



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE
Sede Amministrativa del Dottorato di Ricerca

XX CICLO DEL DOTTORATO DI RICERCA IN PSICOLOGIA

**STUDI NEUROPSICOLOGICI
NELLA MEMORIA DI RICONOSCIMENTO**

Settore Scientifico Disciplinare: M-PSI/02

DOTTORANDA
DANIELA SMIRNI

COORDINATORE DEL COLLEGIO DEI DOCENTI
CHIAR. MO PROF. TIZIANO AGOSTINI
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

RELATORE
CHIAR. MO PROF. CARLO SEMENZA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

INDICE

CAPITOLO 1	5
ARCHITETTURA DEI SISTEMI DI MEMORIA	5
1. Dalla Teoria Unitaria alla Multicomponenzialità dei sistemi di memoria	5
2. Disturbi della memoria episodica	10
3. Disturbi selettivi materiale-specifici	11
4. Strumenti di valutazione della memoria episodica	13
CAPITOLO 2	16
LA VALUTAZIONE DELLA MEMORIA DI RICONOSCIMENTO	16
1. Obiettivo della ricerca	16
2. Materiali e metodi	16
• Descrizione della batteria	16
• Metodo	18
• Studio pilota	19
3. Standardizzazione	20
• Partecipanti	20
4. Risultati	20
5. Discussione	27
CAPITOLO 3	31
MEMORIA DI RICONOSCIMENTO: RECOLLECTION E FAMILIARITY CENNI TEORICI	31
1. Recollection e Familiarity	31
2. Principali modelli teorici di riferimento	32
• Il modello unitario	32
• Il modello duale	33
• Le relazioni tra giudizi di recollection e giudizi di familiarity	35
3. Metodi di misurazione dei processi di recollection e familiarity	37

CAPITOLO 4	41
BASI ANATOMICHE DI RECOLLECTION E FAMILIARITY	41
1. Ruolo del Lobo Medio Temporale	41
• Studi su pazienti con lesioni temporali mesiali	46
• Studi di neuroimaging: il lobo medio temporale	50
2. Ruolo dei Lobi Frontali	55
• Studi su pazienti con lesioni frontali	56
• Studi di neuroimaging: lobi frontali	59
CAPITOLO 5	62
LO STUDIO DI RECOLLECTION E FAMILIARITY DOPO rTMS FRONTALE	62
1. La Stimolazione Magnetica Transcranica	62
2. Esperimento 1: rTMS applicata alla Corteccia Prefrontale Dorsolaterale sinistra e destra con stimoli non verbali	67
• Obiettivo della ricerca	67
• Materiale e Metodi	67
• Risultati	74
• Discussione	79
3. Esperimento 2: rTMS applicata alla Corteccia Prefrontale Dorsolaterale sinistra e destra con stimoli verbali	81
• Obiettivo della ricerca	81
• Materiale e Metodi	81
• Risultati	87
• Discussione	92
CAPITOLO 6	94
CONCLUSIONI GENERALI	94
BIBLIOGRAFIA	100

Capitolo 1

Architettura dei sistemi di memoria

1. Dalla Teoria Unitaria alla Multicomponenzialità dei sistemi di memoria

A partire dalla metà del secolo scorso, la letteratura neuropsicologica ha documentato sempre più chiaramente la multicomponenzialità dei sistemi di memoria. Le funzioni mnesiche non sono riconducibili ad un sistema unitario ma derivano da differenti componenti, ciascuna con specificità psicologiche proprie e correlati anatomico-funzionali distinti.

Già agli inizi del secolo, Edouard Claparède aveva descritto una paziente con sindrome di Korsakoff incapace di apprendere in maniera consapevole nuove informazioni, pur mantenendo intatti i suoi ricordi più remoti e alcune conoscenze generali acquisite prima dell'esordio della malattia (Claparède, 1911).

Alcuni decenni prima, Ribot (1882) e Korsakoff (1889) avevano fatto osservazioni simili, descrivendo la memoria come un sistema che, in caso di danno cerebrale, può essere compromesso in alcune sue componenti e risparmiato in altre. Si trattava, tuttavia, di evidenze cliniche non sostenute da un approccio sperimentale. Per tale ragione, nella dominante logica positivista del periodo, non venne loro riconosciuta dignità scientifica e continuarono a prevalere le teorie che consideravano la memoria come una funzione unitaria distribuita in modo uguale e diffuso nell'intera corteccia (Lashley, 1950).

Nei primi anni sessanta, furono proposti modelli funzionali bi-componenziali dei processi di memoria (Waugh e Norman, 1965). Il modello di Atkinson e Shiffrin (1971) è quello che, durante quel periodo, ha considerevolmente influenzato gli studi sulla memoria (fig.1).



Figura 1- modello seriale di memoria a due componenti (Atkinson e Shiffrin, 1971)

Il modello proponeva un'architettura seriale a due componenti. L'informazione passa attraverso il magazzino della memoria a breve termine (MBT) per accedere al magazzino della memoria a lungo termine (MLT). Il magazzino a breve termine è un sistema unitario che riceve informazioni dai vari canali sensoriali e dispone di un processo di ripasso dell'informazione che ne consente il mantenimento temporaneo a breve termine e può favorirne l'accesso nel magazzino a lungo termine.

Il modello seriale, tuttavia, viene disconfermato dall'osservazione di pazienti con disturbi di MBT che continuavano a conservare una MLT normale (Shallice e Warrington, 1970; Warrington e Shallice, 1969). Allo stesso modo, più recentemente, Markowitsch e colleghi (1999) hanno documentato il caso del paziente EE con MBT inferiore alla norma e MLT intatta.

Ad ulteriore disconferma del modello seriale, Baddeley e Warrington (1970) documentano un pattern opposto di amnesia. Confrontando un gruppo di soggetti normali e un gruppo di amnesici con sindrome di Korsakoff, gli amnesici presentavano prestazioni inferiori

in compiti di rievocazione libera a lungo termine ma mostravano prestazioni uguali al gruppo di controllo nella MBT.

Tali osservazioni documentano, in definitiva, che la MBT non rappresenta la porta d'ingresso delle informazioni nella MLT e che l'informazione può essere codificata e passare direttamente dai registri sensoriali al magazzino della MLT.

La doppia dissociazione tra MBT e MLT, inoltre, documenta che esse possono essere selettivamente compromesse ed essere considerate due sistemi di memoria indipendenti ed organizzati in parallelo (fig. 2).

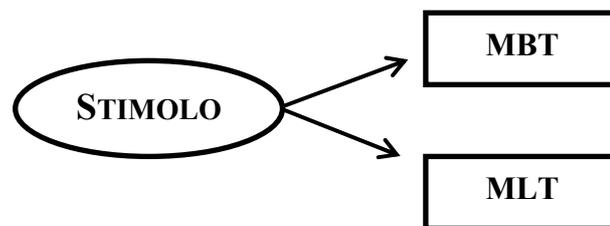


Figura 2- modello parallelo di memoria

Il punto di vista prevalente negli anni settanta considerava, comunque, il magazzino di memoria a breve termine come un sistema unitario che riceve informazioni modalità-specifiche da diversi registri sensoriali.

Tale sistema 'amodale' aveva caratterizzato i modelli di Waugh e Norman (1965) e di Atkinson e Shiffrin (1971). Tuttavia, Luria, Sokolov e Klimkowski (1967) descrivono due pazienti con lesioni al lobo temporale sinistro con deficit selettivo nella ripetizione di serie di parole presentate con modalità uditiva e ripetizione normale di stimoli verbali mostrati

visivamente. È a partire da tali osservazioni che cominciano ad essere distinti deficit selettivi della memoria rispetto al ‘disturbo globale di memoria’ descritto da Milner (1966).

Anche Warrington e Shallice, negli anni settanta, descrissero approfonditamente le prestazioni di memoria di tre pazienti con lesione emisferica sinistra (pazienti WH, KF e JB) (Shallice e Butterworth, 1977; Shallice e Warrington, 1970, 1974; Warrington e Shallice, 1969, 1972). Al pari dei pazienti descritti da Luria, anche questi mostravano un deficit sproporzionatamente maggiore in compiti di ripetizione immediata di materiale uditivo-verbale. Grazie a tali osservazioni, Warrington e collaboratori localizzarono dettagliatamente le basi anatomiche che sottendono la MBT verbale, individuando nel giro sovramarginale del lobulo inferoparietale dell’emisfero sinistro l’area maggiormente coinvolta (Warrington et al., 1971).

A partire da tali studi, i modelli bi-componenziali della memoria vennero progressivamente sostituiti da modelli multicomponenziali più complessi (ad esempio Baddeley, 1992; Baddeley e Hitch, 1974; Barnard, 1985; Monsell, 1984; Shallice e Vallar, 1990). Il magazzino di memoria a breve termine venne suddiviso in più componenti: una *fonologica*, per la ritenzione di materiale verbale (Vallar e Baddeley, 1984), ed una *visuospatiale*, per la ritenzione di configurazioni visuo-spaziali (Baddeley e Lieberman, 1980; Phillips W.A., 1983).

L’osservazione che certe forme di memoria fossero conservate in pazienti gravemente amnesici ha condotto ad un’ulteriore revisione del modello. Alcuni soggetti amnesici, ad esempio, mantenevano intatta la capacità di acquisire e mantenere risposte apprese attraverso il condizionamento (Weiskrantz e Warrington, 1979; Daum et al., 1989). Altri ancora mostravano un’intatta abilità ad apprendere e mantenere sequenze motorie (Corkin, 1965; Moscovitch, 1982), o a beneficiare dell’effetto di facilitazione implicita legato ad una

precedente esposizione allo stimolo (ad esempio Warrington e Weiskrantz, 1968; Graf et al., 1984; Shimamura e Squire, 1984; Graf e Schacter, 1985).

Su tali dati, pertanto, anche all'interno della MLT vennero individuate alcune sottocomponenti funzionalmente indipendenti che possono essere selettivamente danneggiate (revisioni in Baddeley, 1992; Squire et al, 1993; Weiskrantz, 1990).

La memoria a lungo termine, pertanto, fu suddivisa in sistemi che consentono ricordi consapevoli e sistemi che operano attraverso processi non consapevoli, denominati rispettivamente *memoria esplicita e memoria implicita* (Graf e Schacter, 1985; Reber, 1976; Schacter, 1987; Schacter et al., 1993) o anche *memoria dichiarativa e non dichiarativa* (Cohen e Squire, 1981; Squire, 1992). Anche Baddeley (1982), a tal proposito, delinea una distinzione tra processi che permettono un accesso relativamente automatico della traccia mnesica e processi di richiamo attivi che richiedono un impegno cognitivo maggiore.

All'interno dei sistemi espliciti ed impliciti, sono stati tracciati ulteriori frazionamenti, tra componenti verbali simboliche, per la rappresentazione di unità funzionali del linguaggio, e componenti non verbali, per la rappresentazione di unità visive, visuospatiali e uditive non verbali (teoria della doppia codificazione: Paivio, 1978,1982).

Tulving (1972, 1983, 1985) propose un ulteriore frazionamento all'interno del sistema dichiarativo o esplicito, distinguendo tra *memoria episodica e memoria semantica*. La memoria episodica è un sistema che contiene informazioni concernenti episodi connotati spazialmente e temporalmente, come, ad esempio, gli eventi personali. La memoria semantica comprende, invece, le informazioni di natura generale, condivise dagli individui del gruppo e la conoscenza di parole, simboli e regole.

La letteratura neuropsicologica, quindi, ha documentato la multicomponenzialità delle funzioni mnesiche che risultano frazionabili in diversi sistemi separati. I dati sperimentali,

infatti, evidenziano il risparmio di alcune competenze mnestiche in pazienti in cui altre dimensioni della memoria risultano palesemente deficitarie.

2. Disturbi della memoria episodica

La letteratura è ricca di descrizioni di pazienti con disturbi della memoria episodica. Quelle di Korsakoff (1889, vedi Victor e Yakovlev, 1955), Talland (1965) e Scoville e Milner (1957) hanno un interesse storico e sono ricche di dettagli clinici. Il paziente HM, descritto da Milner e collaboratori (1968) e Corkin (1984), rappresenta il primo caso di amnesia documentato con un approccio metodologico sperimentale.

Si tratta di un giovane ventisettenne che, per il trattamento di una grave forma di epilessia, aveva subito la rimozione delle regioni medialì di entrambi i lobi temporali. Dopo l'intervento, HM continuava a conservare la memoria degli eventi remoti e manifestava una buona memoria a breve termine. Presentava, invece, una gravissima forma di amnesia che non gli consentiva di acquisire nuove memorie a lungo termine. Tuttavia, l'amnesia di HM non riguardava tutte le forme di memoria. Non venivano registrate le nuove informazioni che richiedevano la rievocazione consapevole dell'immagine di un volto, del nome di una persona, di un oggetto o di un luogo particolare, mentre era possibile apprendere nuove abilità percettive e psicomotorie, la cui rievocazione non richiedeva una partecipazione intenzionale. Il caso HM, quindi, documentava che è possibile apprendere e formare memorie a lungo termine senza averne alcun ricordo consapevole. La lobectomia temporale mediale bilaterale aveva, quindi, compromesso il funzionamento di alcune forme di apprendimento e memoria a lungo termine, senza alterare la prestazione in compiti di memoria a breve termine, di apprendimento e memoria implicita e di memoria remota.

L'osservazione di tali disturbi selettivi di memoria ha condotto ad un'ulteriore suddivisione della memoria episodica. Le conoscenze episodiche già consolidate vengono considerate parte della *memoria retrograda*, mentre le acquisizioni episodiche nuove fanno parte della *memoria anterograda*. Su tale distinzione possono essere osservati due tipi di disturbi amnesici: a) *amnesia retrograda* per eventi precedenti l'insorgenza della malattia, b) *amnesia anterograda* per eventi successivi ad essa.

La memoria anterograda viene globalmente compromessa dopo lesioni bilaterali del lobo temporale mesiale (ad esempio Bird et al., 2007; Cipolotti et al., 2001, 2006; Squire, 2004; Smith e Milner, 1981; Scoville e Milner, 1957).

3. Disturbi selettivi materiale-specifici

Le ricerche sulla memoria episodica anterograda indicano che le prestazioni dei pazienti possono essere differenti a seconda dei memoranda utilizzati nella valutazione. Il gruppo di Squire ha descritto pazienti amnesici con un disturbo di memoria anterograda più marcato in compiti linguistici piuttosto che in quelli visuospatiali (Squire et al., 1989; Zola et al., 1986).

Pazienti con lesioni sinistre temporo-mesiali o talamiche mostrano deficit di memoria selettivi per memoranda verbali, mentre la loro prestazione in compiti di memoria che utilizzano memoranda non verbali può rimanere normale (ad esempio Cipolotti e Bird, 2006; Clarke et al., 1994; Frisk e Milner, 1990; Mori et al., 1986; Schott et al., 2003; Speedie e Heilman, 1982).

Per converso, pazienti con lesioni destre temporo-mesiali o talamiche mostrano dei deficit di memoria selettivi per materiale non verbale (ad esempio Carlesimo et al., 2001;

Cipolotti e Bird, 2006; Daum e Ackermann, 1994; Parkin et al., 1994; Pigott e Milner, 1993; Speedie e Heilman, 1983; Turriziani et al., 2003).

Alcune ricerche hanno recentemente documentato come la memoria non verbale non sia una funzione unitaria. Possono presentarsi, infatti, disturbi di memoria selettivi per differenti tipologie di stimoli visivi. Recentemente, Bird e colleghi (2007) hanno descritto il caso del paziente RH che, a seguito di lesione ippocampale destra, manifestava una marcata compromissione della memoria di riconoscimento topografica con memoria di riconoscimento di volti sconosciuti e di parole preservata. Tali dati confermano precedenti ricerche che hanno descritto deficit di memoria topografica in soggetti con memoria di volti sconosciuti preservata (Cipolotti et al., 2006; Carlesimo et al., 2001; Kapur et al., 1999; Incisa della Rocchetta et al., 1996; Maguire et al., 1996; Turriziani et al., 2003). È interessante evidenziare che sono stati descritti pazienti con pattern opposto. Un deficit selettivo della memoria di volti sconosciuti con risparmio della memoria topografica è stato descritto sia in pazienti con demenza semantica (SD) che in pazienti con disturbi neurologici dello sviluppo (Cipolotti e Maguire, 2003; Maguire e Cipolotti, 1998; Blair et al., 2002; Cipolotti et al., 1999).

Lee e colleghi (2007, 2006) hanno documentato una doppia dissociazione tra memoria topografica e di volti in soggetti con SD e demenza di Alzheimer (AD). I pazienti SD mostravano un deficit maggiore nella prova di riconoscimento di volti e una prestazione migliore nel riconoscimento di scene, mentre i pazienti AD mostravano un deficit più marcato nel riconoscimento di scene non familiari e prestazioni migliori nel riconoscimento di volti.

Il sistema di memoria non verbale, quindi, appare frazionabile in sottosistemi cognitivi funzionalmente indipendenti, uno specifico per i memoranda topografici ed uno specifico per i volti. Sembra probabile che tali sottosistemi cognitivi abbiano diversi substrati neuroanatomici. Deficit selettivi del riconoscimento di stimoli topografici sono stati riportati a

seguito di lesione al giro paraippocampale destro (ad esempio Aguirre et al., 1996; Epstein et al., 2001; Hécaen et al., 1980; Maguire et al., 1998; Whiteley e Warrington, 1978).

4. Strumenti di valutazione della memoria episodica

Dalla multicomponenzialità della memoria episodica deriva la necessità di utilizzare, ai fini della valutazione, differenti tipi di memoranda. Gli studi neuropsicologici, inoltre, hanno evidenziato anche l'importanza del tipo di paradigma utilizzato per valutare le funzioni di memoria (Kopelman et al., 2007). Esistono, infatti, due differenti paradigmi corrispondenti ai processi attraverso cui può essere recuperata un'informazione: a) la *rievocazione*, che richiede il richiamo libero di materiale precedentemente presentato, b) il *riconoscimento*, che richiede invece la discriminazione tra stimoli già presentati ed altri distrattori.

Lo studio della funzionalità mnesica, dunque, sia nella pratica clinica che nella ricerca, deve utilizzare un repertorio diversificato di prove, sovrapponibili per livello di difficoltà, che consenta di valutare sia la memoria verbale che quella non verbale, sia la memoria di rievocazione che quella di riconoscimento.

Mentre, infatti, la rievocazione attiva processi che comportano un significativo impegno cognitivo per il recupero del materiale mnesico, il riconoscimento può essere considerato una modalità più semplice e più facilitata di recupero dell'informazione.

Il richiamo di una traccia, inoltre, deriva non solo dalla memoria per se, ma anche da molteplici altri processi cognitivi di ricerca e controllo strategico delle informazioni da rievocare, di inibizione delle informazioni non pertinenti e di monitoraggio dell'outcome della rievocazione. Tali processi risultano riconducibili all'attività di regioni corticali frontali che svolgono un ruolo di mediazione e di controllo inibitorio sul flusso dell'informazione mnesica con un meccanismo di tipo 'top-down' sulle attività 'bottom-up' di regioni corticali posteriori,

come quelle del lobo temporale mediale e diencefaliche, dalle quali dipende invece criticamente l'immagazzinamento della traccia (Tomita et al., 1999; Dove et al., 2006; per una review Miyashita, 2004). I paradigmi di rievocazione, pertanto, risultano sensibili non solo al deficit di memoria, ma anche al deficit di controllo esecutivo di tipo frontale.

In letteratura, inoltre, sono stati descritti pazienti con disturbi di memoria nelle prove che utilizzano un paradigma di rievocazione e prestazioni relativamente risparmiate in test con paradigma di riconoscimento (ad esempio Aggleton et al., 2005; Barbeau et al., 2005; Holdstock et al., 2005, 2002; Bastin et al., 2004; Mayes et al., 2004, 2002; Hanley et al., 2001; Baddeley et al., 2001; Kopelman e Stanhope, 1998). Sono stati, altresì, descritti, anche se meno frequentemente, pazienti con pattern opposto: un disturbo selettivo in compiti di memoria di riconoscimento con relativo risparmio in compiti di rievocazione (Delbecq-Derouesné et al., 1990).

Nell'ottica della multicomponenzialità dei sistemi di memoria, sono stati sviluppati diversi strumenti per valutare la memoria di richiamo sia verbale che non verbale (i.e. California Verbal Learning Test di Delis et al., 2000; Rey Auditory Verbal Learning Test di Rey, 1964; Benton Visual Retention Test di Benton, 1974; Rey-Osterrieth Complex Figure Test di Osterrieth, 1944).

Forse uno degli strumenti più conosciuti ed utilizzati, sia in ambito clinico che di ricerca, è la Wechsler Memory Scale che valuta la rievocazione immediata e differita ed il riconoscimento verbale e non verbale (Wechsler, 1998). Tuttavia, le varie prove non sono comparabili per difficoltà e non consentono, pertanto, un'identificazione attendibile di disturbi selettivi.

In ambiente anglosassone, sono stati elaborati una serie di test di memoria di riconoscimento che consentono una valutazione più articolata delle funzioni di memoria e

L'individuazione di eventuali scadimenti che interessino selettivamente il riconoscimento di un determinato tipo di memoranda. Tra questi, il Recognition Memory Test (RMT) ed il Camden Memory Test (CMT) (Warrington, 1984, 1996). Il RMT valuta il riconoscimento verbale (parole) e non verbale (volti sconosciuti) utilizzando una procedura a scelta forzata tra due risposte. Tuttavia, alcuni autori hanno suggerito che tale test sia poco adatto a soggetti con gravi disturbi di memoria o con difficoltà di mantenimento attentivo (Bradley e Kapur, 2004). Il CMT ripropone una versione più breve del RMT insieme ad altre tre prove, una verbale (apprendimento di coppie di parole) e due di riconoscimento non verbale che utilizzano, rispettivamente, materiale topografico e figurativo. Tuttavia, la prova di riconoscimento di stimoli topografici risulta più difficile di quella di riconoscimento di volti e di quella verbale, mentre la prova con materiale figurativo risulta più facile rispetto alla prova di riconoscimento di volti e parole. Per tale ragione, l'individuazione di deficit specifici per tipo di materiale risulta difficile con tale tipo di test (Bradley e Kapur, 2004).

In ambiente italiano, sono stati standardizzati test per la valutazione della memoria verbale e non verbale con il paradigma di rievocazione (Test del Raccontino, De Renzi, 1978; Test del Breve Racconto e Test della Figura di Rey, Carlesimo et al., 2002). Tuttavia, non siamo a conoscenza di standardizzazioni di test che utilizzino un paradigma di riconoscimento. Spesso nei lavori scientifici condotti in Italia vengono utilizzate le prove non verbali del RMT o del CMT (ad esempio Tessari et al., 2007; Carlesimo et al. 2007). Altre volte vengono utilizzati dei test di memoria di riconoscimento sviluppati esclusivamente per la ricerca e, pertanto, non utilizzabili nella clinica perché non adeguatamente standardizzati (ad esempio, Carlesimo et al., 2001).

Nel repertorio testologico italiano, pertanto, risultano ancora assenti strumenti diagnostici per la valutazione della memoria centrati sul paradigma di riconoscimento.

Capitolo 2

La valutazione della memoria di riconoscimento

1. Obiettivo della ricerca

Sulla base delle evidenze sperimentali della letteratura e degli assunti teorici esposti, obiettivo di questa prima parte della ricerca è la costruzione e la standardizzazione per la popolazione italiana di una nuova batteria di test che consenta la valutazione della memoria episodica di riconoscimento verbale e non verbale sia di volti non familiari che di stimoli topografici (edifici).

2. Materiali e metodi

- **Descrizione della batteria**

La batteria comprende tre nuovi test, un test di memoria di riconoscimento verbale e due test di memoria di riconoscimento non verbale, rispettivamente, di volti sconosciuti e di edifici.

Test di Memoria di Riconoscimento di Parole

Sono state utilizzate parole di lingua italiana, presentate a carattere stampatello maiuscolo su un cartoncino bianco, estrapolate dal ‘Corpus dell’italiano scritto contemporaneo dalla parte del ricevente’ (Laudanna et al., 1995), di lunghezza compresa tra 4-6 lettere, di livello di concretezza e frequenza d’uso bassi (media frequenza d’uso 5.91 d. s. 5.89). Nella fase di riconoscimento, ogni parola target è stata appaiata a due parole scelte come distrattori sulla base della vicinanza semantica o fonetica con la parola target (fig. 3).

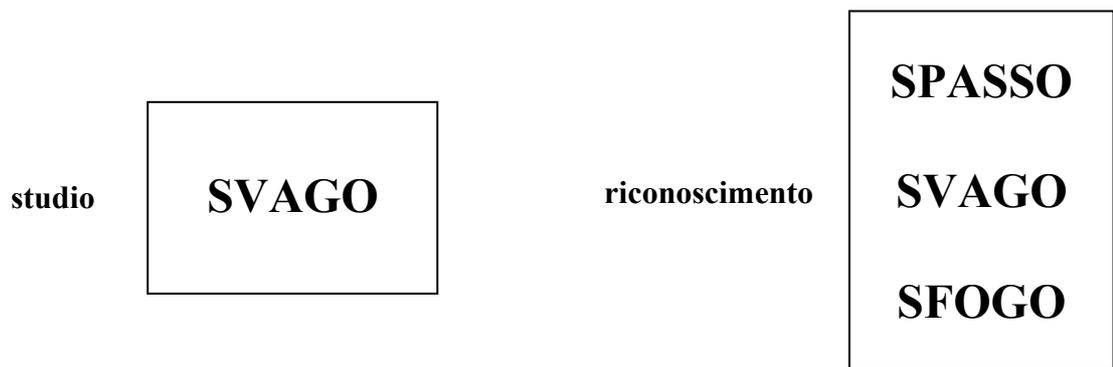


Figura 3-esempio di stimoli utilizzati nel test di memoria di riconoscimento verbale

Test di Memoria di Riconoscimento di Volti non familiari

Sono state utilizzate 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. Nella fase di riconoscimento, ogni volto target è stato accoppiato a due volti distrattori con caratteristiche fisiognomiche simili al volto target (fig. 4).

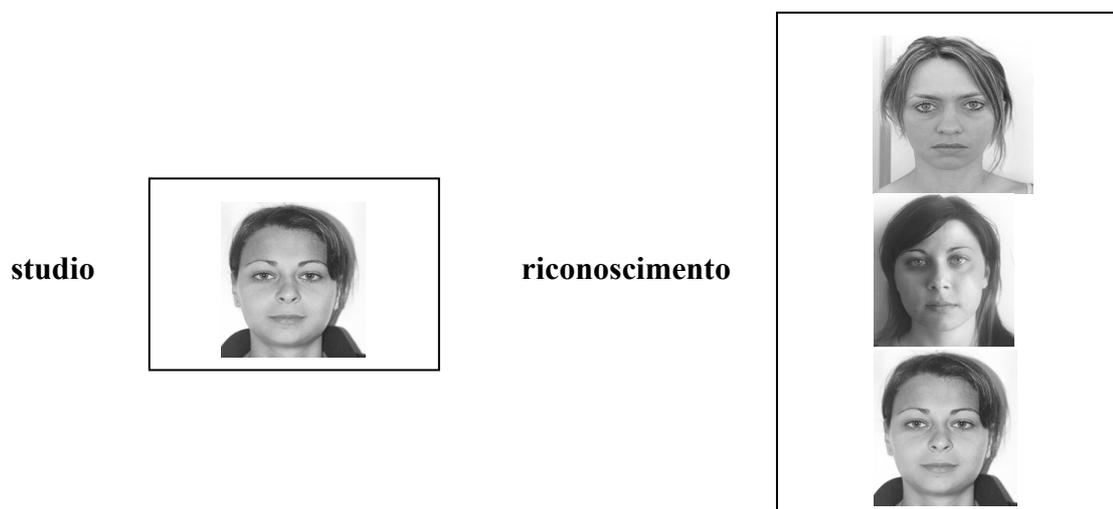


Figura 4 – esempio di stimoli utilizzati nel test di memoria di riconoscimento non verbale di volti sconosciuti

Test di Memoria di Riconoscimento di Edifici sconosciuti

Sono state utilizzate foto in bianco e nero di edifici (palazzi e case) con caratteristiche architettoniche tipicamente italiane, neutralità stilistica, assenza di connotazioni particolari e di possibili aiuti verbali (come, ad esempio, numero civico, nomi delle vie). Nella fase di riconoscimento, ogni edificio target è stato accoppiato a due edifici distrattori della stessa tipologia: i palazzi sono stati accoppiati con altri palazzi e le case con altre case (fig. 5).

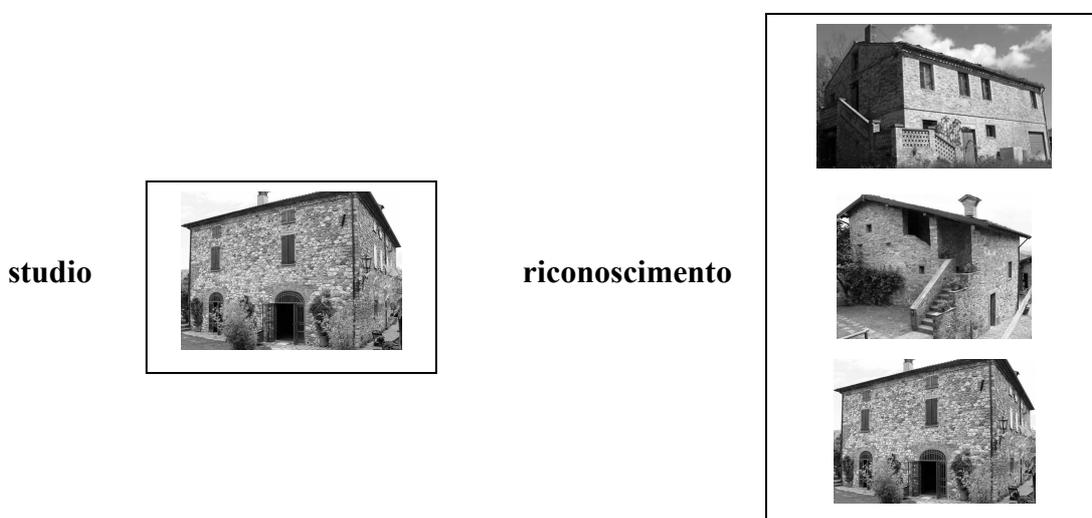


Figura 5 – esempio di stimoli utilizzati nel test di memoria di riconoscimento non verbale per materiale topografico

- **Metodo**

I tre test sono stati somministrati con un'identica procedura. Per ciascun test sono previste due fasi, una di studio ed una di riconoscimento. Nella fase di studio, vengono mostrati singolarmente gli stimoli target. Le parole, i volti e gli edifici sono presentati su cartoncini bianchi formato A4 con un intervallo di tre secondi per item. Per favorire un livello di attenzione adeguato, ai soggetti è stato richiesto di giudicare per ciascuno stimolo se

piaceva oppure no. Nella fase di riconoscimento, che viene proposta immediatamente a conclusione di quella di studio, vengono presentati, su singoli cartoncini formato A4, tre item: lo stimolo target e due distrattori. I target sono distribuiti, in maniera casuale, nella parte alta, bassa o centrale del foglio, garantendo un numero uguale di collocazioni nelle tre posizioni (in alto, in basso e al centro del foglio). Il compito del soggetto è riconoscere, fra i tre item, quello precedentemente visto nella fase di studio. Nel caso in cui il soggetto non è in grado di riconoscere il target, viene invitato ad indovinare. L'ordine di presentazione degli stimoli della fase di riconoscimento è diverso da quello della fase di studio. Il punteggio di ciascuna prova è dato dal numero di risposte corrette. Complessivamente, i tre test possono essere somministrati in circa 15/20 minuti.

- **Studio pilota**

In una prima fase, è stata somministrata ad un gruppo pilota di 70 adulti normali, di età compresa tra 20 e 80 anni con almeno 5 anni di scolarità, una batteria sperimentale costituita da stimoli verbali (parole) e non verbali (volti ed edifici). Ciascun test era costituito da 50 stimoli target e 100 distrattori. Scopo dello studio pilota era quello di individuare gli stimoli più adeguati per costruire tre test di memoria che risultassero graduati per difficoltà senza effetti floor o ceiling e fossero omogenei per livello di difficoltà. In rapporto alle prestazioni del gruppo pilota, pertanto, sono stati esclusi gli item risultati troppo semplici o troppo complessi e mantenuti gli item per i quali i soggetti avevano dei livelli di prestazione simile per i tre diversi tipi di materiale. I risultati dello studio pilota hanno consentito la selezione, per ciascun tipo di materiale, di 30 stimoli target e 60 stimoli distrattori.

3. Standardizzazione

I tre nuovi test, costruiti sulla base dei risultati dello studio pilota, sono stati utilizzati per la standardizzazione. I tre test sono stati somministrati in ordine casuale a ciascun soggetto.

- **Partecipanti**

Il campione di standardizzazione è composto da 308 adulti normali, volontari, reclutati tra i familiari degli utenti del Servizio di Psicologia dell'ASL di Catania. I soggetti sono stati suddivisi in 6 gruppi di età, dai 20 agli 80 anni, e 4 gruppi di scolarità, dalla elementare alla laurea (tab. 1). Sono stati esclusi soggetti: con scolarità inferiore a 5 anni; di età superiore agli 80; con malattie neurologiche o psichiatriche; con ritardo mentale; con pregresso trauma cranico.

Tabella 1
Caratteristiche demografiche del campione di standardizzazione

Età (n soggetti)	Maschi	Femmine	anni scolarità media (d. s.)
20-29 (n 60)	28	32	16.4 (2.4)
30-39 (n 52)	25	27	14.6 (3.4)
40-49 (n 53)	25	28	12.2 (4.3)
50-59 (n 57)	27	30	12.6 (4.2)
60-69 (n 52)	25	27	12.4 (4.3)
70 -80 (n 34)	16	18	10.3 (5.0)
Totale (n 308)	146	162	13.3 (2.1)

d. s. = deviazione standard
n = numero

4. Risultati

Il test di Kolmogorov-Smirnov per l'analisi della distribuzione dei punteggi ha evidenziato una distribuzione di tipo normale per tutti i tre test e per tutte le sei fasce di età. L'unica eccezione è rappresentata dal test verbale per la fascia di età 20-29 anni, dove si è

evidenziata una significativa deviazione dalla normalità ($p < 0.01$). In tale gruppo di soggetti le prestazioni tendono ad avere un effetto ceiling. Peraltro, tale fascia d'età è anche quella più altamente scolarizzata e ciò potrebbe avere agevolato le prestazioni dei soggetti (tab. 1).

L'ANOVA per misure ripetute (punteggi ai tre test come fattore within-subjects) non evidenzia differenze significative nei rendimenti dell'intero campione ai tre test. Le tre prove di memoria di riconoscimento di parole, volti ed edifici, dunque, presentano lo stesso livello di difficoltà per il campione considerato nel suo insieme (tab. 2 a).

Tabella 2 a
Valori medi delle risposte corrette nei tre test dell'intero campione (n. 308)

Parole n=30 media (d.s.)	Facce n=30 media (d.s.)	Edifici n=30 media (d.s.)	F	p
25.3 (3.2)	25.1 (3.1)	25.2 (3.4)	(2, 614) .51	.60

Allo stesso modo, l'ANOVA non evidenzia differenze statisticamente significative nelle prestazioni ai tre test di ciascuno dei 6 gruppi di età (tab. 2 b). I tre test di memoria, nelle diverse fasce di età, possono, pertanto, considerarsi omogenei per difficoltà e confrontabili tra loro.

Tuttavia, sebbene nelle singole fasce di età le prestazioni ai tre test risultino sovrapponibili, il fattore età all'ANOVA ha un effetto altamente significativo sulle prestazioni dei soggetti ($F_{5, 302} = 41.2, p < .0000$). Aumentando l'età, infatti, diminuisce la media delle risposte corrette con rendimenti gradualmente più modesti nei gruppi ad età più avanzata. L'interazione Età x Test, però, non raggiunge livelli di significatività a conferma della sovrapponibilità delle prestazioni dei vari gruppi di età nelle tre prove (tab. 2 b).

Tabella 2 b
Valori medi risposte corrette nei tre test del campione suddiviso per età

Età (n soggetti)	Parole n=30 media (d. s.)	Volti n=30 media (d. s.)	Edifici n=30 media (d. s.)	F	p
20-29 (n 60)	27 (2.3)	26.7 (2.2)	26.8 (2.4)	(2, 118) .21	.81
30-39 (n 52)	26.6 (2.5)	26.5 (2.2)	27 (2.3)	(2, 102) .95	.39
40-49 (n 53)	25.4 (3.2)	25.6 (2.9)	25.3 (3.2)	(2, 104) .24	.79
50-59 (n 57)	25.1 (2.9)	25 (2.8)	25.1 (3.0)	(2, 112) .06	.93
60-69 (n 52)	24.1 (3)	23.9 (3.3)	24.2 (3.4)	(2, 102) .15	.86
70 -80 (n 34)	22.1 (3.4)	21 (2.3)	20.8 (3.2)	(2, 66) 2.8	.07

d. s. = deviazione standard
n = numero

Un'ulteriore analisi ha valutato l'effetto della scolarità e del sesso sulle prestazioni dei soggetti. La scolarità è risultata un fattore altamente significativo ($F_{3, 304} = 50, p < .0000$). I soggetti con scolarità elementare presentano rendimenti nettamente più scadenti di quelli di soggetti con un indice di scolarità maggiore. Tuttavia, non risulta significativa l'interazione Scolarità x Test. Considerando, quindi, ciascun gruppo di scolarità singolarmente, non si evidenziano significative differenze prestazionali nelle tre prove (tab. 3 a).

Tabella 3 a
Valori medi risposte corrette del campione suddiviso per gruppi di scolarità

Scolarità (n soggetti)	Parole n=30 media (d. s.)	Volti n=30 media (d. s.)	Edifici n=30 media (d. s.)
Elementare (n 29)	22.1 (2.9)	21.7 (3.1)	21.3 (3)
Media (n 47)	23.7 (3.3)	23.9 (3.1)	23.2 (2.9)
Diploma (n 100)	25 (2.8)	24.8 (3)	25.5 (3.2)
Laurea (n 132)	26.7 (2.7)	26.4 (2.5)	26.5 (2.9)

d. s. = deviazione standard
n = numero

Il sesso non costituisce fonte significativa di varianza ($F_{1, 306} = .02, p = .89$). Non risulta significativa, inoltre, l'interazione Sesso x Test ($F_{2, 612} = .43, p = .64$). Maschi e femmine, cioè, presentano prestazioni sovrapponibili in tutte e tre le prove, senza alcuna differenza significativa (tab. 3 b). Va rilevato che i livelli di scolarità di maschi e femmine sono sovrapponibili: 13.2 anni (d. s. 4.6) nelle donne e 13.5 (d. s. 4.1) nei maschi.

Tabella 3 b
Valori medi delle risposte corrette del campione suddiviso per sesso

Sesso (n soggetti)	Parole n=30 media (d. s.)	Volti n=30 media (d. s.)	Edifici n=30 media (d. s.)
Maschi (n 146)	25.1 (3.2)	25 (3.0)	25.4 (3.6)
Femmine (n 162)	25.4 (3.2)	25.1 (3.3)	25 (3.3)

d. s. = deviazione standard
n = numero

Per ciascuno dei 6 gruppi di età, sono stati determinati i percentili dei punteggi ai tre test (tab. 4). Considerata la distribuzione dei punteggi nei singoli gruppi di soggetti normali esaminati, può ritenersi limite critico, indicatore di un deficit di memoria, il punteggio corrispondente o inferiore al 5° percentile. Un punteggio pari o inferiore al valore del 10° percentile, invece, esprime una prestazione debole, al di sotto della norma. La distribuzione in percentili consente di individuare eventuali cambiamenti nella prestazione ai test del singolo individuo e/o di un gruppo di soggetti e di monitorarne nel tempo le prestazioni.

Tabella 4 - Distribuzione in percentili dei punteggi ai tre test nei singoli gruppi di età

	Percentile	Parole n=30 punteggi ≤	Volti n=30 punteggi ≤	Edifici n=30 punteggi ≤
Età 20-29	5	22	23	22
	10	23	24	23
	25	25	25	25
	50	27	27	27
	75	29	28	29
	90	30	30	30
Età 30-39	5	22	23	23
	10	22	24	23
	25	25	25	25
	50	27	26	27
	75	29	28	29
	90	30	30	30
Età 40-49	5	20	20	20
	10	20	20	21
	25	22	24	23
	50	26	26	26
	75	28	28	28
	90	29	29	29
Età 50-59	5	20	20	20
	10	21	21	20
	25	23	23	23
	50	26	25	26
	75	27	27	27
	90	29	28	29
Età 60-69	5	19	19	19
	10	20	20	20
	25	21	21	21
	50	25	24	24
	75	26	27	27
	90	28	28	29
Età 70-80	5	17	18	16
	10	18	18	17
	25	19	19	18
	50	21	20	20
	75	26	23	24
	90	27	24	26

L'analisi dell'effetto dell'età e della scolarità sui punteggi forniti ai test ha documentato, dunque, come entrambi questi fattori influenzino significativamente le prestazioni ai test. Per tale ragione è stata necessaria un'ulteriore analisi nella quale i valori di età e scolarità sono stati inseriti in una serie di regressioni lineari multiple in cui il punteggio al test rappresentava la variabile dipendente. Tale modello ha consentito di valutare l'effetto che ogni singola variabile indipendente (età e scolarità) esercita sul punteggio al test al netto di possibili reciproche interrelazioni tra le variabili stesse.

La standardizzazione dei punteggi è stata effettuata seguendo la metodologia statistica proposta da Capitani (1987). Sono stati calcolati i coefficienti di regressione lineare tra i punteggi ai singoli test e i livelli di età e scolarità, utilizzando la trasformazione logaritmica dell'età [Log (100-età)] e il valore assoluto della scolarità. L'utilizzo di valori trasformati per l'età consente di evitare la misurazione di coefficienti di regressione non lineare la cui interpretazione ed utilizzazione può risultare difficoltosa. Le variabili indipendenti, età e scolarità, sono state inserite nel modello perché la loro capacità predittiva nei confronti della variabile dipendente raggiungeva un livello di probabilità $<.01$. Sviluppando l'equazione di regressione per i diversi valori di entrambe le variabili indipendenti significativamente predittive è stato possibile calcolare fattori di correzione da applicare ai punteggi grezzi ottenuti ai test (tab. 5). Tale procedura consente di ottenere dei punteggi 'corretti' in cui i valori di età e scolarità non hanno più influenza sul punteggio.

Tabella 5

Correzione dei punteggi ai tre test in funzione dell'età e della scolarità

		Scolarità				
		Età	5	6-8	9-13	14-19
Parole	20-29	+2,61	+1,65	-0,03	-1,68	
	30-39	+2,65	+1,67	+0,01	-1,63	
	40-49	+2,71	+1,72	+0,07	-1,58	
	50-59	+2,77	+1,78	+0,13	-1,52	
	60-69	+2,85	+1,86	+0,21	-1,43	
	70-80	+2,97	+1,98	+0,33	-1,32	

Volti	20-29	+1,89	+1,14	-0,11	-1,36
	30-39	+1,96	+1,20	-0,04	-1,29
	40-49	+2,03	+1,28	+ 0,03	-1,21
	50-59	+2,12	+1,37	+0,12	-1,13
	60-69	+2,23	+1,48	+0,23	-1,01
	70-80	+2,39	+1,64	+0,39	-0,85

Edifici	20-29	+2,49	+1,53	-0,06	-1,66
	30-39	+2,55	+1,59	0	-1,60
	40-49	+2,62	+1,66	+0,06	-1,54
	50-59	+2,70	+1,74	+0,14	-1,46
	60-69	+2,79	+1,83	+0,24	-1,36
	70-80	+2,93	+1,97	+0,37	-1,22

Modello lineare migliore:

Punteggio - {coeff. età [Log ^(100-età) - media età] + coeff. scolarità (scol - media scolarità)}

Media (Log 100-età): 3,90. Media scolarità: 13,31

Per il test delle parole: coefficiente β età = 0,32; coefficiente β scolarità = 0,33.

Per il test dei volti: coefficiente β età = 0,45; coefficiente β scolarità = 0,25.

Per il test degli edifici: coefficiente β età = 0,39; coefficiente β scolarità = 0,32.

5. Discussione

In questa prima parte della ricerca è stata presentata la costruzione e la standardizzazione di una nuova batteria di test per la valutazione della memoria di riconoscimento verbale e non verbale sia di volti non familiari che di materiale topografico (edifici).

Nel contesto italiano non sono stati ancora standardizzati test di memoria che utilizzino un paradigma di riconoscimento. La nuova batteria è stata ideata appositamente per la popolazione italiana, con l'obiettivo di colmare tale lacuna ed ampliare il repertorio testologico italiano, consentendo un'indagine specifica della memoria di riconoscimento con i tre diversi tipi di memoranda.

Abbiamo preferito sviluppare una batteria di riconoscimento piuttosto che di richiamo in quanto evidenze sperimentali hanno suggerito che il paradigma di riconoscimento sia più resistente ad interferenze legate a disturbi 'psicologici' e al normale invecchiamento. Per esempio, Coughlan e Hollows (1984) avevano evidenziato che il riconoscimento si dimostra meno sensibile alla depressione, rispetto al paradigma di rievocazione. Nel loro studio, i depressi che mostravano scadimenti in compiti mnesici di rievocazione verbale e visiva (apprendimento di 15 parole, rievocazione di una storia, rievocazione di una figura, apprendimento di disegni) risultavano significativamente molto più numerosi di quelli che, all'interno dello stesso gruppo, presentavano scadenti prestazioni in compiti di riconoscimento (RMT per parole e per facce). I depressi, inoltre, risultavano significativamente più scadenti dei controlli normali nelle prove di rievocazione verbale e visiva, mentre non si differenziavano dai normali nelle prove di riconoscimento di parole e di facce. Il paradigma di riconoscimento, quindi, può considerarsi una modalità di valutazione della funzionalità mnesica meno condizionata da interferenze emotivo-affettive a matrice

depressiva e meno sensibile alla depressione o all'ansia, rispetto alla rievocazione (Warrington, 1984). A conferma di ciò, il riscontro di prestazioni deficitarie in compiti di memoria di rievocazione, ma non di riconoscimento, in pazienti affetti da depressione maggiore, in cui è stato rilevato un deficit di tipo 'frontale' (ad esempio Dougherty e Rauch, 2007 per una review).

Recentemente, Kemps e Newson (2006) hanno documentato nell'invecchiamento normale differenti ritmi di declino della rievocazione e del riconoscimento con un decadimento più marcato e più precoce della rievocazione, rispetto al riconoscimento, sia nella memoria verbale che in quella visuo-spaziale. L'utilizzo del paradigma di riconoscimento, pertanto, può essere considerato un approccio verosimilmente più vantaggioso, rispetto alla rievocazione, nello studio e nella valutazione della memoria verbale e non verbale nella popolazione normale. Inoltre, essendosi notevolmente allungata l'aspettativa di vita, nella pratica clinica diventa sempre più frequente la richiesta di differenziare tra perdita di memoria legata all'invecchiamento normale e perdita di memoria legata a processi neurodegenerativi.

La nuova batteria è stata standardizzata su un gruppo di soggetti normali di differente età e scolarità di entrambi i sessi. Nel campione esaminato, le prestazioni a tutte le tre prove sono risultate significativamente influenzate dall'età e dal livello culturale. Per tale ragione è stato calcolato un fattore di correzione da applicare ai punteggi dei test per eliminare l'influenza che l'età e la scolarità esercitano sulle prestazioni dei soggetti. In nessuna delle prove, invece, il fattore sesso ha contribuito in maniera significativa nel determinare il livello prestazionale.

I tre nuovi test di memoria di riconoscimento, sia nell'intero campione che all'interno di ciascuno dei 6 gruppi di età e dei 4 gruppi di scolarità, risultano graduati per difficoltà e di

uguale difficoltà. Non abbiamo trovato differenze statisticamente significative tra i tre test in nessuna delle 6 fasce d'età. Tali test possono, pertanto, considerarsi strumenti confrontabili per l'individuazione di deficit della memoria di riconoscimento in soggetti italiani. Inoltre, consentono di valutare diverse componenti della memoria anterograda. In particolare, possono essere singolarmente valutate sia la memoria verbale che quella non verbale, sia per volti non familiari che per stimoli topografici (edifici). Ciò consente di caratterizzare il disturbo mnesico come selettivo o come globale. Inoltre, nel caso di un disturbo non verbale permette di individuare difficoltà materiale-specifiche per il riconoscimento di volti o di memoranda topografici.

L'analisi della distribuzione dei punteggi in percentili ha documentato che le tre prove si dimostrano sufficientemente difficili e sensibili per la individuazione di disturbi di memoria anche lievi. La distribuzione dei punteggi in percentili nei tre test, infatti, evidenzia, in popolazione normale, una prestazione al tetto solo intorno al 90°-95° percentile. I punteggi, inoltre, si distribuiscono normalmente in tutte le fasce di età e in tutte le prove. Unica eccezione è data dal test con materiale verbale nella fascia di età dei più giovani. Tale dato è giustificabile per la maggiore semplicità della prova verbale per quella fascia di età. Questo risultato concorda con i dati di letteratura che evidenziano come le prove di riconoscimento verbale risultino leggermente più semplici delle prove non verbali (Sweet et al., 2000).

La normalità della distribuzione dei punteggi per la quasi totalità dei test nelle varie fasce di età suggerisce che tali test potrebbero risultare utili anche nel monitoraggio delle funzioni di memoria, sia nelle amnesie conseguenti a lesioni focali, sia in quelle in corso di deterioramento demenziale. A tal proposito, come misura più diretta, potrà risultare utile la misurazione della test-retest reliability in studi futuri, come è stato fatto in ambiente anglosassone per il RMT (Bird et al., 2003).

In conclusione la nuova batteria per la memoria risulta particolarmente vantaggiosa per l'identificazione dei disturbi di memoria e il loro monitoraggio nel tempo. Tale informazione può risultare particolarmente utile, ad esempio, sia nello studio delle patologie neurodegenerative che nello studio di interventi riabilitativi. Per quanto riguarda lo studio del deterioramento demenziale in fase di diagnosi e in fase di follow-up può risultare utile valutare se il deficit di memoria a lungo termine è di tipo globale o selettivo, come può accadere, ad esempio, nelle atrofie localizzate (ad esempio Grossi et al., 2007).

Per quanto riguarda l'ambito neuroriabilitativo, l'individuazione di eventuali risparmi selettivi di memoria può fornire informazioni importanti relativamente alle abilità residue che possono favorire l'apprendimento di strategie adattive di compenso per il miglioramento della funzionalità nelle attività della vita quotidiana del paziente.

Capitolo 3

Memoria di riconoscimento: Recollection e Familiarity cenni teorici

1. Recollection e Familiarity

La memoria di riconoscimento viene continuamente, e spesso inconsapevolmente, utilizzata durante la nostra vita quotidiana. Tipica la situazione in cui incontriamo una persona che ci sembra di conoscere e cerchiamo di ricordare chi sia ed in quale circostanza l'abbiamo precedentemente conosciuta.

Il riconoscimento di uno stimolo comporta due differenti giudizi:

- se lo stimolo ci è familiare (ho già incontrato questa persona?);
- se siamo in grado di recuperare anche specifici dettagli o informazioni legate a quello stimolo (in quale circostanza ho incontrato questa persona?).

La convinzione che esistano due componenti nella memoria di riconoscimento può farsi risalire ad Aristotele, ma è solo a partire dagli anni '70 che sono state incrementate le ricerche in questo ambito (Yonelinas, 2002).

Le due componenti che si attivano nel riconoscimento di un item vengono denominate *recollection* e *familiarity* (Mandler, 1980; Tulving, 1985; Yonelinas, 2002).

- **Recollection:** i giudizi basati su *recollection* derivano da un ricordo dettagliato dell'informazione e del contesto spazio-temporale in cui questa è stata acquisita. Gli stimoli vengono rievocati insieme al contesto spazio-temporale ad essi associato.
- **Familiarity:** i giudizi basati su *familiarity* sono forniti in maniera più automatica e derivano dalla sensazione di aver già incontrato quello stimolo, senza, tuttavia, ricordare le informazioni contestuali ad esso legate. Gli stimoli vengono riconosciuti senza il richiamo di altri dettagli.

2. Principali modelli teorici di riferimento

Attualmente, in letteratura, due opposte posizioni teoriche dibattono sulla natura unitaria o duale dei processi cognitivi che sottendono recollection e familiarity e sui loro substrati neuro-anatomo-funzionali: un modello unitario (single-process model), da una parte, si contrappone ad un modello duale (dual-process model), dall'altra (Montaldi et al., 2006; Woodruff et al., 2006).

- **Il modello unitario**

Considera recollection e familiarity come espressione di un unico processo con differenze solo di tipo quantitativo (per una review Squire et al., 2007; Manns et al., 2003; Wais et al., 2006; Wixted e Squire, 2004; Wixted, 2007).

Secondo questo modello, le prestazioni differenti ai compiti di riconoscimento sono determinate non da una differenza di tipo qualitativo, quanto piuttosto da una differenza di ordine quantitativo, riconducibile alla diversa intensità della traccia mnemonica.

Recollection sottende una traccia tanto forte da consentire anche il richiamo delle informazioni contestuali legate allo stimolo riconosciuto. Familiarity, invece, sottende un segnale talmente debole da non consentire il richiamo di informazioni legate alla traccia che pur viene riconosciuta (Dunn, 2004; Slotnick e Dodson, 2005).

Secondo questo modello, le risposte 'know', riflettono un processo di riconoscimento più debole rispetto alle risposte 'remember' ed entrambe fanno parte di un processo unico.

Le differenze riscontrate tra le risposte 'remember' e le risposte 'know' possono essere spiegate da un modello a processo singolo all'interno del quale siano definiti i differenti criteri che caratterizzano i due tipi di risposte (Donaldson, 1996; Hirshman e Master, 1997).

Le stime di riconoscimento sono basate sull'intensità della traccia di memoria rispetto al criterio di decisione. Tutti gli item che generano una forza della traccia mnemonica superiore al criterio sono considerati 'vecchi', già visti. Gli altri vengono considerati 'nuovi', mai visti (Wixted, 2007).

Le differenti prestazioni riscontrate nei compiti di riconoscimento, dunque, sono riconducibili ad una differenza quantitativa nell'intensità della traccia mnemonica piuttosto che a due processi mnemonici qualitativamente differenti. In quest'ottica, *recollection* emerge quando i meccanismi e i processi condivisi producono una traccia tanto forte da consentire la rievocazione anche di informazioni addizionali. Invece, *familiarity* consente di riconoscere quella traccia, ma con un segnale troppo debole per rievocarne anche le informazioni contestuali (Dunn, 2004; Slotnick e Dodson, 2005).

Squire sostiene che il processo di *recollection* e quello di *familiarity* condividono lo stesso processo psicologico, sono entrambi parte della memoria dichiarativa e sono riconducibili allo stesso network neuroanatomico (ad esempio Squire, 1992).

- **Il modello duale**

Considera *recollection* e *familiarity* due processi distinti. Numerosi studi hanno indicato che il processo di *recollection* consenta di riconoscere e ripescare informazioni su uno stimolo insieme agli aspetti contestuali ed episodici che lo accompagnavano nel momento in cui è stato incontrato la prima volta. Il processo di *familiarity* si riferisce alla sensazione di avere familiarità con lo stimolo, la sensazione di averlo già incontrato (Mandler, 1980; Gardiner e Parkin, 1990; Jacoby e Dallas, 1981; Tulving, 1985).

Recollection è un processo relativamente più lento che si esprime nel richiamo di specifici dettagli associati alla precedente presentazione di un item. *Familiarity*, invece, è un

processo relativamente più veloce che consente il riconoscimento di un item precedentemente incontrato senza tuttavia permettere il richiamo di altri dettagli contestuali (per una review Eichenbaum et al., 2007).

Familiarity permette di fornire un giudizio di riconoscimento sulla base della familiarità con quello stimolo. Il soggetto, cioè, avrà la sensazione di avere già incontrato ('knowing') l'item di un test, ma non sarà in grado di associare ad esso nessun dettaglio.

Recollection, invece, considerato più complesso, consente di ricordare ('remembering') l'esperienza legata ad un dato item. Di conseguenza, un item può essere ricordato insieme alle informazioni contestuali ad esso associate (Aggleton e Brown, 1999).

Familiarity, in quest'ottica, è considerato un processo automatico, mentre recollection un processo che richiede maggiore sforzo cognitivo (Brown e Aggleton, 2001).

Al momento attuale, le evidenze neuropsicologiche documentano e supportano la separazione tra i processi di recollection e familiarity nei compiti di memoria (ad esempio Gardiner e Java, 1990; Jacoby, 1991; Jacoby et al., 1993; Rajaram, 1993).

Alcune specifiche condizioni sperimentali interferiscono unicamente sulle risposte 'know' e non su quelle 'remember'. Altre, invece, evidenziano il pattern opposto, producendo la doppia dissociazione tra le due classi di risposta (Gardiner e Java, 1990; Rajaram, 1993). È stato documentato che diverse condizioni sperimentali possono produrre effetti selettivamente su ciascuno dei due processi (per una review Diana et al., 2006; Gardiner, et al. 2002; Rotello et al., 2004; Yonelinas, 2002). Ad esempio, i livelli di manipolazione sperimentale (Gregg e Gardiner, 1994; Rajaram, 1993), la divisione dell'attenzione (Gardiner e Parkin, 1990; Yonelinas, 2001) e la somministrazione di benzodiazepine durante gli studi (Curran et al., 1993; Hirshman et al., 2002) alterano maggiormente le stime di recollection piuttosto che quelle di familiarity. Al contrario, esperimenti sui tempi di reazione hanno documentato che i

processi di familiarity sono più veloci di quelli di recollection (Yonelinas e Jacoby, 1994, 1995). Modificando, però, le caratteristiche percettive della parola stimolo al test, si riducono i processi basati su familiarity mentre quelli di recollection rimangono inalterati (Rajaram, 1993; Rajaram e Geraci, 2000).

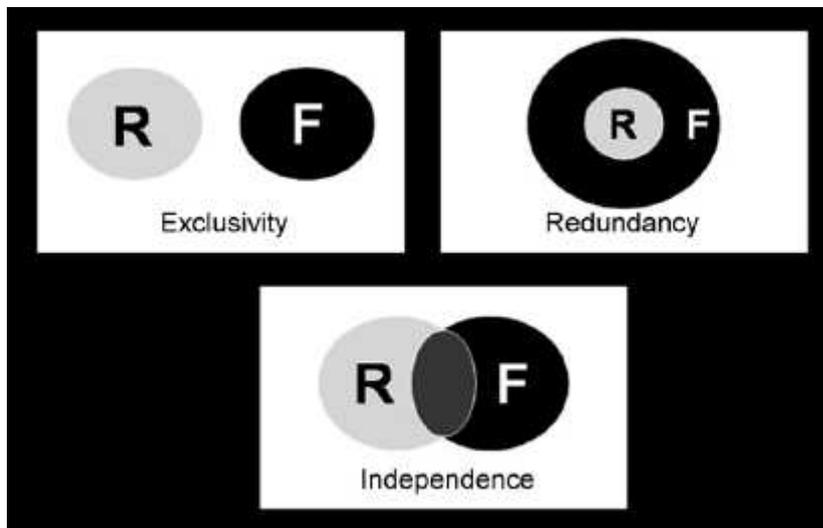
Una recente review di Yonelinas (2002) illustra una serie di osservazioni rilevate durante compiti di memoria di riconoscimento. L'assunto su cui si basa il modello di Yonelinas è che i due processi siano indipendenti, tra loro dissociabili e che operino in parallelo. Recollection e familiarity differiscono essenzialmente per il tipo di informazioni di cui favoriscono il riconoscimento e per il grado con cui ciascun processo influenza la sicurezza nel riconoscimento.

Partendo da questi presupposti, familiarity può essere, quindi, considerato un processo più rapido che, però, consente un recupero dell'informazione meno certo e puntuale, mentre recollection richiede un tempo maggiore ma consente il ricordo di informazioni qualitative sugli eventi studiati e favorisce un ricordo più preciso e sicuro (Yonelinas, 2002).

Aggleton e Brown (2006) hanno proposto che tali due processi non solo differiscono qualitativamente ma sono anche sottesi da substrati neuroanatomici distinti. L'indipendenza delle due componenti della memoria di riconoscimento è sia funzionale che anatomica (Aggleton e Brown, 1999; Brown e Aggleton, 2001), come verrà discusso nel prossimo capitolo.

- **Le relazioni tra giudizi di recollection e giudizi di familiarity**

Skinner e Fernandes (2007), in una recente review, hanno riassunto in tre differenti modelli le attuali posizioni teoriche che descrivono la relazione tra i processi di riconoscimento basati su recollection e quelli basati su familiarity (la Figura 6 li rappresenta graficamente).



R= recollection; F = familiarity.

Fig. 6- Rappresentazione grafica di 3 modelli sulla relazione tra recollection e familiarity

Il primo modello viene definito *exclusivity*. Un item può essere ricordato o attraverso recollection o attraverso familiarity, ma nessun item può essere contemporaneamente ricordato sia per recollection che per familiarity (Jones, 1987; Nelson et al., 1992). Tale modello suggerisce che recollection e familiarity abbiano differenti substrati anatomici, e, dunque, che le regioni cerebrali attive durante le risposte fornite tramite recollection non siano sovrapposte a quelle attive durante le risposte fornite tramite familiarity.

Il secondo modello descritto è definito *redundancy*. Afferma che tutti gli item che vengono riconosciuti con successo sono familiari, e che un sottogruppo di questi può essere riconosciuto anche attraverso recollection (Joordens e Merikle, 1993). Seguendo tale modello si potrebbe ipotizzare che le regioni cerebrali attive durante le risposte di familiarity saranno completamente sovrapposte a quelle che si attivano durante le risposte di recollection. Quindi non sarebbe possibile un'attivazione unicamente di familiarity durante compiti che prevedono

l'utilizzo di entrambi i processi. Le risposte di recollection, invece, produrrebbero un'attivazione neuronale addizionale rispetto alle risposte di familiarity.

Infine, l'ultimo modello sulle relazioni tra i due processi è definito *independence*. Un item può essere riconosciuto o tramite recollection o tramite familiarity e solo alcuni item possono essere riconosciuti tramite recollection e familiarity allo stesso tempo (Jacoby et al., 1993).

Questo modello suggerisce diverse possibilità per quanto riguarda le attivazioni cerebrali durante lo svolgimento di compiti di riconoscimento:

- a) che si attivino regioni specifiche per risposte di recollection,
- b) che si attivino regioni specifiche per risposte di familiarity,
- c) che possano mostrarsi attivazioni sovrapposte nelle regioni cerebrali durante risposte di recollection e di familiarity.

3. Metodi di misurazione dei processi di recollection e familiarity

Il dibattito sui processi di memoria di riconoscimento si estende anche ad un altro livello. Si aggiunge la questione riguardante i diversi metodi adottati per la misurazione del contributo di recollection e familiarity nelle prestazioni di riconoscimento (Donaldson, 1996).

Attualmente in letteratura sono utilizzate diverse tecniche per distinguere tra i riconoscimenti attuati tramite recollection e quelli in cui è coinvolto familiarity.

Uno di questi metodi è la **Process-Dissociation Procedure** (PDP; Jacoby, 1991), che è basata sull'assunzione che un soggetto in grado di riconoscere un dato item e di ricordare anche dove e quando lo abbia visto in precedenza utilizzi un processo di recollection. Secondo tale metodica familiarity, infatti, non dovrebbe condurre a questo tipo di discriminazione.

In questo metodo, si sottopongono ai soggetti due tipi di compiti di memoria e due differenti liste di stimoli. Nel primo compito (*inclusion test*) è richiesto al soggetto di discriminare tra item visti precedentemente e quelli nuovi. Nel secondo compito (*exclusion test*) viene richiesto di discriminare solo item visti nella prima o nella seconda lista di stimoli. Le due condizioni permettono di discriminare il coinvolgimento di recollection e familiarity. Mentre, infatti, la prima condizione richiede l'impiego di entrambi i processi, la seconda richiede che il soggetto recuperi dei dettagli episodici sugli stimoli, (in questo caso la fonte di provenienza), per cui risulta indispensabile il contributo di recollection. Così, mentre nell'*inclusion test* partecipano sia recollection che familiarity, perchè è semplicemente richiesto di ricordare lo stimolo come già visto ma non specificatamente quale fosse la lista a cui apparteneva, nell'*exclusion test* è richiesto un contributo specifico di recollection. Un errore nell'*exclusion test* rifletterebbe una risposta basata sulla familiarità con quello stimolo, la sensazione di riconoscerlo come noto, e l'incapacità di ricordare la lista nella quale era stato appreso (Davidson et al., 2006).

Un altro metodo di misurazione è la procedura **Remember/Know** che utilizza come criterio l'esperienza soggettiva riportata dai partecipanti (R/K; Tulving, 1985; adattata da Gardiner, 1988). I soggetti, infatti, devono esprimere un giudizio sulla propria memoria di riconoscimento. Per ogni item devono stabilire se viene riconosciuto sulla base del *remember*, cioè sulla sensazione vivida di rivedere uno stimolo precedentemente studiato insieme alle informazioni qualitative che lo riguardano, oppure basandosi sul *know*, cioè sulla sensazione di avere già visto uno stimolo ma senza essere in grado di riferirne specifici dettagli. Le risposte basate sul 'remember' possono essere considerate un indice di recollection, invece quelle basate sul 'know' possono essere considerate un indice di familiarity (Yonelinas e Jacoby, 1995).

Un ultimo metodo utilizzato per la stima del contributo relativo di recollection e familiarity in compiti di riconoscimento è basato sulla **Receiver Operating Characteristic procedure** (ROC). Tale tecnica di indagine di recollection e familiarity si serve di un'equazione statistica per stimare il diverso contributo dei due processi mnescici durante un compito di memoria di riconoscimento. Originariamente costruita e proposta da Yonelinas (1994), è una funzione che pone a confronto la proporzione di risposte corrette fornite da un soggetto ad un compito di riconoscimento, rispetto alla proporzione di risposte errate, o 'falsi allarmi', per ottenere una stima attendibile del contributo di recollection e familiarity durante la performance mnescica (Yonelinas, 2001). La relazione statistica tra il numero di risposte corrette e il numero di falsi allarmi costruirà poi la funzione della sicurezza della risposta.

La forma della funzione ROC prodotta da un soggetto sano sarà curvilinea e approssimativamente asimmetrica perché riflette il diretto contributo di recollection e familiarity ad una prova di riconoscimento di uno stimolo: maggiore sarà stato il contributo di recollection durante il compito di memoria, maggiore sarà l'asimmetria della ROC corrispondente. Alle due diverse componenti della memoria di riconoscimento, infatti, corrisponderanno curve ROC differenti: mentre a recollection corrisponderà una ROC relativamente lineare, familiarity produrrà una ROC curvilinea e simmetrica. Tale differenza nella forma della ROC è attribuibile al fatto che recollection, favorendo un maggior numero di risposte corrette, spingerà verso l'alto il punto della funzione, e determinerà l'asimmetria nella ROC. Familiarity, al contrario, determinando un maggior numero di falsi allarmi, contribuirà alla forma simmetrica della ROC (Yonelinas, 2001).

La più importante conseguenza pratica di questi studi risiede nella capacità di discriminare la ROC di soggetti sani da quella di pazienti amnesici: una ROC asimmetrica indicherà che entrambi i processi avranno concorso alla performance mnescica, mentre una

ROC simmetrica viene interpretata come dovuta ad un maggior uso di familiarity (Yonelinas, 2001).

Quando è utilizzata tale tecnica, ai soggetti viene chiesto di stimare il proprio grado di sicurezza nell'esprimere un giudizio di riconoscimento. L'analisi degli effetti delle variazioni dei criteri di risposta in un compito di riconoscimento fornisce un'equazione che descrive come le risposte corrette ed i falsi allarmi si combinino tra loro per stimare il contributo di recollection e familiarity (Yonelinas, 2002; Yonelinas et al., 1998).

Questi tre metodi di misurazione dei contributi di recollection e familiarity sono utilizzati in numerosi studi, sia su soggetti normali sia su pazienti. In modo particolare, vengono molto spesso usati negli studi lesionali del lobo medio temporale.

Capitolo 4

Basi anatomiche di recollection e familiarity

1. Ruolo del Lobo Medio Temporale

Uno degli aspetti ancora dibattuti sui processi di recollection e familiarity riguarda le loro basi neuroanatomiche.

Recollection e familiarity possono considerarsi l'espressione di due differenti processi mediati da circuiti neurali distinti (dual-process models: Aggleton e Brown, 1999), oppure riflettono l'accesso di tracce di differente forza in un unico sistema di memoria dichiarativa? (unitary-strength models: Manns et al., 2003; Wixted e Squire, 2004) La questione rimane ancora aperta.

Indiscusso è, invece, il ruolo cruciale delle strutture del lobo temporale mesiale (MTL) nei processi di memoria. I risultati provenienti dagli studi sui pazienti amnesici, dai modelli animali e dalle ricerche di neuroimaging, infatti, concordano nel ritenere che le regioni del MTL abbiano un ruolo determinante nei processi di memoria episodica (Eichenbaum et al., 2007). I pazienti con danno al MTL possono presentarsi, infatti, come profondamente amnesici e mostrare gravi deficit nei test di memoria a lungo termine, sia di richiamo che di riconoscimento, nonostante possano avere normali prestazioni in test di intelligenza e di percezione (Scoville e Milner, 1957; Parkin e Leng, 1993). Inoltre, gli studi sugli amnesici e le osservazioni sui ratti e sui primati non umani suggeriscono che differenti regioni del MTL supportano diversi tipi di memoria episodica.

Un altro aspetto ancora in discussione riguarda il ruolo svolto dalle varie regioni del MTL nella manifestazione comportamentale di recollection e familiarity (recenti review Aggleton et al., 2005; Cipolotti e Bird, 2006; Skinner e Fernandes, 2007).

Gli autori che sostengono il modello duale ritengono che l'ippocampo abbia un ruolo cruciale nei processi di recollection e le aree nell'adiacente giro paraippocampale, in special modo la corteccia peririnale, siano implicate nei processi di familiarity (Aggleton e Brown, 1999; Brown e Aggleton, 2001; Fortin et al., 2004; Yonelinas et al., 2002).

Aggleton e Brown hanno proposto un influente modello secondo il quale recollection e familiarity dipendono da network anatomici distinti (Aggleton e Brown, 1999). Si tratterebbe di due diversi sistemi che, tramite connessioni tra il talamo e il lobo temporale, contribuiscono in maniera diversa ai processi di memoria (Fig. 7 a e b).

Il primo sistema, collegando l'ippocampo al talamo anteriore, attraverso il fornice e il tratto mammillo-talamico, ha un ruolo fondamentale per l'encoding di informazioni episodiche nella memoria. Le proiezioni ippocampali dirette verso i nuclei talamici sono considerate vitali per la normale attività ippocampale e sono, quindi, viste come estensioni funzionali dell'ippocampo stesso. I nuclei talamici anteriori, che sono il principale obiettivo in questo sistema, ricevono proiezioni ippocampali dirette, attraverso il fornice, ed indirette attraverso i corpi mammillari e il tratto mammillo-talamico. Anche altri nuclei talamici sono coinvolti in questo sistema come il nucleo dorso laterale.

Tale sistema è quello che si attiva durante le manifestazioni comportamentali di recollection, ma non è coinvolto quando si eseguono compiti che richiedono prevalentemente familiarity nei giudizi di riconoscimento (la fig. 7 a lo rappresenta graficamente).

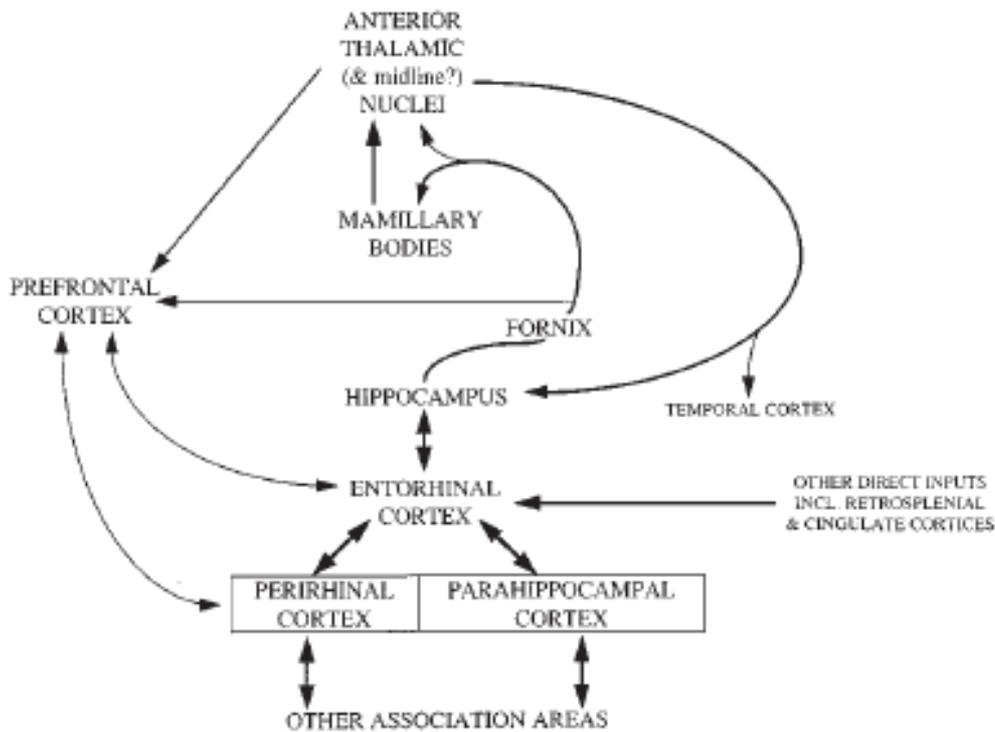


Figura 7a: Rappresentazione grafica delle principali vie di connessione che sottostanno alle manifestazioni comportamentali di recollection (Aggleton e Brown, 1999).

Il secondo sistema connette la corteccia peririnale ai nuclei medio-dorsali del talamo ed è responsabile del mantenimento temporaneo di stimoli nuovi all'interno del magazzino mnesico. Infatti, sebbene l'ippocampo sia fortemente connesso con il nucleo talamico anteriore, la corteccia peririnale è connessa con il nucleo talamico medio-dorsale.

Tale sistema indipendente che coinvolge la corteccia peririnale del lobo temporale ed il nucleo medio-dorsale del talamo è quello che si attiva nei giudizi basati su familiarity (la fig. 7 b lo rappresenta graficamente).

Questi due sistemi paralleli forniscono un contributo qualitativamente differente ai processi di apprendimento e memoria. La corteccia entorinale, invece, è coinvolta in entrambi i sistemi.

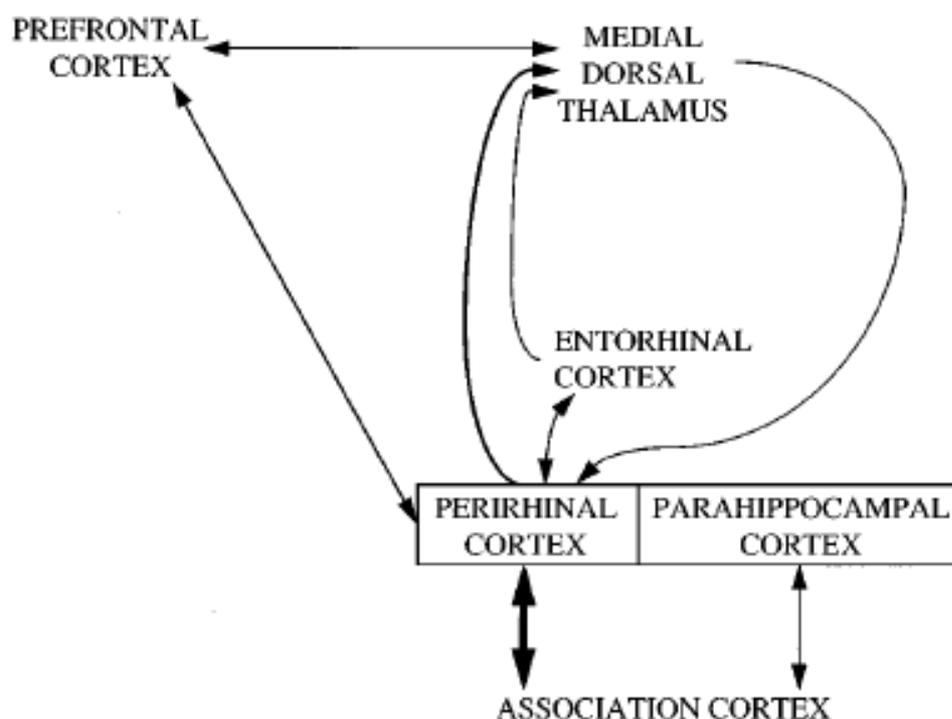


Figura 7b: Rappresentazione grafica delle principali vie di connessione che sottostanno alle manifestazioni comportamentali di familiarity (Aggleton e Brown, 1999).

Dalla descrizione dei due sistemi si possono così evidenziare le basi anatomiche di recollection e familiarity. L'individuazione della regione talamica danneggiata potrebbe, inoltre, predire quale dei due processi potrebbe essere selettivamente compromesso: se la lesione interessa le porzioni talamiche anteriori e/o il tratto mammillo talamico, il deficit sarà circoscritto a recollection; se, invece, la lesione interessa il talamo medio-dorsale oppure le connessioni tra il talamo e la corteccia peririnale, risulterebbe compromessa familiarity.

Gli stessi autori sostengono che la corteccia prefrontale interagisca con entrambi i sistemi a diversi livelli ricercando adeguate strategie di encoding che contribuiscano efficacemente al successivo richiamo delle informazioni (Aggleton e Brown, 1999).

Coloro che si rifanno al modello unitario, invece, ritengono che le aree del MTL non abbiano in realtà una specificità ma che collaborino entrambe, ippocampo e giro paraippocampale, in entrambi i processi di recollection e familiarity (Manns et al., 2003; Wixted e Squire, 2004).

Squire (1992) sostiene che recollection e familiarity siano parte della memoria dichiarativa e dipendano dallo stesso network anatomico che include l'ippocampo e le aree corticali ad esso adiacenti (corteccie entorinale, peririnale e paraippocampale).

Una recente review di questo gruppo di autori (Squire et al., 2007) ha suggerito che i metodi che vengono tradizionalmente utilizzati per separare recollection da familiarity, in realtà separerebbero le memorie forti da quelle deboli. Lesioni ippocampali danneggerebbero sia il riconoscimento, parzialmente basato su familiarity, sia il richiamo basato invece su recollection. Tale review sottolinea che recollection e familiarity siano sottesi da attività presenti sia nella corteccia peririnale che nell'ippocampo. Gli autori sostengono che ricercare i correlati anatomici di recollection e familiarity nel MTL sia il modo meno adatto di cercare di comprenderne la loro organizzazione. Piuttosto, risulterebbe più fruttuoso indagare come l'ippocampo, la corteccia peririnale e altre strutture del MTL partecipino ai processi di encoding e retrieval della memoria.

A tal proposito, negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi con la finalità di stabilire quali siano i correlati anatomici dei processi di recollection e familiarity. Questi studi hanno indagato i disturbi di memoria utilizzando tecniche di ricerca neuropsicologica su pazienti con lesioni cerebrali e tecniche di visualizzazione in vivo del cervello.

- **Studi su pazienti con lesioni temporali mesiali**

In ambito clinico, sono state condotte numerose ricerche con il principale scopo di spiegare i deficit mnesici di pazienti con lesioni cerebrali focali.

Yonelinas e collaboratori (2002), hanno descritto un gruppo di pazienti con lesioni ippocampali da ipossia, utilizzando dei compiti di richiamo e di riconoscimento. I pazienti presentavano dei deficit molto più consistenti nel richiamo, rispetto al riconoscimento. Nello specifico, i risultati di tale ricerca hanno evidenziato che la severità dell'ipossia abbia un effetto molto evidente su recollection e nessuno su familiarity.

Secondo gli autori, tali dati evidenziano che le regioni danneggiate dal danno ipossico, come l'ippocampo, abbiano un ruolo determinante nel fornire giudizi basati su recollection, mentre le aree del lobo temporale adiacenti l'ippocampo supportano le discriminazioni di memoria basate su familiarity.

In letteratura, sono stati descritti numerosi pazienti con lesioni ippocampali che presentavano deficit selettivi di recollection e familiarity risparmiato (Turriziani et al., 2004; Turriziani et al., 2008; Yonelinas et al., 2004).

Mayes e colleghi hanno descritto dettagliatamente tre casi singoli di pazienti con lesioni ippocampali che presentavano recollection deficitario e familiarity risparmiato (Aggleton et al., 2005; Bastin et al., 2004; Holdstock et al., 2002).

In un altro studio, condotto da Quamme e collaboratori (2004), sono stati ottenuti risultati analoghi. L'indagine si proponeva di esaminare l'effetto dell'anossia sulla performance di memoria in un gruppo pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco improvviso, attraverso un modello strutturale di covarianza, volto a confrontare i diversi modelli sulla memoria dichiarativa. I risultati hanno confermato che l'ippocampo sia la struttura principalmente danneggiata nei casi di anossia cerebrale e che ciò intacchi il

funzionamento di recollection, ma non quello di familiarity (Shimamura et al., 1990; Parkin e Walter, 1992).

Un'altra ricerca ha descritto un paziente con danno bilaterale ai nuclei talamici dorso-laterali che presentava un relativo risparmio di familiarity e prestazioni deficitarie in alcuni test di memoria di riconoscimento verbale (Carlesimo et al., 2007).

Aggleton e collaboratori (2005) hanno recentemente condotto un'indagine su un paziente con danno cerebrale da meningoencefalite che aveva coinvolto gli ippocampi di entrambi gli emisferi, con una riduzione del loro volume di circa il 45%, ma aveva risparmiato la corteccia peririnale che appariva di volume normale. L'indagine neuropsicologica ha evidenziato una compromissione nei compiti di memoria di richiamo, mentre le prestazioni in compiti di riconoscimento risultavano nella norma. Anche questo dato suggerisce, quindi, che la lesione cerebrale ha danneggiato in maniera selettiva recollection, lasciando integra familiarity. I risultati di questo studio, dunque, concordano con l'ipotesi che i due processi di memoria di riconoscimento abbiano basi neuroanatomiche diverse.

I dati che riportano recollection deficitario e familiarity risparmiato in pazienti con danni confinati all'ippocampo si possono considerare un'evidenza suggestiva ma non ancora conclusiva dell'indipendenza anatomica dei circuiti neurali che supportano i processi di recollection e familiarity all'interno del MTL. Perché vi sia una decisa conferma di tale ipotesi, dovrebbe essere osservata, dal punto di vista neuropsicologico, una doppia dissociazione. Infatti, sebbene la singola dissociazione possa essere informativa, solo la doppia dissociazione può fornire l'evidenza certa sulla effettiva separabilità funzionale di due differenti regioni cerebrali (Shallice, 1988). Dovrebbero cioè essere documentati deficit selettivi nei processi di recollection e familiarity risparmiato in pazienti ippocampali, e il pattern opposto di deficit, cioè recollection normale e familiarity deficitario, in pazienti il cui

danno neuroanatomico coinvolga le strutture paraippocampali, in modo particolare la corteccia peririnale, lasciando intatto l'ippocampo. Fino a quando saranno osservati solamente pazienti con recollection deficitario e familiarity conservato, l'ipotesi che i due processi di memoria siano non manifestazioni di due meccanismi indipendenti di memoria, ma l'espressione dell'accesso alla memoria di tracce di differente forza non potrà essere rigettata (Slotnick e Dodson, 2005; Wixted e Squire, 2004).

Sfortunatamente non vi sono, allo stato attuale, evidenze che documentino tale tipo di dissociazione. Solamente un lavoro molto recente di Bowles et al. (2007) ha descritto il caso di un paziente sottoposto a rimozione chirurgica delle strutture anteriori del lobo temporale sinistro per il trattamento di una forma di epilessia resistente ai farmaci. La rimozione ha coinvolto una larga porzione della corteccia peririnale ma ha risparmiato l'ippocampo. I risultati di quattro diversi esperimenti rilevano che questo paziente abbia un deficit selettivo di familiarity con recollection risparmiato.

In netto contrasto con tali evidenze vi sono anche numerosi studi che documentano che l'ippocampo abbia un ruolo determinante in entrambi i processi di recollection e familiarity. Ad esempio, sono stati descritti pazienti che in seguito a danno ippocampale riportavano deficit sia nei processi di recollection che di familiarity (Manns et al., 2003; Wais et al., 2006; Cipolotti et al., 2006; Bird et al., 2007).

Squire e colleghi hanno descritto un gruppo di pazienti con danno ippocampale con prestazioni deficitarie in diversi test di memoria di riconoscimento e deficit marcati in familiarity (Manns et al., 2003; Wais et al., 2006; Wixted e Squire, 2004). Analogamente, Cipolotti e colleghi (2006) hanno descritto il caso V.C. che mostrava marcati deficit in prove di memoria sia di rievocazione che di riconoscimento. Recollection e familiarity nel paziente V.C. risultavano severamente compromessi solo per materiale verbale e topografico. In un

altro paziente descritto da Bird et al. (2007) con lesione ippocampale destra si evidenziava un deficit sia in recollection che in familiarity per materiale topografico. Questi dati evidenziano che l'ippocampo sia coinvolto in entrambi i processi di recollection e familiarity per materiale verbale e topografico.

Cipolotti e Bird (2006) attribuiscono tali differenti profili riscontrati nella memoria anterograda alle differenti funzionalità del tessuto ippocampale residuo. Ad esempio, il paziente V.C., descritto da Cipolotti e colleghi (2006), aveva una mancanza totale di attività ippocampale, mentre il paziente descritto da Maguire et al. (2005, 2001) con anossia ippocampale evolutiva, attivava la parte residua del suo tessuto ippocampale. Dunque, anche l'età di esordio del danno ippocampale ha delle importanti implicazioni sulla funzionalità del tessuto ippocampale residuo per la conseguente riorganizzazione delle funzioni mnesiche. Cipolotti e Bird (2006) sostengono, dunque, che nel riconoscimento di nuove tracce episodiche l'ippocampo sia coinvolto sia nel processo di recollection che in quello di familiarity.

Wais e collaboratori confrontano le prestazioni di riconoscimento di soggetti di controllo sani e quelle di pazienti con danno selettivo all'ippocampo (Wais et al., 2006). La performance dei pazienti si differenziava quantitativamente, ma non qualitativamente da quella dei soggetti di controllo. Nei pazienti, quindi, i due processi di memoria di riconoscimento non erano danneggiati selettivamente. Secondo gli autori, recollection e familiarity sono connessi alla forza del ricordo e contribuiscono in maniera associata alla performance di riconoscimento. Di conseguenza, l'ippocampo e l'adiacente corteccia non sostengono selettivamente l'uno o l'altro processo. Inoltre, il processo di recollection sarebbe supportato dalle strategie di ricerca di cui sono responsabili i lobi frontali (Buckner e Wheeler, 2001; Henson et al., 1999; Wheeler e Stuss, 2003)

- **Studi di neuroimaging: il lobo medio temporale**

Oltre ai dati provenienti dalle ricerche neuropsicologiche, evidenze provenienti da altre fonti supportano l'ipotesi dell'indipendenza dei circuiti neurali che sottendono recollection e familiarity. Il modello duale trova, infatti, supporto anche da molteplici evidenze provenienti dagli studi di neuroimaging.

Numerose ricerche con fMRI (Risonanza Magnetica Funzionale) riportano pattern dissociabili di attività per la misurazione di recollection e familiarity. Tali dati documenterebbero la possibilità di dissociare le attività delle regioni che sottendono i processi di recollection e familiarity (ad esempio Davachi et al., 2003; Henson et al., 2003, 2005; Ranganath et al., 2004; Daselaar et al., 2006; Yonelinas et al., 2005; Eldridge et al., 2005; Weis et al., 2004; review Skinner e Fernandes, 2007).

Alcune di queste dissociazioni riflettono la natura della risposta, ad esempio, l'attivazione per recollection e la disattivazione per familiarity (Henson et al., 2005; Weis et al., 2004; Montaldi et al., 2006), mentre altre sono strutturali.

Gli studi di Davachi e di Ranganath hanno evidenziato una maggiore attivazione ippocampale e paraippocampale in compiti di encoding che coinvolgono recollection, piuttosto che in compiti di encoding che coinvolgono familiarity (Davachi et al., 2003; Ranganath et al., 2004). In altre parole, l'encoding che produce una manifestazione comportamentale solamente di familiarity attiva (Davachi et al., 2003) o modula (Ranganath et al., 2004) la corteccia peririnale ma non l'ippocampo. Comunque, sebbene durante l'encoding che produce recollection si attivi maggiormente l'ippocampo e la corteccia paraippocampale, viene evidenziata anche un'attivazione della corteccia peririnale. Così, recollection senza il coinvolgimento di familiarity potrebbe comunque attivare la corteccia peririnale fornendo risposte di recollection per target che in realtà sono soltanto familiari.

Rifiutare questa condizione non sarà semplice perché i soggetti non possono giudicare che un item sarebbe potuto essere familiare senza il contributo di recollection una volta che recollection è già intervenuto. Una completa doppia dissociazione tra i processi di recollection e familiarity, all'interno dei MTL, rimane ancora da dimostrare (Montaldi et al., 2006).

Uno studio che ha indagato la memoria di riconoscimento utilizzando gli ERPs (event-related brain potentials) ha identificato due correlati neuroanatomici dissociabili funzionalmente e temporalmente, uno a sostegno dei processi di recollection e l'altro di familiarity (Rugg e Yonelinas, 2003).

Un altro studio ha utilizzato gli ERPs per monitorare i correlati neurali di recollection e familiarity durante i processi di encoding e retrieval di compiti di memoria di riconoscimento con materiale non verbale (Duarte et al., 2004). Dai risultati di tale studio è emerso che, nella fase di encoding, i correlati neurali di recollection e familiarity si manifestano in parallelo, pur mostrando delle differenze nella localizzazione topografica e nella cronometria di attivazione. Durante il retrieval, i correlati neurali di familiarity si attivano prima dei correlati di recollection. Tali dati, quindi, dimostrano che recollection e familiarity sono processi di memoria neurologicamente distinti sia durante la fase di encoding che durante quella di retrieval.

Tuttavia, Squire in una recente review (Squire et al., 2007) sostiene che i metodi tradizionalmente utilizzati per differenziare recollection e familiarity, in realtà differenziano memorie forti e memorie deboli. Molto spesso le ricerche che hanno analizzato i segnali di fMRI nel MTL hanno indicato differenze qualitative tra i due processi. I neuroni dell'ippocampo rispondono maggiormente a stimoli familiari, alcune volte aumentando la loro attivazione, altre diminuendo la loro attivazione anche al di sotto della misurazione basale (Rutishauser et al., 2006; Viskontas et al., 2006). Ma cosa queste differenze realmente

implichino riguardo all'organizzazione funzionale del MTL non è ancora del tutto chiarito. Comunque, ciò non significa che possano essere attribuite in maniera indiscussa alla differenziazione tra recollection e familiarity.

Squire suggerisce che le memorie forti sono associate ad un aumento dell'attività ippocampale, mentre le memorie deboli sono spesso associate ad un'assenza di incremento dell'attività ippocampale. Gli studi di fMRI documentano che non vi è una relazione lineare tra forza della traccia mnesica e attivazione neurale nelle regioni ippocampali.

Ad esempio, uno studio di fMRI (Sperling et al., 2003) documenta che solo le decisioni corrette basate su un giudizio di elevata certezza di riconoscimento aumentavano l'attivazione ippocampale. Tali risultati documentano che la fMRI in realtà non può rilevare le attivazioni ippocampali legate alle memorie deboli, ed anche quando rileva attivazioni legate a recollection deve essere supportata dalle risposte comportamentali dei soggetti. Dunque, è l'intensità della traccia di memoria a produrre l'attivazione ippocampale e non recollection e familiarity.

In maniera analoga, un altro studio fMRI, che ha utilizzato la procedura remember/know per la misurazione dei processi di memoria di riconoscimento, ha riportato risultati simili (Vilberg et al., 2006). Tale ricerca ha rilevato una maggiore attivazione nell'ippocampo e nelle aree ad esso adiacenti durante le risposte 'remember', cioè quelle che richiedono un forte contributo di recollection, rispetto all'attivazione rilevata nel caso di risposte 'know'. Comunque, le registrazioni delle attivazioni associate ad una debole recollection non differivano dalle attivazioni associate alle risposte 'know'. Ciò suggerisce che le attivazioni associate a tracce relativamente deboli, sia per debole recollection che per debole familiarity, non possono essere registrate tramite fMRI. Gli studi provenienti dalle

registrazioni da singola cellula possono probabilmente essere più adatti alla registrazione di tali attivazioni.

A tal proposito, in un recente studio sono state registrate le attività di singoli neuroni ippocampali usando degli elettrodi profondi su pazienti epilettici che dovevano essere valutati per un intervento chirurgico (Rutishauser et al., 2006). I soggetti venivano sottoposti a compiti di memoria di riconoscimento con materiale non verbale. Sono stati così identificati nell'ippocampo due diversi tipi di neuroni: neuroni che segnalavano la novità di uno stimolo aumentando la propria attivazione in presenza di stimoli nuovi, e altri che segnalavano la presenza di uno stimolo precedentemente incontrato aumentando la propria attivazione dinanzi a stimoli vecchi. L'osservazione più importante è che i neuroni che aumentavano la propria attivazione in presenza di stimoli già visti lo facevano anche quando i soggetti rispondevano in maniera scorretta. Quindi, i risultati della ricerca documentano in maniera diretta che l'ippocampo è coinvolto nel riconoscimento di un item anche quando il processo di recollection non interviene nel compito.

Un altro studio fMRI documenta il ruolo della corteccia peririnale durante compiti di riconoscimento con materiale non verbale (Law et al., 2005). Tale studio descrive l'attivazione della corteccia peririnale e di altre strutture del MTL durante compiti basati su recollection. Durante l'esecuzione di un compito di riconoscimento non verbale, è stata documentata un'attivazione della corteccia peririnale destra, oltre che dell'ippocampo e della corteccia paraippocampale bilateralmente. Inoltre, questa attivazione aumentava all'aumentare dell'accuratezza di esecuzione del compito. Dunque, anche nella corteccia peririnale è stata osservata una relazione non lineare tra l'intensità della traccia di memoria e l'attivazione neurale. Così, anche in compiti basati esclusivamente su recollection, la

corteccia peririnale aumenta la sua attivazione rapidamente in fase di apprendimento, poi si appiattisce quando l'apprendimento si consolida e la forza della traccia aumenta.

I dati riportati dagli studi di neuroimaging forniscono importanti informazioni sull'organizzazione funzionale delle strutture del MTL. Tali risultati, però, non risultano compatibili con tutti i modelli esistenti. Ad esempio, la suddivisione proposta tra ippocampo come struttura chiave per il funzionamento di recollection e regioni del giro paraippocampale, in modo particolare la corteccia peririnale, come sostegno al funzionamento di familiarity non è esaustiva. Essa non può spiegare del tutto i risultati degli studi di neuroimaging. Per conseguenza, il modello è stato ampliato con l'obiettivo di spiegare alcune evidenze rilevate dagli studi fMRI, come, ad esempio, le attivazioni della corteccia peririnale in assenza di compiti basati su familiarity.

A partire dagli studi di fMRI esistenti, pertanto, viene proposto un modello tricomponentiale (recenti review Diana et al., 2007; Eichenbaum et al., 2007). Tale modello è stato elaborato sulla base degli studi comportamentali, neuropsicologici e di neuroimaging sulla memoria di riconoscimento negli animali e nell'uomo.

La corteccia peririnale riceve dettagliate informazioni sugli item specifici che devono essere ricordati, mentre la corteccia paraippocampale riceve dettagliate informazioni sul contesto spaziale in cui ogni item è stato incontrato. Le informazioni sul 'cosa' e 'quando' convergono entrambe nell'ippocampo. La corteccia peririnale e quella paraippocampale registrano l'item e le informazioni contestuali; l'ippocampo, uno dopo l'altro, registra le rappresentazioni dell'item associato al contesto. Le rappresentazioni dell'item possono supportare familiarity nei classici test di riconoscimento perché non è richiesta nessuna specifica informazione contestuale per fornire giudizi basati su familiarity.

Dunque, come il modello precedente, il modello tricomponenziale prevede che la corteccia peririnale sia coinvolta nel riconoscimento basato su familiarity e che le rappresentazioni del contesto e ‘item-associato a contesto’ supportino il riconoscimento basato su recollection.

La novità del modello tricomponenziale sta nel ritenere che la corteccia paraippocampale sia importante anche per i processi di riconoscimento basati su recollection perché è questa che riceve e codifica le informazioni contestuali di ogni item. In definitiva, il modello non ritiene che vi sia una semplice correlazione tra strutture del MTL e recollection e familiarity. Piuttosto, sostiene che vi sia un sistema integrato di strutture nel quale il coinvolgimento di ciascuna regione dipenda dal tipo di informazione elaborata.

2. Ruolo dei Lobi Frontali

Nel dibattito si inseriscono altre recenti ricerche che evidenziano il ruolo della corteccia prefrontale (PFC) nei processi di recollection e familiarity.

Secondo il modello di Aggleton e Brown, precedentemente esposto, la PFC supporterebbe sia recollection che familiarity (Aggleton e Brown, 1999; Yonelinas, 2002).

Questo modello trova riscontro negli studi di neuroimaging (Henson et al., 1999; Bunge et al., 2004; Ranganath et al., 2004; Yonelinas et al., 2005) e nelle registrazioni da singola cellula (Xiang e Brown, 2004) provenienti dagli studi con le scimmie. Tali studi hanno evidenziato l'importante contributo fornito dalla PFC a supporto di entrambi i processi di recollection e familiarity.

Un punto di vista alternativo, invece, documenta che le regioni del MTL sostengono sia familiarity che recollection, ma che solo recollection richieda il contributo aggiuntivo della PFC (Manns et al., 2003).

A supporto di questo modello, vi sono le osservazioni su pazienti con lesione prefrontale focale. Tali osservazioni documentano un disturbo più marcato nei compiti di rievocazione, nei quali si ritiene che contribuisca maggiormente recollection (Jetter et al., 1986; Janowsky et al., 1989).

Vi sono un grande numero di evidenze che suggeriscono che un danno al lobo frontale possa causare molteplici disturbi di memoria più o meno moderati, specialmente in compiti di rievocazione libera (Dimitrov et al., 1999; Janowsky et al., 1989; Jetter et al., 1986; Shimamura et al., 1991; Wheeler et al., 1995).

I compiti di rievocazione libera richiedono un maggiore sforzo cognitivo rispetto ai compiti di riconoscimento. La rievocazione di una traccia, infatti, richiede processi cognitivi di ricerca e controllo strategico delle informazioni da rievocare, di inibizione delle informazioni non pertinenti e di monitoraggio dell'outcome della rievocazione. La rievocazione di una traccia, quindi, deriva, non solo dalla memoria per se, ma anche dall'integrità dei sistemi frontali adibiti ai processi superiori di controllo.

- **Studi su pazienti con lesioni frontali**

I disturbi di rievocazione riscontrati nei pazienti con lesioni frontali sono stati attribuiti alla difficoltà di utilizzare efficaci strategie di encoding e di retrieval. Diverse ricerche hanno documentato che i pazienti frontali non utilizzano spontaneamente strategie che possono aiutare a categorizzare il materiale che deve essere ricordato né altri processi che possono agevolare l'encoding dell'informazione (Incisa della Rochetta, 1986; Hirst e Volpe, 1988).

Kopelman e Stanhope (1998) hanno documentato che soggetti con danno frontale migliorano la loro prestazione in compiti di rievocazione quando vengono aiutati con un'organizzazione semantica dei memoranda, contrariamente a ciò che accade in pazienti

amnesici con danno temporale o talamico. Se si fornisce ai pazienti frontali un aiuto esterno che strutturi semanticamente il materiale, ad esempio utilizzando liste di parole correlate semanticamente piuttosto che parole non correlate, le loro prestazioni in compiti di memoria migliorano. Tali soggetti, dunque, non sono in grado di utilizzare spontaneamente strategie organizzative funzionali alla memorizzazione ma beneficiano di un aiuto esterno. In linea con tali evidenze, molti altri studi hanno riportato analoghi risultati con gruppi di pazienti frontali (Gershberg e Shimamura, 1995; Eslinger e Grattan, 1994; Vilkki et al., 1998; Incisa della Rochetta e Milner, 1993).

Gli studi neuropsicologici su pazienti frontali con lesioni focali hanno riscontrato che lesioni della PFC sono associate anche a deficit in compiti di memoria di riconoscimento (Stuss et al. 1994; Wheeler et al., 1995; Alexander et al., 2003).

Un recente studio di Duarte (Duarte et al., 2005) su pazienti frontali ha indagato gli effetti di lesioni unilaterali della PFC in compiti di riconoscimento.

I risultati hanno evidenziato deficit selettivi nei compiti di riconoscimento che richiedevano il contributo di familiarity. Tali deficit sono stati però osservati solo quando il processo di encoding avveniva nell'emisfero leso. Recollection, quindi, nei pazienti con lesione unilaterale della PFC, non mostra differenze marcate rispetto ai controlli, mentre familiarity risulta deficitario per materiale elaborato dall'emisfero leso.

Le osservazioni di Duarte, quindi, si contrappongono a coloro che ritengono che solo recollection richieda il contributo aggiuntivo della PFC (Manns et al., 2003). Documentano, piuttosto, che la PFC contribuisce in maniera importante sia al riconoscimento tramite recollection che a quello tramite familiarity. Suggestiscono, inoltre, la possibilità di individuare una dissociazione tra i contributi provenienti dalle regioni prefrontali sinistre e destre nei compiti di riconoscimento tramite recollection.

Un altro recente studio ha indagato le prestazioni in compiti di memoria di riconoscimento di un gruppo di pazienti con morbo di Parkinson (Davidson et al., 2006). I dati sui deficit di memoria di riconoscimento in soggetti con morbo di Parkinson portano ancora a posizioni controverse. I primi studi avevano affermato che nei soggetti con morbo di Parkinson il riconoscimento fosse preservato (ad esempio Flowers et al., 1984; Taylor et al., 1986; Breen, 1993; Gabrieli et al., 1996). Altri studi successivi hanno mostrato, invece, che, in questi soggetti, il riconoscimento può essere significativamente compromesso (ad esempio Sahakian et al., 1988; Massman et al., 1990; Bondi et al., 1993; Cooper et al., 1993; Owen et al., 1993; Ergis et al., 1998; Stebbins et al., 1999).

La ricerca di Davidson studia le prestazioni di memoria di riconoscimento di un gruppo di pazienti parkinsoniani con due diversi esperimenti che utilizzano diversi metodi di misurazione.

Il primo esperimento, con il metodo Remember/Know, mostra una conservazione di recollection ed un consistente deficit nelle memorie basate su familiarity.

Il secondo esperimento, svolto con gli stessi soggetti ma con un metodo di misurazione obiettivo, la Process-Dissociation Procedure, conferma i risultati: il gruppo dei parkinsoniani mostra un deficit significativo nel fornire stime basate su familiarity.

I risultati delle ricerche di Davidson, dunque, nonostante la diversità dei metodi di misurazione utilizzati, documentano concordemente un deficit significativamente maggiore nei processi di familiarity piuttosto che in quelli di recollection. Tali risultati permettono di prevedere che il grado di compromissione della memoria di riconoscimento in soggetti con morbo di Parkinson sarà proporzionato a quanto ciascuno dei due processi, recollection e familiarity, influisce sulla memoria di riconoscimento.

- **Studi di neuroimaging: lobi frontali**

Gli studi di neuroimaging documentano che vi è sempre un'attivazione della PFC durante l'esecuzione di compiti di memoria (per una review Fletcher e Henson, 2001).

Studi di fMRI con compiti di memoria di riconoscimento documentano che, in generale, vi è una maggiore attivazione del frontale sinistro, rispetto al destro, durante i compiti di encoding ed una maggiore attivazione del frontale destro, rispetto al sinistro, durante i compiti di retrieval (Habib et al., 2003; Nyberg et al., 1996; Shallice et al., 1994; Tulving et al., 1994).

Numerose ricerche di neuroimaging supportano l'ipotesi che le PFC destra e sinistra possano contribuire differenzialmente ai processi di recollection e familiarity (Nolde et al., 1998; Cabeza et al., 2003; Kensinger et al., 2003; Dobbins et al., 2004; per una review Ranganath, 2004). Ad esempio, alcune ricerche evidenziano che la PFC sinistra può contribuire sproporzionatamente nei compiti che richiedono il contributo di recollection per specifiche informazioni (Nolde et al., 1998; Kensinger et al., 2003; Dobbins et al., 2004).

Diversi studi di fMRI hanno trovato che le risposte 'Know' attivano maggiormente la PFC dorsolaterale destra, rispetto alle risposte 'Remember', e hanno suggerito che l'aumento di attivazione sia correlato al comportamento addizionale di ricerca e verifica necessario per il compito (Henson, et al., 1999; Henson et al., 2000).

Una spiegazione alternativa suggerisce che l'aumento di attivazione nella PFC dorsolaterale destra possa derivare dall'impegno richiesto ai partecipanti per ricercare i dettagli che accompagnano la loro sensazione di familiarità con un dato item (Wheeler e Buckner, 2004).

La recente review di Skinner e Fernandes (2007) documenta che entrambe le risposte di recollection e familiarity attivano la PFC dorsolaterale destra in qualche misura. Questa evidenza suggerisce che anche se l'attivazione in questa regione può essere correlata alla

ricerca e al monitoraggio delle informazioni contestuali, questo processo non è realmente correlato alla familiarity per se.

Turriziani e colleghi (in press) hanno recentemente descritto un gruppo di soggetti normali sottoposti a Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS) sulla regione frontale di entrambi gli emisferi prima dell'esecuzione di un compito di memoria di riconoscimento non verbale.

I risultati dimostrano che la PFC dorsolaterale è coinvolta in entrambi i processi di recollection e familiarity. Il processo di familiarity è supportato da entrambi gli emisferi della PFC, quello di recollection, invece, è supportato solo dall'emisfero destro. I giudizi che venivano forniti sulla base di recollection, infatti, risultavano ridotti solo dopo stimolazione emisferico destra. Questo dato suggerisce che il processo di familiarity sia rappresentato bilateralmente, mentre quello di recollection sia rappresentato unilateralmente.

Un'altra evidenza emersa da tale studio riguarda le fasi di accesso ed elaborazione delle informazioni nel magazzino di memoria. Il declino di familiarity risultava più marcato quando la rTMS veniva applicata nella fase di encoding degli stimoli, evidenziando, dunque, il ruolo cruciale svolto dall'encoding piuttosto che dal retrieval nel processo di memoria di riconoscimento.

Tali risultati confermano quelli di precedenti ricerche che avevano indagato il ruolo della PFC nella memoria episodica utilizzando la rTMS e che avevano evidenziato che la PFC dorso-laterale è una struttura necessaria per entrambi i processi di recollection e familiarity (Rossi et al., 2001; Sandrini et al., 2003). I risultati avevano anche sottolineato una relativa dissociazione tra il contributo della PFC destra e sinistra nei processi di recollection e familiarity. Nello specifico, la PFC dorso-laterale destra risultava maggiormente coinvolta nei processi di recollection, mentre entrambe le PFC dorso-laterali destra e sinistra risultavano

coinvolte nei processi di familiarity. Tali studi, inoltre, avevano evidenziato che la fase di encoding si rivela più importante di quella di retrieval nel processo di memoria di riconoscimento sia basato su recollection che su familiarity.

Capitolo 5

Lo studio di recollection e familiarity dopo rTMS frontale

1. La Stimolazione Magnetica Transcranica

Negli ultimi decenni, l'utilizzo di tecniche non invasive nello studio della relazione cervello-comportamento ha rivoluzionato il campo delle neuroscienze. Tra le nuove tecniche di indagine utilizzate dalle neuroscienze si inserisce la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS).

La TMS consente, in maniera non invasiva e sicura, di manipolare il funzionamento della corteccia cerebrale e di interferire sulla funzionalità cognitiva determinando transitorie interferenze funzionali con l'attività di specifiche regioni corticali, durante lo svolgimento di un compito cognitivo (Walsh et al., 1998; Walsh e Rushworth, 1999). In tal modo, è possibile produrre, in soggetti normali, delle 'lesioni virtuali' (Pascual-Leone, 1999), che mimano con elevata risoluzione temporale l'effetto di patologie neurologiche e possono consentire di stabilire se una determinata regione cerebrale è necessaria per la funzione cognitiva studiata. Per tale ragione, la TMS viene considerata uno strumento di indagine complementare agli altri esistenti.

La TMS si basa sull'applicazione, su una regione dello scalpo, di un breve impulso magnetico, o di un treno di impulsi (frequenze da 1 a 50 Hz), generati da un campo elettrico in movimento all'interno di uno strumento chiamato coil (Fig. 8). Il campo magnetico induce un campo elettrico che attraversa senza distorsioni i tessuti sottostanti, eccitando le porzioni più superficiali della corteccia cerebrale.

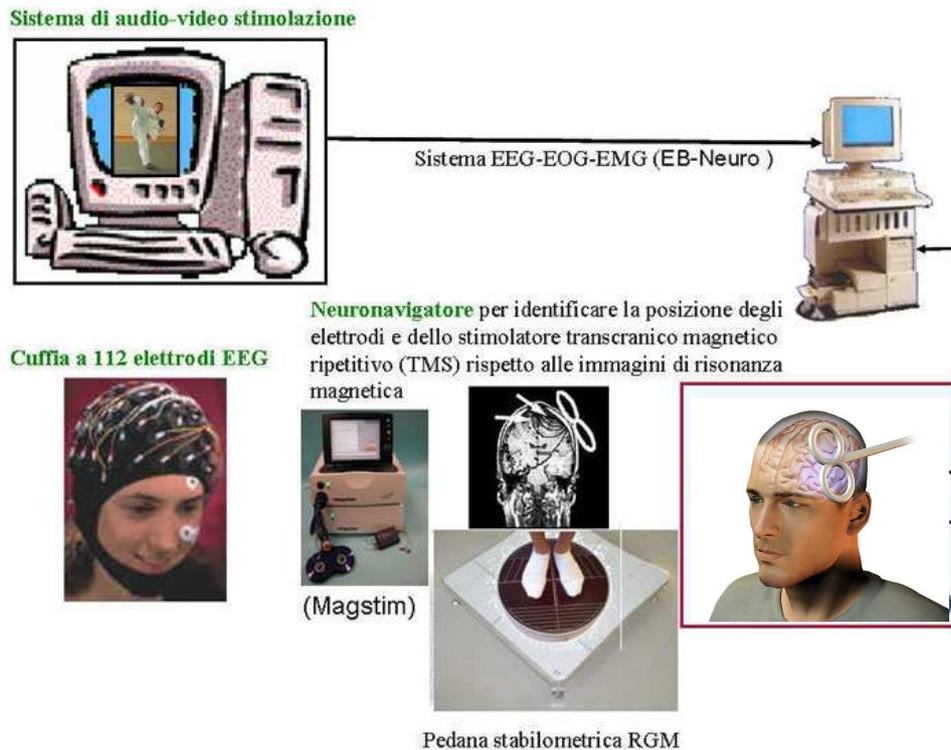


Figura 8: Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS): il dispositivo per la TMS è composto da una bobina (coil) a spire molto fitte, rivestita di materiale isolante e collegata a potenti condensatori elettrici. I condensatori inviano una forte corrente elettrica alla bobina che genera un campo magnetico.

L'effetto di interferenza è reversibile e della durata di pochi millisecondi (ms): la durata del singolo impulso è di 1 ms e le risultanti modificazioni dell'attività elettrica cerebrale (misurate mediante registrazioni EEG) possono durare fino a 10 ms nel sito di stimolazione e fino a 30 ms nelle regioni anatomicamente correlate (Ilmoniemi et al., 1997).

I meccanismi responsabili dell'effetto interferente con l'attività neuronale dipendono dal momento di applicazione della TMS rispetto al compito cognitivo. La TMS può essere infatti applicata con procedura "on-line", durante la somministrazione del compito sperimentale, o con procedura "off-line", con treni a bassa o alta frequenza prima dell'esecuzione del compito sperimentale.

Nel caso della procedura “on-line” la TMS induce un “rumore di fondo” nel contesto dell’attività neurale di una regione corticale. La scarica sincrona dei neuroni indotta dalla TMS disturberebbe la loro attività, ostacolando la loro fisiologica attività sinergica con gli altri elementi del network corticale coinvolto in quella data funzione. L’effetto risultante è un’alterazione della performance, misurabile con i classici paradigmi della neuropsicologia sperimentale, come l’accuratezza (es. percentuale di errori) o i tempi di reazione.

Nel caso della procedura “off-line”, gli effetti della TMS dipendono da una modulazione dell’eccitabilità corticale che si stendono oltre la finestra temporale di applicazione della TMS. La somministrazione di un treno di impulsi a una frequenza di 1 Hz sopprime l’eccitabilità delle regioni target, mentre una stimolazione maggiore di 5 Hz aumenta l’eccitabilità corticale (Pascual-Leone et al., 2000).

La TMS riproduce, quindi, il cosiddetto metodo lesionale della neuropsicologia, col vantaggio di una notevole risoluzione temporale e di poter studiare soggetti normali, senza gli effetti plastici compensatori associati ad una lesione cerebrale.

La TMS si rivela pertanto una tecnica complementare agli studi di neuroimaging funzionale (PET e fMRI), che uniscono ad un’ottima risoluzione spaziale una scarsa risoluzione temporale.

L’integrazione di metodiche complementari rappresenta, dunque, il mezzo migliore per lo studio dei processi cognitivi, normali e patologici.

Dal punto di vista metodologico, la TMS offre, accanto a quello dell’interferenza transitoria, una serie di altri vantaggi. L’applicazione di una coppia di impulsi magnetici (tecnica del doppio stimolo), uno a bassa intensità (stimolo condizionante) seguito a vari intervalli interstimolo (ISI) da un altro ad intensità più elevata (stimolo test), consente di modulare l’eccitabilità delle regioni corticali sottostanti, determinando un’eccitazione o

un'inibizione selettiva. Tale meccanismo, dimostrato a livello della corteccia motoria, si baserebbe sull'attivazione, da parte dello stimolo condizionante, di circuiti GABAergici o glutamatergici, con diversa costante di tempo, e quindi attivabili selettivamente secondo l'ISI (Kujirai et al., 1993; Ziemann et al., 1996).

Anche la TMS ripetitiva (rTMS) ha offerto recentemente notevoli spunti per una modulazione "a lungo termine" dell'eccitabilità corticale. È stato, ad esempio, dimostrato che treni di rTMS alla frequenza di 1 Hz sono in grado di ridurre l'eccitabilità dell'area stimolata per periodi di 5-10' dopo il termine della stimolazione. Tale effetto è stato documentato a livello di varie regioni cerebrali:

- nella corteccia motoria, sia attraverso una riduzione di ampiezza dei Potenziali Evocati Motori (Chen et al., 1997; Muellbacher et al., 2000), che attraverso una modulazione dell'eccitabilità spinale misurata con variazioni del riflesso H (Valero-Cabrè et al., 2001);
- nel cervelletto (Theoret et al., 2001), in cui l'effetto della rTMS determina una riduzione dell'efficienza nell'esecuzione di sequenze di movimenti temporizzati;
- nella corteccia occipitale, con interferenza nello svolgimento di un compito di immaginazione mentale (Kosslyn et al., 1999), o con innalzamento della soglia di intensità di TMS necessaria per l'induzione di fosfeni (Borojerdi et al., 2000);
- nella corteccia prefrontale durante lo svolgimento di un compito linguistico coinvolgente i verbi (Shapiro et al., 2001).

Altre osservazioni recenti hanno documentato un effetto facilitatorio di treni di rTMS ad alta frequenza, con effetti su compiti linguistici (denominazione di figure, Mottaghy et al., 1999), o di ragionamento analogico (Borojerdi et al., 2001) in gruppi di soggetti normali.

Questi dati rivestono grande importanza non solo dal punto di vista scientifico, per la possibilità di studiare le basi neurofisiologiche di alcuni processi cognitivi, ma anche dal

punto vista “riabilitativo”, per la possibilità di applicazione di questa metodica in gruppi di pazienti con deficit specifici. Se è presumibile che una disfunzione cognitiva rifletta in ultima analisi un’alterazione di base dei meccanismi neurali facilitatori ed inibitori, non è difficile ipotizzare la possibilità di modulazione dell’eccitabilità di regioni cerebrali specifiche in gruppi di pazienti selezionati.

2. Esperimento 1: rTMS applicata alla Corteccia Prefrontale Dorsolaterale sinistra e destra con stimoli non verbali

- **Obiettivo della ricerca**

Questo esperimento si propone di verificare se l'applicazione della rTMS inibitoria sulla regione prefrontale dorsolaterale (DLPFC) sia destra che sinistra abbia un effetto interferente nei processi di recollection e familiarity durante l'esecuzione di un compito di memoria di riconoscimento non verbale.

In particolare, la ricerca si propone di indagare:

- 1) il ruolo della DLPFC in un compito di memoria di riconoscimento non verbale;
- 2) il ruolo della DLPFC nelle componenti di recollection e familiarity per materiale non verbale;
- 3) se recollection e familiarity per materiale non verbale sono diversamente lateralizzate nella DLPFC destra e sinistra;
- 4) se i processi di encoding e retrieval contribuiscono in misura differente nelle prestazioni di recollection e familiarity.

- **Materiale e Metodi**

Soggetti

L'esperimento è stato condotto su un campione di 60 soggetti normali, di entrambi i sessi, di età compresa tra i 20 e i 26 anni (età media: 23.6; d.s. 2.1), di scolarità medio-alta (scolarità media 16.4; d.s. 3.1), destrimani. I soggetti sono stati reclutati tra gli studenti del Corso di Laurea in Psicologia dell'Università degli Studi di Palermo. Nessun soggetto presentava anamnesi positive per malattie neurologiche o psichiatriche.

Materiale

Il compito sperimentale consiste nella somministrazione di un test di memoria di riconoscimento non verbale, con edifici sconosciuti.

Per l'individuazione degli stimoli sperimentali, sono state inizialmente utilizzate 160 foto in bianco e nero di edifici sconosciuti senza elementi rilevanti di riconoscimento. Tali stimoli sono stati presentati ad un gruppo pilota di 30 adulti normali, di età compresa tra 23 e 30 anni (età media 26.5; d.s. 2.6) e scolarità medio-alta (scolarità media 15.4; d.s. 2.5).

Scopo dello studio pilota è stato la selezione degli stimoli da utilizzare nel test di memoria di riconoscimento non verbale. Attraverso l'analisi degli item, sono stati eliminati gli item troppo semplici e quelli troppo complessi e sono stati selezionati 120 item di difficoltà intermedia utilizzati nel compito sperimentale. I 120 item sono stati suddivisi in un gruppo di 60 stimoli target e un gruppo di 60 distrattori.

Studi recenti di letteratura suggeriscono, infatti, che 60 stimoli siano il numero minimo necessario per condurre un'indagine ROC (Receiver Operating Characteristics Analysis) significativa (Yonelinas, 2002).

Procedura

La procedura sperimentale prevede due fasi, una di encoding ed una di retrieval, separate da un intervallo di ritenzione di 10 minuti.

Nella fase di **encoding**, gli stimoli target sono mostrati sullo schermo di un computer utilizzando il software Psyscope. Ciascuno stimolo viene esposto per 1 secondo e con un intervallo interstimolo (ISI) di 2 secondi. Ogni stimolo è preceduto dalla presentazione di un punto di fissazione della durata di 100 ms. I partecipanti devono esprimere un giudizio di

gradevolezza sullo stimolo e fornire la risposta utilizzando la tastiera del computer. Gli stimoli sono 60 e vengono presentati in ordine randomizzato.

Nella fase di **retrieval**, gli stimoli target e i distrattori sono mostrati sullo schermo con la stessa procedura della fase di encoding. Ciascuno stimolo viene esposto per 1 secondo e con un ISI di 2 secondi. Ogni stimolo è preceduto dalla presentazione di un punto di fissazione della durata di 100 ms. I partecipanti devono esprimere un giudizio di riconoscimento sull'item e fornire la risposta utilizzando la tastiera del computer. Gli stimoli sono 120, 60 target e 60 distrattori, e vengono presentati in ordine randomizzato.

I giudizi vengono espressi secondo una scala a 6 punti nella quale il punteggio 1 corrisponde alla massima certezza che lo stimolo non sia stato visto nella fase di encoding e che, quindi, sia uno stimolo 'nuovo'; il punteggio 6 corrisponde alla massima certezza che lo stimolo sia già stato visto nella fase di encoding e che, quindi, sia uno stimolo 'vecchio'.

Le risposte da 1 a 3 corrispondono alle "risposte no", cioè "lo stimolo non è stato visto precedentemente"; le risposte da 4 a 6 corrispondono invece alle "risposte si", cioè "lo stimolo è stato visto precedentemente" (Fig. 9).



Figura 9. Giudizi di riconoscimento espressi in una scala da 1 a 6 punti.

I partecipanti sono stati attentamente istruiti a fornire le risposte più appropriate ad esprimere la stima del proprio personale ricordo su ciascuno stimolo.

Ad esempio, un soggetto che pensa di non aver visto uno stimolo nella fase di studio ma non ne è del tutto sicuro deve utilizzare il punteggio intermedio 2. Se, invece, pensa di aver visto uno stimolo nella fase di studio ma non ne è del tutto sicuro, allora deve utilizzare il punteggio 5. I punteggi 3 e 4, infine, corrispondono al più alto livello di incertezza, rispettivamente, per uno stimolo ‘nuovo’ e per uno stimolo ‘vecchio’.

I partecipanti sono stati sollecitati esplicitamente ad utilizzare tutti i 6 punti della scala e a distribuire le loro risposte a tutti i sei possibili punteggi.

La rTMS viene applicata utilizzando uno stimolatore ripetitivo MagStim SuperRapid, collegato ad un coil a farfalla del diametro di 70 mm. Vengono applicati treni di stimolazione alla frequenza di 1 Hz, della durata di 10 minuti (600 stimoli) a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) destra e sinistra.

Il sito di stimolazione è stato localizzato sulla base delle coordinate del sistema EEG 10-20 (F3 e F4). Studi precedenti (Oliveri et al., 2001) che hanno utilizzato strumenti di neuronavigazione per localizzare il sito stimolato su immagini RMN secondo coordinate Talairach hanno evidenziato una corrispondenza di questi siti dello scalpo con la DLPFC (area 46/9).

L'intensità della stimolazione è stata determinata dalla soglia motoria, considerata come l'intensità più lieve di stimolazione in grado di evocare una contrazione del muscolo della mano controlaterale almeno 5 volte su 10 trial consecutivi. La stimolazione è stata erogata al 90% dell'intensità della soglia motoria, in accordo con studi precedenti che hanno stimolato la stessa area (Koch et al., 2003).

Il disegno sperimentale eseguito è stato between-subjects per quanto riguarda la regione stimolata (DLPFC destra vs. sinistra) e la fase della stimolazione (encoding vs. retrieval).

I partecipanti all'esperimento sono stati suddivisi in 5 gruppi corrispondenti alle 5 differenti condizioni sperimentali:

1. **controllo (baseline)**: somministrazione del compito sperimentale senza la rTMS (n. 20);
2. **encoding sinistro (enc sx)**: applicazione della rTMS sulla DLPFC sinistra prima della somministrazione del compito sperimentale (n. 10);
3. **encoding destro (enc dx)**: applicazione della rTMS sulla DLPFC destra prima della somministrazione del compito sperimentale (n. 10);
4. **retrieval sinistro (retr sx)**: applicazione della rTMS sulla DLPFC sinistra prima della fase di retrieval del compito sperimentale (n. 10);
5. **retrieval destro (retr dx)**: applicazione della rTMS sulla DLPFC destra prima della fase di retrieval del compito sperimentale (n. 10).

La rTMS, dunque, è stata applicata sia alla DLPFC destra che a quella sinistra per indagare se recollection e familiarity sono diversamente lateralizzati nella DLPFC.

La rTMS è stata applicata con una procedura off-line: i treni di stimolazione sono stati erogati prima dell'esecuzione del compito sperimentale (rTMS in encoding) o nei 10 minuti di intervallo previsti tra la fase di encoding e quella di retrieval (rTMS in retrieval).

La rTMS inibitoria è stata applicata o prima dell'encoding del compito di memoria di riconoscimento, oppure nella fase di ritenzione tra l'encoding e il retrieval, per consentire una analisi separata dei contributi dei processi di encoding e retrieval nelle prestazioni di recollection e familiarity.

Nella fase di rTMS in encoding i soggetti sono stati sottoposti alla stimolazione prima dell'encoding degli stimoli (Fig. 10a). In tale condizione sperimentale la modulazione dell'eccitabilità corticale indotta dalla rTMS interferisce solo con il compito di encoding. Infatti, la rTMS a bassa frequenza induce una riduzione dell'eccitabilità dell'area stimolata per periodi di 5-10 minuti dalla fine della stimolazione. Il compito sperimentale di encoding ha una durata massima di 3 minuti e 10 secondi. Per tale ragione, in tale condizione sperimentale l'eccitabilità corticale dei soggetti risulta ridotta durante l'encoding e quindi viene disturbato lo studio degli stimoli del compito sperimentale.

Il retrieval, invece, non subisce questa interferenza perché tra la fine dell'encoding e l'inizio del retrieval è stata fatta osservare una pausa di 10 minuti per consentire che l'effetto inibitorio della rTMS non fosse più presente.

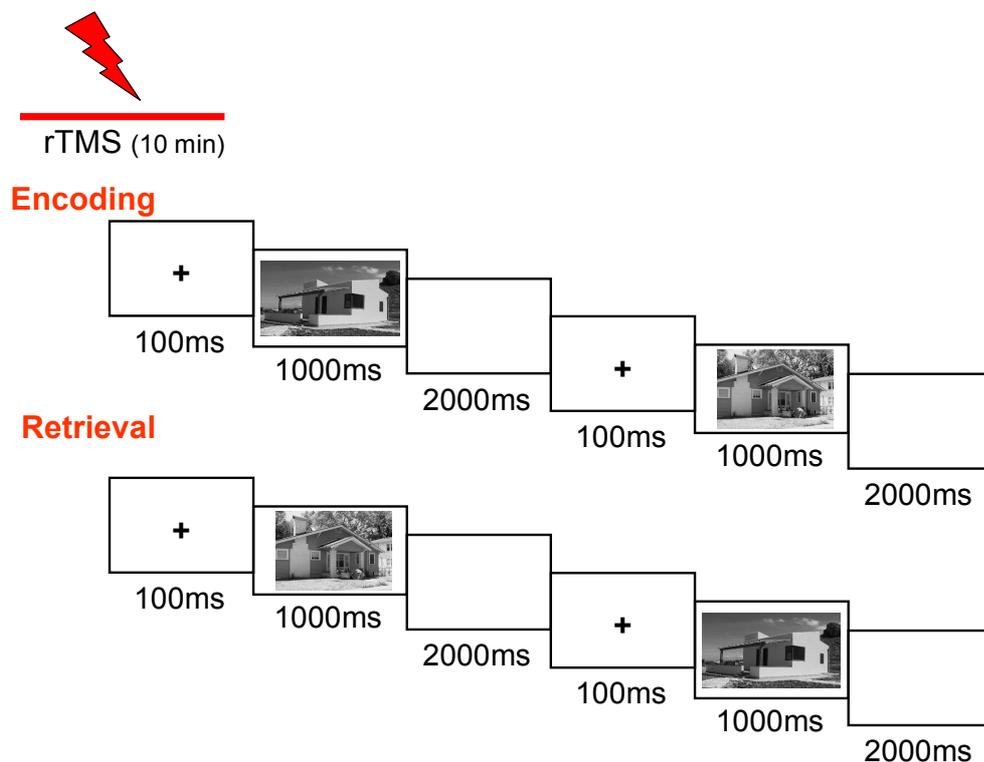


Figura 10a: schema della procedura per la condizione rTMS in encoding

Nella fase di rTMS in retrieval, invece, i treni di stimolazione sono stati somministrati nell'intervallo di ritenzione tra la fase di encoding e la fase di retrieval (Fig 10b). La modulazione dell'eccitabilità corticale indotta dalla rTMS interferisce, in questo caso, solo con il compito di retrieval. Infatti, la fase di studio degli stimoli viene eseguita quando ancora il soggetto non ha subito l'effetto inibitorio della rTMS perché l'encoding in questo caso precede la stimolazione. La rTMS viene applicata durante l'intervallo di ritenzione di 10 minuti previsto tra la fine dell'encoding e l'inizio del retrieval. La riduzione dell'eccitabilità della rTMS dura fino a 10 minuti dalla fine della stimolazione e il compito sperimentale di retrieval ha una durata massima di 6 minuti e 20 secondi. Per tale ragione, in tale condizione sperimentale l'eccitabilità corticale dei soggetti risulta ridotta durante il retrieval e quindi viene disturbato il ripescaggio delle informazioni dalla memoria e cioè la fase in cui gli stimoli del compito sperimentale devono essere riconosciuti.

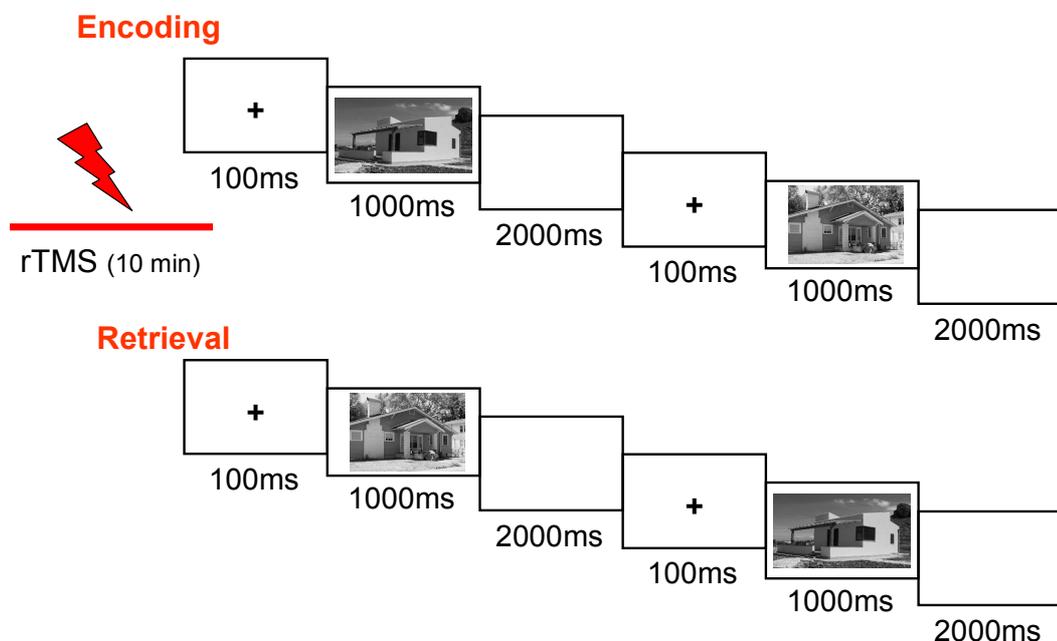


Figura 10b: schema della procedura per la condizione rTMS in retrieval

- **Risultati**

In linea con studi precedenti, l'analisi statistica dei risultati è stata effettuata mediante l'analisi ROC del giudizio di confidenza fornito per gli stimoli nuovi e vecchi (ad esempio Aggleton et al., 2005; Yonelinas, 2002; Carlesimo et al., 2007; Zoppelt et al., 2003; Kishiyama et al., 2005 Cipolotti et al. 2006, 2007).

La ROC è una funzione che mette in relazione la proporzione dei riconoscimenti corretti (risposte corrette o hits) con la proporzione dei riconoscimenti scorretti (falsi positivi).

Yonelinas e colleghi (Yonelinas et al., 1998) hanno sviluppato una procedura per elaborare i dati con l'analisi ROC. Tale procedura è basata sull'assunzione che le prestazioni nei compiti di riconoscimento siano sottese da due processi indipendenti, recollection e familiarity. Sulla base di tale assunzione, gli autori sostengono che sia possibile stimare i contributi relativi di recollection e familiarity nelle prestazioni dei test di memoria sia dei pazienti che dei soggetti normali.

Le risposte fornite dai soggetti nel compito sperimentale sono state utilizzate come indici delle stime di riconoscimento. I dati dei soggetti venivano riportati in un foglio Excel ed utilizzando un programma sviluppato da Yonelinas e colleghi (Yonelinas et al., 1998) sono state calcolate le stime dei contributi di recollection e di familiarity nelle prestazioni di riconoscimento di ciascun soggetto. L'analisi effettuata sulle risposte di ogni soggetto ha fornito un punteggio riferibile al contributo di recollection e familiarity ed una curva che rappresenta graficamente la proporzione tra riconoscimenti corretti ed errati di ognuno. Rispetto a tale proporzione, la curva fornita dall'analisi ROC può assumere forme diverse. Tale differenza nella forma della curva ROC è attribuibile al fatto che recollection, favorendo un maggior numero di risposte corrette, spingerà verso l'alto il punto della funzione, e determinerà l'asimmetria nella curva ROC. Familiarity, al contrario, determinando un

maggior numero di falsi positivi, contribuirà alla forma simmetrica della curva ROC (Yonelinas, 2001).

Utilizzando il valore medio delle stime di riconoscimento dei soggetti di ogni gruppo, sono state calcolate le curve ROC per ognuna delle condizioni sperimentali (Grafico 1). La forma della funzione ROC prodotta dai controlli nella condizione di baseline è curvilinea e approssimativamente asimmetrica perché riflette un'equilibrata proporzione tra risposte di recollection e risposte di familiarity.

Giudizi basati prevalentemente su familiarity producono, invece, una curva ROC curvilinea, simmetrica e maggiormente schiacciata verso il basso, come quella che si può osservare nel grafico 1 in condizione di encoding destro. Tale curva ha una forma simile a quelle rilevate dall'analisi ROC sulle prestazioni di riconoscimento di soggetti amnesici (Wais et al., 2006), per tale ragione nel grafico 1 è stata rappresentata con un colore differente dalle curve delle altre condizioni.

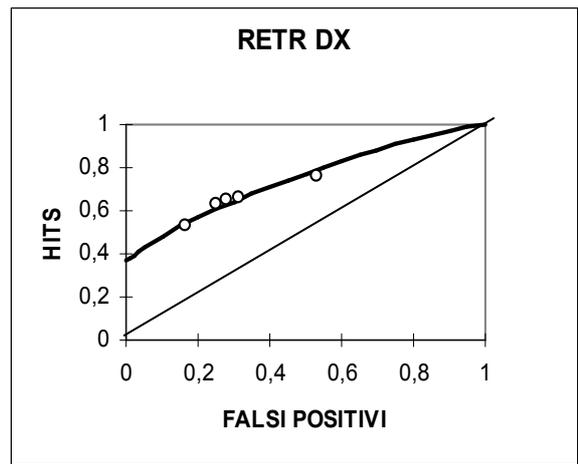
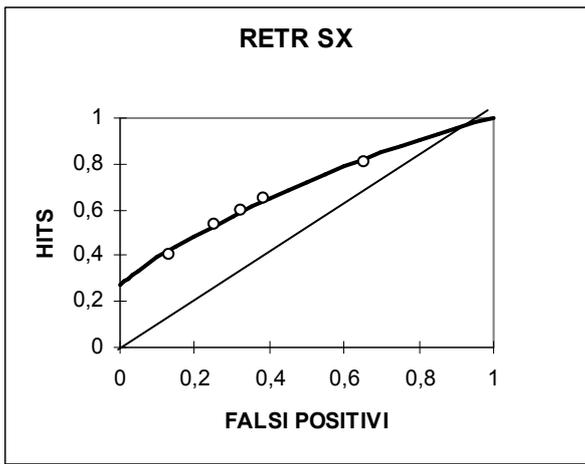
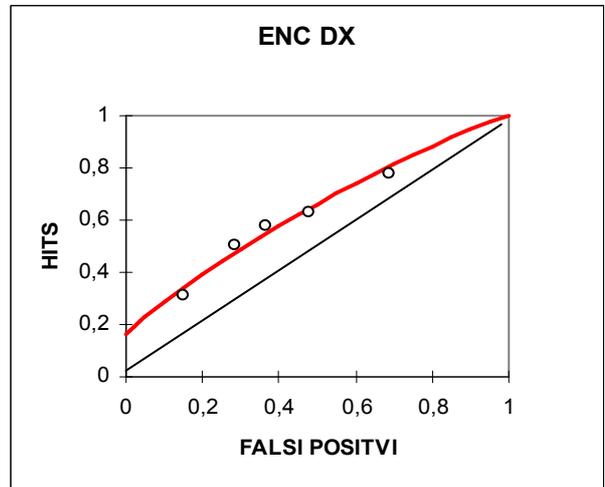
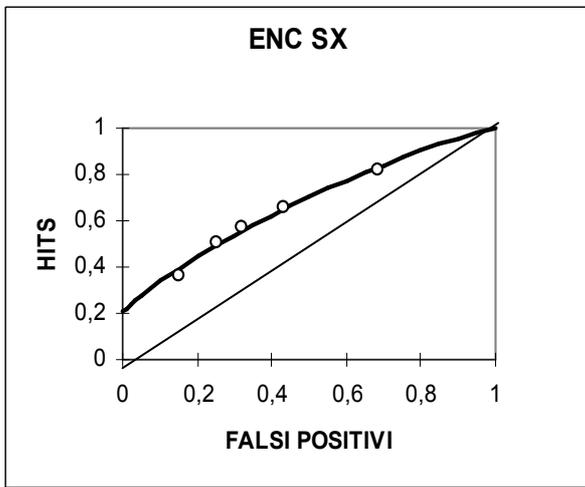
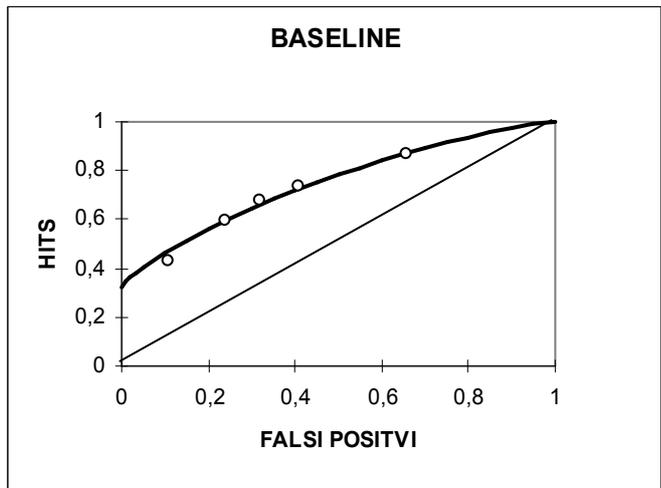


Grafico 1: Curve ROC delle stime di recollection e familiarity dei 5 gruppi sperimentali. In rosso la curva che si discosta maggiormente dal baseline.

Sulla base delle stime fornite dall'analisi ROC, gli effetti della somministrazione della rTMS inibitoria sono stati analizzati separatamente. Per tale ragione, sono state condotte due analisi statistiche separate per le stime di recollection e per quelle di familiarity.

Prima analisi: stima di recollection

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando l'analisi della varianza (ANOVA) ad una via, per indagare l'effetto della rTMS inibitoria nelle diverse condizioni sperimentali.

Per quanto riguarda **recollection**, l'ANOVA ha rilevato un significativo effetto modulatore della rTMS sulle prestazioni di riconoscimento [$F(4, 55) = 5.80; p < .0006$]. L'analisi post hoc, effettuata tramite lo Scheffè test, ha evidenziato che la differenza significativa riscontrata tra le diverse condizioni sperimentali è attribuibile alla condizione di encoding destro ($p < .005$) (Grafico 2). Le altre condizioni sperimentali, invece, non registrano differenze significative, rispetto al gruppo di controllo (baseline), al confronto post hoc:

baseline vs. enc sx	$p = .126$
baseline vs. retr sx	$p = .392$
baseline vs. retr dx	$p = .999$

Si rileva, dunque, un decremento significativo dei livelli di recollection rispetto al gruppo di controllo quando la rTMS viene applicata alla DLPFC destra e nella fase di encoding. La rTMS modula la stima di recollection solo quando interferisce con la fase di encoding del compito sperimentale, mentre durante la fase di retrieval non crea differenze nel processo di recollection. Inoltre, rispetto alla lateralizzazione, l'inibizione indotta dalla rTMS crea differenze rispetto ai controlli solo quando viene stimolata la DLPFC destra, mentre la stimolazione a sinistra non crea differenze nelle stime di recollection.

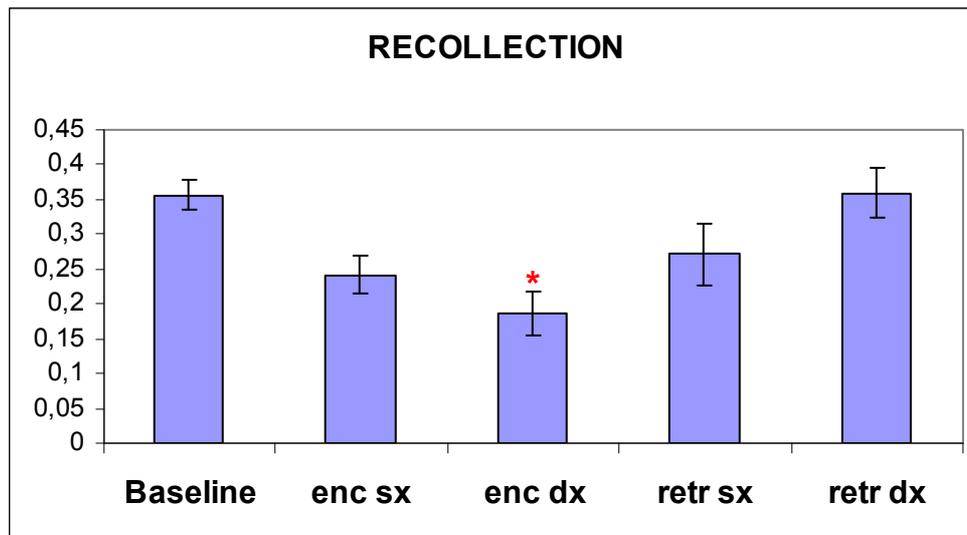


Grafico 2: valori medi di recollection nelle 5 condizioni sperimentali. Le barre di errore indicano 1 errore standard della media. *: $p < .005$

Seconda analisi: stima di familiarity

Alla seconda analisi sulle stime di **familiarity**, l'ANOVA ha rilevato un significativo effetto modulatore della rTMS sulle prestazioni di riconoscimento [$F(4,55) = 4.79$; $p < .0022$]. L'analisi post hoc, effettuata tramite lo Scheffè test, ha evidenziato che la differenza significativa riscontrata tra le diverse condizioni sperimentali è riconducibile alla condizione di encoding destro ($p < .01$) (Grafico 3).

Le altre condizioni sperimentali, invece, non registrano differenze significative, rispetto al gruppo di controllo (baseline), al confronto post hoc:

baseline vs. enc sx $p = .273$

baseline vs. retr sx $p = .487$

baseline vs. retr dx $p = .999$

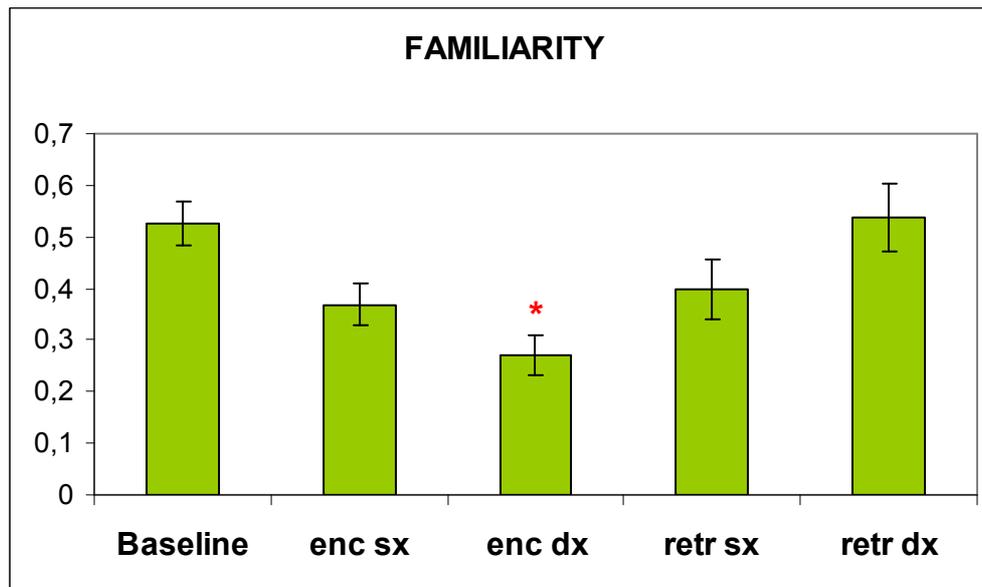


Grafico 3: valori medi di familiarity nelle 5 condizioni sperimentali. Le barre di errore indicano 1 errore standard della media. *: $p < .01$

Quando la rTMS viene applicata alla DLPFC destra e nella fase di encoding si rileva un decremento significativo dei livelli di familiarity, rispetto al gruppo di controllo. La rTMS modula la stima di familiarity solo quando interferisce con la fase di encoding del compito sperimentale, mentre durante la fase di retrieval non crea differenze nel processo di familiarity. Inoltre, rispetto alla lateralizzazione, l'inibizione indotta dalla rTMS crea differenze rispetto ai controlli solo quando viene stimolata la DLPFC destra, mentre la stimolazione a sinistra non crea differenze nelle stime di familiarity.

- **Discussione**

Obiettivo dell'esperimento è stato indagare il ruolo della DLPFC nei processi di recollection e familiarity per materiale non verbale. È stata applicata la rTMS inibitoria sulla DLPFC sia destra che sinistra, in condizione di encoding e di retrieval. Le stime di recollection e familiarity sono state ottenute tramite procedura di analisi ROC. I dati sono stati

elaborati tramite l'ANOVA ad una via per evidenziare differenze tra le 5 condizioni sperimentali nelle stime di recollection e familiarity.

I risultati suggeriscono che la DLPFC è coinvolta nei compiti di riconoscimento non verbale. Nello specifico, si rileva che recollection e familiarity sono rappresentati a livello frontale. La DLPFC risulta coinvolta sia nel processo di riconoscimento basato su recollection che in quello basato su familiarity. L'inibizione indotta dalla rTMS, infatti, è in grado di modulare la prestazione di un soggetto sia nelle stime di recollection che di familiarity.

Rispetto alla fase di stimolazione, le stime di recollection e familiarity vengono diversamente modulate. Nella fase di encoding subiscono maggiormente la modulazione della rTMS piuttosto che in retrieval. Infatti, si rileva che la modulazione della rTMS inibitoria interferisce sulle risposte di recollection e familiarity solo nella fase di encoding.

Dunque, nell'elaborazione di materiale mnemonico non verbale, il processo di encoding svolge un ruolo di maggiore rilievo rispetto al retrieval ed il livello della stima di recollection e familiarity durante un compito di riconoscimento viene modulato dal modo in cui lo stimolo è stato codificato.

Entrambi i processi di recollection e familiarity, infine, risultano lateralizzati nell'emisfero destro. La rTMS, infatti, induce un decremento dei livelli di recollection e di familiarity quando è applicata sulla DLPFC destra, cioè quando viene applicata sull'emisfero coinvolto nell'elaborazione di materiale non verbale. Invece, quando è applicata a sinistra non si evidenziano differenze nelle stime di recollection e di familiarity rispetto ai controlli.

Resta da chiarire se questa lateralizzazione sia legata al tipo di materiale elaborato o se si tratti di una specifica lateralizzazione dei processi di recollection e familiarity.

A tale scopo, è stato effettuato un secondo esperimento con memoranda verbali, parallelo a quello con materiale topografico.

3. Esperimento 2: rTMS applicata alla Corteccia Prefrontale Dorsolaterale sinistra e destra con stimoli verbali

- **Obiettivo della ricerca**

L'esperimento precedente ha evidenziato il coinvolgimento della DLPFC nel riconoscimento di memoranda topografici. Questo ulteriore esperimento si propone di verificare se lo stesso coinvolgimento si rileva per memoranda verbali. Per tale ragione, i due studi sono stati effettuati con procedure sperimentali sovrapponibili.

Gli obiettivi di questo secondo esperimento sono:

- 1) verificare il ruolo della DLPFC in un compito di memoria di riconoscimento verbale;
- 2) indagare il ruolo della DLPFC nei processi di recollection e familiarity per materiale verbale;
- 3) valutare se i processi di encoding e retrieval contribuiscono in misura differente nelle prestazioni di recollection e di familiarity;
- 4) individuare eventuali differenze nella lateralizzazione dei processi di recollection e familiarity nella DLPFC;
- 5) in riferimento all'esperimento precedente, verificare se un'eventuale lateralizzazione dei processi di recollection e familiarity possa essere riconducibile al tipo di materiale elaborato.

- **Materiale e Metodi**

Soggetti

L'esperimento è stato condotto su un campione di 62 soggetti normali, di entrambi i sessi, di età compresa tra i 20 e i 26 anni (età media: 23.4; d.s. 2.8), di scolarità medio-alta (scolarità media 15.6; d.s. 2.9), destrimani. I soggetti sono stati reclutati tra gli studenti del

Corso di Laurea in Psicologia dell'Università degli Studi di Palermo. Nessun soggetto presentava anamnesi positiva per malattie neurologiche o psichiatriche.

Materiale

Il compito sperimentale consiste nella somministrazione di un test di memoria di riconoscimento verbale, con parole concrete e astratte.

Per l'individuazione degli stimoli sperimentali, sono state inizialmente utilizzate 160 parole di lingua italiana, estrapolate dal 'Corpus dell'italiano scritto contemporaneo dalla parte del ricevente' (Laudanna et al., 1995), di lunghezza variabile, sia concrete che astratte e di frequenza d'uso bassa (media frequenza d'uso 10.57; d.s. 7.15). Tali stimoli sono stati presentati ad un gruppo pilota di 33 adulti normali, di età compresa tra 23 e 30 anni (età media 27.2; d.s. 2.9) e scolarità medio-alta (scolarità media 16.2; d.s. 2.2).

Scopo dello studio pilota è stato la selezione degli stimoli da utilizzare nel test di memoria di riconoscimento verbale. Attraverso l'analisi degli item, sono stati selezionati i 120 item di difficoltà sovrapponibile agli item utilizzati nel compito sperimentale dell'esperimento precedente. In tal modo, le due prove sperimentali, quella non verbale e quella verbale, sono state pareggiate per difficoltà. I 120 item sono stati suddivisi in un gruppo di 60 stimoli target e un gruppo di 60 distrattori.

Procedura

La procedura sperimentale è sovrapponibile all'esperimento precedente. Essa prevede due fasi, una di encoding ed una di retrieval, separate da un intervallo di ritenzione di 10 minuti.

Nella fase di **encoding**, gli stimoli target sono mostrati sullo schermo di un computer utilizzando il software Pyscope. Ciascuno stimolo viene esposto per 250 ms e con un intervallo interstimolo (ISI) di 2 secondi. Ogni stimolo è preceduto dalla presentazione di un punto di fissazione della durata di 100 ms. I partecipanti devono valutare se lo stimolo è concreto o astratto e rispondere utilizzando la tastiera del computer. Gli stimoli sono 60 e vengono presentati in ordine randomizzato.

Nella fase di **retrieval**, gli stimoli target e i distrattori sono mostrati sullo schermo con la stessa procedura della fase di encoding. Ciascuno stimolo viene esposto per 250 ms e con un ISI di 2 secondi. Ogni stimolo è preceduto dalla presentazione di un punto di fissazione della durata di 100 ms. I partecipanti devono esprimere un giudizio di riconoscimento sull'item e fornire la risposta utilizzando la tastiera del computer. Gli stimoli sono 120, 60 target e 60 distrattori, e vengono presentati in ordine randomizzato.

La riduzione del tempo di esposizione di ciascuno stimolo, rispetto al precedente esperimento, è legata all'esigenza di rendere le due prove sperimentali di uguale difficoltà. Leggere una parola su uno schermo risulta un compito più veloce rispetto ad esplorare le caratteristiche di uno stimolo topografico. Inoltre, come documenta la letteratura sulla memoria, le prove di riconoscimento verbale risultano più semplici delle prove non verbali (Sweet et al., 2000). A tale scopo, il tempo di esposizione è stato progressivamente ridotto fino a quando le prestazioni dei soggetti di controllo non sono risultate sovrapponibili ai controlli dell'esperimento precedente con materiale non verbale.

Anche in questo esperimento, come nel precedente, i giudizi vengono espressi secondo una scala a 6 punti nella quale il punteggio 1 corrisponde alla massima certezza che lo stimolo non sia stato visto nella fase di encoding e che, quindi, sia uno stimolo 'nuovo'; il punteggio 6

corrisponde alla massima certezza che lo stimolo sia già stato visto nella fase di encoding e che, quindi, sia uno stimolo ‘vecchio’.

La rTMS è stata applicata utilizzando lo stesso stimolatore e la stessa procedura descritti nell’esperienza con materiale non verbale.

Il disegno sperimentale è stato between-subjects per quanto riguarda la regione stimolata (DLPFC destra vs. sinistra) e la fase della stimolazione (encoding vs. retrieval).

I partecipanti all’esperienza sono stati suddivisi in 5 gruppi corrispondenti alle 5 differenti condizioni sperimentali:

1. **controllo (baseline)**: somministrazione del compito sperimentale senza la rTMS (n. 22);
2. **encoding sinistro (enc sx)**: applicazione della rTMS sulla DLPFC sinistra prima della somministrazione del compito sperimentale (n. 10);
3. **encoding destro (enc dx)**: applicazione della rTMS sulla DLPFC destra prima della somministrazione del compito sperimentale (n. 10);
4. **retrieval sinistro (retr sx)**: applicazione della rTMS sulla DLPFC sinistra prima della fase di retrieval del compito sperimentale (n. 10);
5. **retrieval destro (retr dx)**: applicazione della rTMS sulla DLPFC destra prima della fase di retrieval del compito sperimentale (n. 10).

La rTMS è stata applicata con una procedura off-line: i treni di stimolazione sono stati erogati prima dell’esecuzione del compito sperimentale (rTMS in encoding) o nei 10 minuti di intervallo previsti tra la fase di encoding e quella di retrieval (rTMS in retrieval).

Nella fase di rTMS in encoding i soggetti sono stati sottoposti alla stimolazione prima dell'encoding degli stimoli (Fig. 11a). In tale condizione sperimentale la modulazione dell'eccitabilità corticale indotta dalla rTMS interferisce solo con il compito di encoding. Il compito sperimentale di encoding ha, infatti, una durata massima di 2 minuti e 35 secondi. Per tale ragione, in tale condizione sperimentale l'inibizione corticale indotta risulta presente durante l'encoding e quindi viene disturbato lo studio degli stimoli del compito sperimentale.

Il retrieval, invece, non subisce questa interferenza perché tra la fine dell'encoding e l'inizio del retrieval è stata fatta osservare una pausa di 10 minuti per consentire che l'effetto inibitorio della rTMS non fosse più presente.

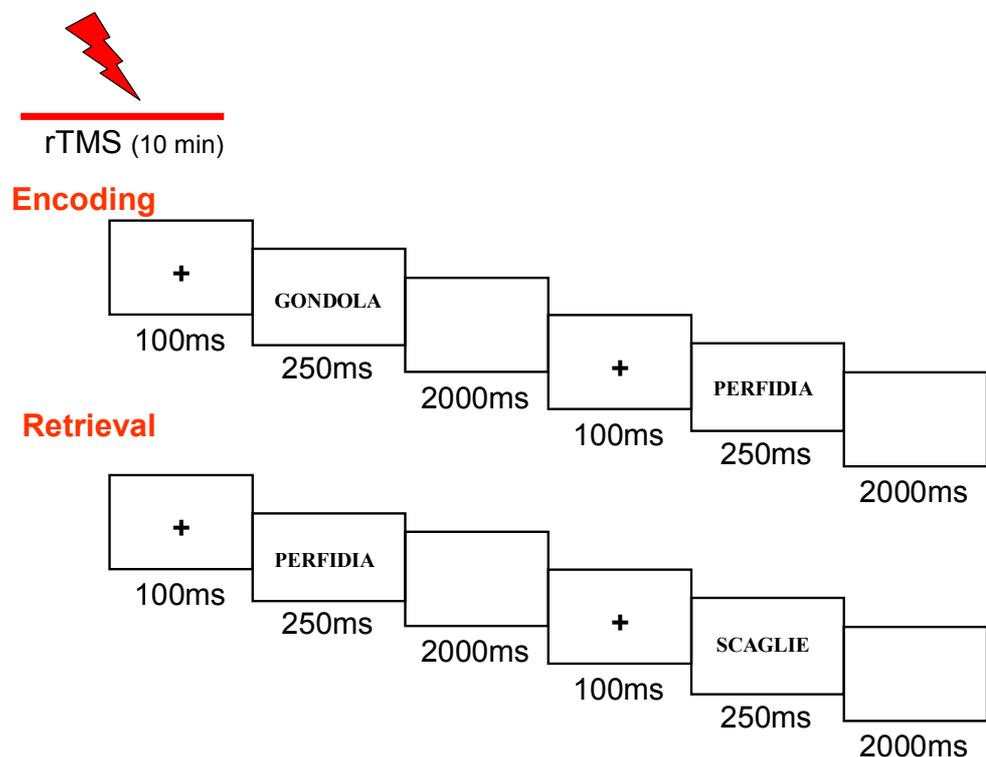


Figura 11a: schema della procedura per la condizione rTMS in encoding

Nella fase di rTMS in retrieval, invece, i treni di stimolazione sono stati somministrati nell'intervallo di ritenzione tra la fase di encoding e la fase di retrieval (Fig 11b). La modulazione dell'eccitabilità corticale indotta dalla rTMS interferisce, in questo caso, solo con il compito di retrieval. In questo caso, l'encoding precede la stimolazione e lo studio degli stimoli in encoding viene effettuato quando ancora il soggetto non ha subito l'effetto inibitorio della rTMS. La rTMS viene applicata durante l'intervallo di ritenzione di 10 minuti previsto tra la fine dell'encoding e l'inizio del retrieval. La riduzione dell'eccitabilità della rTMS dura fino a 10 minuti dalla fine della stimolazione e il compito sperimentale di retrieval ha una durata massima di 5 minuti e 10 secondi. Per tale ragione, in tale condizione sperimentale l'eccitabilità corticale dei soggetti risulta ridotta durante il retrieval e quindi viene disturbato il ripescaggio delle informazioni dalla memoria e cioè la fase in cui gli stimoli del compito sperimentale devono essere riconosciuti.

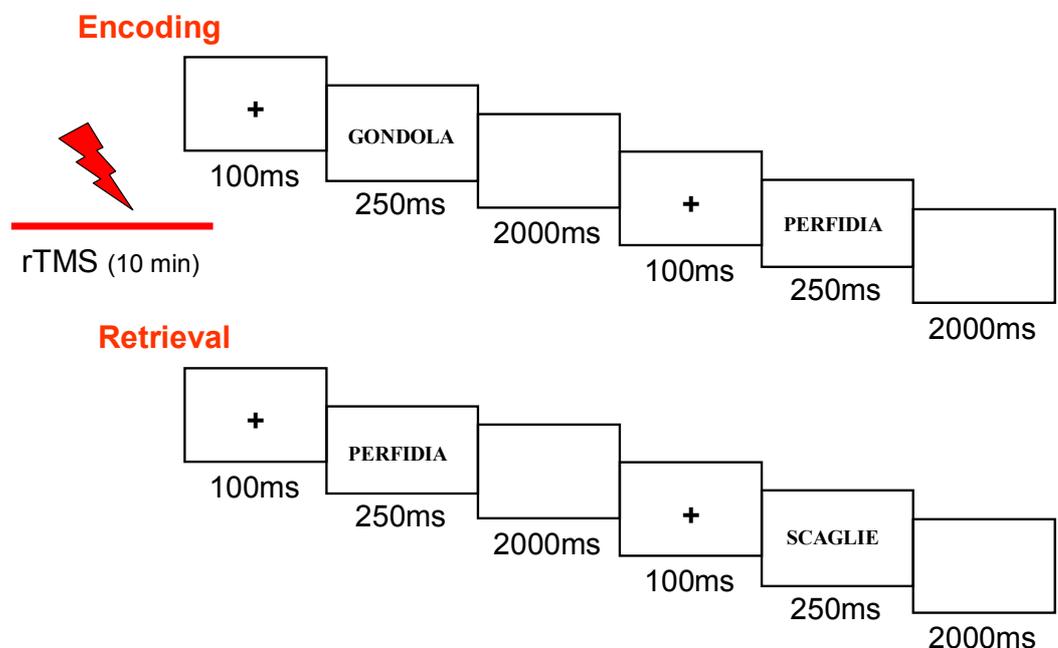


Figura 11b: schema della procedura per la condizione rTMS in retrieval

- **Risultati**

L'analisi statistica è stata effettuata mediante l'analisi ROC. L'analisi degli effetti delle variazioni dei criteri di risposta in un compito di riconoscimento fornisce un'equazione che descrive come le risposte corrette (hits) e i riconoscimenti scorretti (falsi positivi) si combinino tra loro per stimare il contributo di recollection e familiarity (Yonelinas, 2002; Yonelinas et al., 1998). La curva corrispondente a tale analisi ha forme diverse in relazione alla proporzione di risposte giuste e sbagliate. Maggiore è il contributo di recollection e maggiormente la curva tenderà all'asimmetria, e più viene utilizzato familiarity e più sarà simmetrica la curva ROC corrispondente.

Le risposte fornite dai soggetti nel compito sperimentale sono state convertite, attraverso un programma statistico elaborato da Yonelinas e colleghi (Yonelinas et al., 1998), in stime dei contributi di recollection e di familiarity nelle prestazioni di riconoscimento.

Utilizzando il valore medio delle stime di riconoscimento dei soggetti di ogni gruppo, sono state calcolate le curve ROC per ognuna delle condizioni sperimentali (Grafico 4).

Le forme delle curve delle condizioni di baseline e di retrieval destro risultano marcatamente asimmetriche. Tale dato indica che entrambi i processi di recollection e di familiarity sono intervenuti nella prestazione di riconoscimento, e che il contributo di recollection è stato particolarmente rilevante.

Invece, sempre nello stesso grafico, nella condizione sperimentale encoding sinistro, si rileva una curva ROC simmetrica e più appiattita. Tale forma è riconducibile ad un maggior uso di familiarity, e dunque, ad una maggiore proporzione di falsi positivi nelle prestazioni mnesiche. Essa è stata rappresentata nel grafico con un colore differente perché è la curva che maggiormente si discosta dalla quella della condizione di baseline.

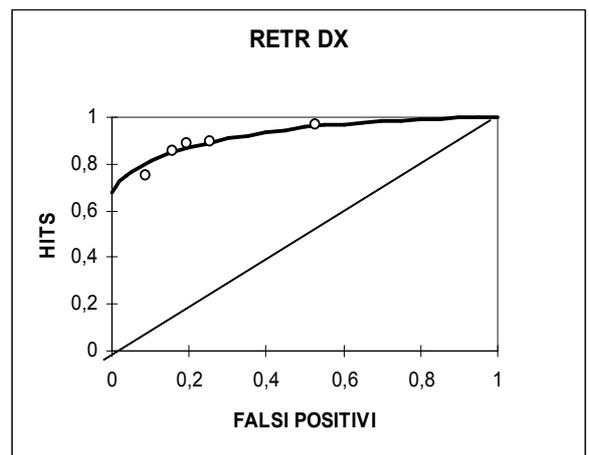
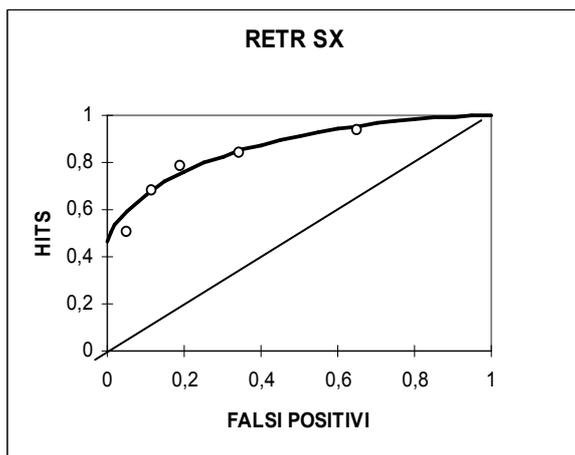
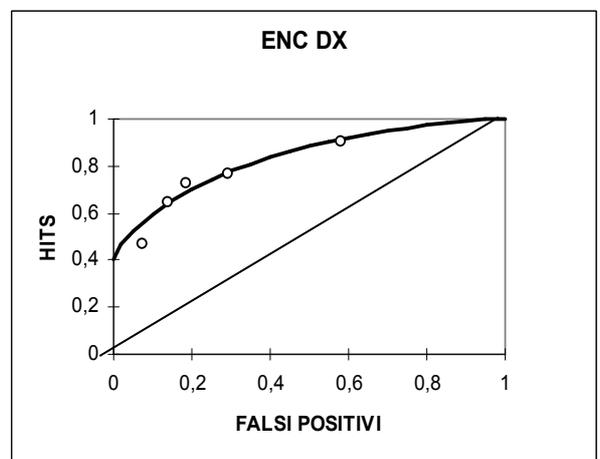
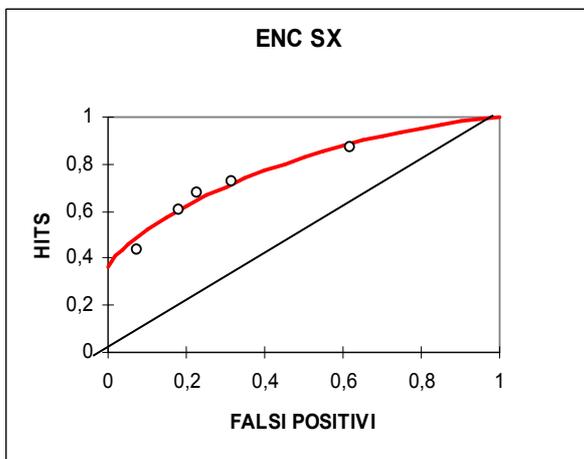
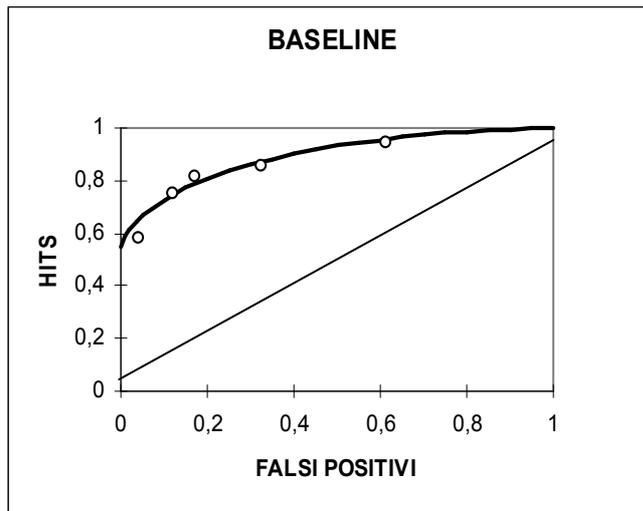


Grafico 4: Curve ROC delle stime di recollection e familiarity dei 5 gruppi sperimentali. In rosso la curva che si discosta maggiormente dal baseline.

A partire dalle stime ottenute dalle analisi ROC, sono state condotte, quindi, due analisi separate per le stime di recollection e di familiarity.

Come nel precedente esperimento, i dati sono stati elaborati analizzando separatamente il contributo di recollection e familiarity nelle prestazioni di riconoscimento.

Prima analisi: stima di recollection

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando l'ANOVA ad una via, per indagare l'effetto della rTMS inibitoria nelle diverse condizioni sperimentali.

Per quanto riguarda **recollection**, l'ANOVA ha rilevato che la rTMS inibitoria modula in maniera significativa le prestazioni di riconoscimento [$F(4, 57) = 6.86; p < .0001$].

L'analisi post hoc, effettuata mediante Scheffè test, documenta che a creare le differenze statisticamente significative tra le diverse condizioni sperimentali è la condizione di encoding sinistro ($p < .05$) (Grafico 5).

Le altre condizioni sperimentali, invece, non registrano differenze significative, rispetto al gruppo di controllo, al confronto post hoc:

baseline vs. enc dx	$p = .185$
baseline vs. retr sx	$p = .504$
baseline vs. retr dx	$p = .429$

Si rileva, dunque, un decremento significativo dei livelli di recollection rispetto al gruppo di controllo quando la rTMS viene applicata alla DLPFC destra e nella fase di encoding. La rTMS nelle altre condizioni sperimentali, invece, non crea differenze significative rispetto ai controlli.

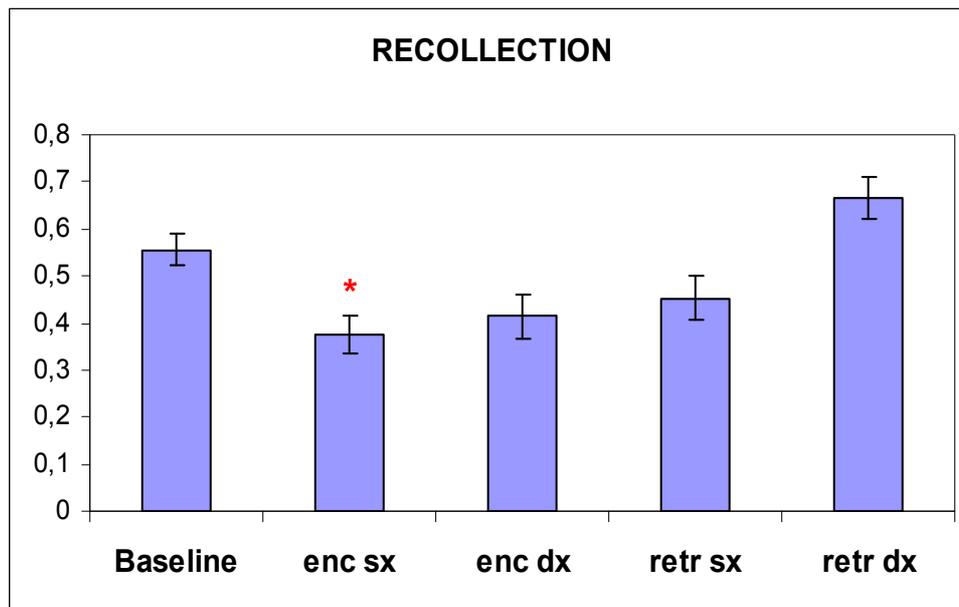


Grafico 5: valori medi di recollection nelle 5 condizioni sperimentali. Le barre di errore indicano 1 errore standard della media. *: $p < .05$

La rTMS modula la stima di recollection solo quando interferisce con la fase di encoding del compito sperimentale, mentre durante la fase di retrieval non crea differenze nel processo di recollection. Inoltre, rispetto alla lateralizzazione, l'inibizione indotta dalla rTMS crea differenze rispetto ai controlli solo quando viene stimolata la DLPFC sinistra, mentre la stimolazione a destra non crea differenze nelle stime di recollection.

Seconda analisi: stima di familiarity

L'ANOVA sulle stime di **familiarity** ha evidenziato che l'applicazione della rTMS interferisce in maniera significativa sulle prestazioni di riconoscimento [$F(4, 57) = 4.89$; $p < .0018$]. L'analisi post hoc, effettuata mediante Scheffè test, ha evidenziato che la differenza significativa rilevata tra le diverse condizioni sperimentali è riconducibile alla condizione di encoding sinistro ($p < .02$) (Grafico 6).

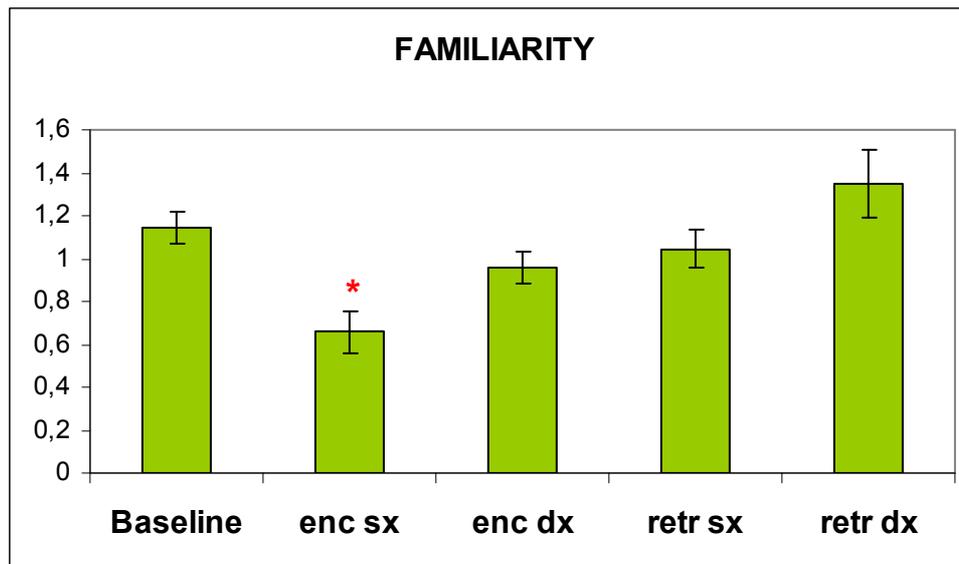


Grafico 6: valori medi di familiarity nelle 5 condizioni sperimentali.
 Le barre di errore indicano 1 errore standard della media. *: $p < .02$

Le altre condizioni sperimentali, invece, non registrano differenze significative, rispetto al gruppo di controllo, al confronto post hoc:

baseline vs. enc dx $p = .787$

baseline vs. retr sx $p = .976$

baseline vs. retr dx $p = .715$

Quando la rTMS viene applicata alla DLPFC sinistra e nella fase di encoding si rileva un decremento significativo dei livelli di familiarity, rispetto al gruppo di controllo. La rTMS modula la stima di familiarity solo quando interferisce con la fase di encoding del compito sperimentale, mentre durante la fase di retrieval non crea differenze nel processo di familiarity. Inoltre, rispetto alla lateralizzazione, l'inibizione indotta dalla rTMS crea differenze rispetto ai controlli solo quando viene stimolata la DLPFC sinistra, mentre la stimolazione a destra non crea differenze nelle stime di familiarity.

- **Discussione**

L'esperimento ha indagato il ruolo della DLPFC nei processi di recollection e familiarity utilizzando materiale verbale. È stata utilizzata la rTMS. Sono stati erogati treni di stimolazione sulla DLPFC sia destra che sinistra, in condizione di encoding e di retrieval. Le stime di recollection e familiarity sono state ottenute tramite procedura di analisi ROC.

I dati sono stati elaborati tramite l'ANOVA ad una via per evidenziare differenze tra le 5 condizioni sperimentali nelle stime di recollection e familiarity.

I risultati suggeriscono che la DLPFC è coinvolta nei compiti di riconoscimento verbale. Recollection e familiarity sono rappresentati a livello frontale. La DLPFC risulta coinvolta sia nel processo di riconoscimento basato su recollection che in quello basato su familiarity. L'inibizione indotta dalla rTMS, infatti, è in grado di modulare la prestazione di un soggetto sia nelle stime di recollection che di familiarity.

Rispetto alla fase di stimolazione, le stime di recollection e familiarity vengono diversamente modulate. Nella fase di encoding subiscono maggiormente la modulazione della rTMS piuttosto che in retrieval. Infatti, si rileva che la modulazione della rTMS inibitoria interferisce sulle risposte di recollection e familiarity solo nella fase di encoding.

Dunque, nell'elaborazione di materiale mnesico verbale, il processo di encoding svolge un ruolo di maggiore rilievo rispetto al retrieval ed il livello della stima di recollection e familiarity durante un compito di riconoscimento viene modulato dal modo in cui gli stimoli sono stati codificati.

Entrambi i processi di recollection e familiarity, infine, risultano lateralizzati nell'emisfero sinistro. La rTMS, infatti, induce un decremento significativo dei livelli di recollection e di familiarity quando è applicata sulla DLPFC sinistra cioè quando viene applicata sull'emisfero coinvolto nell'elaborazione di materiale verbale. Invece, quando è

applicata a destra non si evidenziano differenze nelle stime di recollection e di familiarity rispetto ai controlli.

I risultati di questo esperimento con materiale verbale documentano una lateralizzazione materiale-specifica e non processo-specifica, riconfermando le conclusioni del precedente esperimento con materiale topografico.

Capitolo 6

Conclusioni generali

Negli ultimi decenni, le evidenze clinico-sperimentali e gli studi neuropsicologici su pazienti con danni focali hanno fornito contributi rilevanti per la comprensione dell'architettura cognitiva dei sistemi di memoria.

Dalla teoria di una memoria come funzione unitaria, rappresentata diffusamente ed in ugual misura nell'intera corteccia cerebrale, si passa ad una teoria sempre più articolata sia sul piano funzionale che sul piano neuroanatomico. Sono stati individuati molteplici sistemi di memoria, frazionabili, a loro volta, in sottocomponenti e riconducibili a strutture cerebrali distinte. Sono stati documentati numerosi casi di pazienti con lesioni focali unilaterali (temporomesiali o talamiche) con deficit o risparmi selettivi per particolari tipi di memoranda.

Ad esempio, nell'ambito della memoria non verbale, sono state descritte dissociazioni selettive per tipo di materiale e sono stati descritti disturbi di memoria selettivi per differenti tipologie di stimoli visivi. Il sistema di memoria non verbale, quindi, appare frazionabile in sottosistemi cognitivi funzionalmente indipendenti.

I paradigmi utilizzati nello studio dei sistemi di memoria sembrano anche essere sottesi da processi distinti. Il processo di recupero che si attiva con il paradigma di richiamo appare diverso da quello che si attiva durante una prova di riconoscimento. Sono stati documentati, infatti, pazienti con disturbi di memoria in prove di rievocazione e buone prestazioni in prove di riconoscimento.

Il paradigma di riconoscimento, inoltre, si dimostra meno condizionato, rispetto a quello di richiamo, da interferenze emotivo-affettive a matrice depressiva o ansiosa (Dougherty e Rauch, 2007).

Su tali presupposti clinico-sperimentali, pertanto, è importante sia nella clinica che nella ricerca, utilizzare strumenti di valutazione delle funzioni di memoria diversificati che rispondano alle acquisizioni più recenti in tema di memoria e che si dimostrino sensibili a cogliere deficit selettivi e capaci di esaminare la memoria verbale e non verbale nelle varie sottocomponenti e mediante il paradigma di rievocazione e di riconoscimento.

Ancora oggi, tuttavia, nel contesto italiano, non sono disponibili test di memoria che utilizzino un paradigma di riconoscimento e frequentemente vengono utilizzate le prove del Recognition Memory Test della Warrington (1984), sviluppate ed utilizzate in contesto anglosassone, oppure test di riconoscimento sviluppati esclusivamente per la ricerca e non utilizzabili nella clinica perché non adeguatamente standardizzati.

La prima parte di questa ricerca, pertanto, è stata finalizzata alla costruzione e alla standardizzazione di una nuova batteria di test per la valutazione della memoria di riconoscimento verbale e non verbale sia di volti non familiari che di materiale topografico (edifici).

La nuova batteria è stata standardizzata su un gruppo di soggetti normali di entrambi i sessi e di differente età e scolarità. Nel campione esaminato, le prestazioni a tutte le tre prove sono risultate significativamente influenzate dall'età e dal livello culturale. Per tale ragione è stato calcolato un fattore di correzione da applicare ai punteggi dei test per controllare l'influenza che l'età e la scolarità esercitano sulle prestazioni dei soggetti. In nessuna delle prove, invece, il fattore sesso ha contribuito in maniera significativa nel determinare il livello prestazionale.

I tre nuovi test di memoria di riconoscimento sono risultati di difficoltà omogenea. Pertanto, possono considerarsi strumenti confrontabili per l'individuazione di deficit della memoria di riconoscimento in soggetti italiani. In particolare, consentono di valutare

singolarmente sia la memoria verbale che quella non verbale, sia per volti non familiari che per stimoli topografici (edifici). Ciò consente di caratterizzare il disturbo mnesico come selettivo o come globale. Inoltre, nel caso di un disturbo non verbale, permette di individuare difficoltà materiale-specifiche per il riconoscimento di volti o di memoranda topografici.

Tali test potrebbero risultare utili nel monitoraggio delle funzioni di memoria, in fase di diagnosi e in fase di follow-up, sia nelle amnesie conseguenti a lesioni focali, sia in quelle in corso di deterioramento demenziale.

L'individuazione di risparmi selettivi di memoria, inoltre, può fornire, in ambito riabilitativo, preziose informazioni sulle abilità residue che possono favorire l'apprendimento di strategie adattive di compenso per il miglioramento della funzionalità quotidiana del paziente.

Nella letteratura neuropsicologica degli anni recenti, la memoria di riconoscimento è stata articolata in due processi sottesi da differenti strutture neuroanatomiche.

È stata proposta una distinzione tra due componenti della memoria di riconoscimento: *recollection* e *familiarity*.

Recollection consente il recupero dettagliato dell'informazione e del contesto spaziotemporale in cui questa è stata acquisita.

Familiarity determina la sensazione di aver già incontrato un certo stimolo, senza, tuttavia, ricordare le informazioni contestuali ad esso legate.

Se *recollection* e *familiarity* sono espressione di un processo unico o se, invece, derivano da processi differenti rimane ancora una questione dibattuta. Allo stesso modo, rimane ancora aperta la questione del loro substrato neuroanatomico.

A tal proposito, sono stati proposti due modelli: il modello unitario e il modello duale.

Il **modello unitario** riconduce le differenti prestazioni ai compiti di riconoscimento alla diversa intensità della traccia mnemonica.

Recollection si attiva quando la traccia risulta sufficientemente forte da consentire il richiamo anche di informazioni addizionali. Familiarity, invece, si attiva quando la traccia risulta troppo debole per richiamare anche informazioni contestuali.

Secondo tale modello, i due processi risulterebbero sottesi da un unico network neuroanatomico che include l'ippocampo e le aree corticali ad esso adiacenti (corteccia entorinale, peririnale e paraippocampale).

Il **modello duale**, invece, considera recollection e familiarity due processi qualitativamente differenti.

Recollection consente di riconoscere e ripescare informazioni su uno stimolo insieme agli aspetti contestuali ed episodici che lo accompagnavano nel momento in cui è stato incontrato la prima volta. Familiarity, invece, permette di fornire un giudizio di riconoscimento sulla base della familiarità con lo stimolo senza associare ad esso nessun dettaglio. In quest'ottica, i due processi risulterebbero sottesi da circuiti neurali distinti. L'ippocampo avrebbe un ruolo cruciale nei processi di recollection e le aree nell'adiacente giro paraippocampale, in special modo la corteccia peririnale, sarebbero implicate nei processi di familiarity.

Nel dibattito, si inseriscono altre recenti ricerche che documentano una partecipazione della corteccia prefrontale (PFC) nei processi di recollection e familiarity. Alcuni studi, infatti, evidenziano un importante contributo della PFC in entrambi i processi di recollection e familiarity. Secondo altri studi, invece, sia recollection che familiarity sono sostenute dalle regioni del lobo medio-temporale e solo recollection usufruirebbe del contributo aggiuntivo della PFC.

In questo dibattito ancora aperto sul ruolo della PFC nella memoria di riconoscimento, si collocano gli esperimenti della seconda parte sperimentale di questo lavoro.

Gli esperimenti sono finalizzati allo studio delle rappresentazioni dei processi di recollection e familiarity nella corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC).

Per potere studiare il coinvolgimento della DLPFC, è stata utilizzata la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) con treni a bassa frequenza applicata alla DLPFC destra e sinistra di soggetti normali nelle fasi di encoding e di retrieval di un compito di memoria di riconoscimento. Tale tipo di rTMS ha un effetto inibitorio sulle aree stimolate poiché riduce l'eccitabilità corticale dei neuroni sottostanti.

La rTMS, dunque, è stata applicata sia alla DLPFC destra che a quella sinistra per indagare se recollection e familiarity sono diversamente lateralizzati nella DLPFC.

Inoltre, la rTMS inibitoria è stata applicata o prima dell'encoding del compito di memoria di riconoscimento, oppure nella fase di ritenzione tra l'encoding e il retrieval. Tale disegno sperimentale è stato eseguito per consentire una inibizione indotta selettiva del processo di encoding o di retrieval e, dunque, per poter analizzare separatamente i contributi dei due processi nelle prestazioni di recollection e familiarity.

Sono stati effettuati due esperimenti paralleli con procedure sperimentali sovrapponibili ma con differenti tipi di memoranda. Il primo esperimento ha utilizzato memoranda topografici (edifici) ed il secondo memoranda verbali (parole).

I risultati documentano che l'applicazione della rTMS inibitoria è in grado di interferire con le prestazioni nei compiti di riconoscimento sia topografico che verbale. Più in dettaglio, che entrambi i processi di recollection e familiarity risultano rappresentati nella DLPFC.

Tali risultati rappresentano dei riscontri di particolare interesse e si pongono come dati originali che forniscono un contributo al dibattito sui correlati neurali di recollection e familiarity ed, in particolar modo, sul contributo delle strutture della DLPFC. Entrambi gli esperimenti, infatti, evidenziano un coinvolgimento della DLPFC in compiti di riconoscimento, sia quando viene utilizzato materiale non verbale che quando viene utilizzato materiale verbale.

L'encoding si rivela come il processo prevalente nell'elaborazione del materiale mnesico. Il livello della stima di recollection e familiarity durante un compito di riconoscimento viene modulato, quindi, dal modo in cui lo stimolo viene codificato. Tale osservazione enfatizza il ruolo della codifica iniziale della traccia mnesica nei processi di memorizzazione.

La DLPFC, quindi, secondo i dati di questi esperimenti, si attiva nei compiti di riconoscimento sia quando sono basati su recollection che quando sono basati su familiarity.

Rispetto alla lateralizzazione, i dati dei due esperimenti dimostrano che sia recollection che familiarity risultano lateralizzati nella DLPFC in relazione al materiale: DLPFC destra per memoranda topografici, DLPFC sinistra per memoranda verbali. La lateralizzazione, quindi, risulta materiale specifica e non processo specifica.

Infine, i due processi di recollection e familiarity a livello frontale non appaiono indipendenti. Non emergono, infatti, dati che evidenzino correlati neurali specifici per ciascuno dei due singoli processi.

Bibliografia

- Aggleton J.P., Brown M.W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences*, 22, 425–489.
- 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*, 45, 1810-1823.
- Aggleton J.P., Brown M.W. (2006). Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 455-461.
- Aguirre G.K., Detre J.A., Alsop D.C. (1996). The parahippocampus subserves topographical learning in man. *Cerebral Cortex*, 6, 823–9.
- Alexander M.P., Stuss D.T., Fansabedian N. (2003). California Verbal Learning Test: performance by patients with focal frontal and non-frontal lesions. *Brain*, 126:1493-1503.
- Atkinson R.C., Shiffrin R.M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*, 225, 82–90.
- Baddeley A.D., Warrington E.K. (1970). Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 9: 176- 189.
- Baddeley A.D., Hitch G. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*, Vol. 8: 47–89. New York: Academic Press.
- Baddeley A. D., Lieberman K. (1980). Spatial working memory. In Nickerson R. (ed.) *Attention and Performance*, Hillsdale (N.J.): Laurence Erlbaum, vol. 8, pp. 521-539.
- Baddeley A. D. (1982). Amnesia: a minimal model and an interpretation. In Cermak L.S. (ed.), *Human memory and amnesia*, Hillsdale (N.J.): Laurence Erlbaum, pp. 305-336.
- Baddeley A.D. (1992). Working memory: the interface between memory and cognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 4: 280-288.
- Baddeley A., Vargha-Khadem F., Mishkin M. (2001) Preserved recognition in a case of developmental amnesia: implications for the acquisition of semantic memory? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13, 357-369.
- Baddeley A. (2002) *Your memory: a user's guide* (2nd ed.) London: Prion Books Ltd.

- Barbeau E.J., Felician O., Joubert S., Sontheimer A., Ceccaldi M., Poncet M. (2005). Preserved visual recognition in an amnesic patient with hippocampal lesions. *Hippocampus*, 15, 587–596.
- Barnard P. (1985). Interacting cognitive subsystems: a psycholinguistic approach to short-term memory. In Ellis A.W. (ed.) *Progress in the psychology of language*, London: Lawrence Erlbaum, pp.197-258.
- Bastin C., Linden M., Charnallet A., Denby C., Montaldi D., Roberts N., Andrew M. (2004). Dissociation between recall and recognition memory performance in an amnesic patient with hippocampal damage following carbon monoxide poisoning, *Neurocase*, 10, 330-334.
- Benton A.L. (1974). *Revised Visual Retention Test*. New York: Psychological Corporation.
- Bird C., Papadopoulou K., Ricciardelli P., Rossor M.N., Cipolotti L. (2003). Test-retest reliability, practice effects and reliable change indices for recognition memory test. *British Journal of Clinical Psychology*, 42, 407-425.
- Bird C., Shallice T., Cipolotti L. (2007). Fractionation of memory in medial temporal lobe amnesia, *Neuropsychologia*, 45, 1160–1171.
- Blair R.J., Frith U., Smith N., Abell F., Cipolotti L. (2002). Fractionation of visual memory: agency detection and its impairment in autism. *Neuropsychologia*, 40, 108–118.
- Bondi M.W., Kaszniak A.W., Bayles K.A., Vance K.T. (1993). Contributions of frontal system dysfunction to memory and perceptual abilities in Parkinson’s disease. *Neuropsychology*. 7: 89–102.
- Boroojerdi B., Bushara K.O., Corwell B., Immisch I., Battaglia F., Muellbacher W., Cohen L.G. (2000). Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cerebral Cortex*. 10 (5): 529-534.
- Boroojerdi B., Phipps M., Kopylev L., Wharton C.M., Cohen L.G., Grafman J. (2001). Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology*. 56 (4): 526-528.
- Bowles B., Crupi C., Mirsattari S.M., Pigott S.E., Parrent A.G., Pruessner J.C., Yonelinas A.P., Kohler S. (2007). Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proceedings of National Academy of Sciences U S A*. 104(41):16382-16387.

- Bradley V., Kapur N. (2004). Neuropsychological assessment of memory disorders. In Halligan P.W., Kischka U., Marshall J.C. (eds.), *Handbook of Clinical Neuropsychology*, pp. 147-166, Oxford: Oxford University Press.
- Breen E.K. (1993). Recall and recognition memory in Parkinson's disease. *Cortex*. 29: 91–102.
- Brown M.W., Aggleton J.P. (2001). Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 51–61.
- Buckner R.L., Wheeler M.E. (2001). The cognitive neuroscience of remembering. *Nature Reviews Neurosciences*. (9): 624-34.
- Bunge S.A., Burrows B. Wagner A.D. (2004). Prefrontal and hippocampal contributions to visual associative recognition: interactions between cognitive control and episodic retrieval. *Brain and Cognition*. 56:141-152.
- Cabeza R., Locantore J. K., Anderson N. D. (2003). Lateralisation of prefrontal activity during episodic memory retrieval: Evidence for the production monitoring hypothesis. *Journal of Cognitive Neuroscience*.15: 249–259.
- Capitani E. (1987). Metodi Statistici. In Spinnler H., Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test psicometrici. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, suppl. 8 n. 6, 14-20
- Carlesimo G.A., Fadda L., Turriziani P., Tomaiuolo F., Caltagirone C. (2001). Selective sparing of face learning in a global amnesic patient. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 71, 340-346.
- Carlesimo G.A., Buccione I., Fadda L., Graceffa A., Mauri M., Lo Russo S. (2002). Standardizzazione di due test di memoria per uso clinico: Breve racconto e Figura di Rey. *Nuova Rivista di Neurologia* 12, 3–13.
- Carlesimo G.A., Serra L., Fadda L., Cherubini A., Bozzali M., Caltagirone C. (2007). Bilateral damage to the mammillo-thalamic tract impairs recollection but not familiarity in the recognition process: A single case investigation. *Neuropsychologia*, 45, 2467–2479.
- Chen R., Classen J., Gerloff C., Celnik P., Wassermann E.M., Hallett M., Cohen L.G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 48: 1398-1403.

- Cipolotti L., Robinson G., Blair J., Frith U. (1999). Fractionation of visual memory: evidence from a case with multiple neurodevelopmental impairments. *Neuropsychologia*, 37, 455-65.
- Cipolotti L., Shallice T., Chan D., Fox N., Scahill R., Harrison G., Stevens J., Rudge P. (2001). Long-term retrograde amnesia... the crucial role of the hippocampus. *Neuropsychologia*, 39, 151-172.
- Cipolotti L., Maguire E. A. (2003). A combined neuropsychological and neuroimaging study of topographical and non-verbal memory in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 41, 1148-1159.
- Cipolotti L., Bird C. (2006). Amnesia and hippocampus. *Current Opinion in Neurology*, 19, 593-598.
- Cipolotti L., Bird C., Good T., Macmanus D., Rudge P., Shallice T. (2006). Recollection and familiarity in dense hippocampal amnesia: a case study. *Neuropsychologia*, 44, 489–506.
- Claparède E. (1911). Recognition et moitié. *Archives de Psychologie*, 11: 79-90.
- Clarke S., Assal G., Bogousslavsky J., Regli F., Townsend D.W., Leenders K.L., Blecic S. (1994). Pure amnesia after unilateral left polar thalamic infarct: topographic and sequential neuropsychological and metabolic (PET) correlations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 27-34.
- Cohen N.J., Squire L.R. (1981). Retrograde amnesia and remote memory impairment. *Neuropsychologia*, 19: 337-356.
- Cooper J.A., Sagar H.J., Sullivan E.V. (1993). Short-term memory and temporal ordering in early Parkinson's disease: effects of disease chronicity and medication. *Neuropsychologia*; 31: 933–949.
- Corkin S. (1965). Tactually-guided maze learning in man: effects of unilateral cortical excisions and bilateral hippocampal lesions. *Neuropsychologia*, 3: 339-351.
- Corkin S. (1984). Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: clinical course and experimental findings. In H. M. *Seminars in Neurology*, 4: 249-259.
- Coughlan A.K., Hollows S.E. (1984) Use of memory tests in differentiating organic disorders from depression. *British Journal of Psychiatry*, 145, 164-167
- Curran H.V., Gardiner J.M., Java R.I., Allen D. (1993). Effects of lorazepam upon recollective experience in recognition memory. *Psychopharmacology (Berl)*.110(3):374-8.

- Daselaar S.M., Fleck M.S., Dobbins I.G., Madden D.J., Cabeza R. (2006). Effects of healthy aging on hippocampal and rhinal memory functions: an event-related fMRI study. *Cerebral Cortex*. 16 (12): 1771-82.
- Daum I., Channon S., Canavan A.G. (1989) Classical conditioning in patients with severe memory problems. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 52: 47-51.
- Daum I, Ackermann H. (1994). Dissociation of declarative and nondeclarative memory after bilateral thalamic lesions: a case report. *International Journal of Neuroscience*, 75, 153-65.
- Davachi L., Mitchell J. P., Wagner A. D. (2003). Multiple routes to memory: Distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 2157–2162.
- Davidson P.S.R., Anaki D., Saint-Cyr J.A., Chow T. W., Moscovitch M. (2006). Exploring the recognition memory deficit in Parkinson’s disease: estimates of recollection versus familiarity. *Brain*.129: 1768-1779.
- De Renzi E. (1978) *Le amnesie*. In E. Bisiach, F. Denes, E. De Renzi, P. Faglioni, G. Gainotti, L. Pizzamiglio, H. R. Spinnler, L. A. Vignolo. *Neuropsicologia clinica*. Milano: Franco Angeli.
- Delbecq-Derouesné J., Beauvois M.F., Shallice T. (1990). Preserved recall versus impaired recognition. A case study, *Brain*, 113, 1045–1074.
- Delis D.C., Kramer J.H., Kaplan E., Ober B.A. (2000). *California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT II)*, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Diana R.A., Reder L.M., Arndt J., Park H. (2006). Models of recognition: A review of arguments in favor of a dual-process account. *Psychonomic Bulletin and Review*, 13:1–21.
- Diana R.A., Yonelinas A.P., Ranganath C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*.11(9):379-86.
- Dimitrov M., Granetz J., Peterson M., Hollnagel C., Alexander G., Grafman J. (1999). Associative learning impairments in patients with frontal lobe damage. *Brain and Cognition*, 41, 213–230.
- Dobbins I.G., Simons J.S., Schacter D.L. (2004). fMRI evidence for separable and lateralized prefrontal memory monitoring processes. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 16: 908–920.

- Donaldson W. (1996). The role of decision processes in remembering and knowing. *Memory & Cognition*, 24, 523–533.
- Dougherty D.D., Rauch S.L. (2007). Brain correlates of antidepressant treatment outcome from neuroimaging studies in depression. *Psychiatric Clinics of North America* 30 (1), 91-103.
- Dove A, Brett M, Cusack R, Owen AM. (2006). Dissociable contributions of the mid-ventrolateral frontal cortex and the medial temporal lobe system to human memory. *Neuroimage* 31:1790-801.
- Duarte A., Ranganath C., Winward L., Hayward D., Knight R.T. (2004) Dissociable neural correlates for familiarity and recollection during the encoding and retrieval of pictures, *Cognitive Brain Research*. 18: 255–272.
- Duarte A., Ranganath C., Knight R.T. (2005). Effects of unilateral prefrontal lesions on familiarity, recollection and source memory. *The Journal of Neuroscience*. 25 (36): 8333-8337
- Dunn J. C. (2004). Remember–know: A matter of confidence. *Psychological Review*, 111, 524–542.
- Eichenbaum H., Yonelinas A.P., Ranganath C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annual Review of Neuroscience*. 30:123-52.
- Eldridge L.L., Engel S.A., Zeineh M.M., Bookheimer S.Y., Knowlton B.J. (2005). A dissociation of encoding and retrieval processes in the human hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. 25 (13): 3280-6
- Epstein R., DeYoe E.A., Press D.Z. (2001). Neuropsychological evidence for a topographical learning mechanism in parahippocampal cortex. *Cognitive Neuropsychology*, 18, 481–508.
- Ergis A.M., Winocur G., Saint-Cyr J., Van der Linden M., Melo B., Freedman M. (1998). Troubles de la reconnaissance dans la maladie de Parkinson. In: Gély-Nargeot MC, Ritchie K, Touchon J, editors. Actualité's sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés. Marseille, France: Editions Solal.
- Eslinger P.J., Grattan L.M. (1994). Altered serial position learning after frontal lobe lesion. *Neuropsychologia*, 32, 729–739.
- Fletcher P.C., Henson R.N.A. (2001). Frontal lobes and human memory: Insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124: 849–881.

- Flowers K.A., Pearce L., Pearce J.M.S. (1984). Recognition memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* . 47: 1174–1181.
- Fortin N.J., Wright S.P., Eichenbaum H. (2004). Recollection-like memory retrieval in rats is dependent on the hippocampus. *Nature*.431 (7005): 188-91
- Frisk V., Milner B. (1990). The role of the left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia*, 28, 349–359.
- Gabrieli J.D.E., Singh J., Stebbins G., Goetz C. (1996). Reduced working memory span in Parkinson's disease: evidence for the role of a frontostriatal system in working and strategic memory. *Neuropsychology*. 10: 322–332.
- Gardiner J.M. (1988). Functional aspects of recollective experience, *Memory & Cognition*. 16: 309– 313.
- Gardiner J.M., Java R.I. (1990). Recollective experience in word and nonword recognition. *Memory & Cognition*.18 (1): 23-30.
- Gardiner J.M., Parkin A.J. (1990). Attention and recollective experience in recognition memory. *Memory & Cognition*. 18(6): 579-83
- Gardiner J.M., Ramponi C., Richardson-Klavehn A. (2002). Recognition memory and decision processes: A meta-analysis of remember, know, and guess responses. *Memory*, 10, 83–98.
- Gershberg F.B., Shimamura A. P. (1995). Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*.33: 1305–1333.
- Graf P., Squire L.R., Mandler G. (1984). The information that amnesic patients do not forget. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 10: 164-178.
- Graf P., Schacter D.L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*11: 501-518.
- Gregg V. H., Gardiner J. M. (1994). Recognition memory and awareness: A large effect of study-test modalities on “know” responses following a highly perceptual orienting task. *European Journal of Cognitive Psychology*, 6, 131–147.
- Grossi D., Fasanaro A.M., Cecere R., Salzano S., Trojano L. (2007). Progressive topographical disorientation: a case of focal Alzheimer's disease. *Neurological Science*, 28 (2), 107-10.

- Habib R., Nyberg L., Tulving E. (2003). Hemispheric asymmetries of memory: The HERA model revisited. *Trends in Cognitive Sciences*. 7: 241–245.
- Hanley J.R., Davies A.D.M., Downes J.J., Roberts J.N., Mayes A.R., Gong Q.Y. (2001). Remembering and knowing in a patient with preserved recognition and impaired recall. *Neuropsychologia*, 39, 1003–1010.
- Hécaen H., Tzortzis C., Rondot P. (1980). Loss of topographic memory with learning deficits. *Cortex*. 16, 525–42.
- Henson R.N., Rugg M.D. Shallice T., Josephs O., Dolan R.J. (1999). Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience*.19: 3962-3972.
- Henson R.N.A., Rugg M.D., Shallice T., Dolan R. J. (2000). Confidence in recognition memory for words: Dissociating right prefrontal roles in episodic retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 913–923.
- Henson R.N.A., Cansino S., Herron J.E., Robb W.G.K., Rugg M.D. (2003). A familiarity signal in human anterior medial temporal cortex? *Hippocampus*, 13, 301–304.
- Henson R.N.A, Hornberger M., Rugg M.D. (2005). Further dissociating the processes involved in recognition memory: an fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 17:1058-73.
- Hirshman E., Master S. (1997). Modeling the conscious correlates of recognition memory: Reflections on the remember-know paradigm. *Memory and Cognition*, 25(3), 345–351.
- Hirshman E., Fisher J., Henthorn T., Arndt J., Passannate A. (2002). Midazolam amnesia and dual-process models of the word-frequency mirror effect. *Journal of Memory and Language*, 47, 499–516.
- Hirst W., Volpe B.T. (1988). Memory strategies with brain damage. *Brain and Cognition*, 8, 379–408.
- Holdstock J.S., Mayes A.R., Roberts N., Cezayirli E., Isaac C.L., O'Reilly R.C. (2002). Under what conditions is recognition spared relative to recall after selective hippocampal damage in humans? *Hippocampus*, 12, 341–351.
- Holdstock, J.S., Mayes A.R., Gong Q.Y., Roberts N., Kapur N. (2005). Item recognition is less impaired than recall and associative recognition in a patient with selective hippocampal damage. *Hippocampus*, 15, 203–215.

- Ilmoniemi R.J., Viranen J., Ruohonen J., Karhu J., Aronen H.J., Näätänen R., Katila T. (1997). Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*. 8: 3537-3540.
- Incisa della Rochetta A. (1986). Classification and recall of pictures after uni-lateral frontal or temporal lobectomy. *Cortex*, 22, 189–211.
- Incisa della Rochetta A., Milner B. (1993). Strategic search and retrieval inhibition: The role of the frontal lobes. *Neuropsychologia*, 31, 503–524.
- Incisa della Rocchetta A., Cipolotti L., Warrington E.K. (1996). Topographical disorientation: Selective impairment of locomotor space? *Cortex*, 32, 727–735.
- Jacoby L.L., Dallas M. (1981). On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. *Journal of Experimental Psychology: General*, 3, 306–340.
- Jacoby L.L. (1991). A process dissociation framework: separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language*.30: 513–541.
- Jacoby L. J., Toth J., Yonelinas, A. P. (1993). Separating conscious and unconscious influences of memory: Measuring recollection. *Journal of Experimental Psychology: General*, 122, 139–154.
- Janowsky J.S., Shimamura A.P., Kritchevsky M., Squire L.R. (1989). Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behavioral Neuroscience*. 103: 548-560.
- Jetter W., Poser U., Freeman Jr R.B., Markowitsch H.J. (1986). A verbal long term memory deficit in frontal lobe damage patients. *Cortex*.22: 229-242.
- Jones G. V. (1987). Independence and exclusivity among psychological processes: Implication for the structure of recall. *Psychological Review*, 97, 229–235.
- Joordens S., Merikle S. (1993). Independence or redundancy? Two models of conscious and unconscious influences. *Journal of Experimental Psychology: General*, 122, 462–467.
- Kapur N., Thompson P., Kartsounis L.D., Abbott P. (1999). Retrograde amnesia: Clinical and methodological caveats. *Neuropsychologia*, 37, 27–30.
- Kemps E., Newson R. (2006). Comparison of adult age differences in verbal and visuo-spatial memory: the importance of ‘pure’ parallel and validated measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 28, 341-356.

- Kensinger E.A., Clarke R.J., Corkin S. (2003). What neural correlates underlie successful encoding and retrieval? A functional magnetic resonance imaging study using a divided attention paradigm. *The Journal of Neuroscience*. 23 (6): 2407-15.
- Kishiyama M.M., Yonelinas A.P., Kroll N.E., Lazzara M.M., Nolan E.C., Jones E.G., Jagust W.J. (2005). Bilateral thalamic lesions affect recollection- and familiarity-based recognition memory judgments. *Cortex*. 41: 778-788.
- Knowlton B.J., Squire L.R. (1995). Remembering and knowing: two different expressions of declarative memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*. 21 (3): 699-710.
- Koch G., Oliveri M., Torriero S., Caltagirone C. (2003). Underestimation of time perception after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 60 (11): 1844-6.
- Kopelman M.D., Stanhope N. (1998). Recall and recognition memory in patients with focal frontal, temporal lobe and diencephalic lesions. *Neuropsychologia*, 36, 785–796.
- Kopelman M.D., Bright P., Buckman J., Fradera A., Yoshimasu H., Jacobson C., Colchester A.C.F. (2007). Recall and recognition memory in amnesia: Patients with hippocampal, medial temporal, temporal lobe or frontal pathology. *Neuropsychologia*, 45, 1232–1246.
- Korsakoff S.S. (1889). Psychic disorder in conjunction with peripheral neuritis. Translated and republished by Victor M., Yakovlev P.I. (1955) *Neurology*; 5: 394-406.
- Kosslyn S.M., Pascual-Leone A., Felician O., Camposano S., Keenan J.P., Thompson W.L., Ganis G., Sukel K.E., Alpert N.M. (1999). The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science*. 284(5411):167-70 .
- Kujirai T., Caramia M.D., Rothwell J.C., Day B.L., Thompson P.D., Ferbert A., Wroe S., Asselman P., Marsden C.D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*. 471: 501-519.
- Lashley K.S. (1950). In search of the engram. In *Symposia for the Society for Experimental Biology*, n. 4, Cambridge: Cambridge University Press.
- Laudanna A., Thornton A.M., Brown G., Burani C., Marconi L. (1995). Un corpus dell'italiano scritto contemporaneo dalla parte del ricevente, in Bolasco S., Lebart L. e Salem A. (a cura di), *III Giornate Internazionali di Analisi Statistica dei Dati Testuali*. Volume I, pp.103-109. Roma: Cisu.

- Law J.R., Flanery M.A., Wirth S., Yanike M., Smith A.C., Frank L.M., Suzuki W.A., Brown E.N., Stark C.E. (2005). Functional magnetic resonance imaging activity during the gradual acquisition and expression of paired-associate memory. *The Journal of Neuroscience*, 25 (24):5720-5729.
- Lee A.C., Buckley M. J., Pegman S. J., Spiers H., Scahill V. L., Gaffan D. Bussey T.J., Davies R.R., Kapur N., Hodges J.R., Graham K.S. (2005). Specialization in the medial temporal lobe for processing of objects and scenes. *Hippocampus*, 15, 782–797.
- Lee A.C., Buckley M.J., Gaffan D., Emery T., Hodges J.R., Graham K.S. (2006). Differentiating the roles of the hippocampus and perirhinal cortex in processes beyond long-term declarative memory: a double dissociation in dementia. *Journal of Neuroscience*, 26, 5198–5203.
- Lee A.C., Levi N., Davies R.R., Hodges J.R., Graham K.S. (2007). Differing profiles of face and scene discrimination deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 45, 2135-46.
- Luria A. R., Sokolov E. N., Klimkowski M. (1967). Towards a neurodynamic analysis of memory disturbances with lesions of the left temporal lobe. *Neuropsychologia*, 5, 1–11.
- Maguire E.A., Burke T., Phillips J., Staunton H. (1996). Topographical disorientation following unilateral temporal lobe lesions in humans. *Neuropsychologia*, 34, 993–1001.
- Maguire E.A., Cipolotti L. (1998). Selective sparing of topographical memory. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 65, 903–909.
- Maguire E.A., Frith C.D., Burgess N., Donnett J.G., O'Keefe J. (1998). Knowing where things are: parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. *Journal of Cognitive Neuroscience*.10, 61–76.
- Maguire E.A., Frith C.D., Cipolotti L. (2001). Distinct neural systems for the encoding and recognition of topography and faces. *Neuroimage*. 13 (4): 743-50.
- Maguire E.A., Frith C.D., Rudge P., Cipolotti L. (2005). The effect of adult-acquired hippocampal damage on memory retrieval: an fMRI study. *Neuroimage*. 27 (1): 146-52.
- Mandler G. (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological Review*, 87(3), 252–271.
- Manns J.R., Hopkins R.O., Reed J.M., Kitchener E.G., Squire L.R. (2003). Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron*, 37, 171–180.

- Markowitsch H.J., Calabrese P., Neupheld H., Gehlen W., Durwen H.F. (1999). Retrograde amnesia for world knowledge and preserved memory for autobiographic events. A case report. *Cortex*, 35: 243-252.
- Markowitsch H.J. (2004). Functional neuroanatomy of learning and memory, in Halligan P.W., Kischka U., Marshall J.C. (eds.), *Handbook of clinical Neuropsychology*, pp 724-740, Oxford: Oxford University Press.
- Massman P.J., Delis D.C., Butters N., Levin B.E., Salmon D.P. (1990). Are all subcortical dementias alike? Verbal learning and memory in Parkinson's and Huntington's disease patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.12: 729-744.
- 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, 325-340.
- Mayes A.R., Holdstock J.S., Isaac C.L., Montaldi D., Grigor J., Gummer A. (2004). Associative recognition in a patient with selective hippocampal lesions and relatively normal item recognition. *Hippocampus*, 14, 763-784.
- Milner B. (1966). Amnesia following operation on the temporal lobes. In Whitty C.W.M., Zangwill O.L. (eds.), *Amnesia*, London: Butterworths, pp. 109-133.
- Milner B., Corkin S., Teuber H.L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*, 6: pp.187-193; 215-234.
- Miyashita Y. (2004). Cognitive memory: cellular and network machineries and their top-down control. *Science* 306(5695): 435-40.
- Monsell S. (1984). Components of working memory underlying verbal skills: a 'distributed capacities' view. In Bouma H., Bouwhuis D.G. (eds.), *Attention and performance X. Control of language processes*, London: Lawrence Erlbaum, pp. 327-350.
- Montaldi D., Spencer T.J., Roberts N., Mayes A.R. (2006). The neural system that mediates familiarity memory. *Hippocampus*, 16, 504-520.
- Mori E., Yamadori A., Mitani Y. (1986). Left thalamic infarction and disturbance of verbal memory: a clinicoanatomical study with a new method of computed tomographic stereotaxic lesion localization. *Annals of Neurology*, 20, 671-676.
- Moscovitch M. (1982). Multiple dissociations of function amnesia. In Cermak L.S. (ed.), *Human memory and amnesia*, Hillsdale (N.J.): Lawrence Erlbaum, pp. 337-370.

- Mottaghy F.M., Hungs M., Brüggmann M., Sparing R., Boroojerdi B., Foltys H., Huber W., Töpper R. (1999). Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 53 (8): 1806-12.
- Muellbacher W., Ziemann U., Boroojerdi B., Hallett M. (2000). Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clinical Neurophysiology*. 111 (6): 1002-7
- Nelson D.L., Schreiber T.A., McEnvoy C.L. (1992). Processing implicit and explicit representations. *Psychological Review*, 99, 322–348.
- Nolde S.F., Johnson M.K., D'Esposito M. (1998). Left prefrontal activation during episodic remembering: an event-related fMRI study. *Neuroreport*. 9 (15): 3509-14
- Nyberg L., Cabeza R., Tulving E. (1996). PET studies of encoding and retrieval: The HERA model. *Psychonomic Bulletin and Review*. 3: 135–148.
- Oliveri M., Turriziani P., Carlesimo G.A., Koch G., Tomaiuolo F., Panella M., Caltagirone C. (2001). Parieto-frontal interactions in visual-object and visual-spatial working memory: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Cerebral Cortex*. 11(7): 606-618.
- Osterrieth P.A. (1944). *Le test de copie d'une figure complexe*. Archives de psychologie, 30: 206-356.
- Owen A.M., Beksinska M., James M., Leigh P.N., Summers B.A., Marsden C.D., Quinn N.P., Sahakian B.J., Robbins T.W. (1993). Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 31: 627–644.
- Paivio A. (1978). The relationship between verbal and perceptual codes. In Carterette E.C., Friedman M.P. (eds.), *Handbook of perception*, New York: Academic Press, pp. 375-397.
- Paivio A. (1982). Imagery and long-term memory. In Kennedy A., Wilkes A. (eds.), *Studies in long-term memory*, London: John Wiley, pp.57-85.
- Parkin A.J., Walter B.M. (1992). Recollective experience, normal aging, and frontal dysfunction. *Psychology and Aging*. 7 (2): 290-8.
- Parkin A.J., Leng R.C. (1993). *Neuropsychology of the Amnesic Syndrome*. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum.
- Parkin A.J., Rees J.E., Hunkin N.M., Rose P.E. (1994). Impairment of memory following discrete thalamic infarction. *Neuropsychologia*, 32, 39-51

- Pascual-Leone A., Bartres-Faz D., Keenan J.P. (1999). Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of ‘virtual lesions’. *Philosophical Transaction of the Royal Society of London Biological Sciences*. 354: 1229-1238
- Pascual Leone A., Walsh V., Rothwell J. (2000) Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience-virtula lesione, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*. 10: 232-237.
- Perfect T.J., Mayes A.R., Downes J.J., Van Eijk R. (1996). Does context discriminate recollection from familiarity in recognition memory? *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49A:797–813.
- Phillips W. A. (1983). Short-term visual memory. *Philosophical Transaction of the Royal Society of London*, B 302: 295-309.
- Pigott S., Milner B. (1993). Memory for different aspects of complex visual scenes after unilateral temporal- or frontal -lobe resection. *Neuropsychologia*, 31, 1–15.
- Quamme J.R., Yonelinas A.P., Widaman K.F., Kroll N.E.A., Sauvé M.J. (2004). Recall and recognition in mild hypoxia: using covariance structural modeling to test competing theories of explicit memory. *Neuropsychologia*. 42: 672–691.
- Rajaram S. (1993). Remembering and knowing: two means of access to the personal past. *Memory & Cognition*. 21 (1): 89-102
- Rajaram S., Geraci L. (2000). Conceptual fluency selectively influences knowing. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 26 (4): 1070-4.
- Ranganath C. (2004). The 3-D prefrontal cortex: hemispheric asymmetries in prefrontal activity and their relation to memory retrieval processes. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 16:903-907.
- Ranganath C., Yonelinas A.P., Cohen M.X., Dy C.J., Tom S.M., D’Esposito M. (2004). Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia* 42:2–13.
- Reber A.S. (1976). Implicit learning of syntetic languages: the role of instructional set. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*. 2: 88-94.
- Rey A. (1964). *L’examen clinique en psychologie*. Paris: Press Universitaire de France.
- Ribot T. (1882) Diseases of memory. New York: Appleton.

- Rossi S., Cappa S.F., Babiloni C., Pasqualetti P., Miniussi C., Carducci F., Babiloni F., Rossini P.M. (2001). Prefrontal cortex in long-term memory: an ‘interference’ approach using magnetic stimulation. *Nature Neuroscience*.4:948-952.
- Rotello C.M., Macmillan N.A., Reeder J.A. (2004). Sum-difference theory of remembering and knowing: a two-dimensional signal-detection model. *Psychological Review*.111: 588–616.
- Rugg M.D., Yonelinas A.P. (2003). Human recognition memory: a cognitive neuroscience perspective. *Trends in Cognitive Sciences*.7 (7): 313-319.
- Rutishauser U., Mamelak A.N., Schuman E.M. (2006). Single-trial learning of novel stimuli by individual neurons of the human hippocampus-amygdala complex. *Neuron*. 49 (6): 805-813.
- Sahakian B.J., Morris R.G., Evenden J.L., Heald A., Levy R., Philpot M., Robbins T.W. (1988). A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson’s disease. *Brain*. 1; 111: 695–718.
- 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: 855-861.
- Schacter D. L. (1987). Implicit memory: History and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 13: 501-518.
- Schacter D.L., Peter Chiu C.-Y., Ochsner K.N. (1993). Implicit memory: a selective review. *Annual Review of Neuroscience*, 16: 159-182.
- Schott J.M., Crutch S.J., Fox N.C., Warrington E.K. (2003). Development of selective verbal memory impairment secondary to a left thalamic infarct: a longitudinal case study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 255-7.
- Scoville W. B., Milner B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20: 11-21..
- Shallice T., Warrington E.K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22, 261–273.
- Shallice T., Warrington E.K. (1974). The dissociation between short-term retention of meaningful sounds and verbal material. *Neuropsychologia*, 12: 553-555.
- Shallice T., Butterworth B. (1977). Short-term memory impairment and spontaneous speech. *Neuropsychologia*. 15 (6): 729-735.

- Shallice T. (1988). *From Neuropsychology to Mental Structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Shallice T., Vallar G. (1990). The impairment of auditory-verbal short-term storage. In Vallar G., Shallice T. (eds.) *Neuropsychological impairments of short-term memory*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Shallice T., Fletcher P., Frith C.D., Grasby P., Frackowiak R.S.J., Dolan R.J. (1994). Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature*. 368: 633–635.
- Shapiro K.A., Pascual-Leone A., Mottaghy F.M., Gangitano M., Caramazza A. (2001). Grammatical distinctions in the left frontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 13 (6): 713-720.
- Shimamura A.P., Squire L.R. (1984). Paired-associate learning and priming effects in amnesia: a neuropsychological study. *Journal of Experimental Psychology*. 113: 556-570.
- 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): 803-13.
- Skinner E.I., Fernandes M.A. (2007). Neural correlates of recollection and familiarity: A review of neuroimaging and patient data. *Neuropsychologia* 45: 2163–2179.
- Slotnick S. D., Dodson C. S. (2005). Support for a continuous (singleprocess) model of recognition memory and source memory. *Memory & Cognition*, 33, 151–170.
- Smith M. L., Milner B. (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*, 19, 781–793.
- Speedie L.J., Heilman K.M. (1982). Amnesic disturbance following infarction of the left dorsomedial nucleus of the thalamus. *Neuropsychologia*, 20, 597-604.
- Speedie L.J., Heilman K.M. (1983). Anterograde memory deficits for visuospatial material after infarction of the right thalamus. *Archives of Neurology*, 40, 183-6.
- Sperling R., Chua E., Cocchiarella A., Rand-Giovannetti E., Poldrack R., Schacter D.L., Albert M. (2003). Putting names to faces: successful encoding of associative memories activates the anterior hippocampal formation. *Neuroimage*. 20 (2):1400-1410
- Squire L.R., Haist F., Shimamura A.P. (1989). The neurology of memory: quantitative assessment of retrograde amnesia in two groups of amnesic patients. *The Journal of Neuroscience*. 9: 828- 839.

- Squire L.R. (1992). Declarative and non declarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4: 323-243.
- Squire L.R., Knowlton B., Musen G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology*, 44: 453-495.
- Squire L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171–177.
- Squire L.R., Zola-Morgan J.T., Clark R.E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nature Reviews Neurosciences*. 8(11): 872-883.
- Stebbins G.T., Gabrieli J.D.E., Masciari F., Monti L., Goetz C.G. (1999). Delayed recognition memory in Parkinson's disease: a role for working memory? *Neuropsychologia*.37: 503–510.
- Stuss D.T., Alexander M.P., Palumbo C.L., Buckle L., Sayer L., Pogue J. (1994). Organizational strategies of patients with unilateral or bilateral frontal lobe injury in word list learning tasks. *Neuropsychology*, 8: 355-373.
- Sweet J.J., Demakis G.J., Ricker J.H., Millis S.R. (2000). Diagnostic efficiency and material specificity of the Warrington Recognition Memory Test: a collaborative multisite investigation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(4), 301-309.
- Talland G.A.(1965). Deranged memory. New York: Academic Press.
- Taylor A.E., Saint-Cyr J.A., Lang A.E. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*.109: 845–83.
- Tessari A., Canessa N., Ukmar M., Rumiati R. (2007). Neuropsychological evidence for a strategic control of multiple routes in imitation. *Brain*, 130 (4), 1111-26.
- Théoret H., Haque J., Pascual-Leone A. (2001). Increased variability of paced finger tapping accuracy following repetitive magnetic stimulation of the cerebellum in humans. *Neuroscience Letters* 306 (1-2): 29-32.
- Tomita H., Ohbayashi M., Nakahara K., Hasegawa I., Miyashita Y. (1999). Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. *Nature*. 401(6754):650-1.
- Tulving E. (1972). Episodic and semantic memory. In: Tulving E., Donaldson W., (Eds.), *Organization of memory*. New York: Academic Press: 381-403.
- Tulving E. (1983). *Elements of episodic memory*, Oxford University Press.

- Tulving E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 26, 1–12.
- Tulving E., Kapur S., Craik F. I. M., Moscovitch M., Houle S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 91: 2016–2020.
- Turriziani P., Carlesimo G.A., Perri R., Tomaiuolo F., Caltagirone C. (2003). Loss of spatial learning in a patient with topographical disorientation in new environments. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 61–69
- Turriziani P., Fadda L., Caltagirone C., Carlesimo G.A. (2004) Recognition memory for single items and for associations in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 42: 426–433.
- Turriziani P., Serra L., Fadda L., Caltagirone C., Carlesimo G.A. (2008). Recollection and familiarity in hippocampal amnesia. *Hippocampus*. Epub ahead of print, Marzo 2008.
- Turriziani P., Oliveri M., Salerno S., Costanzo F., Koch G., Caltagirone C., Carlesimo G.A. (in press). Recognition memory and prefrontal cortex: dissociating recollection and familiarity processes using rTMS. *Behavioral Neurology*.
- Valero-Cabré A., Oliveri M., Gangitano M., Pascual-Leone A. (2001). Modulation of spinal cord excitability by subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in humans. *Neuroreport*.12 (17): 3845-8.
- Vallar G., Baddeley, A. D. (1984). Phonological short-term store, phonological processing and sentence comprehension. *Cognitive Neuropsychology*.1,121–141.
- Vilberg K.L., Moosavi R.F., Rugg M.D. (2006). The relationship between electrophysiological correlates of recollection and amount of information retrieved. *Brain Research*.122 (1): 161-70.
- Vilberg K.L., Rugg M.D. (2007). Dissociation of the neural correlates of recognition memory according to familiarity, recollection, and amount of recollected information. *Neuropsychologia*.45, 2216-2225.
- Vilkki J., Servo A., Surma-Aho O. (1998). Word list learning and prediction of recall after frontal lobe lesions. *Neuropsychology*, 12, 268–277.
- Viskontas I.V., Knowlton B.J., Steinmetz P.N., Fried I. (2006). Differences in mnemonic processing by neurons in the human hippocampus and parahippocampal regions. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 18 (10):1654-1662.

- Wais P.E., Wixted J.T., Hopkins R.O., Squire L.R. (2006). The hippocampus supports both recollection and the familiarity components of recognition memory. *Neuron*, 49, 459–466.
- Walsh V., Ashbridge E., Cowey A. (1998). Cortical plasticity in perceptual learning demonstrated by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*. 36: 45-49.
- Walsh V., Rushworth M. (1999). A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia*. 37: 125-135.
- Warrington E.K., Weiskrantz L. (1968). New method of testing long-term retention with special reference to amnesic patients. *Nature*. 217: 972-974.
- Warrington E.K., Shallice T. (1969). The selective impairment of auditory- verbal short-term memory. *Brain*. 92 (4): 885-896.
- Warrington E. K., Logue V., Pratt R.T.C. (1971). The anatomical localisation of selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Neuropsychologia*, 9: 377-387.
- Warrington E. K., Shallice T. (1972). Neuropsychological evidence of visual storage in short-term memory tasks. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 24, 30–40.
- Warrington E.K. (1984). *Recognition Memory Test*, Windsor: NFER – Nelson.
- Warrington E.K. (1996). *The Camden Memory Tests*. Psychology Press, Hove, East Sussex.
- Waugh N., Norman D.A. (1965). Primary memory. *Psychological Review*, 72: 89-104
- Wechsler D. (1998). *Wechsler Memory Scale-III*, The Psychological Corporation, San Antonio, Texas.
- Weis S., Specht K., Klaver P., Tendolkar I., Willmes K., Ruhlmann J., Elger C.E., Fernández G. (2004). Process dissociation between contextual retrieval and item recognition. *Neuroreport*.15 (18): 2729-2733.
- Weiskrantz L., Warrington E.K. (1979). Conditioning in amnesic patients. *Neuropsychologia*. 17: 187-194.
- Weiskrantz L. (1990). Problems of learning and memory: one or multiple memory systems? *Philosophical Transaction of the Royal Society of London*, 329B: 99-108.
- Wheeler M.A., Stuss D.T., Tulving E. (1995). Frontal lobe damage produces episodic memory impairment. *Journal International Neuropsychology Society*. 1: 525-536.
- Wheeler M.A., Stuss D.T. (2003). Remembering and knowing in patients with frontal lobe injuries. *Cortex*. 39 (4-5): 827-46

- Wheeler M.E., Buckner R.L. (2004). Functional-anatomic correlates of remembering and knowing. *Neuroimage*. 21 (4): 1337-49.
- Whiteley A.M., Warrington E.K. (1978). Selective impairment of topographical memory: a single case study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 41, 575-578.
- Wixted J.T., Squire L.R. (2004). Recall and recognition are equally impaired in patients with selective hippocampal damage. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*. 4(1):58-66.
- Wixted J.T. (2007). Dual-Process Theory and Signal-Detection Theory of Recognition Memory. *Psychological Review*. 114, 1, 152–176.
- Woodruff C. C., Hayama, H. R., Rugg, M. D. (2006). Electrophysiological dissociation of the neural correlates of recollection and familiarity. *Brain Research*, 1100, 125–135.
- Xiang J.Z., Brown M.W. (2004). Neural responses related to long term recognition memory processes in prefrontal cortex. *Neuron*. 42: 817-829.
- Yonelinas A.P. (1994). Receiver-operating characteristics in recognition memory: evidence for a dual-process model. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 20(6):1341-54.
- Yonelinas A.P., Jacoby L.L (1994). Dissociations of processes in recognition memory: effects of interference and of response speed. *Canadian Journal of Experimental Psychology*. 48 (4): 516-535.
- Yonelinas A.P., Jacoby L.L. (1995). Dissociating automatic and controlled processes in a memory-search task: beyond implicit memory. *Psychological Research*. 57(3-4):156-65.
- Yonelinas A. P., Kroll N.E., Dobbins I., Lazzara M., Knight R.T. (1998). Recollection and familiarity deficits in amnesia: Convergence of remember-know, process dissociation, and receiver operating characteristic data. *Neuropsychology*, 12, 323–339.
- Yonelinas A.P. (2001). Consciousness, control, and confidence: The three Cs of recognition memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130, 361–379.
- Yonelinas A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, 46, 441–517.
- Yonelinas A.P., Kroll N.E., Quamme J.R., Lazzara M.M., Sauve 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: 1236–1241.

- Yonelinas A.P., Quamme J.R., Widaman K.F., Kroll N.E., Sauvé M.J., Knight R.T. (2004). Mild hypoxia disrupts recollection, not familiarity. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience* (3):393-400; discussion 401-406.
- Yonelinas A.P., Otten L.J., Shaw K.N., Rugg M.D. (2005). Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *The Journal of Neuroscience*. 25: 3002-3008.
- Ziemann U., Bruns D., Paulus W. (1996). Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*.208: 187-190.
- 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: 2950- 2967.
- Zoppelt D., Koch B., Schwarz M., Daum I. (2003). Involvement of the mediodorsal thalamic nucleus in mediating recollection and familiarity. *Neuropsychologia*. 41: 1160-1170.