

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PALERMO**

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE PSICOLOGICHE E SOCIALI  
CURRICULUM: PSICOLOGIA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE PSICOLOGICHE, PEDAGOGICHE  
E DELLA FORMAZIONE**

**SSD M-PSI/02**

**IL RUOLO DELLA CORTECCIA PREFRONTALE  
DORSOLATERALE NELLA MEMORIA DI  
RICONOSCIMENTO: USO DELLA STIMOLAZIONE  
MAGNETICA TRANSCRANICA PER IL TRATTAMENTO  
DEI DEFICIT DI MEMORIA IN SOGGETTI AFFETTI DA  
SINDROMI DEGENERATIVE**

**IL DOTTORE  
DOTT.SSA ALESSIA RODIGARI**

**IL TUTOR  
CHIAR.MA PROF.SSA PATRIZIA TURRIZIANI**

**IL COORDINATORE  
CHIAR.MA PROF.SSA ALIDA LO COCO**

**CICLO XXVI  
ANNO CONSEGUIMENTO DEL TITOLO 2016**

## INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	pag. 3
<b>CAPITOLO 1</b>	
BASI NEURALI DELLA MEMORIA EPISODICA .....	pag. 5
<b>CAPITOLO 2</b>	
RECALL E RECOGNITION .....	pag. 8
<b>CAPITOLO 3</b>	
MEMORIA DI RICONOSCIMENTO: FAMILIARITY E RECOLLECTION .....	pag. 13
<b>CAPITOLO 4</b>	
CORTECCIA PREFRONTALE: RUOLO NEI PROCESSI DI MEMORIA EPISODICA .....	pag. 17
Modello HERA .....	pag. 20
Modello HAROLD .....	pag. 21
<b>CAPITOLO 5</b>	
RICERCA SPERIMENTALE.....	pag. 24
Studio 1 - RUOLO DELLA DLPFC IN COMPITI DI MEMORIA DI RICONOSCIMENTO: STUDIO rTMS IN SOGGETTI SANI .....	pag. 24
Scopo dello studio .....	pag. 24
Materiali e Metodi.....	pag. 24
rTMS .....	pag. 26
Analisi dei dati .....	pag. 27
Risultati .....	pag. 27
Discussione.....	pag. 29

Studio 2 – RUOLO DELLA DLPFC IN COMPITI DI MEMORIA DI RICONOSCIMENTO: STUDIO rTMS IN SOGGETTI MCI.....	pag. 31
Scopo dello studio .....	pag. 31
Materiali e Metodi.....	pag. 33
rTMS.....	pag. 33
Analisi dei dati.....	pag. 33
Risultati .....	pag. 33
Discussione.....	pag. 34
Studio 3 – RUOLO DELLA DLPFC IN COMPITI DI MEMORIA DI RICONOSCIMENTO: STUDIO rTMS IN SOGGETTI AD.....	pag. 38
Scopo dello studio .....	pag. 38
Materiali e Metodi.....	pag. 38
rTMS.....	pag. 39
Analisi dei dati.....	pag. 40
Risultati.....	pag. 40
Discussione.....	pag. 41
Studio 4 - VALUTAZIONE DI UN PROTOCOLLO TERAPEUTICO rTMS IN PAZIENTI AD .....	pag. 43
Scopo dello studio .....	pag. 43
Materiali e Metodi .....	pag. 43
rTMS .....	pag. 45
Analisi dei dati .....	pag. 45
Risultati .....	pag. 45
Discussione.....	pag. 48
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>pag. 51</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>pag. 53</b>

## INTRODUZIONE

La capacità di apprendere e ricordare informazioni sul mondo che ci circonda e sulle nostre esperienze, è un'abilità cognitiva essenziale, critica per la vita quotidiana. Praticamente, tutte le nostre attività, parlare, capire, leggere, socializzare, dipendono dalle informazioni che abbiamo appreso e immagazzinato riguardo al nostro ambiente.

La memoria ci permette di ricordare eventi del passato lontano o di un attimo prima, di imparare nuove abilità o creare nuove abitudini . Senza accesso alle informazioni o alle passate esperienze, saremmo incapaci di comprendere il linguaggio, riconoscere amici e famigliari, trovare la strada di casa o ancora allacciarci le scarpe. La vita sarebbe una serie disconnessa di nuove e sconosciute. Senza nessuna forma di memoria l'uomo morirebbe (Roediger, 2009).

La memoria è definita come il processo di codifica, conservazione, consolidamento e recupero di informazioni; è un processo emergente, risultato di una complessa interazione tra biochimica dei neuroni e la loro attività elettrica in specifiche strutture anatomiche (García-Làzaro et al., 2012).

Studi di neuroscienze cognitive hanno permesso di ottenere evidenze morfologiche e funzionali delle differenti strutture cerebrali coinvolte nei network di memoria, dimostrato che la memoria è una proprietà dinamica del cervello nel suo insieme, anziché essere localizzata in una singola regione cerebrale.

Il presente lavoro si inserisce nel filone di studi volto ad indagare il ruolo della corteccia prefrontale nei processi di memoria. Nello specifico, lo studio ha

analizzato i differenti pattern di lateralizzazione anatomo-funzionale delle DLPFC nella memoria di riconoscimento.

Nonostante il ruolo di questa area cerebrale è stato bene documentato in letteratura (Simons & Spiers, 2003; Squire, 2004), rimane una questione molto dibattuta il grado di lateralizzazione anatomo-funzionale dei processi di controllo della DLPFC coinvolti nelle fasi di encoding e retrieval.

Utilizzando la stimolazione magnetica transcranica (TMS), sono stati valutati gli effetti di una modulazione della DLPFC, nelle fasi di encoding e retrieval, sulla performance in compiti di riconoscimento, in soggetti sani e in pazienti affetti da sindromi degenerative.

Nei primi tre capitoli verrà esaminata la letteratura relativa alle basi neurali della memoria episodica, e dei processi di recall e recognition. Nel capitolo 4 verrà approfondito il ruolo della corteccia prefrontale nei processi di memoria episodica. Nel capitolo 5 verranno esposti gli studi sperimentali condotti con la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) su soggetti sani e in pazienti MCI e AD.

## CAPITOLO 1

### **BASI NEURALI DELLA MEMORIA EPISODICA**

Vi sono considerevoli evidenze del fatto che la memoria possa essere suddivisa in molti sistemi distinti. La memoria episodica è una forma di memoria dichiarativa che consiste nell'abilità di apprendere, immagazzinare e recuperare informazioni riguardo ad esperienze personali uniche, che avvengono nella vita quotidiana. Queste memorie includono informazioni riguardo al tempo e al luogo di un evento, così come dettagli riguardanti l'evento in sé. Si distingue dall'altra forma di memoria dichiarativa, quella semantica, che coinvolge il ricordo di conoscenze che sono state apprese, ma per le quali gli specifici elementi temporo-spaziali della fonte dell'esperienza non sono conosciute (Dickerson & Eichenbaum, 2010). Una prima vera definizione di memoria episodica è stata formulata da Tulving (1972), il quale intervenendo nel dibattito relativo alla classificazione tassonomica della memoria a lungo termine, ha cercato di interpretare la complessa architettura sottostante i processi della memoria. Lo studioso formulò una distinzione all'interno della memoria dichiarativa, o esplicita, contrapponendo alla memoria semantica, già descritta da diversi autori (Quillian, 1968; Rumelhart et al., 1972; Collins & Quillian, 1972;), una memoria episodica. Questa distinzione era centrata sulle diverse tipologie e fonti di informazioni da ricordare. La memoria episodica è la capacità di ricordare specifici eventi avvenuti nel passato, e le loro relazioni spazio-temporali. Un evento percettivo viene

immagazzinato nel sistema episodico sulla base del riferimento autobiografico al contenuto esistente. il richiamo delle informazioni immagazzinate (Tulving, 1972).

Le prime informazioni neuroanatomiche e cognitive riguardanti la memoria episodica provengono da studi di casi clinici umani in neurologia, neuropsichiatria e neuropsicologia, i quali hanno costruito le basi per la comprensione dei network cerebrali, e ne hanno evidenziato elementi critici (Zola-Morgan et al., 1986; Scoville & Milner., 1957). Evidenze simili hanno permesso di definire che un danno al solo ippocampo è sufficiente per produrre un disturbo della memoria episodica clinicamente significativo e facilmente rilevabile. In secondo luogo, ulteriori danni alle regioni corticali adiacenti, aggrava notevolmente le compromissioni. Studi sui primati (Murray, 1992; Squire & Zola-Morgan, 1991; Zola-Morgan et al., 1994;) hanno confermato e chiarito ulteriormente che le strutture più importanti per la memoria episodica sono l'ippocampo e le adiacenti cortecce entorinale, peririnale e paraippocampale.

Con riferimento al ruolo dell'ippocampo nei processi di memoria episodica, lo sviluppo delle tecniche di neuroimaging, ha confermato ed approfondito la conoscenza derivante da studi di casi clinici o su animali, sull'organizzazione dei network cerebrali della memoria episodica e ha permesso di esaminare abilità correlate alla memoria, che sono difficili o impossibili da studiare negli animali.

Studi PET (tomografia assiale computerizzata) e fMRI (risonanza magnetica funzionale) hanno dimostrato l'attivazione dell'ippocampo e di altre regioni del

lobo temporo-mediale durante la performance di compiti di memoria episodica (Dickerson & Eichenbaum, 2010).

Nell'ambito di questi studi, diverse evidenze mostrano un'attivazione dell'ippocampo e del lobo temporo-mediale, relativamente maggiore durante l'encoding di stimoli successivamente ricordati, rispetto a quelli non ricordati (Burock et al, 1998; Brewer et al, 1998; Wagner et al, 1998b).

Con riferimento alla neuroanatomia funzionale alla base delle diverse fasi della memoria episodica, non vi è ancora consenso sulla specializzazione topografica del lobo temporo-mediale. Alcuni studi evidenziano che la parte rostrale dell'ippocampo è maggiormente attiva durante l'encoding, mentre la parte caudale durante il retrieval (Zeineh et al., 2003), ma sono state osservate anche evidenze opposte (Gabrielli et al., 1997).

Nell'ambito degli studi sulla neuroanatomia dei sistemi di memoria è stato posta attenzione anche sul fondamentale coinvolgimento delle regioni neocorticali nei processi di apprendimento e di memoria. Regioni temporali ventrolaterali, parietali mediali e laterali, frontali laterali e mediali supportano le attività necessarie ma non sufficienti per le performance in compiti di encoding e retrieval, che includono attività percettive, semantiche, lessicali, attenzionali, decisionali e di controllo ( Dickerson & Eichenbau, 2010).

Alcune ricerche hanno documentato una parziale divisione all'interno del lobo temporale. L'ippocampo e le strutture temporo-mediali sono poste in rilievo nel sostegno della memoria episodica, mentre le cortecce temporale anteriore ventrale e laterale sono implicate nella memoria semantica (Skirrow, 2014).

## CAPITOLO 2

### RECALL E RECOGNITION

Nell'ambito degli studi degli studi sulla memoria episodica, molte ricerche si sono focalizzate sulla identificazione delle regioni cerebrali e dei network associati a specifici processi componenti della memoria, il processo di Recognition, che riguarda l'abilità di 'identificare' gli item incontrati precedentemente il processo di Recall, ossia la capacità di 'riprodurre' l'elemento presentato in precedenza.

E' ampiamente accettato che la memoria di riconoscimento (Recognition) riflette una combinazione di un giudizio di familiarità e un grado di ricordo cosciente, mentre la memoria di richiamo (Recall) dipende interamente da processi di ricordo consapevole (Giovanello & Verfaellie, 2001; Jacoby, Toth, & Yonelinas, 1993; Mayes, Holdstock, Isaac, Hunkin, & Roberts, 2002).

I dati di lesione, emersi nei decenni scorsi, che riguardano la neuroanatomia funzionale di recall e riconoscimento, sono inconcludenti.

Pazienti amnesici, che tipicamente presentano un danno alle strutture del lobo temporale mediale, hanno una prestazione alterata nei compiti di memoria esplicita, che richiedono una cosciente consapevolezza del materiale appreso, come i test di recall e recognition della memoria episodica. Al contrario, hanno una prestazione normale nei test di memoria implicita.

Indagando l'idea che la performance di recognition, rispetto a quella di recall, beneficia non solo del processo di ricordo cosciente, ma anche del senso di

familiarità, componente più implicita, diversi studiosi hanno evidenziato maggiori deficit di recall piuttosto che di recognition (Hirst et al. 1986; Hirst et al. 1988). Tuttavia, altri studi hanno trovato le prestazioni ugualmente compromesse (Haist, Shimamura, & Squire, 1992; Shimamura & Squire, 1988).

Le evidenze sui pazienti, lasciano ancora aperto un considerevole dibattito sulle conseguenze di una lesione o di una patologia ippocampale sui processi di recall e di recognition.

Un primo punto di vista è che l'amnesia ippocampale è caratterizzata da una compromissione sproporzionata della memoria di richiamo, laddove la memoria di riconoscimento è preservata.

Sulla base di una meta-analisi di studi su casi singoli o piccoli gruppi di pazienti con disturbi della memoria, Aggleton e Shaw (1996) hanno sostenuto che in pazienti con un danno al "circuito ippocampale esteso", la memoria basata su giudizi di familiarità, la recognition, è intatta, mentre il recall, che coinvolge il ricordo di caratteristiche contestuali, è danneggiato.

Studi su pazienti con amnesia evolutiva derivante da lesioni cerebrali nella prima infanzia, confermano che mentre il recall di memorie episodiche è compromesso da una lesione o da una patologia a carico dell'ippocampo, la memoria di riconoscimento e la memoria episodica sono risparmiate (Vargha-Khadem et al., 1997; Baddeley et al., 2001)

Casi clinici di un adulti con lesioni bilaterali selettive dell'ippocampo o con danni ippocampali ipossici, mostrano una severa compromissione nella performance di recall, rispetto ad una intatta o solo lievemente alterata di recognition; in alcuni

un'iniziale alterazione di entrambi i processi, evolve nel tempo in un selettivo deficit nella memoria di richiamo (Mayes et al., 2002, 2004; Holdstock et al., 2002; Henke et al., 1999; Yonelinas et al., 2002)

Inoltre, coerentemente con queste ipotesi, studi di imaging funzionale hanno evidenziato differenti attivazioni temporo-mediali durante compiti che coinvolgono processi di recollection e e familiarity (Davachi et al., 2003; Eldridge et al., 2000; Ranganath et al., 2004).

Tuttavia esiste una visione diversa, secondo cui un'eccessiva alterazione della memoria di richiamo o dei processi di recollection, è tipica di tutti i pazienti con problemi di memoria in generale, non solo con amnesia ippocampale, e che i ricordi basati sulla sola familiarità sono relativamente preservati. (Giovanello & Verfaellie, 2001; Hirst et al., 1986; Hirst et al., 1988; Huppert & Piercy, 1976, 1978; Warrington & Weiskrantz, 1982; Yonelinas et al., 1998).

Pazienti amnesici danno un giudizio di memoria esclusivamente sulla base della forza della traccia mnestica o della familiarità, anche quando viene chiesto loro di dare più specifiche valutazioni su recenza e frequenza degli item (Huppert & Piercy, 1976, 1978).

Esiste infine una terza visione che vede la memoria di richiamo e la memoria di riconoscimento proporzionalmente alterate nell'amnesia. Pazienti con un danno all'ippocampo mostrano un deficit non solo nei test di recall ma anche in quelli di recognition (Squire, 1997;).

Kopelman & Stanhope (1998) trovato che non ci sono evidenze di alterazioni sproporzionate della memoria di richiamo in pazienti con disturbi mnestici con lesioni diencefaliche, temporali o frontali.

Studi MRI, a conferma di questa ipotesi, hanno mostrato che esiste una correlazione consistente tra il volume dell'ippocampo e la performance in entrambi i tipi di memoria (Kopelman et al. 2001, 2007 ; Kramer et al., 2005).

La memoria di richiamo e di riconoscimento oltre ad essere mediate da differenti meccanismi neurocognitivi, vengono supportate da diversi processi. La letteratura cognitiva esistente suggerisce che il "free recall" trae benefici da processi di encoding e di retrieval che favoriscono un'elaborazione inter-item o organizzativa (Tulving, 1962; Bahrick, 1970; Anderson and Bower, 1972; Sternberg and Tulving, 1977; Hunt and Einstein, 1981; Kahana, 1996), mentre invece il riconoscimento trae vantaggio da processi di encoding che rendono i singoli item più caratteristici, indipendentemente dalla relazione con altri item o altre variabili contestuali. (Tulving, 1968; Kintsch, 1970; Tversky, 1973; Mandler, 1980).

Il ruolo dei lobi frontali nei processi di recall e recognition, è una questione molto dibattuta. Molti studi hanno evidenziato che lesioni ai lobi frontali non danneggiano i test di riconoscimento ma producono una riduzione significativa nei test di recall. Questi dati riflettono il ruolo che le regioni frontali hanno nei processi strategici diretti allo scopo (Moscovitch, 1992) e l'idea che la recognition, ma non il recall, può essere eseguita sulla base di una sensazione automatica, e quindi non mediata da regioni frontali, di familiarità (Johnston et al., 1985). Altri studi hanno invece mostrato che una lesione frontale tende a

distruggere anche la memoria di riconoscimento. Quindi, sebbene lesioni frontali compromettano maggiormente i processi di recall, nei pazienti frontali la recognition non è completamente integra.

Cabeza (1997), in uno studio con la PET, ha approfondito l'anatomia funzionale di recall e recognition, confrontando l'attività cerebrale durante compiti di lettura, di riconoscimento e di richiamo. Entrambi i processi sono associati con una maggiore attivazione delle corteccia prefrontale destra, ma non sinistra, in accordo con il modello HERA che vede un coinvolgimento specifico dell'emisfero destro nei processi di retrieval.

### CAPITOLO 3

#### **MEMORIA DI RICONOSCIMENTO: FAMILIARITY E RECOLLECTION**

La memoria di riconoscimento è una fondamentale manifestazione della nostra abilità di ricordare, che consiste nel giudizio del precedente verificarsi di ciò che è stato identificato, è la mera decisione che una persona, un oggetto, un luogo o un evento attualmente presente, è già stato incontrato o esperito prima.

Il riconoscimento in sé non è un singolo processo, in quanto può produrre o un puro giudizio di familiarità o novità, o il ricordo dell'evento completo, simile al recall.

In accordo con il modello del doppio processo della memoria di riconoscimento di Mandler (1980), questa è dotata di due differenti basi (Mandler, 1980; Tulving, 1985; Yonelinas, 2002).

Il processo di "Recollection" deriva da un ricordo dettagliato dell'informazione, implica la capacità di ricordare di il contesto episodico (spazio-temporale) nel quale l'elemento è stato codificato, mentre il processo di "Familiarity" fa riferimento alla sensazione di familiarità e concerne l'abilità di riconoscere in maniera automatica che un item è già stato presentato, senza ricordare il contesto episodico o altri dettagli (Jacob & Dallas, 1981; Mandler, 1980; Tulving, 1985).

Tuttavia, è tuttora presente un grande dibattito riguardo la natura unitaria o duale di recollection e familiarity, sul fatto che riflettano l'accesso a tracce di memoria

con differenti livelli di forza, all'interno di un sistema unitario di memoria dichiarativa (Manns et al., 2003; Wixted e Squire, 2004) o siano l'espressione di distinti processi di memoria, mediati da circuiti cerebrali indipendenti (Aggleton e Brown, 1999).

Specifici pattern di danno cerebrale possono produrre singole o doppie dissociazioni tra i due processi componenti. In particolare persone con un danno ippocampale selettivo non solo mostrano un perdita eccessiva della memoria di richiamo, ma in loro i due processi di memoria di riconoscimento sono differentemente colpiti, con un una perdita del riconoscimento basato sulla recollection e un risparmio di quella basata sulla familiarità.

Gli studi che descrivono pazienti con una capacità di riconoscimento conservata, rispetto alla capacità di richiamo, in seguito ad un danno ippocampale, evidenziano anche un selettivo risparmio del riconoscimento basato sulla familiarità, e un danno della recollection (Holdstock et al., 2002; Yonelinas et al., 2002; Bastin et al., 2004; Aggleton et al., 2005a; Gardiner et al., 2006; Turriziani et al., 2008). Al contrario, gli studi di pazienti con un chiaro deficit in entrambe le memorie di richiamo e riconoscimento, non evidenziano un selettivo risparmio del riconoscimento per familiarità (Manns and Squire, 2003; Cipolotti et al., 2006; Jeneson et al., 2010).

Aggleton e Brown (1999) propongono una base neuropsicologica per la distinzione recollection /familiarity. L'ippocampo è decisivo per la recollection ma non per la familiarity. Questa dipende in maniera critica dall'integrità della

corteccia adiacente all'ippocampo, ovvero la corteccia paraippocampale, peririnale ed entrorinale.

Numerose evidenze hanno dimostrato che i due tipi di memoria sono coinvolti differentemente nella recognition associativa e per singoli item . Il processo di recollection gioca un ruolo decisivo nel riconoscimento associativo, mentre la memoria per singoli item è principalmente basata su giudizi di familiarity, indipendentemente dal ricordo del contesto spazio-temporale dell'esperienza (Honckley & Consoli, 1999; Yonelinas, 2002).

Coerentemente con una visione che vuole l'ippocampo importante non solo per il processo di recall ma anche per il riconoscimento di item (Reed & Squire, 1997; Squire & Zola, 1998; Zola et al., 2000), Starck e altri (2002) hanno trovato una compromissione analoga sia nei compiti di recognition associativa che per singoli item in pazienti con danno ippocampale.

Altri autori hanno riportato che pazienti con amnesia ippocampale sono limitati nella memoria per associazioni ma mostrano un relativo risparmio nel riconoscimento per singoli item (Mayes et al., 2002; Vargha-Khadem et al. 1997; Turriziani et al., 2004). Questi ultimi risultati confermano l'ipotesi secondo cui l'ippocampo è critico per la recollection, ma non è necessario per la recognition, se questa è basata sulla sola familiarità (Aggleton & Brown, 1999; Aggleton & Shaw, 1996; Baddeley, Vargha-Khadem, & Mishkin, 2001; Holdstock, Gutnikov, Gaffan, & Mayes, 2000; Holdstock et al., 2002; Yonelinas et al., 2002). Studi comportamentali indicano che questi due processi di memoria di riconoscimento sono funzionalmente indipendenti, ma il locus e l'estensione dei

diversi substrati anatomici non è chiaro (Yonelinas, 2002; Rugg & Yonelinas, 2003).

Studi di neuroimaging indicano che la corteccia, prefrontale, parietale e temporo-mediale sono coinvolte nella memoria di riconoscimento, ma il ruolo funzionale delle rispettive zone è ancora molto dibattuto. Alcune regioni, come la corteccia prefrontale laterale sinistra, la corteccia parietale mediale e laterale sinistra e regioni del lobo temporo-mediale, compreso l'ippocampo, sono selettivamente correlate al processo di recollection, mentre altre come la regione del lobo temporale anteriore attorno alla corteccia peririnale a quello di familiarity (Henson et al., 1999, 2000; Eldridge et al., 2000; Cansino et al., 2002; Henson et al., 2003).

## CAPITOLO 4

### **CORTECCIA PREFRONTALE: RUOLO NEI PROCESSI DI MEMORIA EPISODICA**

Anatomicamente, la corteccia prefrontale è divisa in una superficie mediale e laterale; quest'ultima composta dalle regioni ventrolaterale, dorsolaterale e prefrontale anteriore. E' stato chiaramente documentato che danni al lobo frontale possono danneggiare marcatamente alcuni aspetti della memoria.

Pazienti con una disfunzione a livello del lobo frontale sono particolarmente compromessi quando vi è un'interferenza significativa tra gli stimoli che devono essere ricordati (Incisa Della Rocchetta et al., 1993).

In generale, è molto sviluppata l'idea che le alterazioni della memoria episodica associate a danni della corteccia prefrontale, insorgono come conseguenza di deficit nei processi di controllo piuttosto che da deficit primari nella memorizzazione (Ranganath & Knight, 2003).

Alcune teorie enfatizzano il ruolo della PFC nei processi di "selezione" che dirigono l'attenzione verso le informazioni rilevanti e le risposte appropriate al compito (Miller and Cohen, 2001). I deficit di memoria sarebbero quindi una conseguenza dell'incapacità di rilevare le informazioni rilevanti o di inibire item e risposte distrattori o interferenti durante i processi di encoding e retrieval (Shimamura et al., 1995).

Altre teorie enfatizzano il ruolo della PFC come guida nell'organizzazione automatica delle informazioni, vale a dire nell'uso delle strategie di memoria che enfatizzano confronti o trasformazioni delle relazioni fra gli item, durante l'encoding e il retrieval di memorie (Petrides & Milner, 1982; Milner et al., 1985; Della Rocchetta & Milner 1993; Gershberg & Shimamura 1995).

Studi di neuroimaging hanno confermato che i meccanismi di selezione e di organizzazione sono processati da diverse regioni della PFC. La PFC ventrolaterale (VLPFC) sarebbe responsabile della selezione controllata delle informazioni relative agli item, mentre la PFC dorsolaterale (DLPFC) della trasformazione organizzativa.

Secondo la visione predominante, distinte regioni della corteccia prefrontale sono specializzate per diverse funzioni cognitive (Petrides, 1998), ma è stato anche proposto che possano essere comunemente reclutate insieme, adattando le loro funzioni sulla base della natura del compito intrapreso (Duncan et al., 2000; Freedman et al., 2001)

A partire da questo corpus di evidenze, sono stati riportati diversi tipi di distinzioni regionali alla base dell'elaborazione della memoria. Alcuni studi dimostrano una lateralizzazione all'interno della corteccia prefrontale, sulla base del tipo di processo, di encoding o di retrieval (Tulving et al., 1994; Nyberg et al., 1996), altri invece indicano che la lateralizzazione dipenda dal tipo di materiale, verbale o non verbale, che viene processato (Kelley et al., 1998, Wagner et al., 1998; Simons et al., 2001).

Studi di lesione hanno evidenziato che pazienti con un danno alla corteccia prefrontale laterale spesso presentano deficit nel ricordo di dettagli contestuali, come la fonte o la recenza dell'informazione ricordata (Shimamura et al, 1990; Simons et al, 2002).

Inoltre possono presentare distorsioni della memoria come la confabulazione, un disturbo che risulta da una compromissione dei processi di controllo della memoria, responsabili per la specificazione dei parametri di retrieval e per la verifica e il monitoraggio delle informazioni ricordate (Burgess et al. 1996).

Studi di neuroimaging hanno evidenziato che la corteccia prefrontale laterale si pone al servizio di funzioni di controllo cognitivo goal-directed, che supportano la codifica di tracce mnestiche, la ricerca strategica, il recupero e la valutazione delle rappresentazioni immagazzinate (Fletcher et al., 2001)

Nello specifico la corteccia prefrontale dorsolaterale sembra essere coinvolta nell'organizzazione del materiale, prima della codifica, come anche nella verifica, nel monitoraggio e nella valutazione delle rappresentazioni recuperate e mantenute dalla corteccia frontale ventrolaterale (Dobbins et al., 2002; Fletcher et al., 1998; Rugg et al. 1999)

Becker e altri (2003), hanno sviluppato un modello computazionale per spiegare l'interazione tra le regioni cerebrali prefrontale e temporale nella memoria a lungo termine. Secondo il modello la corteccia prefrontale svilupperebbe codici mnemonici attraverso l'apprendimento di rinforzo durante sessioni ripetute di codifica e recupero, i quali vengono poi utilizzati per aiutare il recupero di informazioni dalla regione temporo-mediale.

## **Modello HERA**

Dati provenienti da numerosi studi mostrano che durante l'apprendimento di nuovo materiale, nella fase di codifica, la corteccia prefrontale (PFC) sinistra tende ad essere maggiormente attiva rispetto alla PFC destra, mentre nella fase di recupero è la PFC destra ad essere più attiva (Tulving et al., 1994; Habib et al. 1993; Nyberg et al., 1996).

Sulla base della descrizione processo-specifica dei dati sperimentali venne definito il modello HERA (Hemispheric Encoding Retrieval Asymmetry), il quale propone una specializzazione funzionale della corteccia prefrontale (PFC) sinistra nel processo di encoding della memoria episodica, e della PFC destra nel processo di retrieval (Desgranges et al., 1998; Cabeza et al., 2000; Lepage et al., 2000; Fletcher et al., 2001).

Evidenze che supportano il modello HERA emergono anche da studi di stimolazione magnetica transcranica. Rossi e colleghi (2001), hanno dimostrato che durante il processo di encoding, la rTMS applicata alla PFC sinistra, ostacola la performance in misura maggiore rispetto a destra. Al contrario, durante il processo di retrieval, la performance viene alterata maggiormente se la rTMS è applicata a destra.

I pattern di attivazione del modello HERA non sono assoluti, e possono essere influenzati dalla natura del materiale presentato, come anche dalle strategie di memorizzazione, dalla difficoltà del compito e dalla familiarità degli item

(Buckner et al., 1999; Wagner et al., 1999; Ranganath et al., 2000; Johnson et al., 2003; Miniussi et al., 2003).

Studi di lesione, di neuroimaging e TMS (Minler et al., 1991; Wagner et al., 1998; Mc Dermott et al., 1999; Turriziani et al., 2008, 2010) suggeriscono che l'asimmetria nell'attivazione della PFC potrebbe riflettere la natura del materiale coinvolto nel compito di memoria, verbale o non verbale, piuttosto che il processo.

In tale contesto Kelley e colleghi (1998), hanno osservato che PFC mostra una attivazione lateralizzata a sinistra durante la codifica di parole, bilaterale per la codifica di oggetti e lateralizzata a destra per la codifica di volti non familiari.

Un altro studio, comparando materiale verbale e non verbale, mantenendo costante il compito, ha evidenziato lo stesso pattern di lateralizzazione materiale-specifico, sinistra per il verbale, destra per il non verbale (Wagner et al., 1998).

Nyberg e colleghi (2000) hanno dimostrato che la specificità per il materiale può verificarsi indipendentemente dalla specificità per il processo, e che una volta reso conto della dell'asimmetria materiale-specifica, sussiste un generale pattern di attivazione per encoding e retrieval, coerente con il modello HERA.

## **Modello HAROLD**

Durante invecchiamento, l'abilità di acquisire e ricordare nuove informazioni subisce un declino e con essa si modifica anche il ruolo funzionale della corteccia prefrontale (Grady and Craick, 2000); sono state riportate modificazioni

dell'attivazione frontale, rispetto ai soggetti giovani durante i compiti di memoria verbale (Cabeza, 1997; Grady et al., 1999; Cabeza et al., 2000; Logan et al., 2002; Morcom et al., 2003) e visuospatiale (Grady et al., 1995, 1998; Kelley et al., 1998).

Come concettualizzato dal modello teorico HAROLD – Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults (Cabeza, 2002), nel corso nel normale invecchiamento, insorge una riduzione delle asimmetria dei pattern di attivazione della PFC, durante compiti cognitivi.

Le performance di memoria episodica subisce un declino, che può essere spiegato come conseguenza di un peggioramento nelle risorse attentive, di una riduzione nella velocità di elaborazione delle informazioni, o di un difetto nel controllo inibitorio (Cabeza, 2001; Lamar et al. 2003)

Questa riduzione potrebbe riflettere un meccanismo di compensazione, utile a contrastare il declino cognitivo correlato all'età, o un processo di de-differenziazione che riflette un fallimento nell'allocazione delle risorse in maniera selettiva.

La maggior parte degli autori hanno interpretato questo cambiamento correlato all'età come un meccanismo di compensazione utile a contrastare il declino cognitivo: per far fronte ai deficit neuro cognitivi, gli anziani utilizzano entrambi gli emisferi per svolgere un compito che di base richiede l'intervento di un solo emisfero nel giovane adulto. Studi di stimolazione magnetica hanno dimostrato che la rTMS ad alta frequenza, quando applicata on-line durante la codifica o il

recupero di tracce mnestiche, esercita un diverso pattern di interferenza sulla base dell'età del soggetto.

Nei soggetti giovani una stimolazione della DLPFC destra interferisce maggiormente con la fase di retrieval, rispetto alla stimolazione della DLPFC sinistra, ma questa asimmetria svanisce progressivamente con l'invecchiamento, evidenziando un effetto di interferenza bilaterale (Rossi et al., 2004)

In un studio rTMS sui processi di encoding e retrieval negli anziani, la predominanza della DLPFC sinistra durante la fase di encoding, prevista dal modello HERA, è stata osservata solo per gli anziani con basse prestazioni. Nei soggetti anziani con alte prestazioni si è osservata invece una riduzione della asimmetria prevista dal modello HAROLD (Manenti et al., 2011)

## **CAPITOLO 5**

### **RICERCA SPERIMENTALE**

#### **STUDIO 1**

#### **RUOLO DELLA DLPFC IN COMPITI DI MEMORIA DI RICONOSCIMENTO: STUDIO rTMS IN SOGGETTI SANI**

##### **SCOPO DELLO STUDIO**

Questo studio si è proposto di indagare il ruolo della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), in un compito di memoria di riconoscimento.

Nello specifico, lo studio si compone di due esperimenti che valutano rispettivamente gli effetti inibitori ed eccitatori della rTMS applicata alla DLPFC destra e sinistra sulla performance in un compito di memoria di riconoscimento a scelta forzata, in soggetti sani, giovani.

##### **MATERIALI E METODI**

###### **Partecipanti**

Allo studio hanno partecipato 40 soggetti sani, destrimani selezionati all'interno della popolazione studentesca universitaria femminile (età media  $24 \pm 3.2$ ). Nessun

presentava problemi psichiatrici o neurologici, attuali o pregressi. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi e assegnati in maniera randomizzata a ciascun esperimento.

Per ogni esperimento i soggetti sono stati suddivisi ulteriormente in due gruppi equivalenti, sulla base della stimolazione emisferica, destra o sinistra.

## **Materiali**

Per la valutazione della performance è stata utilizzata la versione italiana del Recognition Memory Test (Smirni et al., 2010). Gli stimoli sono costituiti da foto in bianco e nero di volti non familiari di giovani donne di una ristretta fascia di età (25-30 anni), di razza caucasica, con caratteristiche fisiognomiche italiane, neutralità espressiva e assenza di segni particolari. Nello studio è stata utilizzata la versione computerizzata del test.

## **Procedure**

La procedura sperimentale si compone di due fasi, di encoding e di retrieval, con un intervallo di ritenzione di 10 minuti.

Nella fase di encoding, al centro di uno schermo a sfondo bianco sono stati mostrati singolarmente, 30 stimoli target. Ciascuno stimolo è stato presentato per 500 ms, preceduto da un punto di fissazione (+) di 500 ms. Per favorire un livello di attenzione adeguato, ai soggetti è stato richiesto dare un giudizio di gradevolezza utilizzando la tastiera del computer.

Nella fase di retrieval, è stato somministrato un compito di riconoscimento a scelta forzata. Sono state presentate, in ordine diverso da quello della fase di studio, 30 triplete organizzate verticalmente, ognuna delle quali costituite dallo stimolo target e da due distrattori con caratteristiche fisiognomiche simili, ciascuna presentata per 2 secondi e preceduta da un punto di fissazione (+) di 500 ms. Al soggetto è stato richiesto di riconoscere lo stimolo presentato precedentemente, premendo uno fra tre tasti di risposta sulla tastiera. Le risposte sono state misurate in termini di accuratezza e di tempi di reazione (RT).

## **rTMS**

La stimolazione magnetica transcranica è stata effettuata utilizzando uno stimolatore MagStimRapid2 collegato ad un coil di stimolazione focale del diametro esterno di 70 mm. Per la stimolazione della DLPFC il coil è stato posizionato in linea con i siti F3/F4 del sistema internazionale EEG 10/20. La rTMS è applicata prima della fase di encoding del Recognition Memory Test, alla corteccia destra e sinistra.

Nell'esperimento 1, è stato utilizzato il protocollo con stimolazione inibitoria, a bassa frequenza. La stimolazione inibitoria è stata effettuata con treni di 600 stimoli alla frequenza di 1 Hz ed intensità pari al 90% della soglia di eccitabilità motoria individuale, definita come la minima intensità di stimolazione in grado di evocare una contrazione muscolare visibile di muscoli della mano controlaterale in 3/6 stimolazioni consecutive.

Nell'esperimenti 2 è stato utilizzato il protocollo con stimolazione eccitatoria, ad alta frequenza. La rTMS eccitatoria è stata effettuata con 10 treni di 50 stimoli alla frequenza di 5 Hz, con un intervallo di 30 secondi tra un treno ed il successivo, ad intensità pari al 110% della soglia di eccitabilità motoria.

## **ANALISI DEI DATI**

I dati sono stati analizzati mediante ANOVA a misure ripetute, con i fattori Condizione (baseline, rTMS) e Sito di stimolazione (destra e sinistra) come fattori between-subjects. Per ciascuna analisi sono stati considerati significativi valori di  $p < 0,05$ .

## **RISULTATI**

### **Esperimento 1**

L'ANOVA ha mostrato una significatività per l'interazione Condizione x Sito di stimolazione [ $F(1,18)=5,37$ ;  $p=0.0324$ ]. La rTMS inibitoria sinistra prima della fase di encoding, aumenta l'accuratezza nel compito di memoria di riconoscimento. Al contrario, la rTMS inibitoria della DLPFC destra ne diminuisce l'accuratezza (Figura 1).

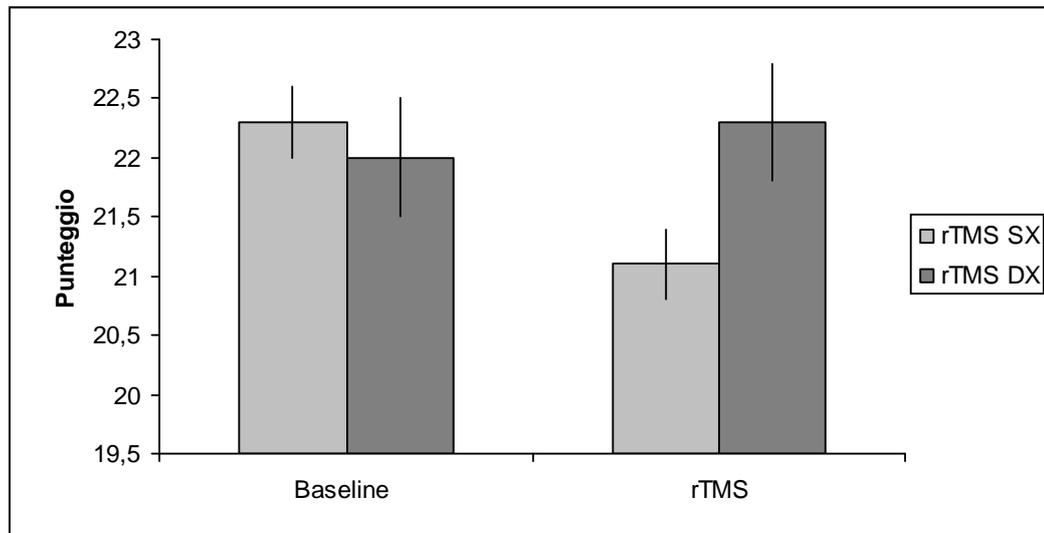


Figura1. Esperimento 1. Media dei punteggi nel compito di riconoscimento, in baseline e dopo rTMS sinistra e destra.

## Esperimento 2

In riferimento al protocollo eccitatorio, l'ANOVA ha mostrato una significatività per l'interazione Condizione x Sito di stimolazione [ $F(1,18)=6,55$   $p=0.197$ ]. La rTMS eccitatoria (iTBS) della DLPFC prima della fase di encoding, migliora l'accuratezza nel compito di memoria di riconoscimento, nel caso di stimolazione a destra, la peggiora nel caso di stimolazione a sinistra (Figura 2).

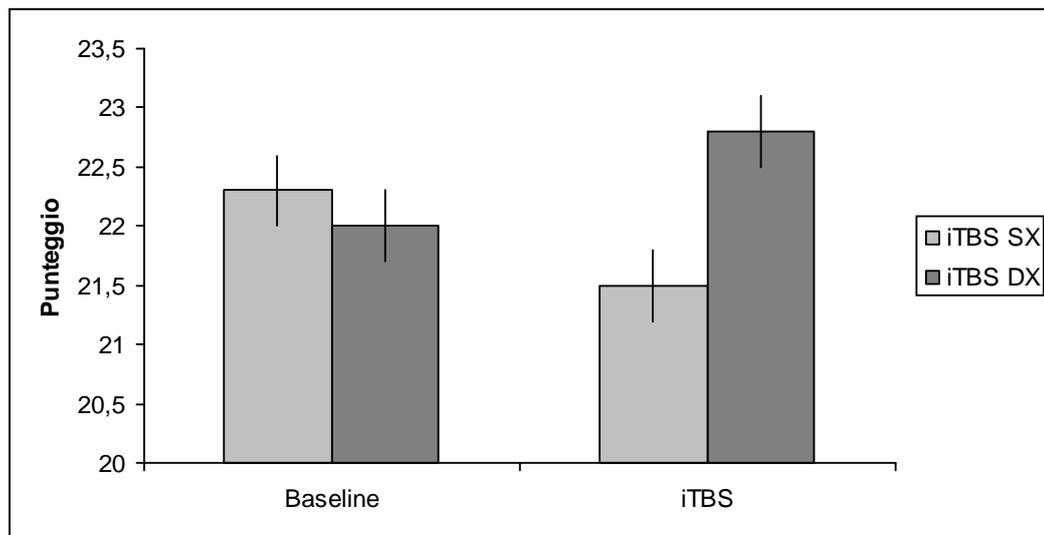


Figura 2 Esperimento 2. Media dei punteggi nel compito di riconoscimento, in baseline e dopo iTBS sinistra e destra

## DISCUSSIONE

Obiettivo dello studio è stato l'indagine degli effetti della rTMS alla DLPFC, prima della fase di encoding, in compiti di memoria non-verbale, in condizioni di normalità. Sono stati utilizzati paradigmi di stimolazione inibitoria ed eccitatoria sulla corteccia destra e sinistra in diversi di soggetti sani.

I risultati hanno suggerito che la DLPFC ha un ruolo cruciale nei compiti di riconoscimento non verbale e hanno evidenziato effetti specifici di una modulazione della prima della fase di encoding. Nello specifico, l'inibizione sinistra aumenta l'accuratezza nel compito di memoria di riconoscimento, mentre la destra compromette la prestazione nel compito. La stimolazione, al contrario migliora l'accuratezza nel compito di memoria di riconoscimento, nel caso di stimolazione a destra, la peggiora nel caso di stimolazione a sinistra.

In altri termini, il miglioramento della performance avviene come conseguenza di: una inibizione rTMS della DLPFC sinistra, o di una eccitazione iTBS della DLPFC destra.

Questi risultati conciliano con precedenti evidenze scientifiche che hanno dimostrato una asimmetria emisferica materiale-specifica, per cui nel processo di encoding vi è una prominente lateralizzazione dell'attivazione della DLPFC, sinistra per il materiale verbale, destra per quello non verbale (Minler et al., 1991; Wagner et al. 1998).

Uno studio di Turriziani e colleghi (2010) , inoltre, ha mostrato che la rTMS alla DLPFC destra e sinistra induce effetti di lateralità materiale-specifica nei compiti di riconoscimento, intercettando i processi di familiarity e recollection nella fase di encoding, ma non in quella di retrieval.

Mickes e colleghi (2009) hanno suggerito che continui segnali di recollection e familiarity vengono combinati per formare la variabile 'forza di memoria'.

L'applicazione delle rTMS sulla DLPFC prima della fase di encoding interferirebbe con il contributo dei due processi sulla forza delle tracce di memoria. L'effetto si traduce in un indebolimento delle tracce di memoria, che a livello comportamentale si manifesta con una modifica del criterio decisionale nei giudizi di confidenza per gli item target (Mickes et al., 2009).

Alternativamente, la rTMS sulla DLPFC potrebbe interrompere l'attuazione di processi attentivi di alto livello necessari per migliorare la forza di memoria nella fase di encoding ( Ranganath & Knight, 2003).

## **STUDIO 2**

### **RUOLO DELLA DLPFC IN COMPITI DI MEMORIA DI RICONOSCIMENTO: STUDIO rTMS IN SOGGETTI MCI**

#### **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo studio ha approfondito il ruolo della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), in un compito di memoria di riconoscimento. Nello specifico, ha indagato se una inibizione e una eccitazione della DLPFC prima della fase di retrieval, tramite rTMS, possa modulare la performance in compiti di memoria di riconoscimento in pazienti con MCI.

#### **MATERIALI E METODI**

##### **Partecipanti**

Hanno partecipato 8 pazienti MCI, 6 uomini, 2 donne (età media:  $66.4 \pm 5.7$ ), che rientravano nei criteri diagnostici della patologia. Tutti presentavano una soggettiva alterazione della memoria, deficit oggettivi nelle performance dei test di memoria, un normale funzionamento cognitivo generale, assenza di demenza e nessuna o una minima compromissione nelle attività della vita quotidiana. Nessuno con presenza di disturbi psichiatrici o neurologici, storia di abuso di alcol, psicosi o depressione maggiore.

## **Materiali**

Per la valutazione della performance è stata utilizzata la versione italiana del Recognition Memory Test (Smirni et al., 2010). Gli stimoli sono costituiti da foto in bianco e nero di volti non familiari di giovani donne di una ristretta fascia di età (25-30 anni), di razza caucasica, con caratteristiche fisiognomiche italiane, neutralità espressiva e assenza di segni particolari. Nello specifico è stata utilizzata la versione cartacea del Recognition Memory Test, in due versioni parallele (A e B) con stimoli equivalenti a quelli della versione computerizzata adottata nello Studio 1.

## **Procedure**

La procedura sperimentale si compone di due fasi, con un intervallo di ritenzione di 10 minuti. Nella fase di encoding, ogni stimolo è stato presentato individualmente su un foglio bianco A4, per 3 secondi. Per favorire il livello di attenzioni, al paziente è stato chiesto di giudicare se lo stimolo fosse piacevole oppure no. Nella fase di retrieval, è stato presentato al paziente, su un unico foglio bianco A4, una tripletta di stimoli che comprendevano lo stimolo target e due distrattori. Al paziente è stato chiesto di indicare lo stimolo che riteneva di aver visto precedentemente. In caso di dubbi, il paziente è stato invitato ad indovinare. Le risposte sono state misurate in termini di accuratezza, ossia il numero di target riconosciuti correttamente.

## **rTMS**

Per la descrizione dello strumento si rimanda allo studio 1.

La rTMS a 1Hz, inibitoria, è stata applicata alla DLPFC nell'intervallo tra la fase di encoding e la fase di retrieval di un compito di memoria di riconoscimento.

L'esperimento è sviluppato in due sessioni separate, a distanza di tre settimane.

Ogni paziente MCI ha ricevuto sia la rTMS sham, sia la rTMS inibitoria sulla DLPFC sinistra (Sessione 1) e destra (Sessione 2).

## **ANALISI DEI DATI**

I dati sono stati analizzati mediante ANOVA a misure ripetute, con i fattori Condizione (baseline, rTMS) e Sito di stimolazione (destra e sinistra) come fattori within-subjects. Per ciascuna analisi sono stati considerati significativi valori di  $p < 0,05$ .

## **RISULTATI**

L'ANOVA ha evidenziato una significatività per il fattore Condizione [ $F(1,7)=12.46$ ;  $p=0.009$ ] e per l'interazione Condizione x Sito di Stimolazione [ $F(1,7)=15.89$ ;  $p=0.05$ ].

La rTMS destra migliora la performance di memoria in tutti gli otto pazienti, al contrario la rTMS sinistra non influenza l'accuratezza nel compito (Figura 3).

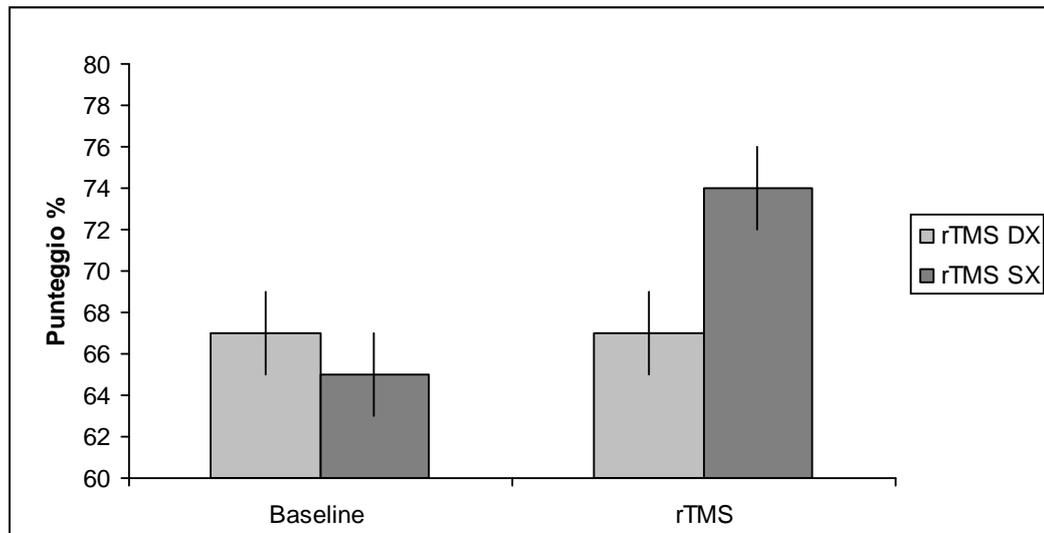


Figura 3. Percentuale media dei punteggi nel compito di riconoscimento, in baseline e dopo rTMS destra e sinistra.

## DISCUSSIONE

Obiettivo dello studio è stato quello di approfondire il ruolo della DLPFC in compiti di memoria di riconoscimento, studiando gli effetti della rTMS, in una popolazione di pazienti MCI. Sono stati utilizzati paradigmi di stimolazione inibitoria ed eccitatoria sulla corteccia destra e sinistra.

E' emerso che la DLPFC ha un ruolo cruciale nella fase di retrieval in compiti di memoria di riconoscimento non verbale.

Come ampiamente descritto dal modello HAROLD (Cabeza, 2002), nel corso del normale invecchiamento si osserva un diverso pattern di lateralizzazione della PFC. Molte evidenze supportano l'idea di un meccanismo compensatorio che provoca una riduzione della asimmetria al fine di contrastare il declino cognitivo legato all'età (Grady et al., 2003;). In tal modo, un reclutamento bilaterale della

DLPFC faciliterebbe così le prestazioni nel corso dell'invecchiamento cerebrale, sia esso fisiologico o patologico (Cabeza et al., 2002; Rosen et al., 2002).

Evidenze di studi precedenti hanno dimostrato che la rTMS inibitoria alla DLPFC migliora la performance in compiti di memoria di riconoscimento sia verbale che non verbale, in soggetti sani, mentre una stimolazione iTBS eccitatoria provoca l'effetto contrario (Turriziani et al., 2012)

I risultati dello studio hanno replicato i risultati su soggetti sani, suggerendo che una temporanea inibizione della DLPFC destra si traducono in un effetto benefico, specifico per la memoria di riconoscimento episodica in pazienti MCI con deficit di memoria. E' possibile ipotizzare, che l'inibizione della DLPFC moduli un processo di recupero della memoria di dominio generale.

I risultati non conciliano con precedenti evidenze. In uno studio di Rossi e colleghi (2001), l'effetto inibitorio interferente della rTMS sulla DLPFC nella fase di retrieval, si associa ad un incremento dei falsi allarmi, confermando la tendenza presente nei soggetti con lesioni frontali (Curran et al., 1997; Swick et al., 1999). Sandrini e colleghi (2003), indagando il ruolo della DLPFC in compiti di memoria di coppie di parole correlate semanticamente o meno, hanno evidenziato una riduzione del riconoscimento di nuove associazione a seguito di una stimolazione inibitoria destra durante il retrieval. Questi risultati confermano una selettiva specializzazione delle DLPFC destra nelle fase di monitoraggio del retrieval in compiti di memoria di riconoscimento.

Nello studio in questione, al contrario, l'inibizione della DLPFC destra migliora la performance in compiti di memoria di riconoscimento. Questo risultato può essere spiegato analizzando il protocollo di stimolazione utilizzato.

Studi precedenti con un disegno sperimentale simile a questo, hanno utilizzato un protocollo di stimolazione on-line durante le fasi di encoding e retrieval, permettendo un miglior allineamento neurocronometrico tra l'interferenza rTMS in un preciso momento e l'esito comportamentale (Rossi et al., 2001; Manenti et al., 2010).

L'uso della rTMS off-line, applicata prima della fase di retrieval, non ha permesso di dimostrare specificatamente quale processo è responsabile del miglioramento della memoria osservato in seguito alla stimolazione inibitoria. E' difficile affermare con certezza se la stimolazione ha modulato operazioni che avvengono nell'elaborazione cognitiva post-encoding o nella fase di retrieval. La rTMS off-line consente però di studiare gli effetti plastici di stimolazione in siti cerebrali distanti da quelli stimolati.

Sulla base delle considerazioni fatte, è possibile supporre che se la modulazione è connessa alla fase di consolidamento post-encoding, la stimolazione rTMS (o iTBS) interviene in questa fase modificando l'eccitabilità delle strutture emisferiche controlaterali (DLPFC sinistra) tramite le vie trascallosali. Questo risultato sarebbe in accordo con i risultati dello studio di Manenti e colleghi (2011) che riporta un miglioramento della memoria in pazienti MCI, in seguito a stimolazione eccitatoria della corteccia parietale sinistra.

Se invece la modulazione rTMS è collegata direttamente alla fase di retrieval, si può ipotizzare un effetto dipendente dalla modulazione della DLPFC destra, ma anche delle strutture temporali e parietali, anatomicamente e funzionalmente legate ad essa, verso le quali esercita un effetto inibitorio per implementare il controllo esecutivo (Simons and Spiers, 2003; Aron et al., 2004; Wagner et al., 2005; Vilberg and Rugg, 2008). L'inibizione della DLPFC interferisce con questo meccanismo di soppressione della memoria, migliorando la performance nella fase di recognition.

### **STUDIO 3**

## **RUOLO DELLA DLPFC IN COMPITI DI MEMORIA DI RICONOSCIMENTO: STUDIO rTMS IN SOGGETTI AD**

### **SCOPO DELLO STUDIO**

Sulla base dei risultati dello studio su soggetti MCI, si è voluto approfondire il pattern di funzionamento delle regioni prefrontali, se e come si modifica, nel corso di una patologia degenerativa a carico dei sistemi di memoria. Nello specifico, lo studio ha approfondito il ruolo della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), in un compito di memoria di riconoscimento, in pazienti con malattia di Alzheimer. Come nello studio precedente è stato valutato se una inibizione e una eccitazione della DLPFC prima della fase di retrieval, tramite rTMS, possa modulare la performance in compiti di memoria di riconoscimento.

### **MATERIALI E METODI**

#### **Partecipanti**

Allo studio hanno partecipato 20 pazienti, 13 donne e 7 uomini (età media  $72.15 \pm 7.07$ ) che possedevano, al momento della ricerca, una diagnosi clinica di possibile AD, secondo i criteri elaborati dal National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) e dall'Alzheimer's Disease and

Related Disorders Association (ADRDA). Nessun paziente presentava una storia progressiva di disturbi psichiatrici o neurologici o abuso di alcol e droghe. Gli esami fMRI e/o TAC hanno mostrato in tutti un'atrofia al lobo temporo-mediale, nessuna lesione o atrofia focale e nessun disturbo vascolare.

## **Materiali**

Anche in questo studio, per la valutazione della performance è stata utilizzata la versione italiana del Recognition Memory Test (Smirni et al., 2010). Nello specifico è stata utilizzata la versione cartacea del test, in due versioni parallele (A e B), come nello studio su pazienti MCI.

## **Procedure**

La procedura sperimentale si compone di due fasi, con un intervallo di ritenzione di 10 minuti. È stato utilizzato lo stesso compito sperimentale e la stessa procedura adottata nello studio 2 con soggetti MCI. Le risposte sono state misurate in termini di accuratezza, ossia il numero di target riconosciuti correttamente.

## **rTMS**

Nel corso dei 10 minuti che separano la fase di encoding da quella di retrieval, è stata somministrata la rTMS, sham (condizione di controllo) o inibitoria. Ogni

paziente ha ricevuto entrambe le stimolazioni, sulla DLPFC sinistra (Sessione 1) e destra (Sessione 2). Per la descrizione dello strumento si rimanda allo studio 1.

## **ANALISI DEI DATI**

I dati sono stati analizzati mediante ANOVA a misure ripetute, con i fattori Condizione (baseline, rTMS) e Sito di stimolazione (destra e sinistra) come fattori within-subjects.

Per ciascuna analisi sono stati considerati significativi valori di  $p < 0,05$ .

## **RISULTATI**

L'analisi con ANOVA ha evidenziato una significatività per l'interazione Condizione x Sito di Stimolazione [ $F(1,19)=4.50$ ;  $p=0.04$ ]. La rTMS sulla DLPFC destra, ma non sulla sinistra, migliora la performance di memoria nei pazienti.

Questi risultati, insieme a quelli emersi nello studio su pazienti MCI, suggeriscono che una temporanea inibizione della DLPFC destra si traduce in uno specifico effetto benefico per memoria episodica nei pazienti AD (Figura 4).

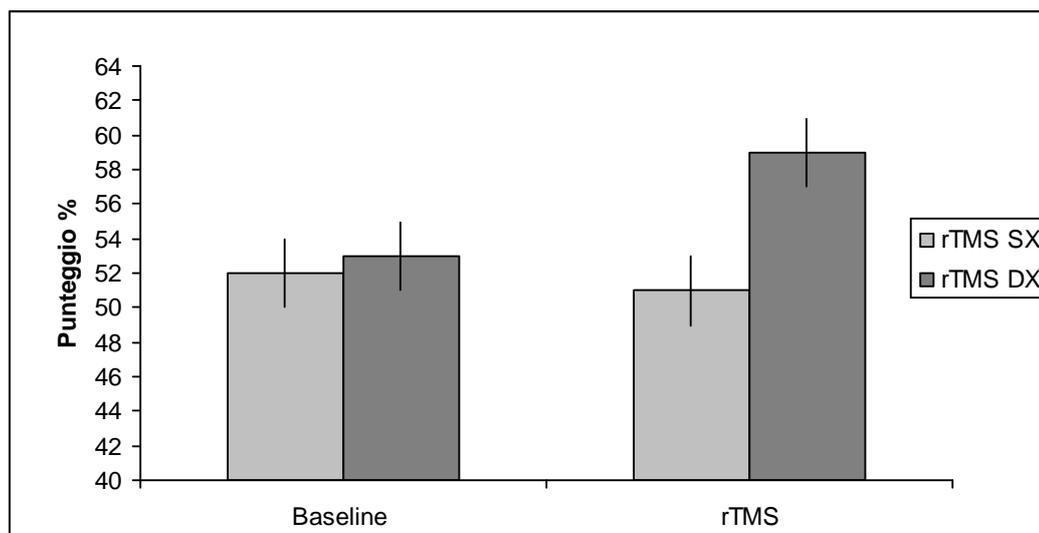


Figura 4. Percentuale media dei punteggi nel compito di riconoscimento, in baseline e dopo rTMS destra e sinistra.

## DISCUSSIONE

Obiettivo dello studio è stato quello di approfondire il ruolo della DLPFC in compiti di memoria di riconoscimento, studiando gli effetti della rTMS, in una popolazione di pazienti MCI. Sono stati utilizzati paradigmi di stimolazione inibitoria ed eccitatoria sulla corteccia destra e sinistra.

I risultati suggeriscono che la rTMS inibitoria a 1 Hz sulla DLPFC destra, ma non sinistra migliora la performance nel compito di memoria di riconoscimento in pazienti AD, prima della fase di retrieval. Queste evidenze, confermano quanto emerso nello studio 2 su pazienti MCI. In linea con l'interpretazione proposta, per lo studio precedente, è possibile suggerire che una temporanea modulazione che una temporanea inibizione della DLPFC destra si traduce in uno specifico effetto

benefico per la memoria episodica, non solo in pazienti MCI, ma anche in pazienti AD.

Andersen e colleghi (2004), hanno documentato un incremento dell'attività della DLPFC destra in soggetti sottoposti ad un paradigma think/no think, durante la soppressione volontaria del ricordo. Questa attivazione frontale destra, corrisponde ad un decremento dell'attività ippocampale, suggerendo che la soppressione di ricordi non desiderati richiede un reclutamento della DLPFC al fine di disattivare il processo di elaborazione dell'ippocampo.

Sulla base di queste evidenze è possibile ipotizzare che l'inibizione della DLPFC destra interferisce con i meccanismi di soppressione della memoria, migliorando la performance di memoria nella fase di recognition.

Studi di neuroimaging hanno dimostrato che un incremento dell'attivazione della DLPFC è una delle alterazioni funzionali associate ai deficit di memoria in pazienti MCI e AD (Wang et al., 2006; Bai et al., 2009; Sperling et al., 2010), dimostrazione di un reclutamento del network compensatorio (Grady et al., 2003; Smith et al., 2007). La scoperta che un'inibizione della DLPFC, migliora le prestazioni in MCI e AD, suggerisce un vantaggio cognitivo quando vi è una riduzione di attività in questa regione durante compiti di riconoscimento nei pazienti con deficit di memoria.

## **STUDIO 4**

### **VALUTAZIONE DI UN PROTOCOLLO TERAPEUTICO rTMS IN PAZIENTI AD**

#### **SCOPO DELLO STUDIO**

Sulla base dei risultati emersi nello studio precedente, si è voluto approfondire l'effetto di una modulazione della DLPFC sui processi di memoria di riconoscimento, effettuata in maniera ripetuta, all'interno protocollo terapeutico. A tale scopo, si è valutato quali sono gli effetti di un trattamento rTMS che prevede la somministrazione di 10 sedute di stimolazione inibitoria nell'arco di un mese, e se questi si mantengano a distanza di tempo. Ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di indagare gli eventuali effetti del protocollo su altri processi cognitivi.

#### **MATERIALI E METODI**

##### **Partecipanti**

Hanno partecipato alla studio otto pazienti, 4 uomini, 4 donne ( $70.5 \pm 2.6$ ), che presentavano una diagnosi clinica di possibile AD, secondo i criteri elaborati dal National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) e dall'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

(ADRDA). Nessun paziente aveva una storia pregressa di disturbi psichiatrici o neurologici o abuso di alcol e droghe. Gli esami fMRI e/o TAC hanno mostrato in tutti un'atrofia al lobo temporo-mediale, nessuna lesione o atrofia focale e nessun disturbo vascolare. I pazienti selezionati provenivano dal centro Unità Valutativa Alzheimer (U.V.A.) dell'ospedale Civico di Palermo.

## **Materiali**

Lo studio ha previsto l'utilizzo di una batteria di valutazione neuropsicologica composta da test sensibili all'effetto del deterioramento cognitivo ed in grado di fornire informazioni su diverse abilità cognitive primariamente mediate dall'integrità di distinte aree cerebrali. La batteria, oltre al Recognition Memory Test utilizzato nella valutazione della performance negli studi precedenti, comprendeva prove per la valutazione della memoria di riconoscimento verbale e di richiamo, dell'attenzione, del linguaggio, delle funzioni esecutive, della percezione, delle prassie e dell'intelligenza generale.

## **Procedura sperimentale**

La procedura sperimentale ha previsto tre somministrazioni della batteria neuropsicologica completa. E' stata fatta una valutazione iniziale, prima che il paziente si sottoponesse al protocollo terapeutico rTMS (T0) e una a fine trattamento (T1), per analizzare e quantificare l'effetto delle sedute di stimolazione. Ogni paziente è stato rivalutato per un follow-up a due mesi dalla fine del trattamento (T2), al fine di definire il mantenimento degli eventuali

miglioramenti avvenuti con il protocollo terapeutico e le modificazioni del quadro clinico.

## **rTMS**

Il trattamento ha previsto la somministrazione di 10 sessioni di stimolazione, distribuite nel corso di un mese. La rTMS è stata effettuata utilizzando il protocollo di stimolazione inibitoria, con treni di 600 stimoli alla frequenza di 1Hz, sulla DLPFC destra, attraverso un coil di stimolazione focale posizionato in linea con il sito F4 del sistema internazionale EEG 10/20.

## **ANALISI DEI DATI**

I dati sono stati analizzati mediante ANOVA a tre vie, con il fattore Tempo (T0, T1 e T2) come fattore within-subjects. Per ciascuna analisi sono stati considerati significativi valori di  $p < 0,05$ .

## **RISULTATI**

L'analisi statistica ha evidenziato che il protocollo terapeutico con rTMS a 1Hz ha migliorato la prestazione nel compito di memoria di riconoscimento di volti, confermando i risultati degli studi precedenti, e che il miglioramento è stato mantenuto nel tempo [ $F(2,14)=8.69$ ;  $p=0.0035$ ] (Figura 5). Il trattamento ha avuto effetti positivi anche nella prestazione nel compito di memoria di

riconoscimento verbale [ $F(2,14)=6.52$ ;  $p=0.0100$ ] (Figura 5) e nei compiti di memoria di richiamo verbale [ $F(2,14)=10,03$ ;  $p=0.0020$ ] (Figura 6).

E' emerso inoltre che l'effetto benefico del protocollo terapeutico si riflette anche su altre funzioni cognitive. Nello specifico, i risultati hanno dimostrato un miglioramento significativo della fluenza verbale [ $F(2,14)=3,87$ ;  $p=0.046$ ] e della capacità di denominazione di nomi [ $F(2,14)=6,47$ ;  $p=0.0102$ ] e verbi [ $F(2,14)=14,00$ ;  $p=0.0005$ ] (Figura 7). Vi è stato un cambiamento favorevole anche nelle prestazioni a test che valutavano la capacità e la velocità dei processi attentivi [ $F(2,14)=3,87$ ;  $p=0.046$ ] (Figura 8). Altri processi cognitivi, al contrario, non giovano dell'effetto del protocollo rTMS.

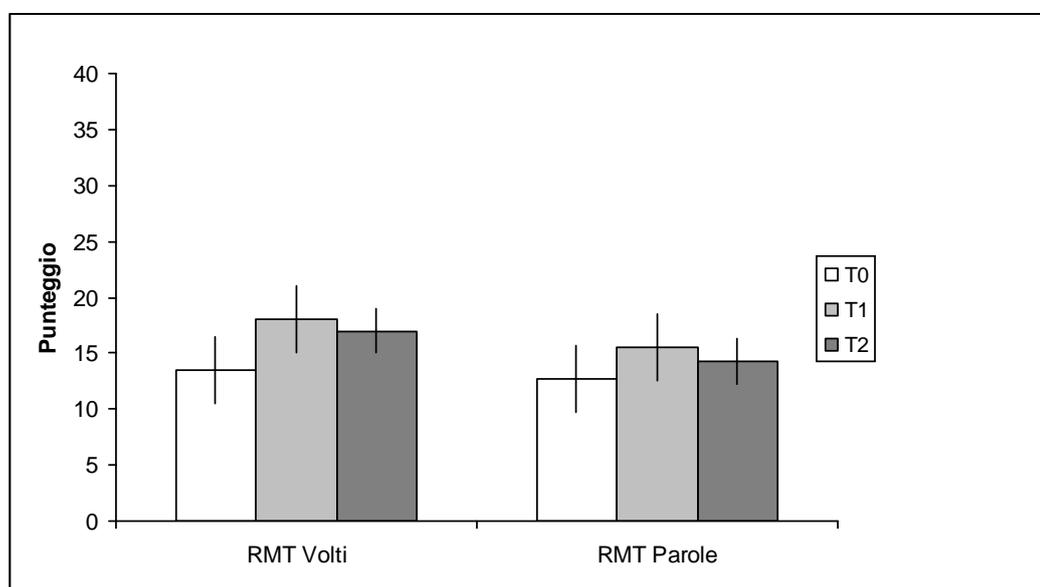


Figura 5. Media dei punteggi nei test di riconoscimento (RMT volti, RMT parole), prima, dopo e ad un mese dal trattamento.

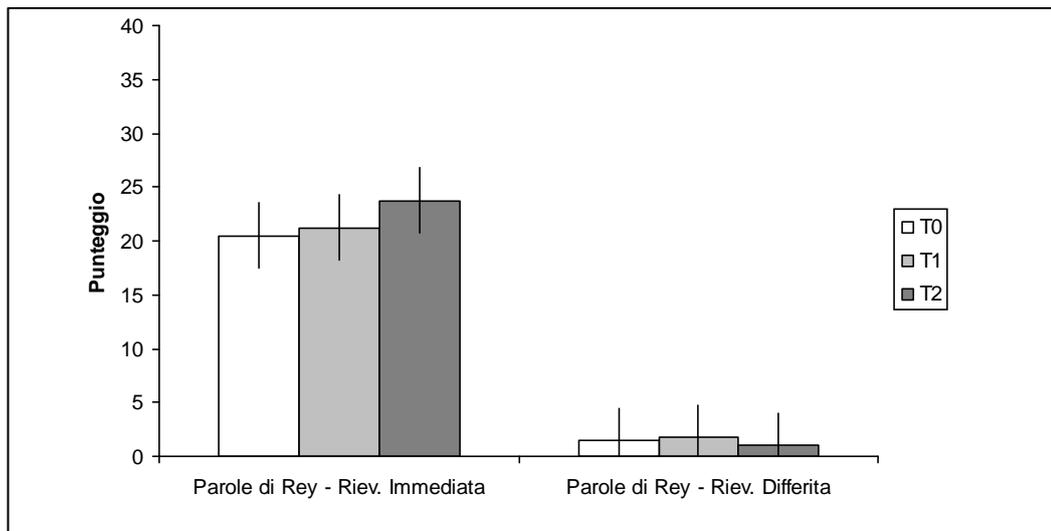


Figura 6. Media dei punteggi nei test di memoria di richiamo verbale (Parole di Rey), prima, dopo e ad un mese dal trattamento.

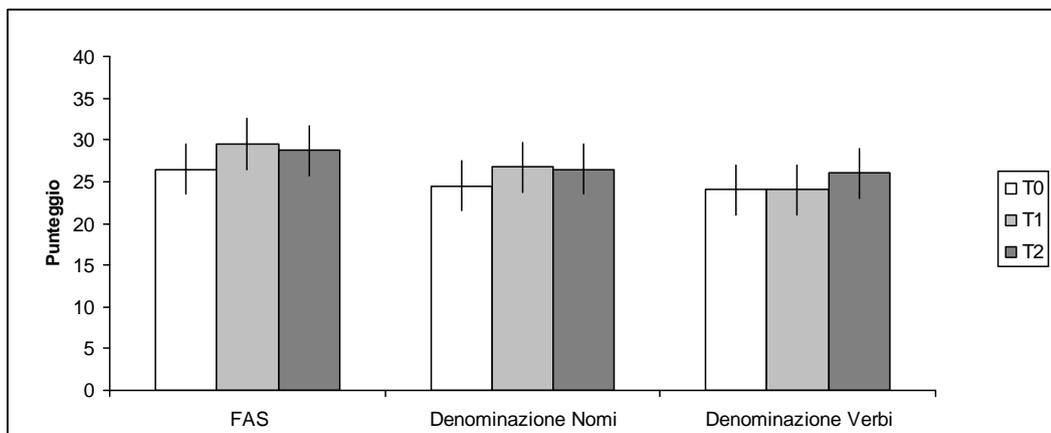


Figura 7. Media dei punteggi nei compiti di linguaggio (FAS, Denominazione Nomi, Denominazione Verbi), prima, dopo e ad un mese dal trattamento.

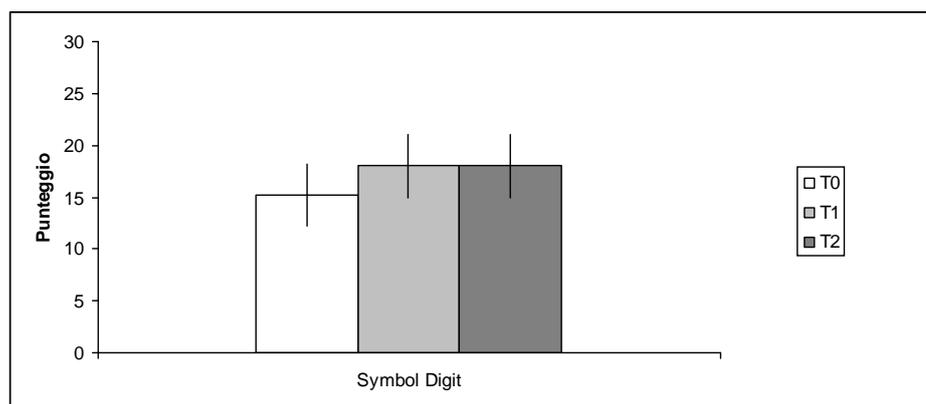


Figura 8. Media dei punteggi nei test di attenzione (Symbol Digit), prima, dopo e ad un mese dal trattamento.

## DISCUSSIONE

Obiettivo principale dello studio è stato quello di indagare se trattamento terapeutico rTMS, applicato alla DLPFC destra, risultasse in un miglioramento della memoria, nello specifico, in compiti di memoria episodica, in pazienti AD. Inoltre, si è voluto verificare se e per quanto questi benefici cognitivi si mantenessero nel tempo.

La valutazione neuropsicologica a T0, ha rilevato in tutti i pazienti deficit a carico della memoria episodica verbale e non verbale e dei processi attentivi, alterazioni delle funzioni esecutive, deficit di fluency verbale, anomia e un rallentamento generale nell'elaborazione delle informazioni.

A T1 è stato possibile constatare un miglioramento significativo della performance nel compito di memoria di riconoscimento, e questo si è mantenuto

anche a distanza di un mese (T2). Quanto emerso conferma e rafforza i risultati degli studi su soggetti MCI e AD.

Si sono evidenziati inoltre miglioramenti in diversi test della batteria neuropsicologica somministrata, in particolare modo nei compiti di attenzione, di fluency verbale e di denominazione.

Quanto è emerso dallo studio è in linea con precedenti evidenze. È stato ben documentato che la rTMS ha grandi potenziali terapeutici in pazienti con disturbi neurologici o psichiatrici, in quanto può indurre una modulazione duratura dell'attività cerebrale nella regione cerebrale bersaglio e nei diversi network, attraverso l'induzione di corrente cerebrale nel cervello (Wagner et al. 2007).

Diversi studi hanno trattato specificatamente gli effetti della rTMS sulle capacità cognitive dei pazienti AD (Cotelli et al., 2006; 2008; 2009). In questi studi, una stimolazione rTMS della DLPFC destra e sinistra, ha prodotto un incremento nei compiti di denominazione di nomi e verbi, e un lieve miglioramento nella performance di linguaggio.

Haffen e colleghi (2012) hanno studiato l'effetto della rTMS sui sintomi cognitivi in un paziente AD, evidenziando un miglioramento in diverse performance cognitive, in particolare modo nei test di memoria episodica e la velocità di elaborazione.

L'impiego di ulteriori risorse neurali della DLPFC, conseguente alla stimolazione è in grado di mitigare la degenerazione causata dalla patologia. La rTMS faciliterebbe i processi cognitivi che dipendono parzialmente dalla DLPFC, in particolare modo attivazioni cortico-sottocorticali (Grady et al., 2003).

Nonostante la presenza di alcune limitazioni, quali il numero di pazienti relativamente piccolo e l'assenza di un gruppo di controllo senza trattamento, i risultati significativi emersi nello studio sono incoraggianti e possono servire come base per lo sviluppo di future ricerche.

Nuove linee di indagine dovrebbero approfondire il ruolo della DLPFC nei processi cognitivi che hanno avuto benefici dal trattamento rTMS, al fine di sviluppare nuovi protocolli di trattamento.

Una neuromodulazione della DLPFC potrebbe rappresentare quindi una forma promettente di trattamento terapeutico per l'invecchiamento patologico, agendo sul rafforzamento di diverse funzioni cognitive.

## CONCLUSIONI

Una questione dibattuta in letteratura è il grado di lateralizzazione anatomica e funzionale dei processi di controllo svolti dalla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) durante le fasi di encoding e retrieval della memoria di riconoscimento (Turriziani et al., 2012)

Utilizzando la stimolazione magnetica transcranica (TMS), è stato valutato se una modulazione eccitatoria o inibitoria della DLPFC, possa influenzare la performance in compiti di riconoscimento.

Lo studio su soggetti sani ha dimostrato effetti specifici di una modulazione della DLPFC prima della fase di encoding. L'aumento nell'accuratezza del compito di memoria di riconoscimento, avviene in seguito alla rTMS inibitoria della DLPFC sinistra; il miglioramento avviene inoltre come conseguenza di una rTMS eccitatoria della DLPFC destra. Questi risultati, confermando precedenti evidenze scientifiche, dimostrano una asimmetria emisferica materiale-specifica, per cui nel processo di encoding vi è una prominente lateralizzazione dell'attivazione della DLPFC, sinistra per il materiale verbale, destra per quello non verbale.

I risultati emersi dagli studi su pazienti MCI e AD suggeriscono che una temporanea inibizione della DLPFC destra si traduce in un effetto benefico specifico per la memoria episodica in questi pazienti. Sulla base delle evidenze che suggeriscono una interazione funzionale tra la DLPFC destra e l'ippocampo durante il processo di retrieval, è possibile ipotizzare che una stimolazione a bassa frequenza è in grado di aumentare l'interazione funzionale tra queste regioni.

Si è inoltre evidenziato come una stimolazione inibitoria della DLPFC destra applicata in maniera ripetuta ad intervalli costanti, nell'arco di un breve periodo di tempo, determini un miglioramento nelle performance in compiti che valutano diversi aspetti della memoria di richiamo e di riconoscimento, dell'attenzione e del linguaggio, e che questo effetto di potenziamento cognitivo si mantiene nel tempo.

Riassumendo, lo studio evidenzia un miglioramento della performance in compiti di memoria di riconoscimento in soggetti sani e in pazienti MCI e AD, conseguentemente ad una inibizione rTMS delle DLPFC destra.

È ben noto che esiste una possibile interazione funzionale tra la DLPFC destra e l'ippocampo. La rTMS a bassa frequenza applicata alla DLPFC destra sarebbe in grado di migliorare l'interazione funzionale tra questa regione e l'ippocampo, migliorando in tal modo il funzionamento dei sistemi di memoria episodica.

I risultati evidenziano il ruolo fondamentale svolto dalla DLPFC, e sottolineano l'efficacia della metodica di stimolazione magnetica transcranica come promettente strumento terapeutico per i deficit di memoria, nell'invecchiamento e nelle sindromi degenerative, agendo sul rafforzamento di diverse funzioni cognitive.

## BIBLIOGRAFIA

- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal–anterior thalamic axis. *Behavioral and brain sciences*, 22(03), 425-444.
- Aggleton, J. P., & Shaw, C. (1996). Amnesia and recognition memory: A re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia*, 34(1), 51-62.
- Aggleton, J. P., Vann, S. D., Denby, C., Dix, S., Mayes, A. R., Roberts, N., & Yonelinas, A. P. (2005). Sparing of the familiarity component of recognition memory in a patient with hippocampal pathology. *Neuropsychologia*, 43(12), 1810-1823.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 8(4), 170-177.
- Bastin, C., Linden, M. V. D., Charnallet, A., Denby, C., Montaldi, D., Roberts, N., & Andrew, M. R. (2004). Dissociation between recall and recognition memory performance in an amnesic patient with hippocampal damage following carbon monoxide poisoning. *Neurocase*, 10(4), 330-344.
- Brewer, J. B., Zhao, Z., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1998). Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science*, 281(5380), 1185-1187.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and aging*, 17(1), 85.

- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Current opinion in neurology*, 13(4), 415-421.
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Houle, S., Mangels, J. A., & Nyberg, L. (2000). Age-related differences in neural activity during item and temporal-order memory retrieval: A positron emission tomography study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 197-206.
- Cabeza, R., Kapur, S., Craik, F. I., McIntosh, A. R., Houle, S., & Tulving, E. (1997). Functional neuroanatomy of recall and recognition: A PET study of episodic memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(2), 254-265.
- Cipolotti, L., & Bird, C. M. (2006). Amnesia and the hippocampus. *Current opinion in neurology*, 19(6), 593-598.
- Collins, A. M., & Quillian, M. R. (1969). Retrieval time from semantic memory. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 8(2), 240-247.
- Curran, T., Schacter, D. L., Norman, K. A., & Galluccio, L. (1997). False recognition after a right frontal lobe infarction: Memory for general and specific information. *Neuropsychologia*, 35(7), 1035-1049.
- Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 86-104.
- Fletcher, P. C., & Henson, R. N. A. (2001). Frontal lobes and human memory. *Brain*, 124(5), 849-881.

- Freedman, D. J., Riesenhuber, M., Poggio, T., & Miller, E. K. (2001). Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science*, 291(5502), 312-316.
- Freedman, J. L., & Loftus, E. F. (1971). Retrieval of words from long-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 10(2), 107-115.
- Gabrieli, J. D., Brewer, J. B., Desmond, J. E., & Glover, G. H. (1997). Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. *Science*, 276(5310), 264-266.
- García-Lázaro, H. G., Ramirez-Carmona, R., Lara-Romero, R., & Roldan-Valadez, E. (2012). Neuroanatomy of episodic and semantic memory in humans: A brief review of neuroimaging studies. *Neurology India*, 60(6), 613.
- Gardiner, J. M., Gregg, V. H., & Karayianni, I. (2006). Recognition memory and awareness: Occurrence of perceptual effects in remembering or in knowing depends on conscious resources at encoding, but not at retrieval. *Memory & cognition*, 34(2), 227-239.
- Grady, C. L., & Craik, F. I. (2000). Changes in memory processing with age. *Current opinion in neurobiology*, 10(2), 224-231.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., & Craik, F. I. (2003). Age-related differences in the functional connectivity of the hippocampus during memory encoding. *Hippocampus*, 13(5), 572-586.

- Haist, F., Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1992). On the relationship between recall and recognition memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 18(4), 691.
- Henke, K., Kroll, N. E., Behnia, H., Amaral, D. G., Miller, M. B., Rafal, R., & Gazzaniga, M. S. (1999). Memory lost and regained following bilateral hippocampal damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11(6), 682-697.
- Hirst, W., Johnson, M. K., Kim, J. K., Phelps, E. A., Risse, G., & Volpe, B. T. (1986). Recognition and recall in amnesics. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 12(3), 445.
- Holdstock, J. S., Mayes, A. R., Roberts, N., Cezayirli, E., Isaac, C. L., O'reilly, R. C., & Norman, K. A. (2002). Under what conditions is recognition spared relative to recall after selective hippocampal damage in humans?. *Hippocampus*, 12(3), 341-351.
- Hunt, R. R., & Einstein, G. O. (1981). Relational and item-specific information in memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 20(5), 497-514.
- Jacoby, L. L., Toth, J. P., & Yonelinas, A. P. (1993). Separating conscious and unconscious influences of memory: Measuring recollection. *Journal of Experimental Psychology: General*, 122(2), 139.
- Jeneson, A., Kirwan, C. B., Hopkins, R. O., Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2010). Recognition memory and the hippocampus: A test of the

hippocampal contribution to recollection and familiarity. *Learning & Memory*, 17(1), 63-70.

- Kelley, W. M., Miezin, F. M., McDermott, K. B., Buckner, R. L., Raichle, M. E., Cohen, N. J., ... & Petersen, S. E. (1998). Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron*, 20(5), 927-936.
- Lamar, M., Resnick, S. M., & Zonderman, A. B. (2003). Longitudinal changes in verbal memory in older adults Distinguishing the effects of age from repeat testing. *Neurology*, 60(1), 82-86.
- Mandler, G. (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological review*, 87(3), 252.
- Manenti, R., Cotelli, M., & Miniussi, C. (2011). Successful physiological aging and episodic memory: a brain stimulation study. *Behavioural brain research*, 216(1), 153-158.
- Manenti, R., Cotelli, M., Calabria, M., Maioli, C., & Miniussi, C. (2010). The role of the dorsolateral prefrontal cortex in retrieval from long-term memory depends on strategies: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Neuroscience*, 166(2), 501-507.
- Manns, J. R., Hopkins, R. O., Reed, J. M., Kitchener, E. G., & Squire, L. R. (2003). Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron*, 37(1), 171-180.
- Mayes, A. R., Holdstock, J. S., Isaac, C. L., Hunkin, N. M., & Roberts, N. (2002). Relative sparing of item recognition memory in a patient with

adult - onset damage limited to the hippocampus. *Hippocampus*,12(3), 325-340.

- McDermott, K. B., Ojemann, J. G., Petersen, S. E., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., Akbudak, E., ... & Raichle, M. E. (1999). Direct comparison of episodic encoding and retrieval of words: an event-related fMRI study. *Memory*, 7(5-6), 661-680.
- Mickes, L., Wais, P. E., & Wixted, J. T. (2009). Recollection Is a Continuous Process Implications for Dual-Process Theories of Recognition Memory. *Psychological Science*, 20(4), 509-515.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24(1), 167-202.
- Miller, E. K., Li, L., & Desimone, R. (1991). A neural mechanism for working and recognition memory in inferior temporal cortex. *Science*, 254(5036), 1377-1379.
- Miniussi, C., Cappa, S. F., Sandrini, M., Rossini, P. M., & Rossi, S. (2003). The causal role of the prefrontal cortex in episodic memory as demonstrated with rTMS. *Suppl Clin Neurophysiol*,56, 312-320.
- Moscovitch, M., & Winocur, G. (1992). The neuropsychology of memory and aging. *The handbook of aging and cognition*, 315-372. 1.
- Murray, E. A. (1992). Medial temporal lobe structures contributing to recognition memory: The amygdaloid complex versus the rhinal cortex.

- Nyberg, L., Cabeza, R., & Tulving, E. (1996). PET studies of encoding and retrieval: The HERA model. *Psychonomic Bulletin & Review*, 3(2), 135-148.
- Nyberg, L., Habib, R., & Herlitz, A. (2000). Brain activation during episodic memory retrieval: Sex differences. *Acta psychologica*, 105(2), 181-194.
- Nyberg, L., Habib, R., McIntosh, A. R., & Tulving, E. (2000). Reactivation of encoding-related brain activity during memory retrieval. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 11120-11124.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. *Aging, memory, and mild cognitive impairment*. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-69.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. *Mild Cognitive Impairment: clinical characterisation and outcome*. *Arch Neurol*. 1999 Mar; 56(3): 303-308.
- Petrides, M. (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. In *Executive Control and the Frontal Lobe: Current Issues* (pp. 44-54). Springer Berlin Heidelberg.
- Roediger III, H. L., Agarwal, P. K., Kang, S. H., & Marsh, E. J. (2009). 1 Benefits of testing memory. *Current issues in applied memory research*, 13.

- Rosen, A. C., Prull, M. W., O'Hara, R., Race, E. A., Desmond, J. E., Glover, G. H., ... & Gabrieli, J. D. (2002). Variable effects of aging on frontal lobe contributions to memory. *Neuroreport*, *13*(18), 2425-2428.
- Rossi, S., Cappa, S. F., Babiloni, C., Pasqualetti, P., Miniussi, C., Carducci, F., ... & Rossini, P. M. (2001). Prefrontal cortex in long-term memory: an “interference” approach using magnetic stimulation. *Nature neuroscience*, *4*(9), 948-952.
- Rossi, S., Miniussi, C., Pasqualetti, P., Babiloni, C., Rossini, P. M., & Cappa, S. F. (2004). Age-related functional changes of prefrontal cortex in long-term memory: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *The Journal of neuroscience*, *24*(36), 7939-7944.
- Sandrini, M., Cappa, S. F., Rossi, S., Rossini, P. M., & Miniussi, C. (2003). The role of prefrontal cortex in verbal episodic memory: rTMS evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*(6), 855-861.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *20*(1), 11.
- Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1988). Long-term memory in amnesia: Cued recall, recognition memory, and confidence ratings. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *14*(4), 763.
- Shimamura, A. P., Janowsky, J. S., & Squire, L. R. (1990). Memory for the temporal order of events in patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Neuropsychologia*, *28*(8), 803-813.

- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 637-648.
- Smirni D., Turriziani P., Oliveri M., Smirni P., Cipolotti L. (2010). Standardizzazione di tre nuovi test di memoria di riconoscimento verbale e non verbale: uno studio preliminare. *Giornale italiano di Psicologia*, 1, 227-245
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380-13864.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1997). Amnesia, memory and brain systems. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 352(1362), 1663-1673.
- Swick, D., & Knight, R. T. (1999). Contributions of prefrontal cortex to recognition memory: electrophysiological and behavioral evidence. *Neuropsychology*, 13(2), 155.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory 1. *Organization of Memory. London: Academic*, 381(e402), 4.
- Tulving, E. (1985). Elements of episodic memory.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual review of psychology*, 53(1), 1-25.
- Turriziani, P., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2004). Recognition memory for single items and for associations in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 42(4), 426-433.

- Turriziani, P., Serra, L., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2008). Recollection and familiarity in hippocampal amnesia. *Hippocampus*, *18*(5), 469.
- Turriziani, P., Smirni, D., Oliveri, M., Semenza, C., & Cipolotti, L. (2010). The role of the prefrontal cortex in familiarity and recollection processes during verbal and non-verbal recognition memory: an rTMS study. *Neuroimage*, *52*(1), 348-357.
- Turriziani, P., Smirni, D., Zappalà, G., Mangano, G. R., Oliveri, M., & Cipolotti, L. (2012). Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex. *Frontiers in human neuroscience*, *6*.
- Verfaellie, M., Giovanello, K. S., & Keane, M. M. (2001). Recognition memory in amnesia: Effects of relaxing response criteria. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *1*(1), 3-9.
- Vilberg, K. L., & Rugg, M. D. (2008). Memory retrieval and the parietal cortex: a review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*, *46*(7), 1787-1799.
- Wagner, A. D., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1998). Prefrontal cortex and recognition memory. *Brain*, *121*(Pt 10), 1985-2002.
- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends in cognitive sciences*, *9*(9), 445-453.

- Yonelinas, A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of memory and language*, 46(3), 441-517.
- Yonelinas, A. P., Kroll, N. E., Quamme, J. R., Lazzara, M. M., Sauvé, M. J., Widaman, K. F., & Knight, R. T. (2002). Effects of extensive temporal lobe damage or mild hypoxia on recollection and familiarity. *Nature neuroscience*, 5(11), 1236-1241.
- Zeineh, M. M., Engel, S. A., Thompson, P. M., & Bookheimer, S. Y. (2003). Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs. *Science*, 299(5606), 577-580.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 6(10), 2950-2967.
- Zola - Morgan, S., Squire, L. R., & Ramus, S. J. (1994). Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus*, 4(4), 483-495.