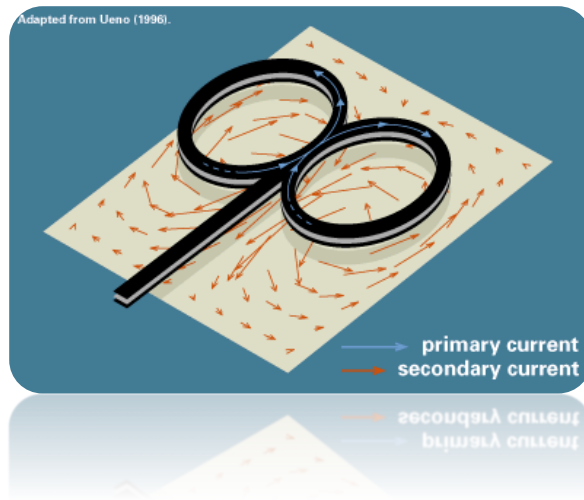


Figura 11: corrente primaria e secondaria indotta dal coil

I parametri registrati durante una TMS a scopo clinico

Come per le stimolazioni elettriche tradizionali, i parametri registrati riguardano:

Il PEM (potenziale evocato motorio): in analogia ai tradizionali potenziali evocati visivi, uditivi, e somatosensoriali, è il potenziale elettrico registrato al livello del muscolo corrispondente all'area corticale eccitata. La sua ampiezza e la sua latenza (intesa come tempo intercorrente tra l'emissione dello stimolo eccitatorio e l'insorgenza del PEM) dipendono dall'intensità dello stimolo erogato e dalla presenza di eventuali fenomeni di <<facilitazione>> corticali o sottocorticali,

secondari alla contrazione muscolare volontaria: in tale condizione infatti si registrano un evidente aumento della sua ampiezza e riduzione della sua latenza.

I fenomeni di facilitazione corticali sono secondari all'aumentato firing dei neuroni piramidali, presente per l'intera durata della contrazione volontaria con conseguente più efficiente reclutamento degli -motoneuroni spinali.

Inoltre il reclutamento dei neuroni corticospinali avviene sempre secondo la legge di Hennemann (size principle), per il quale vengono prima reclutati i piccoli neuroni piramidali che controllano le fibre muscolari a scossa lenta, poi quelli più veloci. I fenomeni sottocorticali consistono nella fisiologica facilitazione derivante dai fusi neuromuscolari durante la contrazione volontaria, oltre a quella secondaria alla già citata legge di Hennemann applicabile alle unità motorie.

Periodo Silente Centrale (PS): inteso come durata dell'interruzione dell'attività muscolare volontaria (registrata elettromiograficamente) indotta dalla stimolazione magnetica dell'area motoria relativa. Tale transitorio fenomeno di soppressione, occorre anche mediante somministrazione di stimolo inefficace ad indurre l'evento eccitatorio, suggerendo che le vie discendenti ed i centri corticali che modulano le due risposte possano non coincidere.

La soglia di eccitabilità motoria: la registrazione del PEM elicitato dalla stimolazione magnetica in un muscolo periferico (in genere l'ABP), permette di definire il valore della soglia motoria come la minor intensità di stimolo magnetico in grado di indurre una deflessione di almeno $>50 \mu V$, in almeno 5 di 10 prove consecutive.

La Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva (rTMS)

Nella rTMS, lo stimolo è ripetuto continuamente, ad una determinata frequenza per un intervallo di tempo prestabilito: la conseguenza è una modificazione nell'eccitabilità corticale, in analogia a quanto avviene nella LTP (long term potentiation), fenomeno dimostrato in vitro su ippocampo di mammifero.

Tali esperimenti, condotti negli anni '70, costituirono la dimostrazione sperimentale dell'enunciato dello psicologo canadese Donald Hebb (Hebb D, 1949): «Quando l'assone della cellula A ... eccita la cellula B e prende parte attiva, in maniera ripetuta e persistente, a determinarne la scarica, in una delle due cellule, o in entrambe, si sviluppano processi di crescita e modificazioni metaboliche tali che l'efficienza con cui A eccita B aumenta». Nel '73 infatti, Bliss e Terje (Bliss TVP, 1978) dimostrarono che una stimolazione ad alta frequenza (usarono due treni di stimoli a 100Hz della durata di un secondo, somministrati a 20 secondi l'uno dall'altro), in una qualunque delle tre vie eccitatorie principali, che dal subiculum vanno al campo CA1 dell'ippocampo, è in grado di indurre un aumento dell'ampiezza dei potenziali postsinaptici eccitatori per un periodo di alcune ore in vitro e giorni o settimane nell'animale intatto.

Il meccanismo biochimico tramite il quale si attua questo fenomeno è stato chiarito per ciò che riguarda l'area A1 dell'ippocampo del coniglio. Le vie delle fibre collaterali di Shaffer infatti, che dal campo CA3 terminano sull'area A1, sono

costituite da neuroni glutamatergici, in grado quindi di interagire sia con i recettori NMDA sia con i non-NMDA (Qisqualato/Kainato): il recettore NMDA è a “doppio controllo” essendo sia voltaggio dipendente che dipendente dalla presenza del glutammato, mentre i non-NMDA dipendono dal solo neurotrasmettitore. Il recettore NMDA infatti è , al potenziale di riposo, bloccato dalla presenza di Mg^{2+} (il che lo rende voltaggio dipendente), esso è inoltre permeabile a Na^+ , K^+ , e Ca^{2+} , a differenza dei non-NMDA che non sono permeabili al Ca^{2+} , ed ha una conduttanza molto più elevata (50 pS) dei non-NMDA (20 pS). Durante una normale trasmissione sinaptica a bassa frequenza, la variazione di potenziale indotta non è sufficiente ad attivare completamente i recettori NMDA, e l'ingresso di Na^+ e K^+ è essenzialmente mediato dagli altri recettori, una trasmissione ad elevata frequenza, invece, garantisce la condizione necessaria e sufficiente all'attivazione di tale recettore. Il conseguente ingresso di Ca^{2+} , comporta l'attivazione di secondi messaggeri (chinasi Ca^{2+} /calmodulina dipendente e chinasi C) i quali, tramite meccanismi ancora poco conosciuti, sarebbero in grado di produrre una durevole esaltazione della trasmissione sinaptica. Il mantenimento a lungo termine dell'LTP, tuttavia, richiede anche un aumento della liberazione presinaptica del neurotrasmettitore, evento che si verifica verosimilmente ancora grazie al Ca^{2+} o suoi secondi messaggeri, che operano il rilascio di un “fattore di plasticità retrograda” che , agendo sulle terminazioni presinaptiche, determinano un aumento del rilascio del neurotrasmettitore, mantenendo così nel tempo l'LTP (Figura 12).

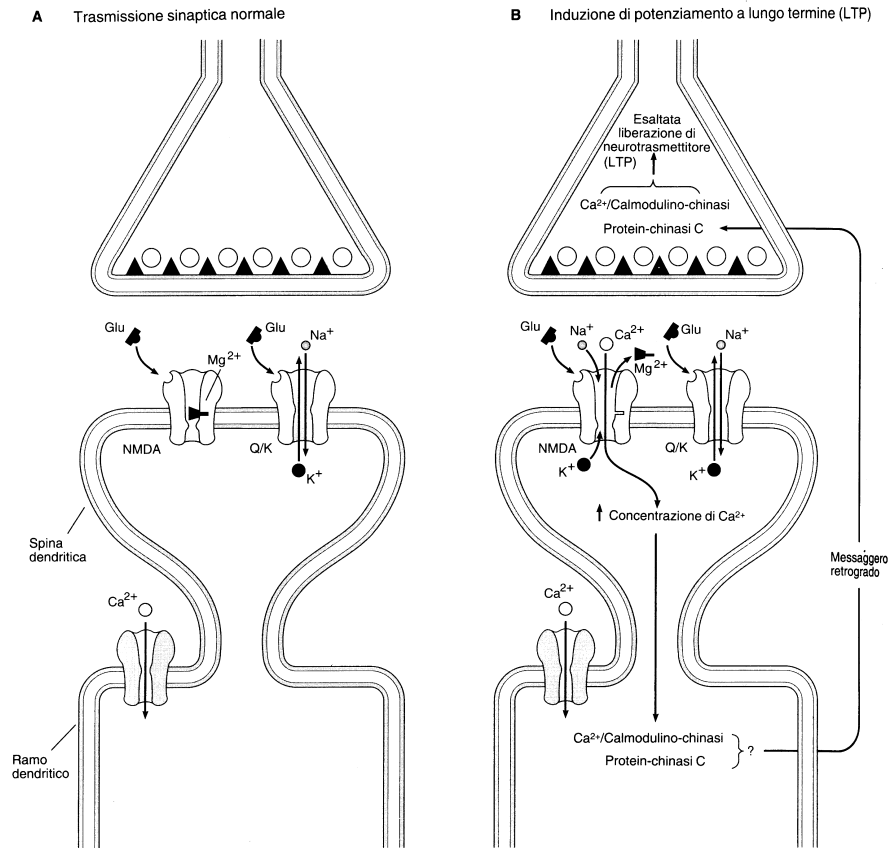


Figura 12: il meccanismo molecolare della LTP (da Kandel, 2003)

L'rTMS a Bassa Frequenza

E' stato sperimentalmente provato che la rTMS a bassa frequenza (0.3 1Hz) possiede effetti specularmente opposti a quelli della rTMS ad elevata frequenza, inducendo una depressione dell'eccitabilità nella corteccia visiva (Kirkwood A. 1993) e motoria (Hess G, 1996).

Alla base di questo effetto, starebbe l'LTD (Long Term Depression), accertato in vitro, analogo ma diametralmente opposto al già citato LTP.

Tra le più recenti ipotesi, quella secondo la quale l'ACh e la NA sarebbero implicate nella modulazione di tal evento.

Kirkwood et al., (Kirkwood A, 1999) infatti hanno studiato l'effetto combinato della PPS (paired pulse stimulation), ad effetto analogo alla rTMS a bassa frequenza, e dell'attività dei suddetti neurotrasmettitori nell'indurre una LTD in preparati di corteccia visiva di ratti giovani. Mediante prove crociate, essi hanno dimostrato che il carbacolo (agonista colinergico) in associazione con una stimolazione a bassa frequenza è in grado di indurre un evidente effetto di LTD, mentre in assenza di stimolazione non produce alcun effetto rilevabile. Tale fenomeno è impedito in presenza di un inibitore selettivo del recettore M1, la pirenzepina, mentre la gallamina (antagonista del recettore M2) non ha alcun effetto; i recettori nicotinici sono stati esclusi a causa della loro scarsa presenza nel tessuto in esame. Parimenti, la NA, agirebbe sui recettori 1 per ottenere il medesimo risultato, non essendo stato riscontrato alcun effetto in caso di attivazione dei recettori. Meritano maggiore attenzione i recettori 2: questi avrebbero effetto specularmente opposto ai primi, inducendo, addirittura una LTP invece della LTD. Secondo l'autore, ciò sarebbe compatibile con la loro funzione di autocettori presinaptici. Un antagonista selettivo dei recettori 2, infatti, come la yohimbina, induce l'LTD verosimilmente perché, bloccando l'autocettore, facilita il rilascio di NA.

L'efficacia di entrambi i neurotrasmettitori in esame, tuttavia, sarebbe subordinata all'attività dei già citati recettori glutamatergici NMDA: in nessuno dei due casi, infatti, è possibile indurre alcun LTD se, insieme alla stimolazione ed all'attivazione

degli specifici recettori 1 o M1, viene somministrato APV (2-amino-5-fosfonvalerianato), inibitore selettivo dei recettori NMDA. Inoltre è stato osservato come nel caso del carbacolo l'LTD risulti notevolmente ridotto, ma non completamente abolito: ciò indica che l'ACh può indurre un LTD anche con un meccanismo collaterale, indipendente dall'NMDA.

In conclusione, le vie colinergiche e noradrenergiche potrebbero essere in grado di modulare l'attivazione dei recettori NMDA, interferendo in quella successiva, complessa, cascata di secondi messaggeri alla base della LTP, con il conseguente risultato "inverso" che è l' LTD.

Nell'uomo, studi condotti su soggetti sani volontari (Chen R, 1997), hanno dimostrato, dopo rTMS a bassa frequenza, una riduzione dell'eccitabilità della corteccia motoria tramite valutazione della sua soglia, agendo con meccanismo verosimilmente analogo alla LTD.

Questi studi hanno permesso di concludere che una stimolazione a 0.1 Hz per un'ora non è in grado di indurre alcuna variazione apprezzabile nella soglia motoria dei pazienti sottoposti all'esperimento, mentre una stimolazione a 0.9 Hz per 15 minuti la modifica significativamente (l'ampiezza del MEP dell'ABP nel periodo post-stimolazione è più bassa del 19,5% rispetto a quella registrata in periodo pre-stimolazione).

La TMS Nello Studio delle Funzioni Cognitive

Prima dell'avvento della TMS, la maggior parte delle conoscenze relative alle cortecce elaborative erano fondate sugli studi neuropsicologici lesionali e sulle tecniche di neuroimaging funzionale durante task cognitivi. Il rationale degli studi lesionali è quello di stabilire una correlazione tra una lesione cerebrale circoscritta e le alterazioni osservabili durante un test comportamentale eseguito in condizioni controllate (sperimentali). In modo analogo, la TMS può produrre una "lesione virtuale" (Terao Y, 2006), introducendo un "rumore" transitorio nella computazione neurale che può condurre, ad esempio, ad un prolungamento dei tempi di reazione (RT) , ovvero alla comparsa di errori durante lo svolgimento del compito. A differenza della lesione reale, quella "virtuale" (la cui persistenza varia da poche decine di millisecondi ad alcune ore, in relazione ai parametri di stimolazione (Pascual-Leone A, 1999; Walsh V, 1999), consente però di evitare alcune difficoltà interpretative: per esempio potenziali differenze preesistenti nella funzione oggetto di studio, plasticità e fenomeni compensatori post-lesionali, scarsa selettività anatomica degli eventi che causano la lesione e la conseguente alterazione di aree limitrofe e fibre di passaggio. Un altro innegabile vantaggio della "virtual lesion" rispetto alla reale è che ciascun soggetto può fungere da controllo di se stesso, annullando di fatto il rischio di errore interpretativo legato alla variabilità biologica inter-individuale. È inoltre ragionevole pensare che ciò che si osserva dopo una "virtual lesion" è realmente ascrivibile alla disfunzione di quell'area e non

all'intervento, ad esempio di processi di recupero (Walsh V, 1998). Oltre all'elevata risoluzione spaziale (soprattutto quando è utilizzato un coil a farfalla), che consente un "functional brain mapping", basandosi sull'assunto che se la performance è facilitata o depressa dalla TMS, l'area al disotto del coil è attiva e necessaria al corretto svolgimento di quel compito, la tecnica della "virtual lesion" possiede anche un'elevata risoluzione temporale: comparando gli effetti della TMS su una determinata area a diversi intervalli di tempo, infatti, saremo in grado di descrivere come le attività di questa determinata area si modifichino nel tempo durante il task, consentendoci anche di desumere quando quell'area è attiva e necessaria allo svolgimento del compito. Vi sono, naturalmente, degli svantaggi nell'uso della TMS; tra questi la necessità di scegliere appropriati parametri di stimolazione (singolo impulso, ripetitiva, intensità, sede, frequenza, orientamento e tipo di coil), il limitato numero di aree cerebrali raggiungibili e la presenza di stimolazione uditiva e sensoriale che può interferire con il comportamento (Walsh V, 1999). Inoltre i meccanismi fisiologici alla base della stimolazione non sono ancora stati completamente svelati, il che rende difficoltosa un'interpretazione univoca dei dati. A differenza degli studi d'immagine funzionale e lesionali, la TMS consente di interferire anche potenziando o inibendo selettivamente una funzione, consentendo di fugare eventuali dubbi sul reale significato di un'area "attivata", dove "attività" può significare anche GABA-mediata, dunque inibitoria.

Il contributo della TMS alle conoscenze sul linguaggio umano

Nel 1959 i neurochirurghi Penfield e Jasper hanno utilizzato la tecnica della stimolazione con corrente diretta in soggetti svegli per sondare anatomicamente i modelli allora noti di linguaggio (Penfield W, 1954). George Ojemann, nel 1983 ha dimostrato, con la medesima tecnica, che la stimolazione di determinate aree era in grado di indurre non solo vocalizzazioni spontanee ma anche l'interruzione di specifici processi linguistici (Ojemann G, 1983). L'avvento della TMS, in relazione alle sue già citate doti di elevata risoluzione spaziale e temporale e dall'assenza d'invasività, ha segnato una nuova era nello studio del linguaggio. Il primo studio sul linguaggio ad usare la TMS è stato quello condotto da Alvaro Pascual-Leone nel 1991, il quale ha indotto uno "speech arrest" in pazienti prechirurgici come alternativa non invasiva al test di Wada. Ai pazienti era chiesto di contare durante treni di TMS a 8,16 o 25 Hz in 15 differenti sedi della corteccia perisilviana: 4-6 s dopo la stimolazione della corteccia inferiore frontale sinistra (LIFG) si è verificato un arresto del linguaggio in sei pazienti; in nessun caso si è osservato il fenomeno dopo stimolazione destra. La concordanza fra il test di Wada e la TMS è stata del 100%. (Pascual-Leone A, 1991). Studi successivi non hanno tuttavia confermato tale affidabilità: Jennum (Jennum P, 1994) è riuscito a un indurre uno speech arrest in 14 pazienti su 21 sebbene, considerando come positivo un test che avesse indotto anche solo un rallentamento del linguaggio, la concordanza raggiungesse il 95%. : Michelucci ha invece ottenuto uno "speech arrest" in appena 7 soggetti su 14

(Michelucci R, 1994). Una tale discordanza di risultati è probabilmente spiegabile in relazione alla variabilità inter-studio legata a parametri specifici di stimolazione (frequenza e intensità). Epstein (Epstein CM, 1999) ha quindi sistematicamente valutato gli effetti di differenti frequenze, trovando più efficace una frequenza di 4 Hz: usando tale paradigma l'autore ha studiato 16 soggetti concludendo per una dominanza emisferica sinistra in 12 pazienti e destra nei rimanenti 4. Sebbene vi fosse una correlazione significativa con il test di Wada ($p < 0.05$), la TMS sovrastimava il coinvolgimento emisferico destro. Più recentemente Aziz-Zadeh et al, (Aziz-Zadeh L, 2004) hanno osservato come lo "speech arrest" possa essere indotto stimolando due differenti sedi della corteccia frontale inferiore (LIFG). Il sito di stimolazione più anteriore era in grado di indurre uno speech arrest solo a sinistra, quello più posteriore invece era in grado di indurre il fenomeno bilateralmente, sebbene l'effetto fosse maggiore a sinistra. Il sito posteriore inoltre provocava una contrazione dei muscoli facciali misurabile elettromiograficamente: l'autore concludeva dunque per un effetto meramente innervatorio per il sito di stimolazione posteriore e per un reale effetto sull'area di Broca per il sito anteriore. Queste osservazioni potrebbero spiegare la grande disomogeneità di dati relativi alla concordanza tra TMS e test di Wada. Un altro interessante campo di ricerca della TMS è quello relativo alla verifica di un eventuale collegamento funzionale tra il linguaggio e la corteccia motoria. Per primo Tokimura nel 1996 (Tomkimura H, 1996) ha dimostrato una facilitazione del MEP registrato dai muscoli della mano bilateralmente durante il linguaggio spontaneo e lateralizzato all'emisfero sinistro

durante la lettura. In seguito Meister (Meister IG, 2003) ha dimostrato come la facilitazione fosse limitata all'area della mano permanendo inalterato lo stato di eccitabilità dell'area motoria degli arti inferiori. Ulteriori studi hanno confermato tali dati (Lo YL ; Meister IG; Floel A, 2003; Seyal M, 1999) dimostrando un collegamento funzionale tra la produzione verbale e l'area motoria della mano destra. Queste evidenze potrebbero rendere conto dell'istinto umano a gesticolare mentre si parla e potrebbero indicare un collegamento evolutivo tra linguaggio e gesti, alla base della cosiddetta "language gesture theory" , enunciata per primo da Hewes nel 1973, secondo la quale la comunicazione verbale si è evoluta grazie alla capacità degli ominidi di capire <<sequenze gestuali con struttura complessa>>, una sorta di "sintassi motoria". (Hewes G, 1973; Rizzolati G, 1998; Corballis MC, 2003; Gentilucci M, 2006). E' sulla base di quest'assunto che il gruppo di Gardner e Fouts, negli anni '70, avviò una serie di esperimenti per insegnare il linguaggio dei segni americano (ASL) ad intere comunità di scimpanzé (Gardner RA, 1969). Meno intuitiva, sebbene altrettanto estesamente studiata, la correlazione tra linguaggio e percezione visiva di azioni eseguite con le mani (Gangitano M, 2004) o ascolto di suoni associati con azioni eseguite con le mani (Aziz-Zadeh L, 2004): ciò in analogia alle risposte registrate dai neuroni mirror del macaco durante la percezione visiva o uditiva di azioni (Kholer E, 2002). In uno studio del 2004 Watkins e Paus (Watkins K, 2004) hanno integrato la TMS con la PET, osservando un incremento dell'eccitabilità della corteccia motoria durante comprensione del linguaggio correlata con un incremento del flusso ematico nella porzione posteriore del giro frontale inferiore sinistro (area

di Broca), l'omologo umano della regione contenente i neuroni specchio del macaco (Kholer E, 2002). L'area di Broca, dunque giocherebbe un ruolo fondamentale nel collegare comprensione e produzione del linguaggio.; ciò potrebbe costituire un substrato per la "overlapping systems theory of language (Pulvermüller F 2005 ; Talmy L, 2000) e la teoria del "modality specific re-enactment" (Barsalou LW, 2003), precedentemente esposte.

L'area di Broca è stata inoltre studiata con la TMS in relazione alle evidenze d'immagine funzionale secondo le quali quest'area possiede una sotto-divisione per il processing semantico e fonologico. La porzione rostrale sarebbe implicata nei compiti di decisione semantica (Devlin JT, 2003; Kholer S, 2004), quella caudale nei compiti fonologici (Nixon P, 2004). La TMS è stata inoltre recentemente utilizzata per valutare il ruolo del sistema motorio alla base della produzione verbale in compiti di comprensione del linguaggio. Il primo studio condotto in tal senso da Sundara nel 2001 (Sundara M, 2001) ha dimostrato un'aumentata ampiezza del MEP nei muscoli labiali durante l'osservazione di soggetti che parlavano producendo suoni per i quali fosse necessario il movimento labiale (p.e. BA vs TA). Successivamente Watkins (Watkins KE, 2003) ha osservato il medesimo effetto anche attraverso il canale uditivo, osservando peraltro una lateralizzazione all'emisfero sinistro. Fadiga nel 2002 (Fadiga L, 2002) ha inoltre osservato che la presentazione uditiva di specifici fonemi causava una facilitazione dei muscoli utilizzati nella produzione di quegli stessi fonemi. Questi studi hanno rinnovato l'interesse attorno alla "teoria motoria di Liberman della percezione del linguaggio"

(Lieberman AM, 1967), secondo la quale i fonemi sono percepiti “mappandoli” in un “modulo fonetico” che contiene l’inventario dei gesti articolatori usati nella produzione linguistica.

Nell'ambito dello studio delle afasie la TMS è stata utilizzata sia allo scopo di comprendere i meccanismi di compenso e recupero sia a scopo terapeutico. Molti studi di imaging funzionale hanno dimostrato negli afasici la concomitante o esclusiva attivazione delle aree dell'emisfero destro omologhe all'area di Broca, il giro frontale inferiore destro (RIFG) ; gli studi TMS condotti in tal senso si sono proposti di indagare il ruolo di tale attivazione controlaterale. Winhuisen e Thiel (Winhuisen L, 2005; Thiel A, 2005) hanno identificato in ciascun soggetto le aree attive alla PET durante compiti di produzione verbale, la TMS era dunque utilizzata per interferire con i siti attivati individualmente. Nello studio di Winhuisen, condotto su pazienti affetti da ictus, 11 pazienti su 11 mostravano un’attivazione sinistra e 10/11 peggioravano le loro performance dopo TMS sulla stessa sede; 5 degli 11 pazienti mostravano anche un’attivazione maggiore della RIFG e quattro di questi mostravano tempi di risposta peggiorati dopo stimolazione destra. Nello studio di Thiel, condotto su 14 pazienti con lesioni neoplastiche, si osservava l'attivazione sinistra nel 100% dei soggetti ed una concomitante attivazione destra nel 50%: anche in questo caso la maggior parte dei pazienti (11/14) risentiva della TMS sinistra, peggiorando significativamente le proprie performances, e 5 dei 7 che avevano mostrato attivazione destra peggioravano dopo l’interferenza con TMS in questa sede. Questi dati sembrano dimostrare che nella maggior parte dei pazienti

affetti da afasia secondaria a lesioni, il giro frontale inferiore sinistro rimane essenziale nei compiti di produzione verbale, ciononostante l'attivazione dell'omologo destro è essenziale in una sottopopolazione di pazienti. Sempre grazie alla TMS è possibile ipotizzare il perché di queste vistose differenze interindividuali: un gruppo di soggetti, selezionati in base al loro grado di lateralizzazione del linguaggio tramite tecnica ultrasonografica, è stato arruolato da Knecht (Knecht S, 2002) e sottoposto ad un protocollo di stimolazione magnetica ad 1 Hz sull'area di Wernicke. Al termine della TMS i soggetti con dominanza sinistra all'esame doppler erano quelli le cui prestazioni peggioravano significativamente durante TMS sinistra, un pattern opposto si osservava nei soggetti con dominanza destra; il grado di interferenza correleva significativamente con il grado di lateralizzazione linguistica, in altre parole soggetti la cui funzione linguistica era fortemente lateralizzata risentivano maggiormente della TMS unilaterale rispetto ai soggetti con un'organizzazione bilaterale. È possibile dunque che una differente organizzazione pre-morbosa del linguaggio renda l'emisfero destro più o meno adatto ai meccanismi di compenso dopo una lesione all'emisfero sinistro.

In considerazione delle modificazioni plastiche a lungo termine che la TMS ripetitiva è in grado di indurre, protocolli di stimolazione quotidiana o settimanale ad alta e bassa frequenza sono stati utilizzati in varie patologie a scopo terapeutico: disturbo depressivo (Conca A, 1996); schizofrenia (Feinsod M, 1998); malattia di Parkinson (Siebners HR, 1999); epilessia farmaco-resistente (Daniele O, 2003), neglect (Oliveri M, 2001). Anche pazienti afasici, dunque, sono stati trattati nel tentativo di rendere

più efficiente il meccanismo di recupero o rallentare un processo degenerativo primario. In una serie di studi condotti su pazienti con afasia cronica non fluente secondaria a lesioni, Neaser (Neaser MA, 2005) ha ipotizzato che l'attivazione delle aree dell'emisfero destro omologhe alle aree del linguaggio potesse rappresentare un meccanismo maladattativo, dipendente dalla perdita di inibizione interemisferica o da un'interazione competitiva, un'inefficace "dead-end strategy". I pazienti sono stati pertanto sottoposti a protocolli di stimolazione inibitoria quotidiana per 10 giorni applicata sull'omologo di destra dell'area di Broca: in tutti i pazienti si è osservato un significativo miglioramento nei compiti di denominazione; gli effetti permanevano fino a due mesi dopo la conclusione del trattamento. Sebbene questo risultato possa apparire sorprendente alla luce dei casi di afasia peggiorati dopo successive lesioni dell'emisfero destro (Basso G, 1998), bisogna tenere in considerazione la possibilità di una "paradoxical function facilitation" dopo lesioni controlaterali (Kapur N, 1996) come descritto, ad esempio, nel caso di miglioramenti di neglect sinistro legati a lesioni parietali destre, dopo la comparsa di una nuova lesione sul lobo frontale sinistro (Vuilleumier P, 1996). Al contrario, l'assunto su cui si è basato il lavoro di Finocchiaro et al. (Finocchiaro C, 2006) è stato quello di potenziare direttamente l'area "dei verbi" tramite stimolazione ad alta frequenza (Shapiro K, 2001) in un paziente affetto da afasia primaria progressiva con un selettivo deficit nella produzione dei verbi. Per quanto concerne la lettura, è in atto ancora molto limitato il contributo fornito dalla TMS. Nel 1980, Coltheart (Coltheart M, 1980) ha suggerito che l'emisfero destro è capace di supportare

parzialmente l'abilità della lettura limitatamente a nomi concreti e ad elevata frequenza ("mela" piuttosto che "cognizione"). Studi di neuroimaging hanno confermato tale ipotesi osservando un'attivazione della giunzione temporo-parietale destra, tuttavia presente anche in soggetti normali (Price CJ: 2000). Per verificare dunque se il coinvolgimento dell'emisfero destro durante la lettura fosse qualitativamente differente da malati e controlli, Coslett e Monsul (Coslett HB, 1994) hanno utilizzato un protocollo di interferenza con singolo impulso erogato sulla regione parietale destra. La TMS peggiorava significativamente il compito di lettura riducendo drasticamente il numero di parole lette correttamente nei pazienti ma non nei controlli. Inoltre il tipo di errori commessi dai pazienti non supportava l'ipotesi che l'emisfero destro fosse essenziale per i termini concreti e ad alta frequenza, suggerendo che in caso di lesione, il carico del compito di lettura venisse semplicemente maggiormente "spostato" verso l'emisfero destro.

Brainvoyager QX- Neuronavigation Module²

Durante la neuronavigazione TMS, dati per la localizzazione stereotassica del sito di stimolazione sono registrati utilizzando un sistema di co-registrazione basato sugli ultrasuoni.

² <http://www.brainvoyager.com/products/tmsneuronavigator.html>

Tale sistema consiste di numerosi emettitori ultrasonori in miniatura che sono disposti sul capo del partecipante e sul coil della TMS. Questi emettitori ultrasonori trasmettono impulsi continuamente verso un sensore ricevente. La misura della posizione spaziale relativa degli emettitori in uno spazio tridimensionale è basata sul tempo di viaggio tra gli impulsi ultrasonori trasmessi e il dispositivo di misurazione. Nel passo successivo viene creato un sistema di coordinate spaziali locali, collegando le posizioni spaziali relative grezze degli emettitori ultrasonori a un set di marker addizionali disposti sulla testa del partecipante. La posizione specifica di questi marker fissati è digitalizzata tramite un dispositivo che a sua volta ospita due emettitori ultrasonori allo scopo di misurare la propria posizione relativa in uno spazio 3D. I tre marker anatomici utilizzati corrispondono al nasion e alle due incisive intertragicae. Al termine di questo stadio il sistema rende disponibili informazioni topografiche sugli emettitori ultrasonori del capo relative a un frame di coordinate basate sul partecipante. Similmente, il coil TMS ospita un set di emettitori ultrasonori, le cui posizioni spaziali relative sono collegate a marker fissi specifici per il tipo di coil allo scopo di calcolare un altro sistema di coordinate locali. Una volta che il sistema di coordinate spaziali locali è definito per il capo del partecipante e per il coil TMS in uno spazio 3D reale, questi sistemi di coordinate vengono co-registrati con il sistema di coordinate nello spazio RMN. I marker anatomici sono definiti nella scansione RMN della testa del partecipante e co-registrati con le coordinate derivate dal dispositivo di digitalizzazione. Una volta che i marker specificati sul capo reale sono co-registrate con quelle del capo virtuale

“mesh”, i movimenti del coil TMS relativi al capo del partecipante in uno spazio reale sono registrate online e visualizzate in real-time nelle posizioni relative della ricostruzione anatomica del cervello del partecipante. Sovrapponendo i dati funzionali alla ricostruzione anatomica dell'encefalo, il coil TMS può essere neuronavigato a una specifica area anatomica o area di attivazione funzionale (Figura 13)

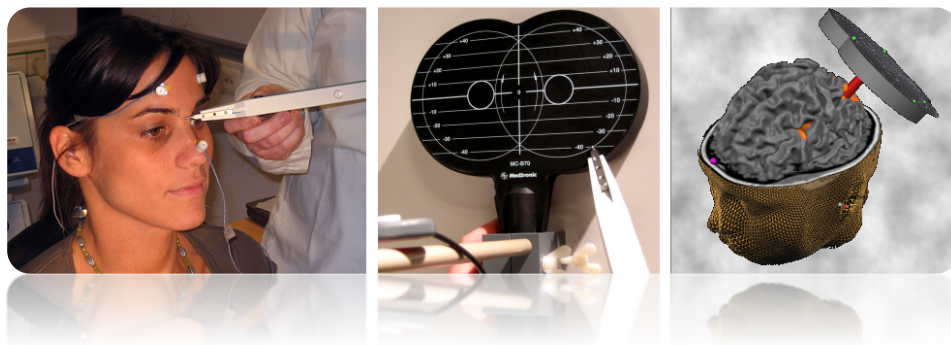


Figura 13: co-registrazione dei marker sul capo e sul coil tms; ricostruzione 3D e neuronavigazione

Psyscope X (Cohen et al, 1993)

PsyScope è un ambiente integrato per la progettazione e l'esecuzione di esperimenti psicologici su computer Macintosh. L'obiettivo principale di PsyScope è quello di dare ai ricercatori uno strumento in grado di segnare esperimenti senza necessità di conoscere un linguaggio di programmazione. PsyScope poggia su un sistema grafico interattivo per raggiungere tale obiettivo. I componenti standard di un esperimento psicologico- gruppi, blocchi, trials e fattori- sono tutti presentati graficamente e gli esperimenti sono costruiti lavorando con questi elementi tramite finestre di dialogo interattive (Figura 14).



Figura 14: l'ambiente grafico di PyScope X

Stimoli utilizzati

Primo Esperimento:

Animali	Aggettivi	Nomi	Spazio	Tempo
canguro	asciutto	carota	dentro	dopo
capra	bagnato	chiave	destra	futuro
cavallo	bianco	forno	fuori	passato
delfino	chiaro	fragola	lontano	presto
formica	liscia	letto	sinistra	prima
gatto	nero	sedia	sopra	recente
giraffa	ruvida	susina	sotto	remoto
leopardo	scuro	tagliere	vicino	tardi
lepre				

mosca				
mucca				
pulcino				
rospo				
talpa				
tigre				
verme				

Secondo Esperimento:

Fraasi:

Un vecchio col mantello ed una giovane donna si danno le spalle.

Un grasso uomo anziano ed una ragazza dai capelli rossi sono l'uno di fronte all'altra.*

Un signore dai capelli grigi ed una scolara stanno l'uno accanto all'altra.

Un bambino chinato è rivolto verso la schiena della sorellina vestita di rosa.

Un uomo robusto in giacca marrone è girato verso la nuca di un ragazzo.

Un individuo nel fiore degli anni dà le spalle ad una giovane signora con le scarpe rosse.

Un uomo magro è girato verso sua figlia che, piangendo, si è allontanata.

Un giovane pallido col cappello e sua madre, che sorride, si danno le spalle.

Un ragazzo ed una donna adulta stanno l'uno di fronte all'altra e mangiano un gelato.

Un giovane uomo grasso ed una donna anziana con un bastone stanno l'uno accanto all'altra.

Un ragazzo con l'impermeabile sta di fronte alla schiena di una pensionata.

Un giovane con gli occhi grandi è girato verso la schiena di una vecchia signora.

Nella fila per l'ingresso un giovane sta di fronte ad una donna di mezz'età.

Un alunno è girato verso la sua insegnante, che si è allontanata da lui.

Un giovanotto con le lentiggini è faccia a faccia con la sorella maggiore dai capelli biondi.

Una donna anziana ed uno studente si danno le spalle.

Una nonna ed uno scolaro in calzoncini corti sono rivolti l'uno verso l'altra.

Una ragazza pallida ed il suo fratellino stanno l'uno accanto all'altra.

Una giovane signora sta di fronte alla schiena del suo fratellino dai capelli neri.

Una vecchia zia, sorridente, è girata verso la schiena di un giovane individuo.

Una donna abbronzata è faccia a faccia col suo fratello minore dai capelli corti.

Una donna è rivolta verso la schiena abbronzata di suo nipote.

Una ragazza furibonda e suo padre, che ha l'influenza, si danno le spalle.

Una giovanissima signora ed un gentile uomo all'antica stanno l'uno di fronte all'altra.

Una studentessa che sta arrossendo ed un vecchio con la barba stanno l'uno accanto all'altra.

Una ragazza dai capelli lunghi sta di fronte alla schiena di un distinto signore.

Una ballerina sudata è rivolta verso la schiena di un vecchio silenzioso.

Una ragazza snella è rivolta verso il suo fratellino, che si è allontanato distrattamente.

Nella fila per l'ingresso un'alunna grassottella sta dietro il suo burbero insegnante.

Una donna sulla ventina è rivolta verso la nuca calva di suo nonno.

Quesiti:

SPAZIALI (Numero medio di parole: 5; Numero medio di sillabe: 5.5)

Lui era rivolto verso di lei?

Lei era rivolta verso di lui?

NON SPAZIALI (Numero medio di parole: 5; Numero medio di sillabe:

6.5)

Lui era più vecchio di lei?

Lei era più vecchia di lui?

Bibliografia:

Amassian VE, Steward M, Quick GJ, Rosenthal JC. Physiological basis of motor effect of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurg* 1987;20:74-93

Anderson J.R. Arguments concerning representations for mental imagery. *Psychol. Rev.* 1978; 85: 249–277.

Aziz-Zadeh L, Iacoboni M, Zaidel E, Wilson S, Mazziotta J. Left hemisphere motor facilitation in response to manual action sounds. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2609–12.

Aziz-Zadeh, L., Wilson, S. M., Rizzolatti, G. & Iacoboni, M. Congruent embodied representations for visually presented actions and linguistic phrases describing actions. *Curr. Biol.* 16, 1818–1823 (2006).

Barsalou L.W. et al., Perceptual simulation in conceptual tasks. In: Hiraga M.K. et al. *The Proceedings of the 4th Conference of the International Cognitive Linguistics Association* The Proceedings of the 4th Conference of the International Cognitive Linguistics Association Vol. 3, John Benjamins 1999; 209–228.

Barsalou L.W. Perceptual symbol systems. *Behav. Brain. Sci.* (1999)22: 577-660

Barsalou LW, Simmons WK, Barbey AK, Wilson CD. Grounding conceptual knowledge in modality-specific systems. *Trends Cogn Sci* 2003; 7: 84-91

Basso, A., Gardelli, M., Grassi, M. P., & Mariotti, M. (1989). The role of the right hemisphere in recovery from aphasia. Two case studies. *Cortex*, 25(4), 555–566.

Bellugi U, Sabo H, Vaid J. Dissociation between language and cognitive functions in Williams syndrome. *Language development in exceptional circumstances*. DVM Bishop and K Mogford-Bevan eds. (Edinburgh/new York: Churchill Livingstone) (1988): 177-89

Bisiach E, Berti A. Dyschiria: an attempt at its systematic exploration. In: Jeannerod M ed. *Neurophysiological and neuropsychological aspects of spatial neglect*. Amsterdam: Elsevier, 1987: 183-202

Bisiach E, Vallar G, Perani D, Papagno C, Berti A. Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. *Neuropsychologia* 1986; 24: 471-482

Bliss TVP, Lømo. Long-Lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol(Lond)* 1973;232:331-356

Bookheimer SY, Zeffiro TA, Blaxton T, et al. Regional cerebral flow during object naming and word reading. *Hum Brain Mapp* (1995) 3: 93-106

Bowers D, Heilman KM. *Neuropsychologia* 1980; 18: 491-498

Brain WR. Visual disorientation with special reference to lesions of the right cerebral hemisphere. *Brain* 1941; 64: 224-272

Brighina F, Bisiach E, Piazza A, et al. Perceptual response bias in visuospatial neglect due to frontal and parietal repetitive transcranial magnetic stimulation in normal subjects. *Behav Neurosci* (2002) 13 (18): 2571-5

Broca P. Remarques sur le siege de la faculté du langage articulé: suivies d'une observation d'aphemie. *Bulletin de la Société Anatomique de Paris* 1861 ; 6 : 330-357

Caramazza A, Hillis A. Lexical organization of nouns and verbs in the brain. *Nature* 1991; 349: 788–90.

Caramazza A, Miceli G. Selective impairment of thematic role assignment in sentence processing. *Brain Lang.* 1991 Oct;41(3):402-36.

Chen R, MBBchir, MSc, FRCPC, Classen J. MD, Gerloff C. MD, Celnik P.MD, Wassermann E.M. MD, Hallett M.MD, Cohen L.G. MD. Depression of motor cortex excitability by low frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-1403

Chokron S. Référence égocentrique et négligence spatiale unilatérale. In: Perennou D, Brun V, Pelissier J eds. *Les syndromes de négligence spatiale*. Paris :Masson,1998:13-23

Chomsky N, et al. *Syntactic Structures*. The Hague: Mouton ; 1957 Berlin and New York: 1985

Cohen J.D., MacWhinney B., Flatt M., and Provost J. (1993). PsyScope: A new graphic interactive environment for designing psychology experiments. *Behavioral Research Methods, Instruments, and Computers*, 25(2), 257-271.

Cohen J.D., MacWhinney B., Flatt M., and Provost J. (1993). PsyScope: A new graphic interactive environment for designing psychology experiments. *Behavioral Research Methods, Instruments, and Computers*, 25(2), 257-271.

Coltheart M. Deep dyslexia: a review of the syndrome. In: Coltheart M, Patterson K, Marshall J, editors. *Deep dyslexia*. London: Routledge and Kegan Paul; 1980: 22–48.

Conca A, Koppi S, Konig P, Swoboda E, Krecke N. Transcranial Magnetic Stimulation: a novel antidepressive strategy ? *Neuropsychobiology* 1996;34:204-207

Corballis MC. From mouth to hand: gesture, speech and the evolution of right-handedness. *Behav Brain Sci* (2003); 26:199-208, discussion 208-60

Coslett HB, Monsul N. Reading with the right hemisphere: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Lang* 1994; 46: 198–211.

Damasio H., Grabowski T.J., Tranel D., Hichwa R.D., Damasio A.R. A neural basis for lexical retrieval. *Nature* (1996) 380: 499-505.

Daniele O, Brighina F, Piazza A, Giglia G, Scalia S, Fierro B. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with cortical dysplasia - a preliminary study. *J Neurol.* (2003) Jun;250(6):761-2.

Dejerine J. Contribution à l'étude anatomoclinique et clinique des différentes variétés de cécité verbale. *Compte Rendu Hebdomadaire des Séances et Mémoires de la Société de Biologie* 1892; 4: 61-902

Dejerine J. Sur un cas de cécité verbale avec agraphie, suivi d'autopsie. *Mémoires de la Société Biologique* 1891 ; 3 : 197-201

Devlin JT, Matthews PM, Rushworth MF. Semantic processing in the left inferior prefrontal cortex: a combined functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study. *J Cogn Neurosci* 2003; 15: 71–84.

Epstein CM, Meador KJ, Loring DW, et al. Localization and characterization of speech arrest during transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* (1999) 110: 1073-9

Fadiga L, Craighero L, Buccino G, Rizzolatti G. Speech listening specifically modulates the excitability of tongue muscles: a TMS study. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 15: 399-402

Fadiga L, Craighero L, Buccino G, Rizzolatti G. Speech listening specifically modulates the excitability of tongue muscles: a TMS study. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 399–402.

Farran EK, Jarrold C. Evidence for unusual spatial coding in Williams syndrome: an explanation for the local bias in visuo-spatial construction tasks? *Brain and Cogn.* 59 (2005): 159-172

Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E. Preliminary evidence for a beneficial effect of low frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety* 1998;7:65-68.

Fierro B, Brighina F, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Buffa D, Bisiach E. Contralateral neglect induced by right posterior parietal rTMS in healthy subjects. *Neurophysiology* 2000; 11(7): 1519-1521

Fierro B, Brighina F, Piazza A, Oliveri M, Bisiach E. Timing of right parietal and frontal cortex activity in visuo-spatial perception: a TMS study in normal individuals. *Cogn Neurosci* (2001) 12(11): 1-3

Finocchiaro C., Maimone M, Brighina F, Piccoli T, Giglia G, Fierro B. A Case study of primary progressive aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment. *Neurocase* (2006); 12:317-321

Floel A, Ellger T, Breitenstein C, Knecht S. Language perception activates the hand motor cortex: implications for motor theories of speech perception. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 704-8.

Fodor J.A. *The Modularity of Mind* (MIT Press, Cambridge, Massachusetts, USA, 1983)

Fuster J.M. *Cortex and Mind: Unifying Cognition* (Oxford Univ. Press, Oxford, UK, 2003)

Gangitano M, Mottaghy FM, Pascual-Leone A. Modulation of premotor mirror neuron activity during observation of unpredictable grasping movements. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 2193–202.

Garagnani, M., Wennekers, T. & Pulvermüller, F. A neuroanatomically-grounded Hebbian learning model of attention-language interactions in the human brain. *Eur. J. Neurosci.* 27, 492–513 (2008).

Gardner RA, Gardner BT. Teaching sign language to a chimpanzee. *Science* 1969; 165: 664-672

Gelman S.A., Markman E.M. Young children's inductions from natural kinds: the role of categories and appearances. *Child Dev.* 1987; 58: 1532–1541

Gentilucci M, Corballis MC. From manual gesture to speech: a gradual transition. *Neurosci Biobehav Rev* (2006);30: 949-60

Gonzalez, J. et al. Reading “cinnamon” activates olfactory brain regions. *Neuroimage* 32, 906–912 (2006).

Hauk O, Pulvermuller F, Neurophysiological distinction of action words in the fronto-central cortex. *Hum. Brain Mapp.* 2004; 21: 191-201

Hèacan H, Angelergues R, Houillier S. Les Variétés cliniques des acalculias au cours des lésions retrorolandiques: approche statistique du problem. *Reveu Neurologique*, (1961) 2:85-103

Hebb D.O. The Organization of Behavior. A Neuropsychological Theory (John Wiley, New York, USA, 1949)

Hecaen H, Marcie P. Disorders of written language following right hemispheric lesion: spatial dysgraphia. In: Dimond SJ, Beaumont JG eds. Hemisphere function in the human brain. London : Elek Science, 1974: 345-366

Heilman KM, Bowers D, Coslett HB, Whelan H, Watson RT. Directional hypokinesia: prolonged reaction times for leftwards movements in patients with right hemisphere lesions and neglect. Neurology 1985; 35: 855-860

Heilman KM, Bowers D, Valenstein E, Watson RT. Hemispace and hemispatial neglect. In: Jeannerod Med. Neurophysiological and neuropsychological aspects of spatial neglect. Amsterdam : Elsevier, 1987: 115-150

Heilman KM, Valenstein E, Watson RT. Neglect. In: Actes des 8es entretiens de l'institut Garches. Rééducation et lésions de l'hémisphère droit. Paris : Arnette Blackwell, 1995: 103-109

Heilman KM, Watson RT, Valenstein E. Neglect and related disorders. In: Heilman KM, Valenstein E eds. Clinical neuropsychology. New York: Oxford University Press, 1993: 279-336

Hess G, Donoghue JP. Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. Eur J Neurosci 1996;8:658-665

Hewes G. Primate communication and the gestural origin of language. *Curr Antropol.* (1973) 14:1-2

Hilgetag C, Kötter R, Young MP. Inter-hemispheric competition of sub-cortical structures is a crucial mechanism in paradoxical lesion effects and spatial neglect. *Prog Brain Res* (1999) 121:121-41

Hilgetag CC, Théoret H, Pascual-Leone A. Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced “virtual lesion” of human parietal cortex. *Nat Neurosci* (2001) 4 (9): 953-7

Holcomb P.J., Neville H.J. Auditory and visual semantic priming in lexical decision: a comparison using event-related brain potentials. *Lang. Cognit. Process* 1990; 5: 281-312

Horwitz B, Braun A.R. Brain network interactions in auditory, visual and linguistic processing. *Brain Lang.* 2004; 89: 377-384

Humphreys G.W. and Forde E.M. Hierarchies, similarity and interactivity in object recognition: ‘category-specific’ neuropsychological deficits. *Behav. Brain Sci* 2001; 24: 453-509

Jennum P, Friberg L, Fuglsang-Frederiksen A, Dam M. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994; 44: 269–73.

Kandel E., Schwartz J.H., Jessel T.M.. *Principle of neural science*, 4e. Mc-Graw Hill, 2003.

Kapur N. Paradoxical functional facilitation in brain-behaviour research. A critical review. *Brain* (1996) 119: 1775-90

Kapur, N. Paradoxical functional facilitation in brain-behavior research: A critical review. *Brain* 1996; 119: 1775–1790.

Karnath HO. Neural encoding of space in egocentric coordinates? Evidence for and limits of a hypothesis derived from patients with parietal lesions and neglect. In: Tinter P, Karnath HO eds. *Parietal lobe contributions to orientation in 3D space*. Heidelberg : Springer Verlag, 1997: 497-520

Kiefer M and Spitzer M. The limits of a distributed account of conceptual knowledge. *Trends Cogn. Sci* 2001; 5: 469-471

Kiefer, M., Sim, E. J., Herrnberger, B., Grothe, J. & Hoenig, K. The sound of concepts: four markers for a link between auditory and conceptual brain systems. *J. Neurosci.* 28, 12224–12230 (2008).

Kinsbourne M. A model for the mechanism of unilateral neglect of space. *TransAmNeurol Assoc* 1970; 95: 143-146

Kirkwood A, Dudek SM, Gold JT, Aizenman CD, Bear MF. Common Forms of Synaptic Plasticity in the Hippocampus and neocortex in vitro. *Sci* 1993;260:1518-1521

Kirkwood A, Rozas C, Kirkwood, Perez F, Bear MF. Modulation of Long-Term Synaptic Depression in Visual Cortex by Acetylcholine and Norepinephrine. *The Journal of Neuroscience* 1999;19(5):1599-1609

Knecht S, Floel A, Drager B, Breitenstein C, Sommer J, Henningsen H, et al. Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nat Neurosci* 2002; 5: 695–9.

Kohler E, Keysers C, Umiltà MA, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. *Science* 2002; 297: 846–8.

Kohler S, Paus T, Buckner RL, Milner B. Effects of left inferior prefrontal stimulation on episodic memory formation: a two-stage fMRI-rTMS study. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 178–88.

Laplane D, Degos JD. Motor neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 152-158

Levelt WJM, Roelofs A, Meyer AS. A theory of lexical access in speech production. *Behav Brain Sci* (1999) 22: 1-38

Liberman AM, et al. Perception of the speech code. *Psychol Rev* (1967); 74:431-461

Liberman AM, Whalen DH. On the relation of speech to language. *Trends in cogn sci.* 2004; 4 (5): 187-196

Lichtheim L. On aphasia. *Brain* 1885; 7: 433-484

Lo YL, Fook-Chong S, Lau DP, Tan EK. Cortical excitability changes associated with musical tasks: a transcranial magnetic stimulation study in humans. *Neurosci Lett* 2003; 352: 85–8.

Lupker SJ. The role of phonetic and orthographic similarity in picture-word interference. *Can J Psychol* (1982) 36: 349-67

Marshall JC, Halligan PW. Blindsight and insight in visuo-spatial neglect. *Nature* (1998) 336: 766-7

Martin A, Chao L. Semantic memory and the brain: structure and process. *Curr. Opin. Neurobiol* 2001; 11: 194–201.

Martin A. et al., Category-specificity and the brain: the sensory-motor model of semantic representations of objects. In: Gazzaniga M.S., Editor, *The New Cognitive Neurosciences* (2nd edn ed.),, MIT Press 2000: 1023–1036.

Martin A. Functional neuroimaging of semantic memory. In: Cabeza R, Kingstone A, Editors, *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition*, MIT Press 2001: 153–186.

Mayer-Lindenberg A, Kohn P, Mervis CB, Kippenhan JS, et al. Neural basis of genetically determined visuospatial construction deficit in Williams syndrome. *Neuron* (2004) 43: 623-31

McCourt ME, Jewell G. *Neuropsychologia* 1999; 37: 843-855

Meister IG, Boroojerdi B, Foltys H, Sparing R, Huber W, Topper R. Motor cortex hand area and speech: implications for the development of language. *Neuropsychologia* 2003; 41: 401–6.

Mellet E, Bricogne S, Crivello F, et al. Neural basis of mental scanning of a topographic representation built from a text. *Cer Cortex* (2002) dec; 12:1322-30

Mellet E, Tzourio N, Crivello F, et al. Functional anatomy of spatial mental imagery generated from verbal instructions. *J Neurosci* (1996); 16(20):6504-12

Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subjects. *Nature* 1980;285:227

Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981; 221: 309-325

Mesulam MM. *Principles of behavioral neurology*. Philadelphia: FA Davies, 1985

Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, Santangelo M, Rizzi R, Buzzi AM, et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 1697–700.

Moineau, S., Dronkers, N. F. & Bates, E. Exploring the processing continuum of single-word comprehension in aphasia. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 48, 884–896 (2005).

Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. 'Primitive intelligence' in the auditory cortex. *Trends Neurosci.* 2001; 24: 283-288

Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang* 2005b; 93: 95–105.

Neaser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved naming after TMS treatments in chronic, global aphasia patient- case report. *Neurocase* (2005) 11: 182-93

Nixon P, Lazarova J, Hodinott-Hill I, Gough P, Passingham R. The inferior frontal gyrus and phonological processing: an investigation using rTMS. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 289–300.

Ojemann GA. Brain organisation for language from the perspective of electrical stimulation mapping. *Behav Brain Sci* 1983; 6: 189–206.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971 Mar;9(1):97-113

Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, Piazza A, La Bua V, Buffa D, Fierro B. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology* (2001); 57: 1338-40

Oliveri M, et al. Left frontal transcranial magnetic stimulation reduces contralesional extinction in patients with unilateral brain damage.

Paillard J. À propos de l'héminégligence : bilan et perspectives. *Ann Réadapt Méd Phys* 1997; 40: 503-518

Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1229–38.

Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991; 41: 697–702.

Pecher D. et al. Verifying different-modality properties for concepts produces switching costs. *Psychol. Sci.* (2003) Mar;14(2):119-24..

Penfield W, Jasper HH. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain.* Boston: Little, Brown, and Co.; 1954.

Perenin M.T. Optic ataxia and unilateral neglect: clinical evidence for dissociable spatial function in posterior parietal cortex. *Parietal lobe contributions to orientation in 3d space.* Springer, Berlin (1997): 289-308

Petrides, M., Cadoret, G. & Mackey, S. Orofacial somatomotor responses in the macaque monkey homologue of Broca's area. *Nature* 435, 1235–1238 (2005).

Philips C, Jarrold C, Baddeley A, et al. Comprehension of spatial language terms in Williams syndrome: evidence for an interaction between domains of strength and weakness. *Cortex* (2004) 40:85-101

Posner MI, Imhoff AW, Freibrich FJ, Cohen A. Isolating attentional system: a cognitive-anatomical analysis. *Psychobiology* 1987; 15: 107-121

Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raiche ME. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 1988; 240: 1627-1631

Posner MI. Neglect and spatial attention. Special issue spatial neglect: position papers on theory and practice. *Neuropsychol Rehabil* 1994; 2: 183-187

Price CJ, Wise RJS, Warburton E, et al. Hearing and saying: the functional neuroanatomy of auditory word processing. *Brain* (1996) 119: 919-31

Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat* (2000); 197:335-59

Pulvermuller F and Preissl H. A cell assembly model of language. *Network Comput. Neural Syst.* 1991; 2: 455-468

Pulvermuller F, Harle M, Hummel F. Neurophysiological distinction of verb categories. *Neuroreport* 2000; 11: 2789-2793

Pulvermuller F, Hauk O, Nikulin V.V., Ilmoniemi R.J. Functional links between motor and language systems. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 21: 793-797

Pulvermuller F, Hummel F, Harle M. Walking or talking?: Behavioral and neurophysiological correlates of action verb processing. *Brain Lang.* 2001; 78: 143-168

Pulvermuller F. Brain mechanisms linking language and action. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 576-582

Pulvermuller F. Words in the brain's language. *Behav. Brain Sci* 1999; 22: 253-336

Pulvermüller, F. et al. The word processing deficit in Semantic Dementia: all categories are equal but some categories are more equal than others. *J. Cogn. Neurosci.* 1 Sep 2009

Pulvermuller F, Fadiga L. Active perception: sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nat Rev Neurosci* 2010;11: 351-360

Pylyshyn Z.W. The imagery debate: analogue media versus tacit knowledge. *Psychol. Rev.* 1981; 88: 16

Reiss AL, Eckert MA, Rose FE, Karchemskiy A, Kesler S, et al. An experiment of nature: brain anatomy parallels cognition and behavior in Williams syndrome. *J Neurosci* (2004); 24: 50009-15

Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V. & Fogassi, L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 3, 131–141 (1996).

Rizzolatti G, Arbib MA. Language within our grasp. *Trends Neurosci* (1998); 21:188-94

Rizzolatti G, Berti A. Neglect as a neural representation deficit. *Rev Neurol* 1990; 146: 626-634

Rizzolatti G, Camarda R. Neural circuits for spatial attention in unilateral neglect. In: Jeannerod M ed. Neurophysiological and neuropsychological aspects of spatial neglect. Amsterdam: Elsevier, 1987: 239-314

Roelofs A. The WEAVER model of word-form encoding in speech production. Cogn (1997) 64: 249-84

Rosinski RR, Michnick-Golinkoff R, Kukish KS. Automatic semantic processing in a picture-word interference task. Child dev (1975) 46: 247-53

Rossigni PM, Caramia, Zarola F. Mechanism of nervous propagation along central motor pathways: noninvasive evaluation in healthy subjects and in patients with neurological diseases. Neurosurg 1987;20:183-191

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia, Caruso G, Cracco G. Noninvasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN comitee. Electroenceoh Clin Neurophysiol 1994;91:79-92

Rothwell Jc,Thompson PD, Day BL, Dick JPR, Kachi T, Cowan JMA, Marsden CD. Motor cortex stimulation in intact man. I. General characteristics of EMG responses in different muscles. Brain 1987;110:1173-1190

Sakai KL, Noguchi Y, Takeuchi T, Watanabe E. Selective priming of syntactic processing by event-related transcranial magnetic stimulation of Broca's area. Neuron 2002; 35: 1177-82.

Sereno S.C, Rayner K, Posner M.I. Establishing a time line for word recognition: evidence from eye movements and event-related potentials. *Neuroreport* 1998; 13: 2195-2200

Seyal M, Mull B, Bhullar N, Ahmad T, Gage B. Anticipation and execution of a simple reading task enhance corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 424–9.

Seyfarth RM, Cheney DL. Attività mentale e comunicazione nelle scimmie. *Le Scienze* 1993; 294:70-75

Shapiro KA, Pascual-Leone A, Mottaghy FM, Gangitano M, Caramazza A. Grammatical distinctions in the left frontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2001; 13: 713–20.

Shtyrov Y, Hauk O, Pulvermuller F. Distributed neuronal networks for encoding category-specific semantic information: the mismatch negativity to action words. *Eur. J. Neurosci.* 2004; 19: 1083-1092

Siebners HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *NeuroReport* (1999a);10:589 594

Simmons, W.K., Barsalou, L.W. The similarity-in-topography principle: reconciling theories of conceptual deficits. *Cogn. Neuropsychol.* (in press).

Solomon K.O., Barsalou L.W., Representing properties locally. *Cogn. Psychol.* 2001; 43: 129–169

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal interactions. *J Exp Psychol.* (1935) 18: 643-62

Sundara M, Namasivayam AK, Chen R. Observation-execution matching system for speech: a magnetic stimulation study. *Neuroreport* 2001; 12: 1341–4.

Talmy L. *Toward a Cognitive Semantics.* Cambridge: MIT Press 2000

Terao Y, Ugawa Y. Studying higher cerebral functions by transcranial magnetic stimulation. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 2006; 59: 9-17

Thiel A, Habedank B, Winhuisen L, Herholz K, Kessler J, Haupt WF, et al. Essential language function of the right hemisphere in brain tumor patients. *Ann Neurol* 2005; 57: 128–31.

Tokimura H, Tokimura Y, Oliviero A, Asakura T, Rothwell JC. Speech-induced changes in corticospinal excitability. *Ann Neurol* 1996; 40: 628–34.

Ullian R. Some general characteristics of interrogative systems. K Greenberg (ed). *Universals of human language.* Stanford, CA. Stanford University press (1978) vol IV: 211-48

Vuilleumier, P., Hester, D., Assal, G., & Regli, F. Unilateral spatial neglect recovery after sequential strokes. *Neurology* 1996; 46(1): 184–189.

Wallentin M, Roepstorff A, Glover R, et al. Parallel memory systems for talking about location and age in precuneus, caudate and Broca's region. *Neuroimage* (2006) 32 (4): 1850-64

Wallentin M, Weed E, Østergaard L, et al. Accessing the mental space- spatial working memory processes for language and vision overlap in precuneus. *Hum Brain Mapp* (2007) May 24 [epub]

Walsh V, Cowey A. Magnetic stimulation studies of visual cognition. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 103–10.

Walsh V, Ellison A, Battelli L, et al. Task-specific impairments and enhancements induce by magnetic stimulation of human visual area V5. *Proc R Soc R Soc Lond B Biol Sci* (1998) 265: 537-43

Walsh V, Rushworth MFS. The use of transcranial magnetic stimulation in neuropsychological testing. *Neuropsychologia* 1999; 37: 125–35.

Walsh V, Rushworth MFS. The use of transcranial magnetic stimulation in neuropsychological testing. *Neuropsychologia* 1999; 37: 125–35.

Watkins K, Paus T. Modulation of motor excitability during speech perception: the role of Broca's area. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 978–87.

Watkins KE, Strafella AP, Paus T. Seeing and hearing speech excites the motor system involved in speech production. *Neuropsychologia* 2003; 41: 989–94.

Wernicke C. Der aphasische Symptomenkomplex. Breslau, Poland: Cohen and Weigert. 1874

Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, Kessler J, Rudolf J, Haupt WF, et al. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke* 2005; 36: 1759–63.

Wurtz RH, Goldberg ME, Robinson DL. Brain mechanisms of visual attention. (1982) *Sc Am* 246 (6):124-35

Zwaan RA, Stanfield RA, Yaxley RH.. Language comprehenders mentally represent the shapes of objects. *Psychol. Sci.* (2002) Mar;13(2):168-71

Alla Prof, Filippo, Giuseppe e Piero. Persone che stimo profondamente e cui sono grato per quell'onestà intellettuale che mi ha fatto sentire a mio agio e libero di esprimere, e di non dover giustificare, il mio amore per la scienza.