



**SAPIENZA**  
**UNIVERSITÀ DI ROMA**

*Dottorato di Ricerca in Neuroscienze Cognitive*

XXV Ciclo

**Rappresentazioni spaziali, orientamento e navigazione: studi  
funzionali e comportamentali ed una proposta neuro-funzionale**

*Federico Nemmi*

Matricola: 855437

Supervisore:

*Prof.ssa Cecilia Guariglia*

Dipartimento di Psicologia 39

Sapienza Università di Roma

A chi c'è e a chi non c'è, ma c'è lo stesso.

Un ringraziamento doveroso va alla professoressa Cecilia Guariglia, che mi ha accettato nel suo laboratorio, inquadrato e insegnato molto, della ricerca e della vita. In un ambiente dove sembra regnare una certa freddezza, il suo calore fa bene al cuore.

Grazie a Patrice Péran, il capo che ognuno sogna, il fratello maggiore che non ho avuto e una fonte continua di insegnamenti, incitazioni, provocazioni, linee di comando, sequenze, tecniche di acquisizione, scansioni, idee! Merci de me faire \*\*\*\*\* par fois, tu sais me motiver au mieux.

Grazie alla dottoressa Federica Piras. Arduo dire perché. Troppo lungo, troppo difficile e troppo generico sarebbe qualsiasi ringraziamento. Se mi apprezzo un po' di più e mi voglio un po' di bene, è anche merito suo.

Grazie ai miei colleghi di Roma, tutti, nessuno escluso. Grazie per gli aperitivi, grazie per le risate, grazie per l'appoggio, grazie per i gossip (in neuroscience), grazie per avermi fatto sentire parte di un gruppo sempre e comunque. Una menzione particolare a Maddalena Boccia, infaticabile e sempre pronta, ufficiale di collegamento durante il mio ultimo anno in Francia. Senza di te sarebbe stata molto ma molto più dura.

Grazie a Fabrizio, Chiara, Mariangela e a tutto il gruppo di neuroimmagini. Studiare il cervello non è mai stato così divertente.

Ai miei amici di sempre. Ad Alessandro, Luca e Marco (rigorosamente in ordine alfabetico) per avermi continuamente ricordato che non bisogna prendersi troppo sul serio.

Merci à mes collègues français, merci de m'avoir donné une deuxième maison, merci pour m'avoir appris le français, parfois avec « le hard mode », merci d'avoir écouté mon horoscope avec patience, merci pour les conseils et pour le rire. C'est un *trucco di uffi* que de vous connaître !

Grazie alla mia famiglia, la ristretta e l'allargata. Grazie ad Eugenio e Virginia, sangue del mio sangue e pelle della mia pelle. La mia vita sarebbe vuota senza di voi. Grazie alla mia mamma, che è vicina anche da lontano. Grazie perché sa, supporta, sopporta...e si fa sopportare.

Grazie a Tiziana, Federico, Giorgia e Giacomo, la famiglia è la famiglia e voi lo siete all'ennesima potenza.

Grazie alla Sabelli Crew, per due anni di boiate.

Merci à toi mon cò ur, merci du support, de la patience, des discussions, des conseils, de Walter White, de tout. Merci d'être là pour les bons moments comme pour les mauvais. Merci de m'aimer et de m'enseigner à m'aimer.

A chi non c'è, ma c'è lo stesso e ci sarà sempre.



<i>Prefazione</i> .....	7
I. Introduzione.....	11
I.1) Modelli Cognitivi della navigazione spaziale .....	11
I.2) Studi neuropsicologici sul disorientamento spaziale .....	33
I.3) Studi funzionali sulla navigazione spaziale e la conoscenza topografica .....	59
I.3.1) Navigazione on-line .....	60
I.3.2) Navigazione mentale.....	68
I.3.3) Componenti off line .....	74
II. Parte Sperimentale .....	83
II.1) Sequenziamento di landmark e conoscenza route: uno studio fMRI .....	83
II.1.1) Introduzione.....	83
II.1.2) Metodo .....	89
II.1.2.a. Stimoli e compito cognitivi.....	89
II.1.2.b. Soggetti.....	90
II.1.2.c. Pre-test prima delle acquisizioni .....	91
II.1.2.d. Procedura.....	93
II.1.2.e. Parametri di acquisizione delle immagini.....	93
II.1.2.f. Analisi delle immagini .....	93
II.1.2.g. Analisi dei Dati .....	95
II.1.3) Risultati .....	95
II.1.3.a. Dati Comportamentali .....	95
II.1.3.b. Imaging.....	96
(i) Effetto Principale del compito .....	96
(ii) Effetto Principale della Sequenza .....	97
(iii) Interazione Compito x Sequenza .....	97
(iv) Match-mismatch processes in the two tasks .....	98
II.1.4) Discussione.....	98
II.1.4.a. Route Network.....	100
II.1.4.b. Contrasti interni ai compiti .....	104
II.1.5) Conclusioni.....	104
II.2) Sequenziamento di landmark e conoscenza route in due soggetti con Disorientamento Topografico Evolutivo .....	106
II.2.1) Introduzione.....	106
II.2.2) Materiali e Metodi .....	109

II.2.2.a.	Soggetti.....	109
II.2.2.b.	Compito cognitivo.....	110
II.2.2.c.	Analisi dei dati di imaging.....	111
II.2.2.d.	Dati Comportamentali .....	111
II.2.3)	Risultati .....	112
II.2.3.a.	Risultati Comportamentali.....	112
II.2.3.b.	Anatomical Image .....	112
II.2.4)	Functional Image .....	114
II.2.4.a.	Gruppo di controllo .....	114
II.2.4.b.	M.T.L.....	114
II.2.4.c.	A.S.....	115
II.2.5)	.Discussione.....	119
II.3)	Apprendimento di sequenze nello spazio di reaching e nello spazio navigazionale..	123
II.3.1)	Introduzione.....	123
II.3.2)	Materiali e Metodi .....	126
II.3.2.a.	Partecipanti .....	126
II.3.2.b.	Disegno Sperimentale.....	126
II.3.2.c.	Stimoli .....	128
II.3.2.d.	Studio pilota.....	131
II.3.2.e.	Procedura .....	132
II.3.2.f.	Parametri di acquisizione.....	133
II.3.2.g.	Analisi delle immagini .....	134
II.3.3)	Risultati .....	137
II.3.3.a.	Regioni attive durante l'apprendimento di sequenze spaziali supra-span .	137
II.3.3.b.	Attivazioni differenziali durante l'apprendimento nello spazio di reaching e navigazionale .....	141
II.3.3.c.	Effetto delle ripetizioni sulle attivazioni legate all'apprendimento.....	142
II.3.3.d.	Ruolo dell'ippocampo .....	144
II.3.4)	Discussione.....	146
II.3.5)	Conclusione.....	151
II.4)	Rappresentazioni e navigazione route e survey in un campione di giovani ed anziani sani	153
II.4.1)	Introduzione.....	153
II.4.2)	Metodi .....	157
II.4.2.a.	Soggetti.....	157

II.4.2.b.	Stimoli .....	157
II.4.2.c.	Procedure .....	158
II.4.2.d.	Apprendimento Route .....	159
II.4.2.e.	Apprendimento Survey .....	160
II.4.2.f.	Fase di test .....	160
II.4.2.g.	Compito Route .....	161
II.4.2.h.	Compito Survey .....	162
II.4.2.i.	Analisi dei Dati .....	163
II.4.3)	Risultati .....	163
II.4.3.a.	Accuratezza.....	163
II.4.3.b.	Tempi di reazione.....	166
II.4.3.c.	Fase di apprendimento: route e survey .....	169
II.4.4)	Discussione.....	170
III.	Discussione .....	176
III.1)	Premessa.....	176
III.2)	Neuroanatomia e metodologia.....	177
III.3)	Modelli Cognitivi .....	181
III.4)	Modelli Neurocognitvi.....	184
	Indice delle Immagini .....	186
IV.	Bibliografia .....	188

## *Prefazione*

Da dove vengo, dove sono e dove sto andando non sono solo domande filosofiche. Sono domande che ci poniamo tutti i giorni quando uscendo di casa ci dirigiamo verso il posto di lavoro, la scuola dei figli, la casa di un amico. Per quanto queste domande siano importanti per noi, certamente erano più importanti per i nostri antenati cacciatori e raccoglitori, che sulla capacità di seguire, trovare e in seguito ricordare posti adatti alla caccia e alla raccolta basavano la loro stessa esistenza. L'evoluzione, per una funzione così importante, ci ha certo dotato di un insieme di moduli cognitivi, supportati da uno specifico network di aree cerebrali. Questi moduli cognitivi e questi network cerebrali certamente non nascono dal nulla. La capacità di orientarsi nello spazio è, infatti, filogeneticamente antica e presente in molte specie differenti, a volte anche in forme molto sviluppate (e.g. uccelli migratori e roditori). Proprio i roditori sono stati il modello per uno dei lavori determinanti nel campo della navigazione spaziale e della psicologia tutta, portando ad un abbandono del modello comportamentista a favore di un paradigma cognitivista, quel « Cognitive maps in rats and man » (Tolman, 1948) che sarà la base per molti futuri lavori. In questo articolo Tolman ipotizzava che il comportamento di ratti affamati posti in un labirinto (che fosse un labirinto a T o un radial maze piuttosto che un labirinto complesso) con del cibo come ricompensa fosse spiegato meglio dall'esistenza di una rappresentazione dello spazio del labirinto interiorizzata dagli animali (una mappa cognitiva appunto) piuttosto che da semplici associazioni stimolo-risposta. L'autore proponeva che tali mappe cognitive non fossero una prerogativa dei roditori ma potessero spiegare altrettanto bene il comportamento di esplorazione e locomozione finalizzata nello spazio degli umani (e proponeva, con scarso successo, che il concetto di restrizione della

mappa cognitivaö potesse spiegare fenomeni quali la regressione infantile, la fissazione e la violenza nei confronti dell'outgroup).

Esattamente trenta anni dopo, la pubblicazione di "The hippocampus as a cognitive map" (O'Keefe & Nadel, 1978) farà fare un balzo in avanti alla ricerca sulla navigazione spaziale e sulle mappe cognitive e intreccerà le teorizzazioni sulla cognizione spaziale a quelle sulla memoria episodica e al ruolo che l'ippocampo svolge in entrambe. Basandosi sulle evidenze accumulate negli anni precedenti da studi di elettroencefalografia e di registrazione di singole cellule condotti su ratti, conigli e gatti, gli autori proponevano un modello psicofisiologico che legava le proprietà fisiologiche di alcune parti dell'ippocampo e di specifici tipi di cellule al suo interno alla possibilità di sviluppare mappe cognitive, intese come rappresentazioni dello spazio in coordinate allocentriche. Nello stesso lavoro gli autori, sottolineando come le place cells non codificherebbero "oggetti in luoghi" ma "luoghi a prescindere dagli oggetti", scrivono che "In questo modo una place unit può non solo essere utilizzata per rappresentare posti differenti, ma allo stesso tempo lo stesso posto in momenti differenti. Come vedremo [...] questa capacità è alla base della memoria a lungo termine contestodipendente" (O'Keefe & Nadel, 1978). La memoria a lungo termine contestodipendente non è altro che la memoria episodica, quella particolare forma di memoria che permette di situare esplicitamente eventi autobiografici in un preciso contesto spazio temporale (così come emotivo o cognitivo) (Tulving, 1984). Si può così vedere come, fin dai primi lavori psicofisiologici sul ruolo dell'ippocampo nell'apprendimento spaziale e nella navigazione, il rapporto fra rappresentazioni spaziali allocentriche, memoria episodica ed ippocampo sia ipotizzato come molto forte. Il passo verso l'asserzione che tutte le rappresentazioni spaziali non egocentriche siano simili a

rappresentazioni episodiche e condividano, se non lo stesso substrato neurale, meccanismi identici è breve.

Due diverse correnti si sono affermate negli anni rispetto a questa presunta identità fra memoria spaziale navigazionale e memoria episodica e rispetto al rapporto fra memoria spaziale, navigazione e ippocampo. Da un lato si trovano autori e gruppi di ricerca che sostengono questa identità, dall'altro autori che negano o parzialmente rifiutano questa identità in favore di una maggiore differenziazione all'interno delle rappresentazioni spaziali e di un rapporto differenziale fra diversi tipi di rappresentazione e diverse strutture cerebrali. Le evidenze sperimentali a favore delle due posizioni sono discordanti e spesso non conclusive.

Scopo di questo lavoro è esplorare la natura delle rappresentazioni spaziali e il loro rapporto con la memoria episodica ed altri magazzini di memoria e le strutture del lobo temporale mesiale.

L'introduzione del lavoro, divisa in diverse parti, verterà essenzialmente sulle evidenze sperimentali ottenute dagli studi lesionali (capitolo 2) e dagli studi di neuroimmagine funzionale (capitolo 3) e sui modelli cognitivi (capitolo 1) proposti per spiegare le diverse evidenze sperimentali.

La parte sperimentale descriverà quattro diversi studi di risonanza magnetica funzionale realizzati nel duplice intento di chiarire i rapporti fra diverse componenti della sfaccettata abilità che chiamiamo navigazione spaziale e i network cerebrali ad essa sottesa e di chiarire i rapporti fra le rappresentazioni della memoria spaziale legata alla navigazione ed i magazzini di memoria episodica e semantica. Ogni studio avrà una sua propria discussione e delle conclusioni preliminari.

Le conclusioni del presente lavoro cercheranno di riassumere e organizzare i risultati dei diversi studi presentati alla luce della letteratura sull'argomento nell'intento di gettare nuova luce su un'annosa questione.

Infine saranno tracciate alcune suggestioni ed idee per lavori futuri nell'ambito della navigazione spaziale.

## **I. Introduzione**

### **I.1) Modelli Cognitivi della navigazione spaziale**

Come ci si orienta in un ambiente? Quali sono i diversi moduli che compongono la complessa abilità di orientarsi nello spazio per raggiungere una meta?

Perché un organismo possa spostarsi da un punto A a un punto B nello spazio, dobbiamo per lo meno presumere tre differenti capacità: la capacità di localizzare se stessi nel punto di partenza, la capacità di localizzare il punto di arrivo e la capacità di programmare un percorso nello spazio che ci porti dal punto di partenza a quello di arrivo. Se il punto di arrivo non è in vista del punto di partenza, dobbiamo presumere altresì l'esistenza di una rappresentazione dello spazio oltre la nostra vista sulla quale possiamo individuare il punto di arrivo.

L'esistenza di questa rappresentazione, e in genere di una funzione cognitiva legata all'orientamento spaziale, non va data per scontata: per decenni il comportamento di animali (maggiormente roditori) in labirinti e in ambienti navigazionali chiusi è stata spiegata dagli psicologi semplicemente come uno dei molti esempi di apprendimento per prove ed errori o di condizionamento operante.

Nel tipico esperimento un ratto, deprivato di acqua o cibo, era posto in un labirinto a più bracci e uno dei bracci era ricompensato (in quel particolare braccio il ratto trovava sempre acqua o cibo). All'aumentare delle prove il ratto apprendeva a dirigersi direttamente verso il braccio ricompensato, senza visitare altri bracci. L'interpretazione di questo comportamento era data secondo una logica strettamente comportamentista: il topo apprendeva a emettere una data risposta comportamentale (la svolta) associata a un determinato stimolo (acqua o cibo) sulla spinta di un determinato drive (deprivazione di acqua o di cibo).

Ben presto le evidenze provenienti da diversi laboratori portarono a un cambiamento di prospettiva. I due concetti più importanti che hanno portato verso la ridefinizione dei modelli cognitivi relativi alla navigazione da un approccio comportamentista di stimolo-risposta a un approccio cognitivista che prevedesse la presenza di rappresentazioni dell'ambiente esterno sono stati il *place learning* e l'apprendimento latente.

Con *place learning* si descriveva quel fenomeno per il quale i topi, piuttosto che emettere risposte locomotorie stereotipate, tendevano a tornare nel *luogo* ricompensato durante l'addestramento. Uno dei più famosi esperimenti che dimostravano il *place learning* è certamente quello del sun burst maze. I topi erano addestrati in un apparato come quello in figura 1.1 (a sinistra): venivano rilasciati in A, e raggiungevano H, dove ricevevano una ricompensa, attraverso un percorso fisso. Dopo l'addestramento venivano posti in un apparato come quello in figura 1.1 (a destra), dove il braccio C che portava precedentemente a H era bloccato. La maggioranza dei topi sceglieva, in questo secondo apparato, il braccio cinque, che portava alla stessa posizione di H (Tolman et al., 1948).

L'interpretazione degli autori era che il topo apprendesse effettivamente a raggiungere un certo *luogo* nell'ambiente piuttosto che ad emettere una serie di risposte comportamentali.

Con apprendimento latente era invece indicato un fenomeno per il quale i ratti, lasciati liberi di esplorare un labirinto senza alcun drive particolare (quindi nutriti a sazietà e senza deprivazione di acqua), una volta reimmessi nello stesso labirinto in condizione di deprivazione si recavano rapidamente nei bracci dove era presente cibo od acqua al momento della prima esplorazione (Tolman & Honzik, 1930). Questo

fenomeno veniva interpretato come una prova del fatto che i ratti avessero creato una mappa dell'ambiente dove erano localizzati elementi salienti (appunto acqua o cibo).

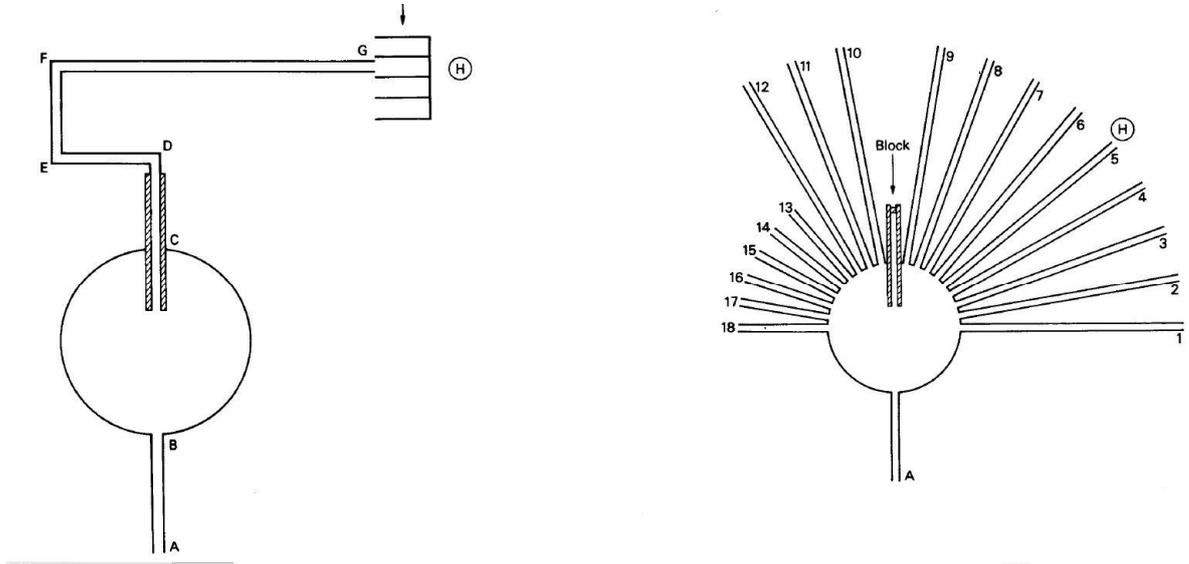


Figure I-1 : *Illustrazione dei due apparati utilizzati da Tolman (1948) per i suoi studi sulla cognizione spaziale nei ratti.*

Viste le summenzionate evidenze, Tolman (1948) fu il primo ad ipotizzare l'esistenza di una rappresentazione interna all'animale dell'ambiente esterno: definì queste rappresentazioni "mappe cognitive", senza però specificare quali fossero le loro caratteristiche.

Certamente l'esistenza delle mappe cognitive non esclude che un animale, in determinati contesti, possa comunque utilizzare strategie diverse, cognitivamente meno evolute, inflessibili ma più rapide ed efficaci. Queste strategie navigazionali meno evolute, inflessibili e rapide vengono identificate con l'insieme di associazioni stimolo-risposta proprie del condizionamento operante. Più che essere strategie navigazionali vere e proprie esse sono una sottoparte del più generico sistema di associazione stimolo-risposta definito taxon (O'Keefe & Nadel, 1978).

Il sistema taxon è quel sistema navigazionale legato al semplice meccanismo di stimolo-risposta, non richiede rappresentazioni interne dello spazio, è inflessibile e rigido ma efficiente e automatico. Nel modello animale è frequente l'utilizzo di questa strategia in ambienti ipersemplicati o dopo un altissimo numero di prove. È importante sottolineare come il sistema taxon sia l'intero sistema responsabile dell'associazione stimolo-risposta, anche in ambiti diversi dalla navigazione (il sistema taxon è in generale quello responsabile del condizionamento operante, qualsiasi sia la schedule di ricompensa utilizzata). Una sottostrategia del sistema taxon è la navigazione beacon: un beacon<sup>1</sup> è una posizione spaziale saliente indicata da uno stimolo discriminato dall'animale. Quando un beacon è in vista l'animale si dirige semplicemente verso la posizione spaziale da questo segnalata (Redish, 1999).

Il sistema locale è invece un sistema flessibile, basato sulle mappe cognitive concepite come rappresentazioni interiori dell'ambiente esterno che permette all'animale di svincolarsi dall'inflessibilità del meccanismo stimolo-risposta (Tolman, 1948; O'Keefe and Nadel 1978; Redish, 1999).

Questa breve digressione nella psicologia sperimentale della prima metà del secolo scorso non è una velleità storicistica. Oltre a rappresentare la prima teorizzazione organica sulla navigazione spaziale, infatti, la distinzione fra beacon, taxon e locale si ritrova nella prima organica teorizzazione cognitiva sulla navigazione spaziale negli umani (Siegel e White, 1978). Alla fine degli anni 70 Siegel e White (1978) hanno proposto quello che è stato il più influente fra i modelli cognitivi della navigazione umana. Profondamente influenzati da Piaget, i due autori hanno proposto un modello sull'acquisizione della conoscenza ambientale articolato in livelli qualitativamente diversi fra loro. Secondo questi autori esistono nell'uomo tre diversi tipi di

---

<sup>1</sup> Traduzione letterale : «faro»

rappresentazione dello spazio esterno, che corrisponde a tre diversi tipi di conoscenza spaziale e a tre diverse strategie per la navigazione: landmark, route e survey.

La navigazione landmark si baserebbe sulla semplice conoscenza dei landmark all'interno di un ambiente, cioè sulla conoscenza di determinati punti salienti dello spazio, segnalati da elementi riconoscibili. In questo senso, la navigazione landmark sarebbe simile alla navigazione beacon ipotizzata nel modello animale: si raggiunge la meta prefissata (il goal) semplicemente passando da un landmark visibile a un altro, anche esso visibile. Ovviamente tale strategia può essere fruttuosa in ambienti ipersemplicati, ma è in genere poco efficace in ambienti reali che sono di per sé molto più complessi e nei quali non sempre un landmark successivo è immediatamente visibile prima che ci si avvicini.

La navigazione route si baserebbe sulla conoscenza dei landmark e dei percorsi che li connettono, in altre parole sull'associazione di ogni landmark con uno specifico comportamento motorio (o direzione di movimento) che permette di raggiungere il landmark successivo anche qualora questo non sia in vista (ed è in questo che si differenzia dalla navigazione landmark). La navigazione route richiama certamente la navigazione taxon del modello animale, che veniva definita come una catena di stimoli (punti nello spazio) e risposte (comportamenti motori emessi in punti particolari dello spazio). La navigazione route, cognitivamente non dispendiosa, è inflessibile e rigida.

Infine la navigazione survey sarebbe basata sulla conoscenza del layout geometrico dell'ambiente. La definizione di survey, che richiama l'idea di una visuale dall'alto dell'ambiente, ricorda fortemente il concetto di mappa. Per i due autori le rappresentazioni survey, e quindi la navigazione basata su questa strategia, sarebbe l'unica flessibile e la più efficace in ambienti complessi e laddove le strade usuali ben conosciute dal soggetto fossero per qualche motivo impraticabili. La navigazione survey

sarebbe in qualche modo l'equivalente umano del sistema locale del modello animale. Il modello di Siegel & White afferma chiaramente che le rappresentazioni survey hanno proprietà metriche lineari e mappano le distanze in uno spazio euclideo.

Fortemente influenzati dal modello a stadi di Piaget, Siegel e White (1978) sostengono che le tre rappresentazioni dello spazio sono fra loro qualitativamente diverse e gerarchicamente organizzate, perciò sarebbe impossibile avere una rappresentazione survey senza aver prima acquisito le rappresentazioni landmark e route, ma una volta acquisita la rappresentazione survey sarebbe possibile utilizzare le due rappresentazioni gerarchicamente inferiori. In questo modello il passaggio da un tipo di rappresentazione alla successiva nella scala gerarchica è semplicemente e strettamente funzione della familiarità dei soggetti con l'ambiente. Sebbene gli autori ammettano che caratteristiche personali possano incidere nella velocità del passaggio da una rappresentazione alla successiva, il rapporto fra familiarità con l'ambiente e tipo di rappresentazioni utilizzate nella navigazione resta strettamente lineare.

Questo modello ha avuto fortissima influenza sulla ricerca successiva, restando per diversi anni l'unico modello cognitivo esaustivo riguardo alla navigazione spaziale.

Negli anni sono però state acquisite diverse evidenze in contrasto con il modello di Siegel e White. Le principali riguardano l'abilità dei soggetti di disegnare mappe di un ambiente relativamente accurate dopo una sola esposizione all'ambiente e la capacità di soggetti bendati condotti lungo un percorso tortuoso di puntare verso il punto d'inizio del percorso.

Per quanto riguarda la prima evidenza è stato dimostrato come individui esposti una sola volta a un determinato ambiente siano in grado di disegnare una mappa dell'ambiente stesso che conserva le proprietà metriche di base (Devlin, 1976; Rovine & Weisman, 1989; Hirtle & Hudson, 1991; Aginsky et al., 1997).

Per quel che riguarda invece la capacità di soggetti bendati di indicare con accuratezza l'inizio del percorso compiuto in assenza di feedback visivi, è stato dimostrato non solo come già dalla prima esposizione al percorso i soggetti fossero in grado di puntare correttamente il punto iniziale, ma soprattutto come l'entità dell'errore (calcolato come la deviazione angolare del punto indicato dai soggetti rispetto all'effettivo punto d'inizio) fosse correlata alla lunghezza del percorso e non, per esempio, alla sua tortuosità (Hardwick et al., 1976; Levine et al., 1981; Lederman et al., 1987; Sadalla & Montello, 1989). Il fatto che l'errore di pointing fosse correlato in questi studi con la distanza percorsa indica chiaramente che anche a livello di un compito relativamente semplice, basato sul dead reckoning (ovvero la stima della propria posizione rispetto a un punto di partenza basandosi sui movimenti effettuati), in un ambiente esperito per la prima volta, una qualche forma d'informazione metrica è estratta e utilizzata.

Basandosi su queste evidenze Montello (1998) rivede il modello di Siegel e White mantenendo l'idea che esistano diversi tipi di rappresentazione spaziale (gli stessi ipotizzati dai due autori) ma rifiutando nettamente la visione di una differenza qualitativa fra i diversi stadi dell'apprendimento e slegando le diverse rappresentazioni spaziali dalla familiarità con l'ambiente.

In particolare Montello propone cinque punti sull'acquisizione della conoscenza spaziale:

- 1) In nessun momento esistono rappresentazioni spaziali esclusivamente landmark o route (esclusivamente non metriche). Fin dalla prima esposizione a un dato ambiente viene acquisita una parte delle caratteristiche metriche;

2) Con l'aumentare della familiarità c'è un incremento lineare dell'accuratezza, della completezza e della quantità di conoscenza spaziale. Questo incremento è però di natura quantitativa e non qualitativa;

3) L'unica forma di cambiamento qualitativo nelle rappresentazioni spaziali è quella attraverso la quale luoghi, o sottoparti dell'ambiente, appresi in diversi momenti temporali vengono riuniti e identificati come parte di un unico ambiente;

4) Individui diversi, a parità di familiarità con un ambiente, mostreranno differenze nelle rappresentazioni spaziali dell'ambiente stesso in base allo stile cognitivo personale e in base alle richieste del compito;

5) La possibilità di veicolare informazioni sull'ambiente attraverso il sistema linguistico permette l'effettiva esistenza di informazioni topologiche non metriche, ma queste non sono una condizione indispensabile per l'acquisizione delle rappresentazioni metriche.

Il modello di Montello, sebbene maggiormente supportato da evidenze sperimentali ed utile per porre precisi quesiti di ricerca, risulta poco approfondito per quanto riguarda la natura delle rappresentazioni proposte. L'unica suggestione presente nel modello è che le rappresentazioni survey, benché metriche, siano molto diverse da una cartografia e che un completo e uniforme spazio euclideo ad alta risoluzione è chiaramente un modello inadeguato della conoscenza ambientale (Montello, 1998).

I punti più interessanti del modello di Montello, ad avviso di chi scrive, sono il primo, il quarto e il quinto. Il fatto che non esistano in alcun momento rappresentazioni metriche o non metriche pure, il fatto che a parità di livello di familiarità individui diversi sviluppino rappresentazioni diverse in funzione del loro stile cognitivo e del contesto e l'idea che il linguaggio possa supportare rappresentazioni spaziali non

metriche porta a un'effettiva difficoltà nello sviluppare esperimenti risolutivi rispetto alla natura delle rappresentazioni stesse. Se, infatti, prendiamo per buono il modello di Montello, risulta evidente come uno studio che si proponga di esplicitare le caratteristiche delle diverse rappresentazioni spaziali si scontri con alcune difficoltà di fondo: se si tiene fissa la familiarità dei soggetti con l'ambiente si dovranno scegliere soggetti con lo stesso stile cognitivo per quel che riguarda la conoscenza spaziale; se si selezionano soggetti con lo stesso stile cognitivo, si dovrà controllare per la familiarità dell'ambiente, sempre dando per scontato che il compito proposto elicit quelle e proprio quelle rappresentazioni cui siamo interessati.

Un altro problema del modello in questione (limite condiviso col modello di Siegel e White) è che il focus è esclusivamente sull'acquisizione delle rappresentazioni spaziali, mentre vengono tralasciati, o discussi in minima parte, i processi di rievocazione delle rappresentazioni stesse, oltre ai singoli processi cognitivi messi in atto *al momento* della navigazione.

Un altro modello che si focalizza sulle rappresentazioni dell'ambiente e che indaga la natura metrica e non metrica di queste rappresentazioni e il loro rapporto con il linguaggio è quello di Tversky (1993). Quest'autrice propone l'esistenza di una rappresentazione spaziale intermedia fra livelli non metrici (landmark e route) e metrici (survey), senza fare inferenze sulla gerarchia di acquisizione. Questo livello intermedio, denominato "spatial mental models", incorporerebbe parte delle rappresentazioni basilari (landmark e route), integrandole con "coarse spatial relationship among elements [in the environment]" (Tversky, 1993). Questi "spatial mental models" permetterebbero una serie di compiti e funzioni storicamente attribuiti esclusivamente alle mappe cognitive, ma sarebbero particolarmente prone ad errori metrici. Per l'autrice questi modelli sarebbero "cognitive collage", giustapposizioni di informazioni

puramente topologiche e topografiche, integrate con categorie spaziali mutuata dal linguaggio (così ad esempio l'ufficio del mio collega sarebbe a destra in fondo al corridoio *non troppo lontano* dalla macchina del caffè).

Sebbene questo modello sia suggestivo ed introduca l'interessante concetto di rappresentazioni intermedie fra quelle non metriche e quelle metriche, esso introduce maggior complessità a livello di ipotesi di lavoro: risulta infatti difficile, senza riferirsi ad un particolare substrato neurale e a precise ipotesi anatomiche, differenziare queste rappresentazioni e creare esperimenti risolutivi.

Infine, può essere interessante presentare un modello cognitivo della navigazione spaziale nell'uomo che disconosce l'esistenza di rappresentazioni allocentriche native, sostenendo che esistano tre processi comuni a tutto il regno animale, dalle formiche ai roditori, basati su rappresentazioni egocentriche e transienti sufficienti per una corretta navigazione. Wang e Spelke (2002) riportando i risultati di diversi studi su formiche (Müller & Wehner, 1988, 1994; Collett et al., 1999), topi (Alyan & McNaughton, 1999; Sutherland et al., 1987; Dudchenko et al., 1997) e dei loro stessi studi su bambini e adulti (Wang & Spelke, 2000; Hermer & Spelke, 1996; Gouteux & Spelke, 2001) in compiti di raggiungimento di una meta dopo disorientamento, path integration e riorientamento, sostengono che la navigazione spaziale sarebbe basata, negli umani come negli animali, sui tre processi di path integration (basata sull'aggiornamento continuo di una serie di vettori rappresentanti la distanza dal punto di partenza), di riconoscimento di luoghi basato su specifici punti di vista (il riconoscimento di specifiche posizioni nell'ambiente sarebbe legato allo specifico punto di vista attraverso il quale tali luoghi sono stati percepiti durante il primo approccio a essi) e di riorientamento sulla base della semplice configurazione geometrica dell'ambiente (meccanismo che sarebbe utilizzato solo quando la path integration e il riconoscimento

di luoghi familiari si rivelassero fallimentari). Tutti e tre questi processi sarebbero basati su rappresentazioni strettamente egocentriche (la path integration basandosi sull'aggiornamento di vettori basati sulla posizione del soggetto rispetto al punto d'inizio del percorso, il riconoscimento di luoghi essendo basato su specifici punti di vista e il riorientamento essendo basato su informazioni geometriche in relazione alla posizione dell'osservatore) e transienti (l'update dei vettori nella path integration sarebbe costante, i luoghi salienti nell'ambiente conservati in via transitoria e il riorientamento basandosi su informazioni geometriche reperite dall'ambiente esterno piuttosto che da rappresentazioni internalizzate). Per gli autori l'esistenza di rappresentazioni geocentriche (allocentriche) dell'ambiente, nello specifico mappe e cartine, sarebbe semplicemente un prodotto della capacità di simbolizzazione propria dell'essere umano e pur essendo ovviamente un valido ausilio nell'orientamento e nella navigazione, non esisterebbe alcuna rappresentazione nativa allocentrica nel sistema cognitivo.

La completa assenza di rappresentazioni allocentriche è stata fermamente messa in dubbio da Burgess (2006), il quale, sulla base di evidenze sperimentali e neurofisiologiche, propone invece che esistano due tipi di rappresentazioni complementari (appunto egocentriche ed allocentriche) e che la loro interazione sia fondamentale per l'orientamento spaziale e la navigazione.

Arrivati a questo punto, può essere utile richiamare alcuni concetti chiave fin qui espressi: orientarsi nello spazio è una funzione basilare, raggiungere un determinato punto nello spazio è un compito che può essere svolto in diversi modi. Avendo una conoscenza non approfondita di un ambiente ed essendo in vista un landmark che segnala la posizione del punto da raggiungere, ci si può semplicemente dirigere verso il landmark (navigazione beacon nel modello animale, navigazione landmark nel modello

di Siegel e White). Avendo una conoscenza più approfondita dell'ambiente e dei landmark all'interno di esso è possibile seguire una catena di associazione stimolo (landmark)-risposta(locomozione) e seguire un percorso che in passato ha già condotto alla meta (navigazione o sistema taxon nel modello animale, navigazione route per Siegel e White). Avendo sviluppato una mappa cognitiva è possibile scegliere in maniera flessibile il percorso più breve possibile fra due punti, modificandolo on line in funzione di eventuali imprevisti (navigazione o sistema locale nel modello animale, navigazione survey nel modello di Siegel e White). Questi diversi sistemi possono essere concepiti come stadi qualitativamente separati acquisiti man mano in funzione dell'aumentare della familiarità o come sistemi interconnessi che vengono acquisiti tutti, in forma parziale, sin dalla prima esposizione all'ambiente. I sistemi metrici e non metrici possono essere considerati come fortemente separati o come un continuum in cui si situano, a metà strada, dei modelli mentali spaziali che conservano rappresentazioni metriche approssimative.

Quale che sia il modello di riferimento, è ovvio che le rappresentazioni dello spazio esterno non sono sufficienti per una corretta navigazione spaziale. Molti altri processi sono coinvolti nella programmazione e nella genesi di un percorso all'interno dello spazio. Un soggetto deve essere in grado di situarsi nello spazio, di riconoscere in quale spazio (rispetto ad altri simili) si trova, di riconoscere i vari elementi all'interno dello spazio che segnalano posizioni spaziali salienti. Prima di iniziare a muoversi deve essere in grado di decidere in quale direzione andare e di mantenere questa direzione una volta in movimento. Deve essere in grado di interpretare gli stimoli propriocettivi derivanti dal movimento. E deve integrare tutte queste informazioni con le rappresentazioni spaziali interiorizzate e con quelle che via via sono aggiornate mentre si sposta.

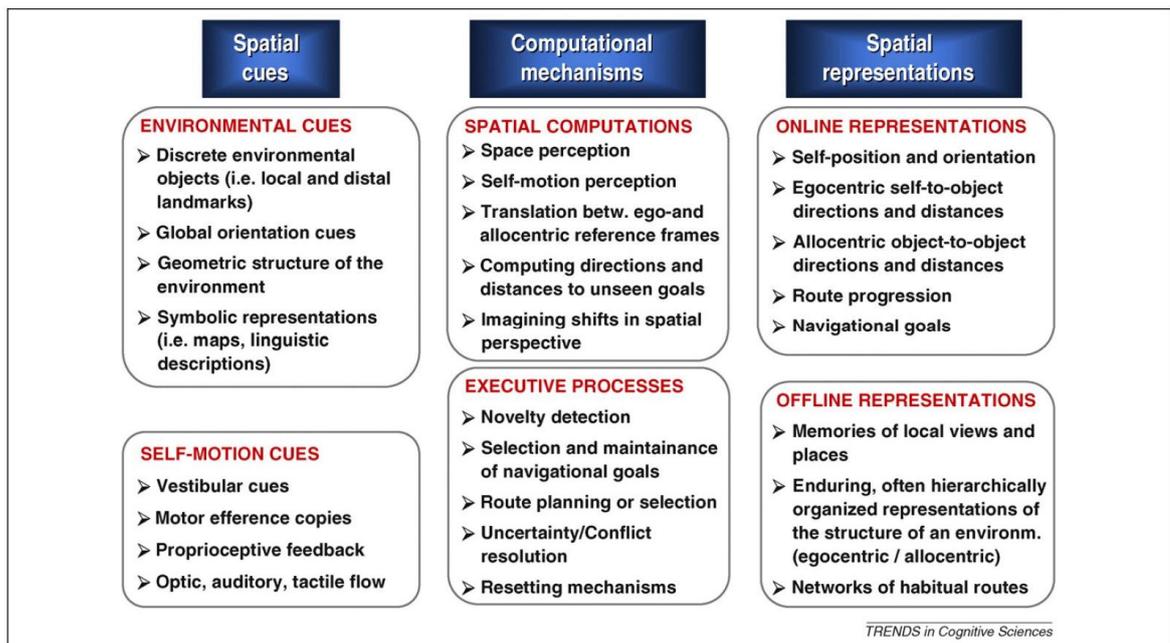


Figure I-2 *Adattata da Wolbers e Hegarty (2010). Sistematizzazione delle rappresentazioni e dei processi coinvolti nella navigazione*

Una recente review di Wolbers e Hegarty (2010) offre un interessante sistematizzazione delle rappresentazioni e dei processi in atto durante la navigazione.

Prima di passare a descrivere questa sistematizzazione sarà utile riprendere i concetti di sistemi taxon e locale e integrarli con quello di frame of reference. Il frame of reference è semplicemente il sistema di coordinate di riferimento spaziale all'interno del quale vengono rappresentate le varie parti dello spazio e i loro rapporti reciproci. Così ad esempio seduto davanti al computer avrò lo schermo di fronte a me, il mouse alla destra ed il taccuino degli appunti alla mia sinistra. Nel momento in cui mi giro, avrò il computer dietro di me, il mouse alla mia sinistra e il taccuino alla mia destra. In questo caso la posizione spaziale dei vari elementi della scrivania è legata alla mia posizione spaziale (o meglio alla direzione verso la quale sono rivolto), gli elementi sono quindi in un framework egocentrico. Un quadro di riferimento egocentrico dunque descrive la posizione degli oggetti nello spazio in relazione all'osservatore, ed è soggetta a cambiamento ogni qualvolta l'osservatore si sposta (con movimenti sia traslazionali sia rotazionali). Gli stessi oggetti sulla scrivania possono essere descritti in base a punti di riferimento fissi esterni all'osservatore, per esempio in base alla distanza dei vari oggetti dal bordo della scrivania, del bordo della scrivania dal muro e alla distanza e posizione dei vari oggetti tra loro. Questo quadro di riferimento, definito allocentrico, è invariante rispetto alla posizione dell'osservatore e conserva le proprietà metriche ed euclidee (o un'approssimazione dello spazio euclideo) dell'ambiente esterno. Il sistema taxon è generalmente visto come legato a un frame egocentrico: avendo infatti definito il sistema taxon come quel sistema di navigazione spaziale basato sull'associazione di una risposta (locomozione) ad un determinato stimolo (beacon o landmark) è facile comprendere come sia sufficiente il localizzare una parte dello spazio in relazione al proprio corpo (o ad i propri effettori). Al contrario il sistema

locale, basandosi sulle mappe cognitive, è legato alle rappresentazioni allocentriche dell'ambiente, in quanto richiede una identificazione univoca dei punti nello spazio indipendente dallo spostamento e dalla posizione del soggetto. Certamente la navigazione locale, essendo come detto altamente flessibile, utilizza anche rappresentazioni egocentriche, ma sarebbe impossibile senza quelle allocentriche.

Tornando allo schema di Wolbers e Hegarthy (2010) la prima cosa da sottolineare è la distinzione fra indizi spaziali (spatial cues), meccanismi computazionali e rappresentazioni spaziali. Questa prima distinzione pone in risalto i tre elementi fondamentali per la navigazione: l'esistenza di indizi spaziali utili per ricavare la propria posizione di partenza, aggiornare la propria posizione spaziale durante il tragitto, individuare il punto di arrivo ed eventuali landmark intermedi durante il tragitto. I meccanismi computazionali sono i processi che agiscono sia sugli indizi spaziali sia sulle rappresentazioni spaziali, terzo elemento necessario alla navigazione. Questi processi comprendono tutte quelle operazioni, strettamente spaziali e non, necessarie alla navigazione.

Oltre alla divisione verticale nello schema può essere notata anche una divisione orizzontale che divide indizi, processi e rappresentazioni in due diversi gruppi. Per quanto riguarda gli indizi spaziali, la divisione proposta dagli autori è quella fra indizi ambientali e indizi che possono essere definiti propriocettivi. Così si trovano fra gli indizi ambientali, fra gli altri, gli oggetti presenti nell'ambiente o la configurazione geometrica generale dell'ambiente. I processi computazionali sono invece divisi fra computazioni spaziali e processi esecutivi, intendendo con le prime tutte le operazioni strettamente spaziali, come per esempio la trasformazione di coordinate egocentriche in allocentriche e viceversa o l'immaginare uno shift nella prospettiva, e con i secondi tutti quei processi non propriamente spaziali ma necessari come la selezione di un particolare

percorso rispetto ad altri (decision making) o la percezione di cambiamenti nell'ambiente (novelty detection). Infine le rappresentazioni spaziali sono divise fra rappresentazioni on line e rappresentazioni off line. Le prime comprendono tutte le rappresentazioni che sono continuamente aggiornate durante la navigazione, come ad esempio la distanza dagli oggetti nell'ambiente o la progressione lungo il percorso prescelto, le seconde si riferiscono invece alle rappresentazioni stabili dell'ambiente, acquisite precedentemente, come ad esempio il ricordo dei singoli punti nell'ambiente e la visuale che si ha da questi, o il network di strade abituali presenti in un determinato ambiente.

Molti dei modelli cognitivi riportati in questo capitolo si focalizzano essenzialmente sulle rappresentazioni spaziali (o sulle strategie di navigazione), tralasciando molti degli elementi delineati da Wolbers e Hegarty come essenziali alla navigazione stessa. A conoscenza di chi scrive il più recente modello cognitivo (che integra diversi livelli di evidenza dalle registrazioni di singole unità, agli studi lesionali fino alle neuroimmagini e ai dati comportamentali) che prende in considerazione la maggior parte degli elementi della schematizzazione di Wolbers e Hegarty è il cosiddetto (dalle iniziali degli autori) BBB model (Byrne and Becker, 2007); precedentemente pubblicato on line come Byrne, Becker & Burgess). Questo modello pone tre postulati fondamentali per quanto riguarda la memoria spaziale:

- 1) Esiste una "finestra egocentrica", vale a dire che la memoria spaziale a lungo termine sarebbe accessibile esclusivamente attraverso delle rappresentazioni (transienti) egocentriche dell'ambiente esterno utilizzate per la navigazione (e per l'imagery e la pianificazione spaziale) e che la struttura cerebrale responsabile di questa finestra egocentrica sarebbe la corteccia parietale posteriore e in particolare le strutture intorno al solco intraparietale;

2) Esiste una rappresentazione allocentrica dell'ambiente esterno, basata sulle cosiddette boundary vector cell (vedi sotto) e che questa rappresentazione sia formata nella corteccia paraippocampale e conservata nell'ippocampo;

3) Esiste, infine, un meccanismo responsabile della mappatura bottom-up delle rappresentazioni egocentriche in uno spazio allocentrico e della trasformazione inversa, top-down, delle rappresentazioni allocentriche in coordinate egocentriche e che tale processo di trasformazione sia svolto dalle strutture del solco parieto-occipitale mediale e in particolare dalla corteccia retrospleniale.

In questo modello dunque, tutti gli indizi spaziali (eccetto le rappresentazioni simboliche), le rappresentazioni on-line ed i processi spaziali delineati nel modello di Wolbers e Hegarty sarebbero di competenza della finestra egocentrica. Nella finestra egocentrica sarebbero rappresentati costantemente gli oggetti presenti nell'ambiente, le caratteristiche geometriche dell'ambiente e la direzione (heading vector) del soggetto. Queste rappresentazioni sarebbero costantemente rimappate grazie ad informazioni propriocettive (per esempio vestibolari), di movimento (reale od immaginario, per esempio nella navigazione mentale) e relative ai movimenti oculari. Grazie a queste rappresentazioni lo spazio e gli oggetti all'interno di esso, così come la relazione spaziale fra il soggetto e gli oggetti, sarebbero mappati in coordinate egocentriche aventi il soggetto come centro e come asse Y la direzione della testa (heading vector, coordinate craniocentriche) del soggetto. Tutte le operazioni relative alle suddette rappresentazioni avverrebbero all'interno della finestra egocentrica, utilizzando il medesimo sistema di coordinate. La limitazione della finestra egocentrica sarebbe legata al fatto che tutte le rappresentazioni al suo interno (le rappresentazioni on-line del modello di Wolbers e Hegarty) sarebbero transienti, e quindi attive ed accessibili solo per un dato lasso di tempo, durante il quale diversi processi si troverebbero ad operare

su di loro. Questa limitazione rende impossibile, all'interno del modello BBB, la navigazione verso punti nello spazio non immediatamente visibili, la pianificazione di spostamenti all'interno di aree nell'ambiente circostante occluse alla vista, la navigazione mentale o l'esplorazione mentale di luoghi conosciuti ma non accessibili alla vista. Tutte queste operazioni sarebbero possibili grazie alle rappresentazioni durature allocentriche (rappresentazioni off-line nel modello di Wolbers e Hegarty) conservate nell'ippocampo. Queste sarebbero basate sulle boundary vector cell (BVC), cellule ipotetiche il cui pattern di scarica seguirebbe un gradiente legato alla distanza dei singoli oggetti e dell'osservatore dai confini (boundary) dell'ambiente (siano essi i muri di una stanza, grattacieli o montagne in lontananza o l'orizzonte). In ogni momento dunque il particolare pattern percettivo codificato egocentricamente verrebbe mappato in coordinate allocentriche sulla base delle informazioni risultanti dalle BVC, in caso di informazioni mancanti od incomplete, i dati provenienti dalla finestra egocentrica sarebbero sufficienti per richiamare l'intera rappresentazione allocentrica dell'ambiente attualmente esperito. Questa rappresentazione sarebbe nuovamente mappata in coordinate egocentriche fornendo così tutte le informazioni necessarie per la navigazione. Un processo simile sarebbe attivo durante la navigazione mentale. Una particolare visuale di un luogo sarebbe richiamata dalle rappresentazioni allocentriche e mappata in coordinate egocentriche, una serie di efferenze del sistema motorio (imagery motoria) sarebbe rappresentata nella finestra egocentrica, aggiornando, in coordinate egocentriche, le rappresentazioni spaziali, a loro volta le rappresentazioni spaziali così aggiornate sarebbero rimappate in coordinate allocentriche per richiamare l'ambiente cui si riferiscono, e così via in un circuito continuo.

Come si può vedere nel modello BBB sono dunque inclusi non solo gli indizi spaziali, le rappresentazioni on-line ed off-line ed i processi spaziali, ma anche alcuni

processi computazionali definiti esecutivi da Wolbers e Hegarty, come ad esempio le efferenze motorie relative all'imagery motoria e ai movimenti oculari (queste ultime sarebbero necessarie all'esplorazione di un'immagine mentale di un luogo o di una scena visiva complessa).

Uno degli aspetti fondamentali del modello BBB è che le rappresentazioni egocentriche e allocentriche dell'ambiente non sono più considerate come dicotomiche, né come parte di un continuum. Piuttosto sono viste come differenti rappresentazioni dell'ambiente, basate su diversi sistemi di coordinate e con diversa natura (transienti le prime, stabili le seconde) che continuamente interagiscono e vengono trasformate da un apposito processo, permettendo diversi comportamenti quali la navigazione spaziale, la navigazione mentale e la mental imagery. Una rappresentazione schematica degli elementi salienti del modello BBB è proposta in figura 1.3

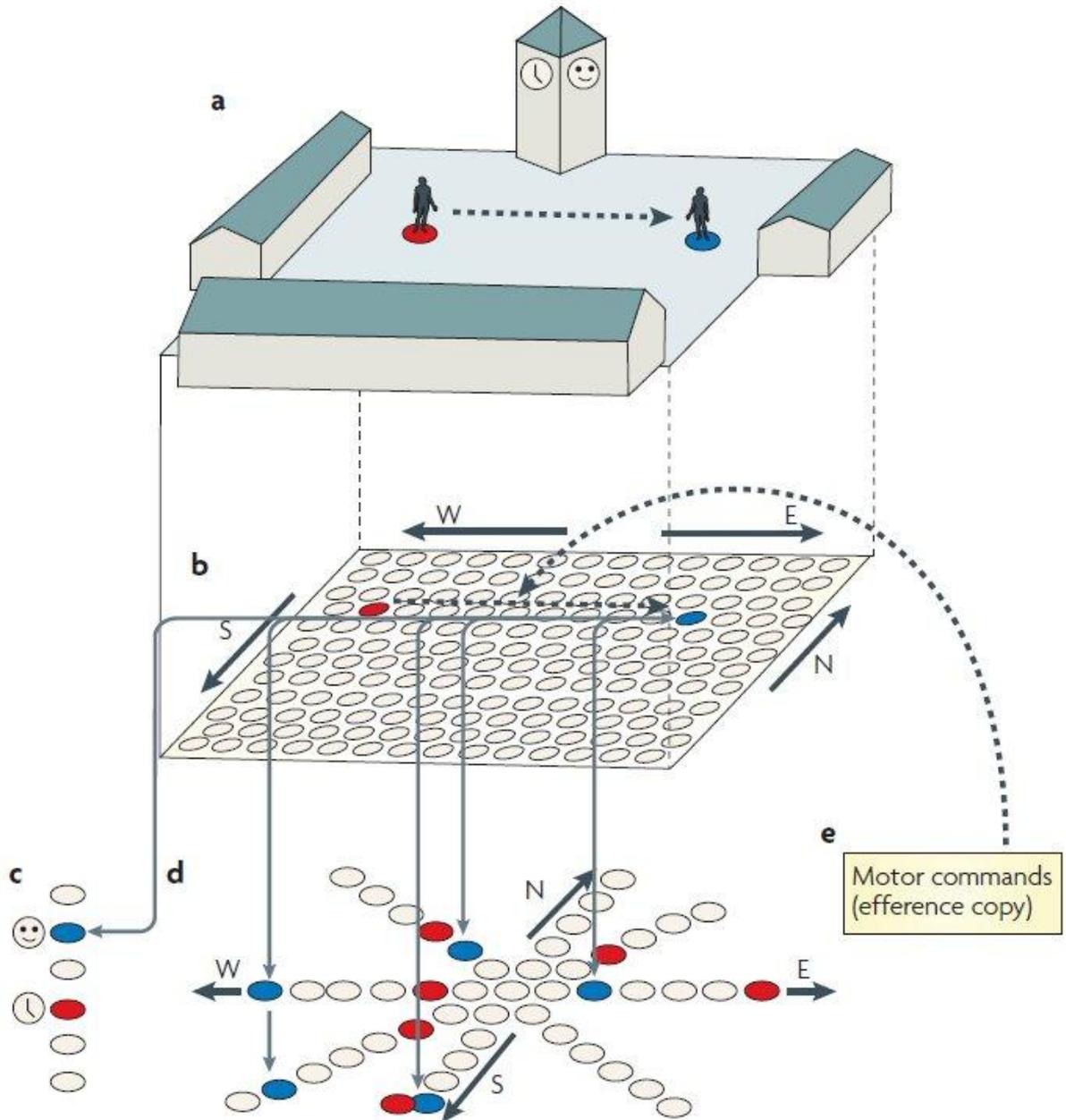


Figure I-3 *Rappresentazione schematica del modello BBB tratta da Bird and Burgess, 2008. La parte a rappresenta uno spazio chiuso, la parte b rappresenta un set di place cell nell'ippocampo, la cellula in blu è attiva quando l'uomo è nella posizione blu e la cellula rossa è attiva quando l'uomo è nella posizione marcata in rosso, la parte c dell'immagine rappresenta delle cellule nella corteccia peririnale sensibili al riconoscimento di oggetti (i due elementi decorativi sulle due facciate del campanile nell'ambiente). La parte d rappresenta le supposte BVC nel paraippocampo attiva quando un certo oggetto è presente ad una certa distanza e con un certo orientamento rispetto alla persona.*

Uno dei limiti del modello BBB è che, ipotizzando che le rappresentazioni allocentriche siano conservate esclusivamente nell'ippocampo, esso non può spiegare

alcune evidenze provenienti da diversi studi neuropsicologici effettuati su pazienti con lesioni (anche molto estese) dell'ippocampo. Per una discussione estensiva su questi studi si rimanda al capitolo sul disorientamento topografico e sugli studi lesionali, per ora basti dire che alcuni soggetti con lesioni ippocampali, pur essendo incapaci di apprendere a navigare in nuovi ambienti, hanno capacità navigazionali preservate (o pressoché preservate) all'interno di ambienti appresi prima dell'evento lesionale (Rosenbaum et al. 2000, 2001, 2004; Teng & Squire, 1999; Corkin, 2002, Maguire et al., 2006). Se testati su ambienti precedentemente appresi questi soggetti hanno performance paragonabili ai controlli anche in compiti considerati strettamente allocentrici, dimostrando che almeno alcune rappresentazioni allocentriche devono essere indipendenti dall'ippocampo. Nonostante queste capacità preservate, questi pazienti mostrano difficoltà a richiamare i dettagli delle scene visive e degli ambienti e una profonda amnesia retrograda specialmente per memorie episodiche.

La presenza di rappresentazioni spaziali indipendenti dall'ippocampo all'interno di un quadro generale di amnesia non contrasta solo con il BBB model, ma anche con la classica teoria del consolidamento della traccia. Secondo la teoria del consolidamento della traccia l'ippocampo sarebbe necessario per l'acquisizione delle memorie episodiche, che col tempo diverrebbero man mano indipendenti da esso, questa teoria prevede quindi che l'amnesia retrograda presenti un chiaro gradiente temporale con le memorie più recenti più deficitarie rispetto a quelle più vecchie.

Per spiegare questa dissociazione fra memorie spaziali preservate e memorie episodiche deficitarie (ed altri dati controversi in relazione all'amnesia a seguito di lesioni ippocampali) Moscovitch e colleghi hanno proposto la multiple trace theory (MTT, Moscovitch, 2001; Moscovitch et al., 2005). In breve la MTT propone che l'ippocampo sia indispensabile per l'acquisizione di memorie episodiche (fra cui le

memorie spaziali) e che resti indispensabile ogni qual volta si voglia richiamare il tessuto fine di queste memorie ovvero laddove sia necessario richiamare memorie ricche di dettagli (come tipicamente sono le memorie episodiche). Per contro le memorie frequentemente richiamate andrebbero incontro ad un processo di semantizzazione, che le renderebbe sempre più indipendenti dal contesto e dall'ippocampo. Queste memorie semantiche sarebbero immagazzinate nella neocorteccia. Ai fini della presente esposizione è importante sottolineare come nel MTT la dicotomia fra memorie episodiche ricche in dettagli e dipendenti dall'ippocampo e memorie semantiche indipendenti dal contesto e indipendenti dall'ippocampo non sia ortogonale alla memoria spaziale, ma sia presente anche *all'interno* di essa. Ne consegue che per il MTT esisterebbero memorie spaziali episodiche e memorie spaziali semantiche, rispettivamente dipendenti ed indipendenti dall'ippocampo, le prime dettagliate le seconde *nocciolo* (gist in lingua originale) della memoria stessa.

A giudizio di chi scrive, i modelli BBB e MTT sono quelli che meglio riescono a catturare la profonda complessità di una funzione come l'orientamento spaziale e della navigazione. Nel commentare i risultati degli studi lesionali e funzionali presentati nei capitoli successivi, pertanto, mi rifarò essenzialmente al modello BBB, accettando però la possibilità che esistano rappresentazioni spaziali non transienti e allocentriche conservate in strutture diverse dall'ippocampo. Queste rappresentazioni saranno definite spaziali semantiche, cioè rappresentazioni che conservano schematicamente e senza pienezza di dettagli l'ambiente esterno (o meglio *gli ambienti esterni*) in un sistema di coordinate allocentrico.

## I.2) Studi neuropsicologici sul disorientamento spaziale

Il disorientamento topografico (DT) può essere definito come l'incapacità di orientarsi nell'ambiente (ability to find their way within their locomotor environment) (Aguirre & DeEsposito, 1999).

Questa definizione generale non tiene ovviamente conto dei molti moduli di cui è composta una funzione come l'orientamento spaziale. Tenendo a mente i diversi modelli cognitivi riportati nel capitolo precedente non deve certamente stupire come una grande varietà di specifici deficit possano portare al disorientamento topografico. La varietà di tali deficit si rispecchia nella varietà di sedi lesionali responsabili del DT.

Tenendo a mente il modello BBB delineato nel capitolo precedente, ci si può aspettare che almeno quattro siano le regioni cerebrali la cui lesione può portare a disorientamento topografico: il lobo parietale posteriore ed in particolare la zona del solco intraparietale, la corteccia paraippocampale, l'ippocampo e le regioni del solco parieto-occipitale mediale ed in particolare la corteccia retrospleniale, oltre alle connessioni fra queste aree.

Le previsioni effettuabili sulla base del modello BBB non si limitano alle aree cerebrali responsabili del disorientamento topografico ma si estendono ai deficit specifici nei diversi moduli dell'orientamento che a tali lesioni dovrebbero seguire. Come si cercherà di dimostrare queste previsioni sono spesso confermate, sebbene non pienamente per quel che riguarda le rappresentazioni allocentriche.

Da un punto di vista storico, la prima struttura su cui la ricerca neurologica e neuropsicologica si è concentrata in relazione al DT è certamente l'ippocampo. Con la scoperta delle place cell nell'ippocampo e la pubblicazione di "The hippocampus as a cognitive map" (O'Keefe & Nadel, 1978) l'attenzione dei ricercatori si è concentrata su questa struttura, ritenuta responsabile della formazione e dell'immagazzinamento delle

mappe cognitive, le rappresentazioni allocentriche dell'ambiente. Nonostante gli autori stessi sostenessero chiaramente l'esistenza di due diversi sistemi di navigazione, il sistema taxon basato su di un apprendimento stimolo-risposta e legato alle strutture parietali ed ai nuclei sottocorticali, ed il sistema locale, basato su rappresentazioni allocentriche dell'ambiente e dipendente dall'ippocampo, è solo su quest'ultimo sistema che si sono concentrate le attenzioni dei ricercatori, spinti anche dalle evidenze emergenti dagli studi su pazienti con lesioni delle strutture del lobo temporale mesiale.

Nel corso degli anni è stato dimostrato come lesioni ippocampali bilaterali o destre, all'interno di un quadro di amnesia anterograda, retrograda o globale, portassero a deficit dell'orientamento e della navigazione spaziale. Questi deficit sembrano essere pervasivi e vari: comunemente veniva riportata la totale incapacità di apprendere il layout spaziale (e di conseguenza apprendere ad orientarsi e navigare) di nuovi ambienti, spesso in presenza di un'alterata capacità di navigare ed orientarsi in ambienti familiari appresi prima dell'evento lesionale (Maguire et al., 2006, Rosenbaum et al., 2007, Teng & Squire, 1999; Rosenbaum, 2005). I pazienti con lesioni ippocampali sembrano essere deficitarii particolarmente in compiti che prevedono l'apprendimento di posizioni spaziali (nell'ambiente) non marcate da landmark o indizi visibili (Hopkins & Kesner, 1993; Hopkins et al., 1995), considerato compito allocentrico per definizione. Oltre a turbe dell'orientamento questi pazienti mostrano spesso deficit, meno marcati, nella memoria per posizione di oggetti e in compiti di memoria di lavoro spaziale, e performance solo lievemente deficitarie in compiti di maze learning (Kessels et al., 2001). I due compiti che nella meta analisi di Kessels e colleghi (2001) si sono rivelati come i più problematici per pazienti con lesioni ippocampali sono i compiti di apprendimento di posizioni spaziali ed i compiti di memoria di posizione di oggetti. Questi compiti differiscono in due aspetti: mentre la

memoria di posizioni spaziali implica di solito l'apprendimento di un determinato punto nello spazio locomotorio del soggetti non contrassegnato da evidenti indizi (in questo senso è simile alla condizione con la piattaforma invisibile del Morris Water Maze Test) i compiti di memoria di posizione di oggetti prevedono un array di oggetti (veri o disegnati su carta) posti su un tavolo (o su di un foglio) la cui posizione deve essere memorizzata. Questi due compiti differiscono quindi sia per lo spazio coinvolto (locomotorio per quanto riguarda la memoria di posizioni spaziali, peripersonale per quel che riguarda la memoria di posizioni di oggetti) sia per quanto riguarda ciò che deve essere ricordato: l'apprendimento di posizione di oggetti richiede infatti di ricordare la specifica posizione nello spazio occupata da un oggetto ben preciso, richiede cioè di effettuare un legame fra posizione ed oggetto. Per studiare le possibili differenti ricadute di lesioni ippocampali sull'apprendimento di posizioni nello spazio locomotorio e nello spazio peripersonale, senza la variabile interveniente dell'accoppiamento di oggetto e posizione, Piccardi e colleghi (2010) hanno comparato la performance di pazienti con resezione dell'ippocampo nel Corsi Block Tapping Test (CBT) e nell'equivalente navigazionale appositamente creato Walking Corsi Test (WalCT). Il WalCT ha lo stesso layout spaziale del CBT (nove piastrelle sistemate secondo lo stesso schema dei blocchi del CBT su di un tappeto, con un rapporto di 1:10 rispetto alle misure del CBT) e la modalità di somministrazione è esattamente la medesima per i due test. I risultati di questo studio mostrano come, relativamente ai controlli sani, i pazienti fossero deficitari in entrambi i test. Nonostante questo, un'analisi individuale dei diversi pazienti ha permesso di dimostrare che in tutti i pazienti meno uno, la performance al CBT era significativamente peggiore della performance al WalCT. Il solo paziente che mostrava il pattern inverso (migliori performance al CBT che al WalCT) era altresì il solo paziente a lamentare disturbi di navigazione spaziale.

Questi risultati sembrano mostrare come, se si elimina la necessità (che può essere in alcuni casi un aiuto alla memorizzazione) di legare le posizioni spaziali nello spazio peripersonale a determinati oggetti, pazienti con lesioni ippocampali siano più deficitari nello apprendere posizioni nello spazio peripersonale che nello spazio locomotorio.

Il fatto che pazienti con lesioni ippocampali siano deficitari in diversi compiti di apprendimento, certo non deve stupire, dato la presenza pressoché costante di amnesia anterograda in questa popolazione. Così come non deve stupire che esistano due diversi sistemi di memoria per posizioni spaziali nello spazio peripersonale ed extrapersonale (si pensi alla dissociazione fra neglect peripersonale ed extrapersonale, Lane et al. 2011, o alla recente teorizzazione di Kravitz e colleghi (2011) sulla differenziazione della via dorsale in una via legata al movimento per l'azione parieto-motoria ed una via legata al movimento per la navigazione parieto-temporale mediale).

L'aspetto che preme sottolineare in questa sede è però il particolare profilo descritto per alcuni di questi pazienti riguardo alle informazioni spaziali acquisite prima dell'evento lesionale o dell'insulto cerebrale. Nelle prime descrizioni di un paziente come H.M., ad esempio, veniva riportata una assoluta incapacità di richiamare episodi e memorie autobiografiche relative al periodo di tre anni precedenti all'operazione di resezione, implicante un'incapacità di richiamare il contesto spaziale degli episodi (Scoville e Milner, 1957). L'incapacità di pazienti ippocampali di accedere alle memorie spaziali acquisite prima dell'evento lesionale è poi stata confermata in diversi studi, che hanno fallito nel trovare un gradiente temporale nel deficit di richiamo (Clark et al., 2005; Martin et al., 2005; Winocur et al., 2005). A fronte di queste evidenze sono stati riportati in letteratura almeno quattro casi di pazienti con lesioni ippocampali incapaci di apprendere il layout spaziale di nuovi ambienti ma con risparmiate capacità di navigare in ambienti altamente familiari appresi prima dell'evento lesionale. Questi

casi sono di assoluto interesse in quanto sembrano dimostrare che alcune rappresentazioni spaziali allocentriche possono essere preservate anche in presenza di lesioni ippocampali. Queste rappresentazioni risparmiate, pur se allocentriche, sembrano avere una natura particolare, ritenendo una sorta di *öschema generale* del layout spaziale di un ambiente, privo di dettagli e particolari.

Il primo di questi casi (E.P.) è stato descritto da Teng e Squire (1999). Al momento dello studio E.P. era un uomo di 76 anni divenuto amnesico nel 1992 a causa di un'infezione da herpes simplex. L' imaging strutturale mostrava una perdita completa del tessuto ippocampale, salvo un piccolo frammento di tessuto adiacente ai ventricoli laterali, bilateralmente. Il paziente è stato testato in quattro compiti. I compiti erano navigazione familiare: come arrivare dalla propria casa ad un punto specifico; navigazione non familiare (ma sarebbe più corretto descriverla come *meno familiare*): come arrivare da un punto A ad un punto B nell'ambiente; strade alternative: come arrivare da un punto A ad un punto B se una delle strade indicate nel compito precedente è bloccata; indicazione di landmark: immaginando di essere in un dato luogo nello spazio rivolti verso una direzione data, indicare la direzione di un landmark. Tutti i compiti si riferivano alla cittadina dove E.P. era nato e cresciuto, e che aveva lasciato a 28 anni, prima dell'insorgenza dell'infezione. Le performance di E.P. sono state comparate a quelle di soggetti con età, scolarità ed esperienza con l'ambiente testato comparabili. Nonostante E.P. mostrasse performance a livello del caso se testato per l'ambiente nel quale viveva al momento dello studio, le sue performance ai compiti relativi all'ambiente nel quale era cresciuto erano perfettamente comparabili a quelle dei soggetti di controllo sani. Lo studio di Teng e Squire (1999) è, a conoscenza di chi scrive, la prima dimostrazione sistematica di una possibilità di accesso a memorie spaziali (non solo egocentriche, come dimostrato dal compito di navigazione familiare,

ma anche allocentriche, come dimostrato dal compito di strade alternative) in presenza di danni ippocampali.

Il secondo caso descritto, che ha ricevuto un assessment più profondo rispetto ad E.P., è il paziente K.C. descritto da Rosenbaum e colleghi (2000, 2007). K.C. era un uomo di 49 anni al momento del primo studio. Nel 1981, a seguito di un incidente stradale, aveva subito un trauma cranico. L' imaging strutturale (di cui un esempio è mostrato in figura 1.4) mostrava danni severi all'ippocampo bilateralmente ed una leggera riduzione del volume della corteccia paraippocampale, bilateralmente. K.C. dimostrava una completa inabilità nell'orientarsi all'interno della libreria dove aveva lavorato per i due anni precedenti lo studio e una assoluta incapacità di disegnare una piantina della casa nella quale si era trasferito in seguito all'incidente. Rosenbaum e colleghi hanno confrontato la performance di K.C. e quattro soggetti di controllo in diversi compiti ideati per testare diversi tipi di rappresentazioni spaziali. L'ambiente testato era il quartiere dove K.C. era cresciuto e dove aveva abitato fino a vent'anni. I compiti proposti a K.C. ed ai soggetti di controllo erano i seguenti: disegno di mappe, navigazione mentale con strade bloccate, mappe vettoriali (ai soggetti era chiesto di disegnare una freccia che indicasse posizione e distanza di un certo landmark dalla propria casa), giudizi di distanza (indicare la distanza fra due landmark proposti), giudizi di prossimità (indicare quale di due landmark fosse più vicino ad un terzo dato), sequencing di landmark (sistemare dieci landmark nello stesso ordine con il quale li si incontrano lungo una via), riconoscimento ed identificazione di landmark (un compito a risposta forzata nel quale venivano proposte fotografie di case situate nel quartiere di K.C. e distruttori), test di conoscenza geografica (un test di riconoscimento di continenti e nazioni e di riconoscimento di singole città in nord-america su di una mappa). Sorprendentemente la performance di K.C. non si differenziava da quella dei controlli

per nessuno dei test utilizzati, salvo che per il riconoscimento ed identificazione di landmark e la conoscenza geografica. In particolare mentre K.C. era in grado di richiamare delle rappresentazioni spaziali del suo vecchio quartiere (rappresentazioni non solo egocentriche, ma anche allocentriche, come dimostrato dal compito di navigazione mentale con strade bloccate e di mappe vettoriali), era incapace di riconoscere correttamente edifici del suo quartiere, in particolare le case. Rosenbaum e colleghi hanno interpretato questi dati come una dimostrazione che le memorie spaziali (compreso una qualche forma di rappresentazione allocentrica) sono conservate in pazienti con lesioni ippocampali. Il deficit consisterebbe nell'impossibilità ad accedere ad una rappresentazione dettagliata dell'ambiente, cioè a dire nell'incapacità di accedere a rappresentazioni realmente episodiche, ove la grana fine dell'ambiente (ed in genere degli eventi esperiti) sia rappresentata. Quest'ultimo deficit sarebbe testimoniato dall'incapacità di K.C. di riconoscere le case del proprio vicinato in confronto a case con caratteristiche simili.

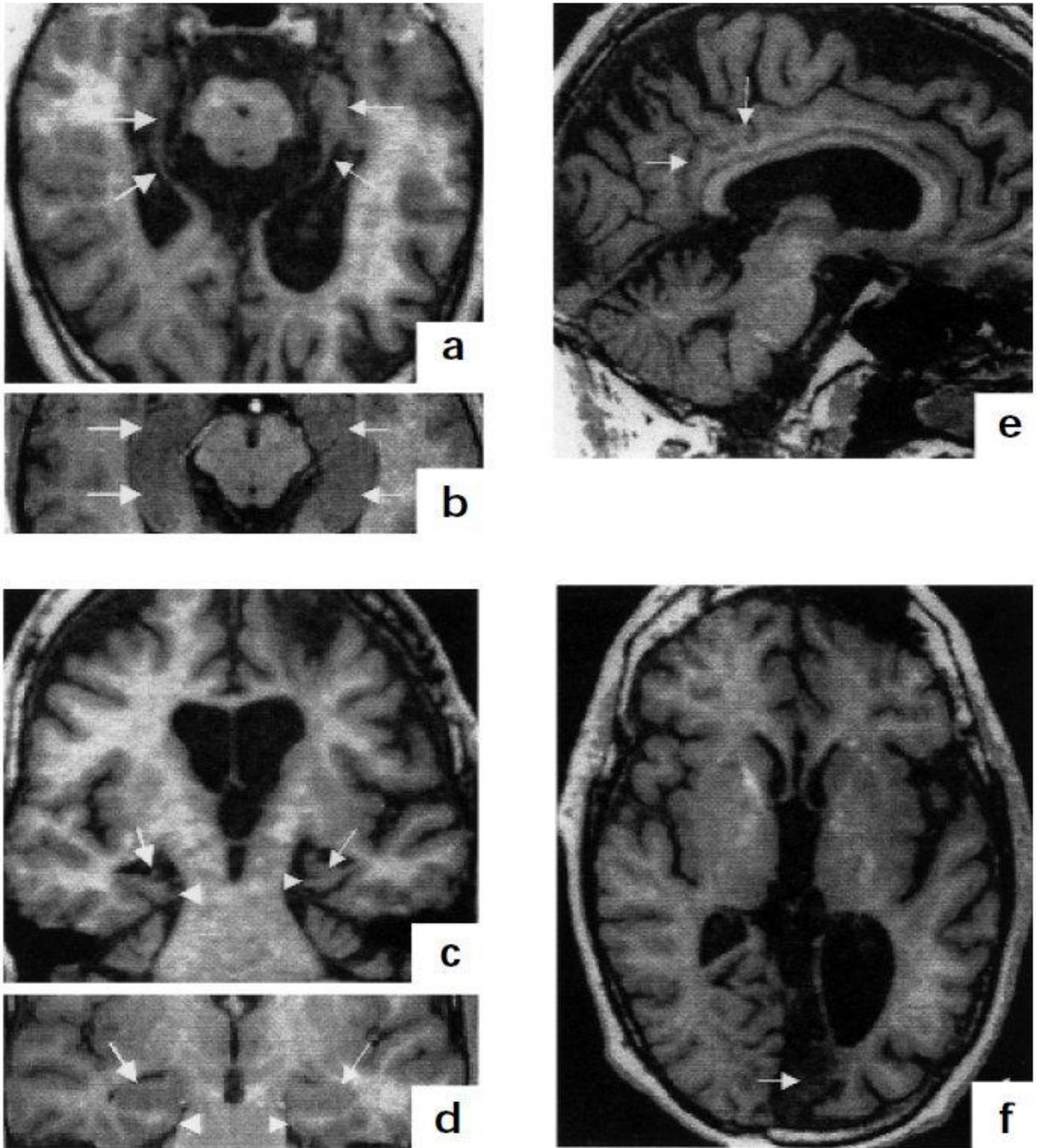


Figure I-4 *a* piano assiale di una RM di K.C. che mostra la severa atrofia bilaterale dell'ippocampo, in confronto ad un soggetto di controllo di pari età (*b*); *c* piano coronale di K.C. e di un controllo di pari età (*d*); *e*, veduta coronale della risonanza magnetica di K.C. che mostra una corteccia retrospleniale integra; *f*, visione assiale (K.C.) che mostra la lesione occipitale mediale in seguito a infarto. Immagine tratta da Rosenbaum et al.,2000.

In seguito lo stesso gruppo (2005) ha descritto un paziente con malattia di Alzheimer e encefalopatia. Questo paziente mostrava una grave atrofia del lobo temporale mediale estesa verso la parte posteriore della zona occipito-temporale. Il paziente S.C., un uomo di 80 al momento della raccolta dei dati, aveva lavorato come

tassista per 30 anni e in seguito come corriere per i successivi 15, nell'area del centro di Toronto. S.C. è stato sottoposto alla stessa batteria di test utilizzati con K.C., ottenendo il medesimo profilo. Mentre era in grado di svolgere i compiti di navigazione proposti, era fortemente deficitario nel riconoscimento di case ed edifici nell'area del centro di Toronto. Questo deficit sembrava coinvolgere le rappresentazioni episodiche, cioè dettagliate, dei landmark, piuttosto che quelle episodiche. Il paziente era infatti in grado di riconoscere ad esempio lo stile di un palazzo, o l'anno di costruzione, ma era del tutto incapace di distinguere due palazzi con caratteristiche simili. Rosenbaum e colleghi (2005) hanno interpretato questo deficit come un'incapacità di accedere alle rappresentazioni episodiche, ricche di dettagli, dei landmark.

I pazienti E.P., K.C., ed S.C. sembrano condividere un particolare profilo per quanto riguarda la memoria spaziale. Tutti sono in grado di richiamare un qualche tipo di rappresentazione spaziale, sia egocentrica sia allocentrica, e sono in grado di eseguire correttamente i compiti di navigazione mentale proposti loro. Nessuno di questi pazienti è però in grado, in linea con un deficit generale della memoria episodica, di richiamare rappresentazioni dettagliate di edifici. In generale le rappresentazioni spaziali che sono in grado di richiamare sembrano limitarsi ad una sorta di rappresentazione schematica dell'ambiente. Un'altra caratteristica che questi pazienti hanno in comune, però, è anche quella di essere stati testati utilizzando ambienti ipersemplificati, infatti sia il centro di Toronto sia la zona residenziale in cui E.P. era nato e cresciuto, così come il vecchio quartiere di S.C., presentano una caratteristica struttura urbanistica a griglia (una serie di strade parallele e perpendicolari) che potrebbe aver reso più semplice la ritenzione di un certo schema generico dell'ambiente.

Nel 2006 Maguire ed il suo gruppo hanno mostrato decisamente che non è la semplicità dell'ambiente a rendere possibile il richiamo di rappresentazioni spaziali a

pazienti con lesioni ippocampali. T.T., un ex tassista di 68 anni al momento dell'osservazione, era stato soggetto ad una encefalite limbica, risultante in una grave atrofia selettiva dell'ippocampo (vedi figura 1.5). Data l'estensiva conoscenza di T.T. della città di Londra, acquisita nei suoi 35 anni come taxista, Maguire e colleghi hanno sviluppato un compito di realtà virtuale, simulando un'ampia parte del centro di Londra con grande ricchezza di dettagli. All'interno di questo ambiente virtuale a T.T. e a 10 soggetti appaiati per età, scolarità ed anni di esperienza come taxista è stato richiesto di effettuare un compito di navigazione che consisteva nel guidare un taxi, prendere dei clienti in un dato luogo e portarli ad una certa destinazione percorrendo il percorso legale (il che significa che semafori, sensi unici ed altri elementi dell'ambiente urbano erano conservati nella realtà virtuale) più breve possibile. Sorprendentemente, nel quadro di una completa inabilità ad apprendere nuovi ambienti, la performance del paziente T.T. era paragonabile a quella dei soggetti di controllo. L'unica differenza riscontrabile era legata alla scelta delle strade percorse. I tragitti di T.T. tendevano infatti ad essere più lunghi rispetto a quelli dei soggetti di controllo. Analizzando attentamente le performance di tutti i soggetti Maguire e colleghi hanno evidenziato come T.T. avesse la tendenza a scegliere solamente strade definite dagli stessi taxisti (A street, arterie principali, strade di grande traffico, ed ignorasse invece sistematicamente le piccole strade, le scorciatoie, le B road). L'interpretazione di questo dato è che T.T. conservasse sì ancora delle rappresentazioni spaziali allocentriche di un ambiente che aveva iperappreso prima del danno cerebrale, ma che queste rappresentazioni fossero schematiche (coarse representation of topography) (Maguire et al. 2006), aventi una natura simile più a rappresentazioni semantiche, svincolate dal contesto e povere di dettagli, che a rappresentazioni episodiche, contesto dipendenti e ricche di dettagli (come l'apparenza di edifici, o le strade meno battute di un certo quartiere). Il fatto che

l'ambiente testato in questo studio fosse una città come Londra (riprodotta virtualmente per un'estensione di circa 50 Km quadrati con circa 110 Km di strade) piuttosto che un piccolo quartiere od un centro cittadino con una struttura a griglia, elimina la possibilità che la preservazione delle rappresentazioni spaziali in pazienti con lesioni ippocampali dipenda dalla semplicità dell'ambiente testato.

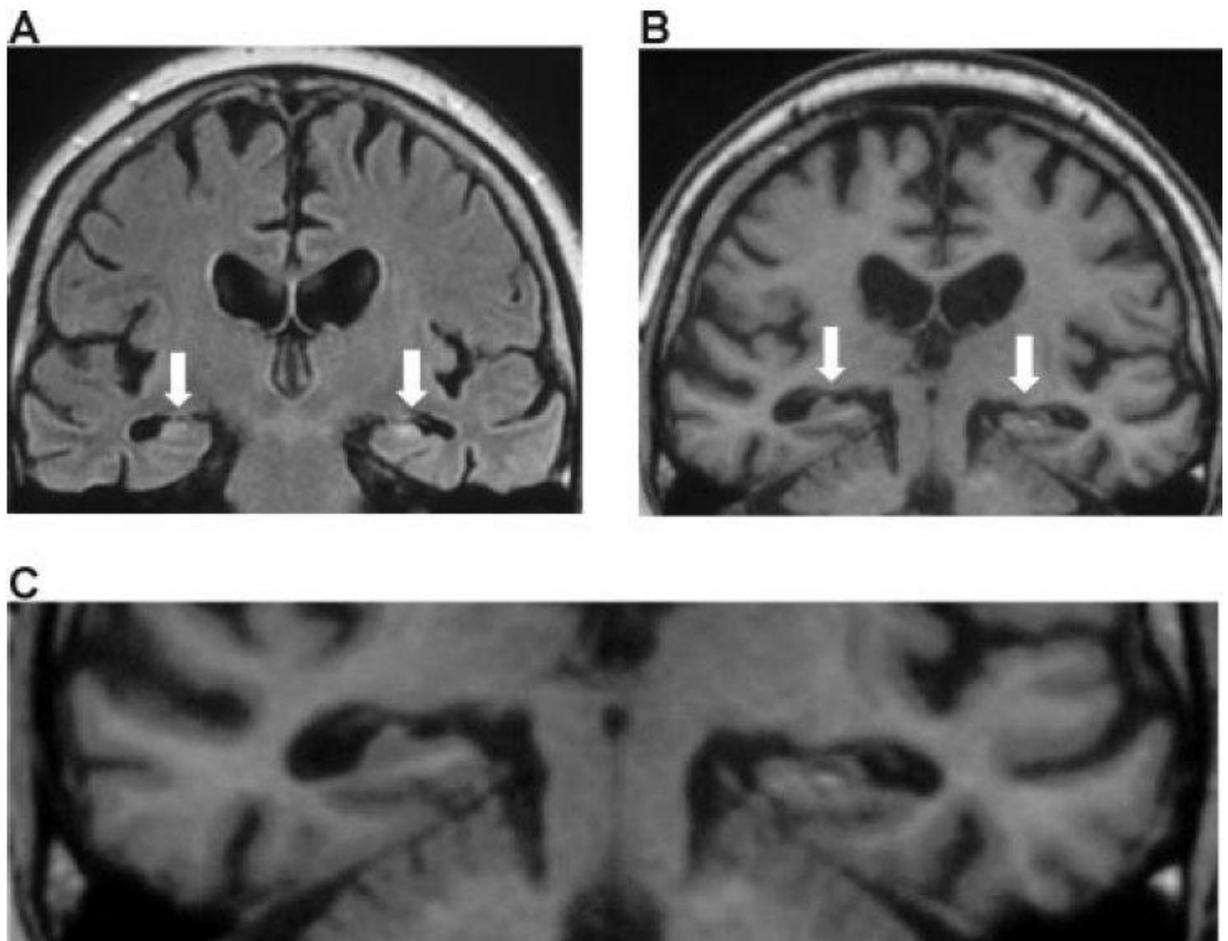


Figure I-5 *Visione coronale con dettaglio del paziente T.T. di Maguire e colleghi (immagine tratta da Maguire et al., 2006)*

I dati sui pazienti ippocampali qui riportati sembrerebbero confermare le ipotesi di Moscovitch e colleghi (2005, 2006) sulla Multiple Trace Theory. L'ippocampo sarebbe sempre necessario per il richiamo di tracce episodiche dettagliate che resterebbero dipendenti da questa struttura indipendentemente dalla familiarità e dall'età di acquisizione. D'altro canto alcune rappresentazioni spaziali, avendo subito nel tempo un

processo definito di semantizzazione, sarebbero divenute indipendenti da questa struttura. Queste rappresentazioni, pur conservando informazioni allocentriche, sembrerebbero mancare della vividezza di dettagli e della ricchezza di particolari proprie delle rappresentazioni episodiche.

Come conciliare questi dati col modello BBB (Byrne and Becker, 2007) che vorrebbe le rappresentazioni allocentriche sempre dipendenti dall'ippocampo? Tenendo per buono il meccanismo di formazione delle rappresentazioni allocentriche ipotizzato dal BBB, che condivide con il modello MTT la necessità dell'ippocampo (e della corteccia paraippocampale) al momento dell'acquisizione di memorie allocentriche, si può ipotizzare che effettivamente una rappresentazione allocentrica completa e dettagliata sia possibile solo all'interno del costante rapporto fra rappresentazioni egocentriche parietali e rappresentazioni allocentriche ippocampali. Laddove l'ippocampo sia lesionato, si può ipotizzare che alcune rappresentazioni, che conservano informazioni allocentriche in maniera degradata ma sufficiente per una corretta navigazione, siano conservate in altre aree cerebrali rispetto all'ippocampo, forse in quelle stesse aree che servono, nel modello BBB, alla trasformazione delle rappresentazioni da ego ad allocentriche e viceversa, lungo il cammino che connette il lobo parietale, ed in particolare il lobo parietale inferiore, all'ippocampo propriamente detto. Queste connessioni sarebbero sia dirette (dal lobo parietale posteriore direttamente a CA1, Rockland et al, 1999; Ding et al, 2000; Pandya et al, 1982; Cavada et al, 1989) che indirette. Le connessioni indirette passerebbero per la corteccia retrospleniale, la corteccia cingolata posteriore, la zona posteriore della giunzione occipito-temporale (in particolare passando per la corteccia paraippocampale e la cosiddetta parahippocampal place area, PPA) (Vogt et al, 1987; Morris et al, 1999; Kobayashi et al, 2003). È stato proposto che le aree implicate in tale via indiretta siano

specificamente responsabile dei processi di navigazione spaziale (Kravitz et al., 2011). Dunque queste aree, che nel modello BBB svolgono un mero compito di trasformazione, potrebbero in effetti contenere parte di quelle rappresentazioni allocentriche (non episodiche o semantiche) ipotizzate da alcuni autori (Moscovich et al., 2005; Maguire et al., 2006; Rosenbaum et al., 2000,2005,2007).

Osservando gli studi lesionali aventi per oggetto pazienti con lesioni nelle aree summenzionate si può osservare come lesioni di queste aree portino effettivamente a disturbi specifici ed a deficit in sottocomponenti della navigazione spaziale che, anticipando, sembrano essere in accordo con il modello BBB.

Molti pazienti con lesioni che coinvolgono il lobo parietale posteriore ed in particolare il lobulo parietale superiore (Kase et al., 1977; Levine et al., 1985) presentano quello che è stato definito *disorientamento egocentrico* (Aguirre & D'Esposito, 1999). Il deficit cardine del disorientamento egocentrico sembra essere una incapacità dei pazienti di rappresentare la posizione degli oggetti nell'ambiente esterno in relazione a se stessi. Alcuni tipici esempi di questa inabilità sono la capacità preservata di puntare il dito verso oggetti nell'ambiente insieme ad una assoluta incapacità di eseguire lo stesso comando ad occhi chiusi, insieme all'inabilità di dire quali di due oggetti visibili sia più vicino/lontano o quale sia sulla destra o sulla sinistra (pur non presentando un disorientamento destra-sinistra). Anche l'imagery visiva di questi pazienti è fortemente compromessa, così come compromessa è la capacità di eseguire rotazioni mentali (Levine et al., 1985; Aguirre & D'Esposito, 1999). Per quanto riguarda le capacità navigazionali propriamente dette, questi pazienti sono fortemente deficitarii in compiti di way-finding in ambienti nuovi come in ambienti esperiti prima dell'evento lesionale (Kase et al., 1977; Levine et al., 1985). Anche la descrizione verbale di strade (Levine et al., 1985) e il disegno di mappe (Hanley &

Davies, 1995) sono fortemente compromessi in questi pazienti. A fronte di questi deficit le abilità visuo-spaziali di base così come il riconoscimento di oggetti sono preservati in pazienti con disorientamento egocentrico (Aguirre & D'Esposito, 1999). Dai dati riportati risulta incorretto definire il disorientamento egocentrico come un disturbo specificamente topografico o navigazionale. Piuttosto esso sembra essere un'incapacità specifica di costruire rappresentazioni egocentriche dell'ambiente esterno, sia locomotorio sia peripersonale.

Alla luce del modello BBB il disorientamento egocentrico sembrerebbe configurarsi come un deficit della finestra egocentrica o parietale. Il paziente non sarebbe più in grado di accedere, o di costruire, le rappresentazioni transienti nella finestra egocentrica. L'incapacità di descrivere o seguire una strada precedentemente conosciuta può essere interpretato come un arresto del continuo circuito fra la costruzione di una rappresentazione egocentrica, la sua trasformazione e rimappatura in coordinate allocentriche che permettano il richiamo della parte successiva della strada o dell'ambiente, che dovrebbe essere poi successivamente rimappata in coordinate egocentriche accessibili al soggetto.

Il secondo tipo di disorientamento topografico descritto in letteratura va sotto il nome di *heading disorientation*. Questi pazienti non presentano i gravi disturbi della rappresentazione egocentrica dello spazio esterno mostrati dai pazienti con disorientamento topografico, e sono in grado di localizzare correttamente gli oggetti nello spazio esterno. A fronte di queste abilità conservate mostrano però un profondo deficit nell'estrarre informazioni direzionali dagli oggetti esterni, dai landmark (Takahashi et al., 1997, Hashimoto et al., 2010). La descrizione del Case 2 di Takahashi e colleghi (1997) è emblematica di questo disturbo «[...]he suddenly lost the understanding of the route to his destination. As he could *quickly recognize the*

*buildings and landscape around him, he was able to determine his current location. However he could not determine in which direction he should proceed. He stopped taking passengers and tried to return to the main office, but didn't know the appropriate direction in which to drive* [T] (Takahashi et al., 1997). Quello che sembra essere deficitario in questi pazienti, è la capacità di creare (o di estrarre) un legame fra un landmark, correttamente percepito e correttamente rappresentato nello spazio, ed una direzione (Aguirre & D'Esposito, 1999). Oltre ciò questi pazienti sembrano non poter recuperare una generica "direzionalità" rispetto ad un punto nell'ambiente non direttamente visibile, non sono in grado di dire "in che direzione" si trova un determinato goal navigazionale (Cammalleri et al., 1996; Aguirre & D'Esposito, 1999; Hashimoto et al., 2010). Le abilità visuo-spaziali di base, l'imagery visiva ed il riconoscimento di landmark sono invece intatte (Aguirre & D'Esposito, 1999). Le aree lesionate nei pazienti che presentano heading disorientation sono la corteccia retrospleniale destra (Takahashi et al., 1997; Hashimoto et al., 2010) o sinistra (Ino et al., 2007) e la corteccia cingolata posteriore destra (Cammalleri et al., 1996). Si ricorderà che la corteccia retrospleniale e la corteccia cingolata posteriore sono nel modello BBB le aree responsabili della trasformazione delle rappresentazioni egocentriche provenienti dalla finestra parietale in coordinate allocentriche, così come sarebbero responsabili della trasformazione inversa per le rappresentazioni allocentriche provenienti dall'ippocampo e dirette verso la corteccia parietale posteriore. Alla luce del modello BBB questo disturbo potrebbe effettivamente essere interpretato come un'incapacità di trasformare le rappresentazioni allocentriche in rappresentazioni egocentriche: si ricordi che i pazienti *sanno* dove sono, sono cioè in grado di riconoscere la propria posizione nello spazio, capacità che implica una conservazione delle rappresentazioni allocentriche. Sono anche in grado di richiamare quale sia il

punto di arrivo prefissato. Non sono però in grado di identificare un vettore direzionale, avente come origine se stessi ed il punto in cui si trovano, verso il punto di arrivo, sembrano cioè non essere in grado di estrarre un'informazione egocentrica (la direzione da prendere) da una rappresentazione allocentrica (la posizione relativa del punto in cui si trovano e del punto di arrivo). È interessante qui sottolineare come nella corteccia retrospleniale dei ratti siano state trovate cellule la cui frequenza di scarica varia in funzione della direzione verso quale l'animale è rivolto (head direction cells, Chen et al., 1994) e che questa relazione fra direzione e frequenza di scarica varia fra diversi ambienti ma rimane uguale in punti diversi dello stesso ambiente (direction dependent place cells, Cho & Sharp, 2001). È stato ipotizzato che le proprietà di scarica di queste cellule dipendano da un insieme di input basati sui landmark nell'ambiente, sulle informazioni vestibolari e sul feedback motorio (Taube, 1998). Le cellule di quest'area sembrano dunque mostrare le caratteristiche fisiologiche e le proprietà di attivazione corrette per essere alla base della trasformazione delle rappresentazioni egocentriche in allocentriche e viceversa, proprio sulla base dell'associazione fra l'informazione su *quale* ambiente si stia esplorando e da *quale prospettiva* lo si stia esplorando. Queste aree potrebbero, a giudizio di chi scrive, non solo effettuare la trasformazione di rappresentazioni in diversi framework, come proposto dal modello BBB, ma anche conservare quelle rappresentazioni allocentriche semantizzate ipotizzate dal modello MTT (Moscovich et al., 2005, 2006). Infatti una associazione fra determinati landmark e un senso generale di direzione come inteso da Hashimoto e colleghi (2010) potrebbe essere non solo effettuato, ma anche immagazzinato all'interno del complesso retrospleniale. Questa ipotesi non è del tutto nuova, ed una simile proposta è stata avanzata anche da Epstein (2008).

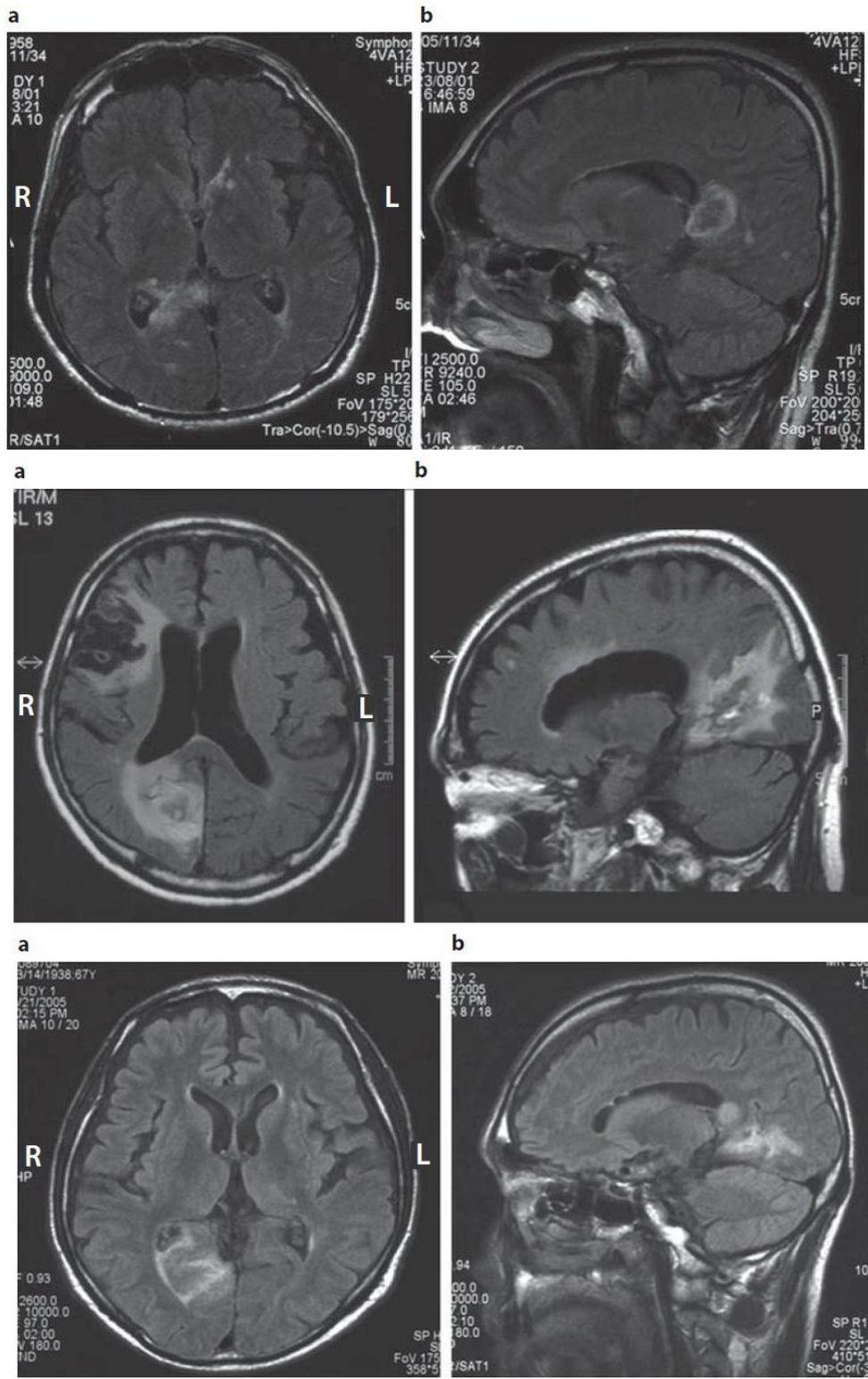


Figure I-6 *Figura I-6 Immagine anatomiche pesate in T2 dei pazienti dello studio di Hashimoto e colleghi (2010) Per tutti e tre è chiaramente visibile una lesione del complesso retrospleniale destro*

Se l'area del complesso retrospleniale sembra dunque associare la visuale di determinati landmark ad informazioni direzionali, sarebbe invece la corteccia

paraippocampale, ed in particolare un'area tra la parte anteriore del giro fusiforme e la parte posteriore della corteccia paraippocampale, ad essere responsabile della corretta identificazione dei landmark stessi. Diversi pazienti con lesioni della parte anteriore del giro fusiforme o linguale mostrano quella che è stata definita agnosia per i landmark (Aguirre & D'Esposito, 1999). Benché questo deficit possa a volte essere accompagnato da prosopagnosia (Pallis, 1955; Cole & Perez-Cruet, 1964) o acromatopsia (Pallis, 1955) si trova spesso in forma pura, ed è ipotizzabile che l'area responsabile di questo disturbo sia vicina ma funzionalmente segregata alle aree che causano prosopagnosia e acromatopsia (Aguirre & D'Esposito, 1999). L'ipotesi di Aguirre & D'Esposito (1999) sull'esistenza di un'area nella corteccia occipito-temporale anteriore specificamente deputata all'analisi dei landmark è poi stata ampiamente confermata da alcuni studi funzionali portati avanti dal gruppo di Epstein di cui si parlerà più diffusamente nel capitolo successivo (Epstein & Kanwisher, 1998; Epstein et al., 2000, 2005, 2007).

La caratteristica principale della agnosia per i landmark sarebbe l'incapacità di utilizzare le caratteristiche precipue e salienti dell'ambiente per orientarsi e navigare. Questa incapacità si riscontra sia in ambienti appresi prima dell'evento lesionale che in ambienti esperiti in seguito alla lesione ed è associata ad una abilità risparmiata di manipolare rappresentazioni spaziali, anche allocentriche. I pazienti sono in grado di distinguere differenti classi di edifici (ad esempio palazzi e ville) così come sono in grado di indicare correttamente la destinazione d'uso degli edifici (ad esempio ospedali o scuole), ma non sono in grado di riconoscere l'identità di un edificio specifico. Questa incapacità di riconoscere caratteristiche salienti dell'ambiente non è confinata agli edifici (che sono la categoria meglio documentata, a causa della loro ubiquità nell'ambiente urbano), ma si estende genericamente alle scene visive complesse (come potrebbe essere il panorama da un bel vedere) o a particolari disposizioni di elementi

nell'ambiente (ad esempio una panchina in mezzo a due alberi all'interno di un parco). Infine, potrebbe essere proprio il processo che lega l'identità di un oggetto alla sua posizione nell'ambiente locomotorio ad essere deficitaria in questi soggetti, dato che il loro disorientamento si estende anche in luoghi chiusi, nei quali di solito i landmark sono costituiti da oggetti (per esempio distributori di bevande o scaffali) (Aguirre & DeEsposito, 1999). Tipica di questi pazienti è una strategia compensatoria basata su simboli, dettagli o informazioni verbali. Col tempo questi pazienti imparano ad orientarsi facendo forte affidamento sui nomi delle vie, su particolari elementi dell'ambiente (per esempio una statua o una fontana) o in genere su tutti quegli elementi che continuano a riconoscere, utili per avere un'idea di dove si trovano e della direzione verso cui navigare (per esempio un negozio particolare, o un bar conosciuto) (Aguirre & DeEsposito, 1999). Nel modello BBB un disturbo come l'agnosia per i landmark non è facilmente inquadrabile, esso sembra infatti appartenere ad un versante non spaziale della navigazione, essendo definito come l'impossibilità di richiamare l'identità di un certo landmark. Il deficit navigazionale conseguente a questo disturbo non è quindi attribuibile primariamente ad un deficit nella manipolazione o nel richiamo di informazioni spaziali. Quello che verrebbe a mancare sarebbe uno degli input necessari al richiamo/ricostruzione dell'intera rappresentazione allocentrica di un determinato punto nello spazio. Si ricordi che nel modello BBB la rappresentazione spaziale allocentrica è ricostruita a partire dalla convergenza nell'appocampo di informazioni egocentriche provenienti dalla via dorsale (quindi dalla finestra parietale) e di informazioni sull'identità di determinati landmark stabili nell'ambiente provenienti invece dalla via ventrale (e quindi dalla via che parte dalle aree visive primarie passando per il lobo temporale ventrale ed in particolare dal giro fusiforme) (Byrne and Backer, 2007). La mancata identificazione di elementi della scena visiva potrebbe alterare e

portare ad un malfunzionamento le boundary vector cell che si basano anche su questo tipo di informazione (Byrne & Backer, 2007). Così come ipotizzato per le aree del complesso retrospleniale, l'idea che alcune rappresentazioni spaziali semantiche, relative non solo all'identità dei landmark, ma anche allo spazio ad esso circostante, considerato da alcuni come parte integrante della natura di un landmark (Farrell et al., 1996), possano essere conservate in quest'area a cavallo fra il giro fusiforme e la corteccia paraippocampale è allettante, e potrebbe spiegare la capacità mostrata dai pazienti con lesioni ippocampali ma con giro fusiforme e complesso retrospleniale intatti di navigare in ambienti appresi prima dell'evento lesivo.

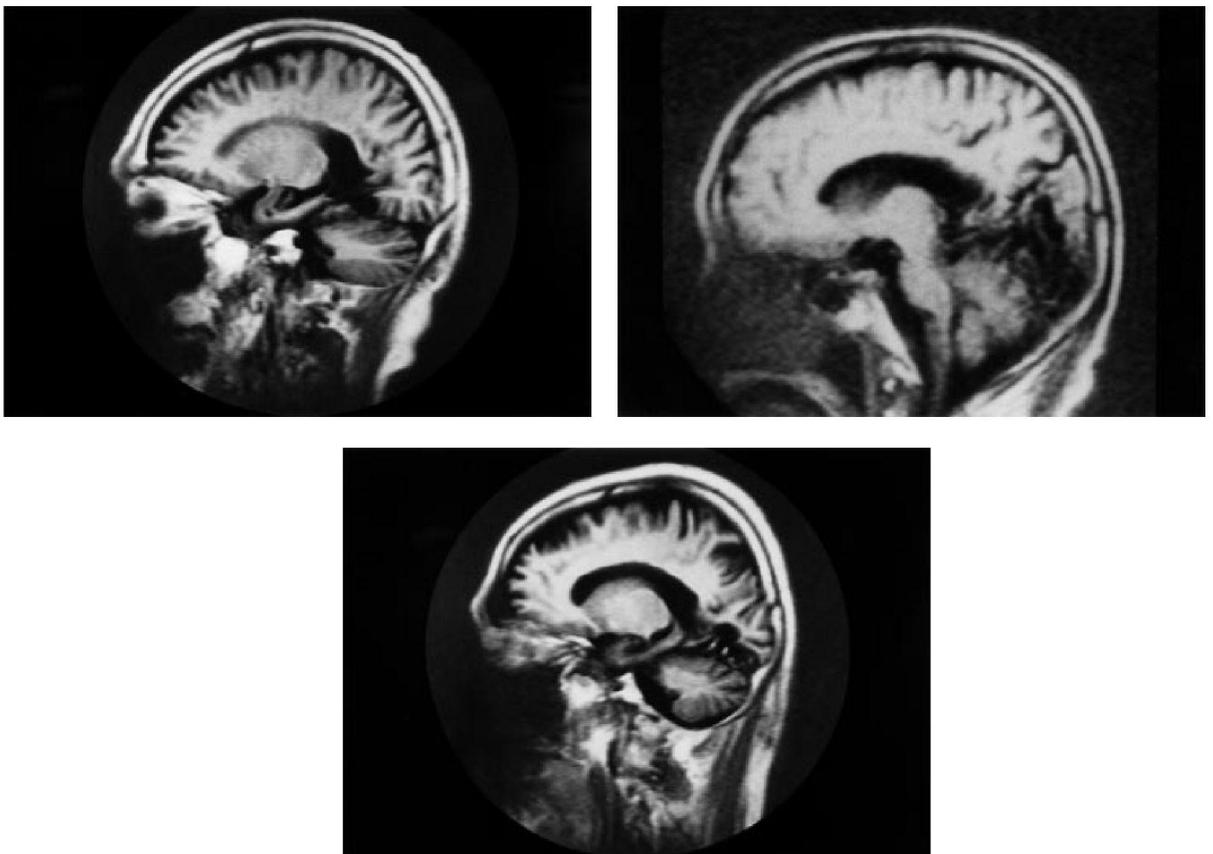


Figure I-7 Scansione anatomica del paziente affetto da agnosia per i landmark descritto da Takahashi e colleghi nel 2002. È chiaramente visibile una lesione al livello della congiunzione del lobo temporale ed occipitale mesiale.

Nella tassonomia del disorientamento topografico proposta da Aguirre e D'Esposito (1999), la quarta ed ultima categoria di disorientamento topografico è quella del disorientamento anterogrado, definito dagli autori come un disturbo topografico limitato ai nuovi ambienti. In letteratura sono stati descritti diversi casi di pazienti in grado di orientarsi in ambienti appresi prima dell'evento lesionale ma incapaci di apprendere il layout spaziale di nuovi ambienti. La grande maggioranza di questi pazienti presentava lesioni che includevano la corteccia paraippocampale (Ross, 1980; Pai, 1997; Habib & Sirigu, 1987). Il deficit topografico legato alle lesioni ippocampali sembra essere relativamente aspecifico, coinvolgendo sia un mancato riconoscimento dei landmark ambientali che una difficoltà a estrarre informazioni direzionali, unito ad una profonda difficoltà nell'estrarre il layout generale di un particolare ambiente, come dimostrato dall'incapacità di disegnare una mappa e dalla costante incapacità di raggiungere la meta prefissata in compiti di navigazione ecologici. Questi deficit non vengono però esperiti in ambienti appresi più di sei mesi prima dell'evento lesivo (Aguirre & D'Esposito, 1999). Il disorientamento anterogrado è perfettamente spiegabile alla luce del modello BBB. Si ricordi infatti che per tale modello le rappresentazioni allocentriche sarebbero *conservate* nell'ippocampo, ma *formate* nella corteccia paraippocampale, punto di convergenza della via dorsale e ventrale (Ungerleider et Mishkin, 1982) e pertanto in grado di integrare le informazioni egocentriche in arrivo dalla finestra parietale con le informazioni sull'identità degli oggetti nell'ambiente esterno provenienti dalla via ventrale.

Il disturbo denominato da Aguirre e D'Esposito (1999) disorientamento anterogrado ricorda fortemente i deficit mostrati dai pazienti ippocampali descritti all'inizio del capitolo. La particolarità di questi pazienti, si ricorderà, era proprio una

compromissione della capacità di orientarsi in ambienti esperiti in seguito alla lesione, a fronte di una preservata capacità di orientarsi e navigare in ambienti appresi prima dell'evento lesionale. Osservando con maggiore attenzione le lesioni di questi pazienti si può osservare come, a fronte di una lesione descritta spesso come selettiva dell'ippocampo, esista una compromissione anche della corteccia paraippocampale. Nella descrizione del paziente E.P. Teng & Squire (1999) asseriscono che la lesione comprendeva l'ippocampo propriamente detto, la corteccia entorinale e peririnale e la corteccia paraippocampale. Allo stesso modo il paziente K.C. di Rosenbaum (2000) mostrava una lesione che si estendeva posteriormente dall'ippocampo verso la corteccia occipito-temporale mediale, estendendosi nella corteccia paraippocampale. La descrizione dell'atrofia del paziente S.B. non riporta direttamente la corteccia paraippocampale tra le zone atrofiche, ma le immagini riportate mostrano che l'atrofia, oltre a coinvolgere l'ippocampo, si estendeva al giro linguale ed al giro fusiforme, è dunque presumibile che la corteccia paraippocampale non fosse completamente risparmiata dal danno neurodegenerativo (Rosenbaum et al., 2005). Solo per il paziente T.T. il danno sembrerebbe essere effettivamente selettivo per l'ippocampo, sebbene Maguire e colleghi commentino sull'effettiva impossibilità di valutare la funzionalità delle aree adiacenti la lesione, come la corteccia paraippocampale. A questo proposito è possibile riportare un dato aneddótico secondo cui H.M., la cui corteccia paraippocampale era risparmiata, sarebbe stato in grado di disegnare una mappa dell'appartamento nel quale aveva vissuto dal 1958 al 1966, quindi dopo l'operazione di resezione, in maniera comparabile al suo care-giver, dimostrando quindi la possibilità, attraverso un'esperienza lungamente protratta nel tempo ed intensiva, di apprendere il layout spaziale di ambienti. (Corkin, 2002).

Lo stesso paziente H.M. è poi stato testato in maniera più esaustiva nell'equivalente umano del Morris Water Maze Test (MWT), dove al soggetto è richiesto di apprendere la posizione spaziale di un sensore nascosto alla vista. La performance di H.M. era significativamente diversa dal caso, ed un'analisi dei percorsi utilizzati per raggiungere il goal dimostrava un apprendimento rapido ed allocentrico piuttosto che una strategia basata su rappresentazioni egocentriche o sulla memoria di lavoro visuo-spaziale (Bohbot & Corkin, 2007). Diversi anni prima uno studio di gruppo aveva dimostrato come pazienti con lesioni ippocampali con corteccia paraippocampale risparmiata, pur essendo deficitarii in alcuni compiti visuo-spaziali (ad esempio un compito di memoria per la posizione di oggetti ed alla figura di Rey Osterrieth) avevano performance normali all'equivalente umano del MWT, mentre pazienti con lesioni alla corteccia paraippocampale avevano performance deficitarie allo stesso test (Bohbot et al., 1997). Da questi dati sembrerebbe emergere che la struttura effettivamente responsabile dell'apprendimento del layout spaziale di nuovi ambienti sia la corteccia paraippocampale, piuttosto che l'ippocampo, asserzione in linea con il modello BBB. Quello che, come detto, non è conciliabile con il modello BBB è che pazienti con lesioni ippocampali abbiano rappresentazioni allocentriche dell'ambiente intatte e che se ne possano servire per la navigazione, dato che il modello prevede che le sole rappresentazioni allocentriche dell'ambiente siano immagazzinate nell'ippocampo. Due ipotesi contrapposte possono essere espresse per spiegare la permanenza di rappresentazioni allocentriche anche in presenza di danni all'ippocampo: o si accetta la visione della MTT che rappresentazioni allocentriche schematiche o semantiche di ambienti appresi prima dell'evento lesionale siano conservate al di fuori dell'ippocampo (Moscovich 2005, 2006) (ad esempio all'interno di quelle strutture della giunzione parieto-occipito-temporale implicato nella navigazione, vedi capitoli

successivi), o in alternativa si può ipotizzare che in tutti i pazienti descritti la lesione dell'ippocampo non sia totale e che aree risparmiate possano ancora essere reclutate per il richiamo delle rappresentazioni spaziali allocentriche. Quest'ultima ipotesi è stata testata da Rosenbaum e colleghi (2007) sottoponendo il paziente K.C. ed un gruppo di controllo allo stesso set di compiti navigazionali utilizzati per lo studio del 2000 all'interno dello scanner di risonanza magnetica. I risultati di questo studio hanno dimostrato che benché l'ippocampo del paziente K.C. avesse ancora delle parti risparmiate, K.C., esattamente come i soggetti di controllo, non attivava l'ippocampo durante i compiti di navigazione mentale, neanche quelli ritenuti basati su rappresentazioni allocentriche. Al contrario sia K.C. che i soggetti sani attivavano la corteccia paraippocampale durante questi compiti. A differenza del gruppo di controllo, che attivava una zona della corteccia fusiforme, K.C. mostrava attivazioni dei tessuti risparmiati dell'ippocampo durante il compito di riconoscimento di edifici (in cui era deficitario). Gli autori hanno interpretato questa attivazione come una dimostrazione che K.C. trattava tutti gli edifici mostrati, anche quelli che avrebbe dovuto conoscere, come nuovi (Rosenbaum et al., 2007). K.C. è l'unico paziente ippocampale fra quelli descritti che sia stato sottoposto a risonanza magnetica funzionale durante compiti navigazionali, ma i risultati ottenuti sembrano essere sufficienti per asserire che la presenza (e l'attivazione) di tessuto ippocampale risparmiato non è una condizione necessaria per l'accesso a rappresentazioni spaziali allocentriche.

Buona parte dei risultati degli studi lesionali riportati in questo capitolo sembrano essere in accordo con le previsioni del modello BBB: le rappresentazioni egocentriche sembrano risiedere ed essere manipolate nel lobo parietale ed in particolare nell'area del lobo parietale posteriore. Lesioni in quest'area portano ad una incapacità di rappresentare gli oggetti esterni in un quadro di riferimento egocentrici (Kase et al.,

1977; Levine et al., 1985; Aguirre & Desposito, 1999). Dall'altro canto la corteccia retrospleniale e la corteccia cingolata posteriore sembrano essere responsabili della trasformazione delle rappresentazioni allocentriche in egocentriche e viceversa, vale a dire che sarebbero responsabili di estrarre informazioni direzionali (egocentriche) da una rappresentazione spaziale di uno o più landmark (allocentrica). Lesioni in queste aree portano a quello che è stato definito da Aguirre e Desposito (1999) *heading disorientation*, l'incapacità di reperire informazioni direzionali in presenza di rappresentazioni allocentriche risparmiate e di una risparmiata capacità di riconoscere i landmark nell'ambiente (Cammalleri et al., 1996; Aguirre & Desposito, 1999; Hashimoto et al., 2010; Takahashi et al., 1997; Ino et al., 2007). Lesioni della corteccia paraippocampale portano al cosiddetto disorientamento anterogrado (Aguirre & Desposito, 1999), vale a dire all'incapacità di apprendere ad orientarsi e navigare nuovi ambienti a causa di un deficit nella costruzione di rappresentazioni allocentriche ed egocentriche degli ambienti, in presenza di una risparmiata capacità di navigare in ambienti esperiti prima dell'evento lesivo (Ross, 1980; Pai, 1997; Habib & Sirigu, 1987). La cosiddetta *agnosia per i landmark* (Aguirre & Desposito, 1999), pur non essendo prevista dal modello BBB, non contrasta con alcuna predizione basata sul modello stesso. Il fatto che una incapacità nel riconoscere landmark familiari porti ad un grave deficit nella navigazione sia in ambienti nuovi sia in ambienti esperiti prima dell'insorgenza del disturbo, anzi, è compatibile con il meccanismo proposto dal modello per il richiamo di rappresentazioni allocentriche complete a partire da singoli elementi dell'ambiente.

Il dato che contrasta fortemente con il modello BBB è l'esistenza di pazienti con lesioni ippocampali ancora in grado di richiamare rappresentazioni allocentriche di ambienti appresi prima della lesione stessa. Si ricorderà infatti che nel modello BBB le

uniche rappresentazioni allocentriche sono quelle conservate nell'ippocampo (e formate nella corteccia paraippocampale). Una ipotesi che permetterebbe di conservare il modello BBB anche a fronte di questi dati che sembrano falsificarlo è integrare alcuni aspetti della MTT. Benché Byrne e Becker (2007) non si soffermino lungamente sulla natura delle rappresentazioni allocentriche che sarebbero conservate nell'ippocampo, in più di una occasione affermano che sarebbero rappresentazioni "complete", integranti tutti gli elementi di un determinato ambiente. Anche a fronte di un input visivo limitato, ad esempio un singolo landmark visibile ad un dato momento nell'ambiente, un meccanismo di completamento entrerebbe in azione per il richiamo della rappresentazione dell'intero ambiente. "Once the head direction system is oriented, the available but incomplete sensory input to the parietal window and perirhinal cortex can flow to the hippocampus in a bottom-up phase and activate an attractor state for the *complete corresponding allocentric representation*" (Byrne & Becker, 2007, p.16). Qui l'accento va posto su "complete". Nei termini del modello MTT, dunque, le rappresentazioni allocentriche che il modello BBB vuole conservate esclusivamente nell'ippocampo sono quelle rappresentazioni allocentriche ricche in dettagli, simili in natura alle rappresentazioni episodiche. Se si accetta questa premessa, si può integrare il modello BBB con almeno una delle proposte del modello MTT, in altre parole che le rappresentazioni allocentriche frequentemente richiamate alla memoria possano perdere la loro connotazione episodica e, in seguito ad un processo di semantizzazione, divenire via via più schematiche ed indipendenti dall'ippocampo.

Resta da stabilire dove queste rappresentazioni spaziali semantiche, allocentriche in natura ma schematiche, siano conservate, quali aree cerebrali siano il magazzino per rappresentazioni di tale tipo. Seguendo recenti speculazioni sulla memoria semantica che vogliono le rappresentazioni semantiche essere immagazzinate nelle stesse aree

dove le caratteristiche salienti di uno stimolo sono processate on-line (Thompson-Schill, 2003) o in aree prossime alle aree modalità specifiche (Binder & Desai, 2011) ed organizzate ed opportunamente richiamate in base al contesto o al compito da aree sovramodali quali il giro temporale medio ed il giro supramarginale (Binder & Desai, 2011), proponiamo che le rappresentazioni semantiche allocentriche dell'ambiente siano immagazzinate nel network di aree parieto-occipito-temporale che va dalla corteccia paraippocampale alle aree del complesso retrospleniale, della corteccia cingolata posteriore e al precuneo, passando per il giro linguale ed il giro fusiforme. Il prossimo capitolo verterà sugli studi di neuroimmagine che sembrano confermare o smentire tale ipotesi e sarà introduttivo alla parte sperimentale del presente lavoro.

### **I.3) Studi funzionali sulla navigazione spaziale e la conoscenza topografica**

L'avvento delle neuroimmagini funzionali ha permesso di aprire una finestra di incomparabile importanza sul funzionamento del cervello in vivo.

Benché il livello di inferenza permesso dalle neuroimmagini funzionali (che misurano l'attività metabolica del cervello, permettendo un'inferenza correlazionale) sia inferiore rispetto a quello permesso dagli studi lesionali (che basandosi sul rapporto fra deficit e lesione permettono un'inferenza causale), tecniche come la tomografia ad emissione di positroni (PET) o la risonanza magnetica funzionale (fMRI) sono irrinunciabili per testare ipotesi e modelli psicofisiologici e per osservare le reti neurali associate a determinate funzioni cognitive.

L'orientamento e la navigazione spaziale hanno ricevuto una considerevole attenzione da parte della comunità scientifica che si occupa di neuroimmagini

funzionali, e ad oggi oltre una cinquantina di articoli sono stati pubblicati sulla navigazione spaziale o la conoscenza ambientale necessaria alla navigazione e i loro correlati neurali.

Data l'ingente mole di lavori in questo campo e l'impostazione generale della tesi, mirante a mostrare l'esistenza di diverse rappresentazioni spaziali utili per la navigazione, il presente capitolo sarà diviso per tipologia di studio. Verranno, nell'ordine, presentati i risultati degli studi implicanti un compito di navigazione on-line (un compito in cui al soggetto è richiesto di spostarsi all'interno di un ambiente virtuale grazie ad un qualche tipo di avatar), quelli degli studi basati sulla cosiddetta navigazione mentale (al soggetto è richiesto semplicemente di immaginare di spostarsi e navigare in un dato ambiente, di solito già conosciuto) e infine i risultati degli studi che si sono focalizzati sulle componenti off-line della navigazione, come il riconoscimento di landmark, l'estrazione di informazioni direzionali dai landmark stessi e simili. Verranno presentati esclusivamente gli studi ritenuti maggiormente significativi ed utili ad introdurre la parte sperimentale della presente tesi.

### **I.3.1) Navigazione on-line**

Uno dei primi studi di neuroimmagini funzionali ad aver utilizzato un compito di navigazione in realtà virtuale è uno studio PET di Maguire e colleghi (1998). In questo studio a dieci soggetti sono stati proposti tre diversi compiti in un ambiente di realtà virtuale (l'ambiente era stato appreso poco prima della scansione PET, accordando ai soggetti un tempo massimo di 60 minuti per sentirsi familiari con l'ambiente). I compiti proposti erano un compito di navigazione diretta (i soggetti potevano dirigersi verso il goal proposto direttamente), un compito di navigazione alternativa (dove la strada diretta tra due punti era bloccata) ed un compito di trial following (i soggetti dovevano

semplicemente seguire una strada segnalata da una serie di frecce sul terreno). I risultati mostravano come una navigazione accurata sia nel compito di navigazione diretta che nel compito di navigazione alternativa fosse correlata ad una maggior attivazione dell'ippocampo destro, una maggiore rapidità era invece correlata ad una maggiore attivazione del nucleo caudato. Durante tutti e tre i compiti era attivo anche un network di aree comprendente la corteccia parietale posteriore destra e mediale bilaterale, attività interpretata dagli autori come legata alla rappresentazione egocentrica dello spazio necessaria alla navigazione. L'attività dell'ippocampo era correlata non solo ai compiti navigazionali propriamente detti (navigazione diretta ed alternativa rispetto al trial following) ma anche alla qualità della navigazione stessa (trial corretti), suggerendo che proprio questa struttura fosse il magazzino delle rappresentazioni allocentriche necessarie per un'accurata navigazione. L'attivazione del nucleo caudato in funzione della velocità della navigazione non viene commentata nell'articolo, ma un successivo articolo di Hartley e colleghi (2003) ha messo in relazione l'attività in quest'area con il cosiddetto route following, cioè la semplice esecuzione di risposte comportamentali in associazione a determinati landmark. Si ricorderà che il sistema definito taxon è quello che associa una risposta comportamentale ad un dato stimolo, meccanismo che si ritiene essere dipendente proprio dai gangli sottocorticali ed in particolare dal nucleo caudato (Redish, 1999). Nello stesso studio del 2003 Hartley e colleghi hanno confermato il coinvolgimento dell'ippocampo destro in un compito di way-finding. L'attivazione di questa struttura era maggiore per i soggetti con performance migliori. In questo studio l'ambiente di realtà virtuale utilizzato era lo stesso dello studio di Maguire e colleghi (1998) con alcune varianti. Il tempo concesso per apprendere a navigare nell'ambiente era di 15 minuti e la sessione di apprendimento era effettuata appena prima della scansione di risonanza.

Uno studio simile ma che ha utilizzato un ambiente più complesso (una ricostruzione realistica di un'ampia porzione dell'area metropolitana di Londra) è stato effettuato da Spiers e Maguire nel 2006. I soggetti reclutati per questo studio erano taxisti con almeno 18 anni di esperienza. L'ambizioso obiettivo di questo studio era cogliere i diversi aspetti e momenti della navigazione, piuttosto che dividere semplicemente i compiti in way-finding e route-following. Per ottenere una finestra sui diversi processi cognitivi durante diverse fasi della navigazione, gli autori hanno sviluppato un compito durante il quale il soggetto, guidando un taxi virtuale per mezzo di un joystick, doveva portare dei clienti a destinazione. Durante il tragitto la destinazione veniva modificata o, in altri trial, i clienti chiedevano di evitare determinate strade. In questo compito il coinvolgimento dell'ippocampo è riportato esclusivamente per la pianificazione navigazionale su input del cliente. Dopo aver ascoltato la destinazione proposta, a livello di gruppo era presente una breve attivazione ippocampale interpretata dagli autori come legata al richiamo della rappresentazione allocentrica dell'ambiente proposto come meta navigazionale. In nessun altro momento e per nessun altro processo gli autori riportano l'attivazione di questa struttura. L'aggiornamento dei percorsi programmati e della meta navigazionale era invece correlato all'attivazione della corteccia retrospleniale, bilateralmente. Tale struttura era coinvolta anche durante la conferma e la violazione delle aspettative (spaziali), così come durante l'ispezione visiva dell'ambiente. Gli autori sostengono che questa attivazione sia legata all'aggiornamento delle rappresentazioni spaziali necessarie per un cambiamento di tragitto e di destinazione, sostenendo che, dopo l'iniziale attivazione dell'ippocampo per il richiamo delle rappresentazioni allocentriche, queste resterebbero disponibili per il processo di trasformazione da coordinate allocentriche in egocentriche effettuato nella corteccia retrospleniale (Spiers, 2006). Infine l'attivazione della corteccia prefrontale

anteriore durante la pianificazione sia iniziale che in seguito ad un cambiamento di destinazione è stata messa in relazione alla funzione di controllo e di monitoraggio del comportamento in situazioni di incertezza (Spiers et al.,2006). La presenza di attivazioni ippocampali nel campione di Spiers e Maguire (2006), taxisti con almeno 18 anni di servizio a Londra, ha fatto supporre agli autori che il ruolo dell'ippocampo nella navigazione, benché limitato ad un richiamo iniziale delle rappresentazioni allocentriche, sia indipendente dalla familiarità e dall'età di acquisizione di un determinato ambiente.

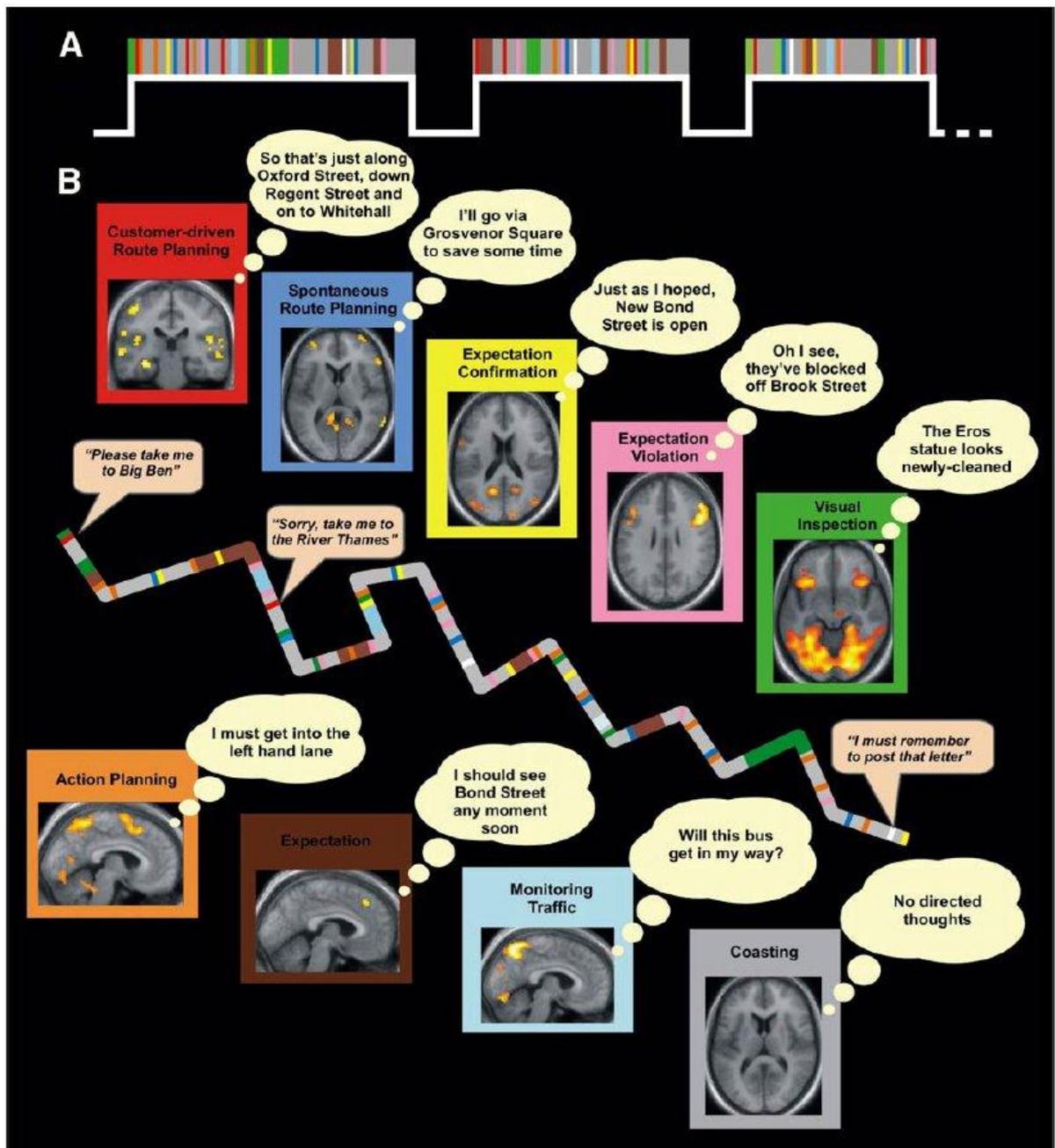


Figure I-8 *Elenco schematico ed attivazioni associate ai diversi processi mentali delineati per il compito di navigazione virtuale nello studio di Spiers e colleghi del 2006.*

I risultati di Spiers e colleghi (2006) sono in contrasto con una serie di esperimenti portati avanti dal gruppo di Iaria (2007,2008). Questo gruppo ha creato un paradigma di navigazione in realtà virtuale utile per indagare le attivazioni cerebrali correlate sia alla codifica sia al richiamo delle rappresentazioni spaziali coinvolte nella navigazione. Il test, chiamato Cognitive Map Test (CMT) è basato sulla libera esplorazione di un ambiente virtuale (una piccola cittadina con diverse strade a griglia ed edifici con la

medesima texture, più sei landmark riconoscibili). Ai soggetti viene richiesto di apprendere la posizione relativa dei diversi landmark (fase di apprendimento) per poter in seguito (fase di richiamo) navigare il più rapidamente possibile fra coppie di landmark.

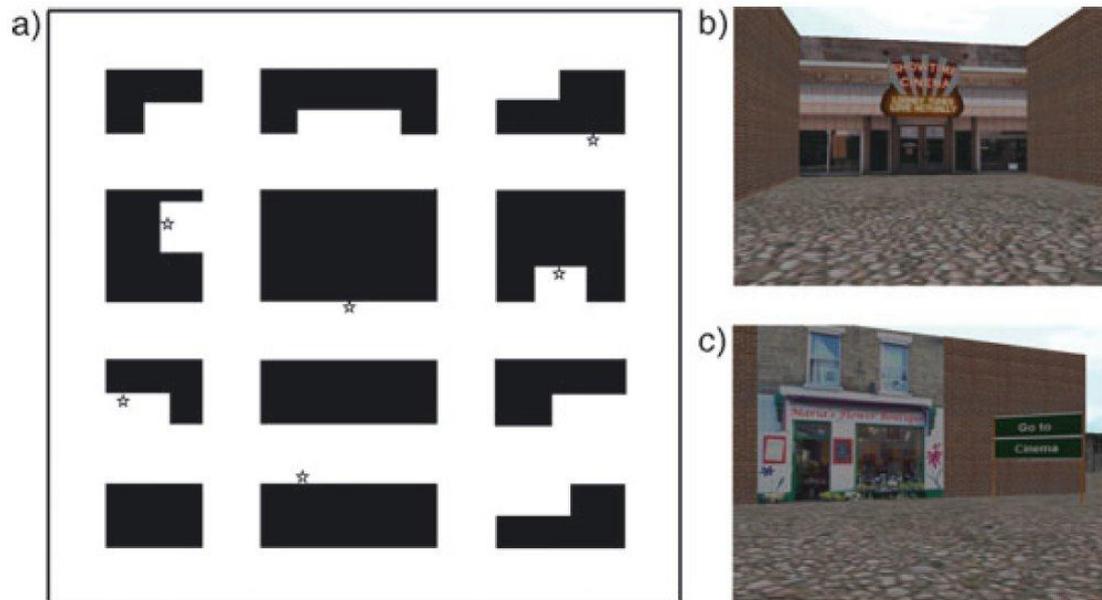


Figure I-9 *Mapa e snapshot dell'ambiente virtuale del Cognitive Map Test di Iaria e colleghi (2009).*

Questo paradigma permette di studiare la formazione ed il richiamo di una mappa cognitiva, vale a dire di una rappresentazione allocentrica dell'ambiente. Nel primo studio condotto utilizzando questo compito (Iaria et al., 2007), gli autori hanno riportato attivazioni in aree perietali e frontali e nel giro temporale medio, insieme ad attivazioni della corteccia retrospleniale bilateralmente e della parte anteriore dell'ippocampo sinistro. Da sottolineare è il fatto che in questo studio l'ippocampo (così come la corteccia retrospleniale) fosse attivo durante l'intero periodo di apprendimento, raggiungendo un picco di attività nelle fasi centrali. Per quanto riguarda invece la fase di richiamo, gli stessi autori riportano un network cerebrale simile a quello attivo nella fase di apprendimento, salvo che per le attivazioni ippocampali, localizzate nell'ippocampo posteriore destro, e per l'attivazione della corteccia paraippocampale

bilateralmente. Così come per la fase di apprendimento, l'attivazione dell'ippocampo e della corteccia retrospleniale era comparabile durante l'intero periodo di richiamo (Iaria et al., 2007). Gli autori propongono un ruolo relativamente marginale per la corteccia paraippocampale, ed in particolare propongono che questa struttura sia responsabile del richiamo di scene visive complesse. La corteccia retrospleniale, attiva sia durante l'apprendimento sia durante il richiamo, avrebbe invece un ruolo primario nel trasformare le rappresentazioni allocentriche in egocentriche e viceversa, ruolo compatibile con il modello BBB (Byrne e Becker, 2007). Infine, il coinvolgimento dell'ippocampo anteriore sinistro e dell'ippocampo posteriore destro rispettivamente durante l'apprendimento e durante il richiamo è spiegata con un ruolo specifico dell'ippocampo anteriore per il processamento di nuove informazioni e per l'apprendimento di configurazioni rispetto a singoli elementi. L'area che conserverebbe le rappresentazioni allocentriche formate all'interno dell'ippocampo anteriore sinistro sarebbe l'ippocampo anteriore destro. I risultati di questo studio sono stati più volte confermati, utilizzando lo stesso paradigma o versioni leggermente modificate dello stesso (Iaria et al., 2008, 2010).

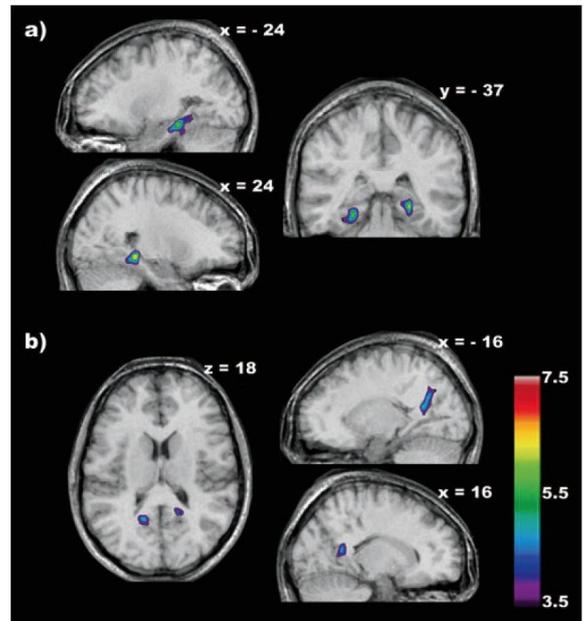
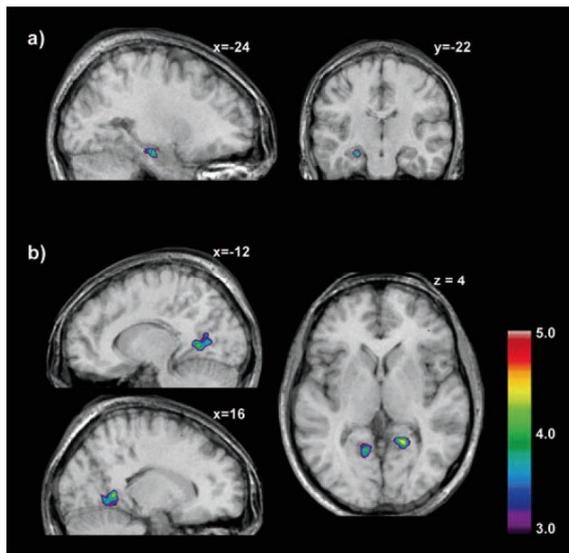


Figure I-10 Attivazioni durante l'apprendimento (a sinistra) e l'utilizzazione (a destra) di una mappa cognitiva (Iaria e colleghi, 2007).

Precedentemente, utilizzando un diverso paradigma sperimentale, lo stesso gruppo aveva dimostrato che due diverse strategie navigazionali naturalmente presenti nell'uomo, l'una legata all'apprendimento dell'array di landmark in un ambiente e l'altra basata sull'apprendimento di una serie di associazioni stimolo-risposta, sono legate a differenti strutture cerebrali (Iaria et al., 2003). In particolare mentre i soggetti che utilizzavano una strategia di apprendimento spaziale puro (apprendimento della configurazione dei landmark nell'ambiente) attivavano l'ippocampo destro, i soggetti che utilizzavano una strategia di apprendimento stimolo-risposta attivavano il nucleo caudato. Tutti i soggetti attivavano, oltre a queste strutture, aree del lobo parietale. I risultati di questo studio sono in accordo con un successivo lavoro di Bohbot e colleghi (2004) che ha portato a simili risultati, confermati anche da una parte lesionale che dimostrava come pazienti con lesioni ippocampali fossero deficitari nella strategia puramente spaziale. Questi risultati sembrano confermare nell'uomo l'esistenza dei due diversi sistemi locali e taxon ipotizzati nei roditori ed in genere nel modello animale (O'Keefe & Nadel, 1978; Redish, 1999). Quello che preme qui sottolineare è che le

attivazioni parietali, comuni sia ai soggetti sia presentavano un apprendimento di tipo spaziale sia ai soggetti sia utilizzavano una strategia stimolo-risposta, sembrano essere fondamentali al di là ed oltre le strategie utilizzate. Si ricordi che aree del lobo parietale ed in particolare le aree intorno al solco intraparietale sono ritenute essere la sede delle rappresentazioni spaziali egocentriche e nel modello BBB la finestra egocentrica è definita appunto "finestra parietale" (Byrne & Becker, 2007). Dunque sembra che a prescindere dalla strategia utilizzata il coinvolgimento di rappresentazioni egocentriche sia fondamentale per una corretta navigazione, sia in fase di apprendimento sia in fase di richiamo, come sembrerebbe confermare anche l'attivazione continua e sostenuta della corteccia retrospleniale, responsabile della trasformazione delle rappresentazioni allocentriche in egocentriche e viceversa (Iaria et al., 2007,2008,2010). La necessità di rappresentazioni francamente spaziali come le rappresentazioni egocentriche dipendenti dal lobo parietale sembra mostrare come, anche compiti considerati dipendenti dal sistema taxon, conservino invece un aspetto spaziale fondamentale. Questo aspetto spaziale fondamentale potrebbe non essere, come spesso proposto in letteratura, la rappresentazione allocentrica dell'ambiente esterno, quanto piuttosto le rappresentazioni egocentriche via via attivate nella finestra parietale, che vengono di volta in volta utilizzate per processi differenti in base alla familiarità con l'ambiente, alle richieste del compito o alle preferenze personali.

### **I.3.2) Navigazione mentale**

I pochi studi di navigazione mentale presentati in questo paragrafo servono essenzialmente a dimostrare come l'attivazione di alcune aree all'interno del network cerebrale dedicato alla navigazione spaziale non sia legata alla modalità di presentazione degli stimoli o alla componente percettiva dei diversi compiti proposti

all'interno dello scanner di risonanza magnetica o del tomografo, quanto piuttosto ad un loro effettivo ruolo nei processi di navigazione propriamente detti.

Uno dei primi studi rintracciabili in letteratura ad utilizzare un paradigma di navigazione mentale è quello di Ino e colleghi (2002). In questo studio ad un gruppo di soggetti con alta familiarità per la città di Kyoto era proposto il seguente compito all'interno dello scanner di risonanza magnetica: ogni 15 secondi i nomi di due diverse strade erano presentati ai soggetti, il cui compito era immaginare di recarsi dalla prima alla seconda strada contando il numero di svolte a destra ed a sinistra. I soggetti erano bendati all'interno dello scanner e non era loro richiesta alcuna risposta motoria. Come si può vedere alcuno stimolo visivo era compreso nel paradigma, ed i soggetti, bendati, non avevano nemmeno la possibilità di guardarsi attorno. Il compito in questione, richiedendo esplicitamente di contare il numero di svolte, era probabilmente effettuato utilizzando una strategia route, o comunque fortemente egocentrica, sebbene gli autori non si dilunghino su questo aspetto. A livello di gruppo, la regione con la maggiore attivazione era la parte anteriore del solco parieto occipitale, in particolare il complesso retrospleniale (comprendente parti del giro occipitale mediale, della corteccia calcarina e del giro linguale, del precuneo e del giro fusiforme). Altre regioni attivate erano il giro paraippocampale destro e l'area motoria supplementare. Sebbene gli autori discutano le attivazioni durante il compito alla luce dell'idea che rappresentazioni allocentriche delle strade siano inviate alle regioni del solco parieto occipitale al fine di trasformare tali rappresentazioni in coordinate egocentriche sfruttabili per il compito assegnato ai soggetti, si può speculare sul fatto che tali aree di per se possano conservare una parte (sufficiente) dell'informazione spaziale necessaria per tale compito. Da questo punto di vista l'attivazione della corteccia paraippocampale potrebbe essere legata alla riattivazione delle rappresentazioni dei landmark presenti lungo la strada (Epstein,

2005), laddove il complesso retrospleniale e la regione del solco parieto occipitale potrebbe conservare di per se le informazioni direzionali legati ai singoli landmark (Nemmi et al., 2011).

Un precedente studio PET di Maguire e colleghi (1997) in cui veniva confrontato il richiamo di informazioni topografiche in sequenza o meno (strade contro singoli landmark) ed informazioni semantiche in ordine o meno (singoli frame di film contro sequenze di frame) aveva rilevato attivazioni nelle stesse aree trovate attive da Ino e colleghi (2001), con un maggior coinvolgimento parietale (cuneo e precuneo) per il richiamo di informazioni topografiche a prescindere dalla sequenza. Un contrasto diretto fra informazioni topografiche in sequenza e non in sequenza (dunque nell'ottica di questo studio di informazioni navigazionali contro topografiche statiche o semantiche) rivelava attivazioni nell'ippocampo destro, nella corteccia cingolata posteriore e nella regione parietale mediale (parte del network attivato dal contrasto generico informazioni topografiche contro informazioni semantiche). Anche in questo caso, benché un compito che prevede una descrizione fornita ad alta voce del percorso fra due punti porti probabilmente ad attivare una strategia navigazionale route ed un recupero di rappresentazioni egocentriche piuttosto che allocentriche, gli autori non si dilungano sui processi cognitivi specifici che i soggetti possono aver messo in atto durante il compito. L'attivazione dell'ippocampo destro potrebbe essere interpretata come un indizio a favore di una strategia survey o della necessità di richiamare rappresentazioni allocentriche dell'ambiente da navigare. In alternativa si potrebbe supporre che la particolare natura dei soggetti presi in esame in questo studio, tassisti con almeno 18 anni di servizio a Londra, possa aver influito sulle strategie navigazionali messe in atto e quindi sulle attivazioni cerebrali rilevate. L'apprendimento intensivo e *volontario* (che dura circa due anni) necessario per ottenere la licenza di

tassista nella città di Londra potrebbe non essere il miglior modello per studiare le attivazioni cerebrali legate all'apprendimento ecologico delle informazioni ambientali. Al di là delle differenti attivazioni in sede ippocampale, questi due studi hanno rilevato per compiti di navigazione mentale in assenza di stimoli visivi due network cerebrali fra loro compatibili e soprattutto compatibili con il network cerebrale trovato attivo in diversi studi fMRI che hanno utilizzato compiti di navigazione on-line in un contesto di realtà virtuale (e.g. Iaria et al., 2007; Spiers and Maguire, 2006).

I compiti di navigazione mentale utilizzati negli studi precedentemente citati non erano pensati per testare specifici sottoprocessi inerenti la navigazione, e per questo le differenti attivazioni possono difficilmente essere attribuite a precisi processi cognitivi. Al contrario il gruppo di Rosenbaum e collaboratori (2004, 2007) ha messo a punto una serie di compiti di navigazione mentale appositamente creati per studiare differenti strategie e differenti rappresentazioni coinvolte nella navigazione. Questi compiti comprendono: un giudizio di prossimità (quale di due landmark è più vicino ad un terzo specificato nelle istruzioni), giudizio di distanza (indicare se due landmark sono più o meno distanti fra loro di 2,5 Km), sequenziamento di landmark (indicare se un paio di landmark erano presentati nello stesso ordine col quale li si sarebbe incontrati andando dall'ovest all'est del centro di Toronto lungo una strada specificata), navigazione alternativa (indicare il percorso più breve fra due landmark sapendo che la maggiore arteria che li collega è bloccata). Mentre il giudizio di prossimità ed il sequenziamento di landmark dovrebbero dipendere maggiormente da una strategia route e dal richiamo di rappresentazioni egocentriche, il giudizio di distanza (che coinvolge una stima metrica) ed il compito di navigazione alternativa dovrebbero basarsi maggiormente sul richiamo di mappe cognitive e rappresentazioni allocentriche. Relativamente alla baseline tutti i compiti attivavano un network comprendente il giro paraippocampale

destro, la corteccia retrospleniale sinistra e il precuneo ed il giro occipitale superiore sempre a sinistra. Confrontando i compiti gli uni con gli altri è stato osservato che mentre l'attività nella corteccia paraippocampale destra e nel giro occipitale superiore era comparabile per tutti i compiti, i compiti definiti egocentrici elicitarono maggiori attivazioni nella corteccia parietale superiore mediale destra e che il giudizio di prossimità attivava più di tutti gli altri compiti la corteccia retrospleniale di sinistra. Nessun compito sembrava attivare specificatamente l'ippocampo. Rosenbaum e colleghi commentano questi dati essenzialmente alla luce dell'assenza di attivazioni ippocampali, sostenendo che le rappresentazioni, anche allocentriche, di un ambiente esperito per lungo tempo ed appreso ecologicamente (per partecipare allo studio i soggetti dovevano aver abitato a Toronto per 5-10 anni e dovevano dimostrare una buona conoscenza del centro cittadino rispondendo ad un questionario) siano effettivamente indipendenti dall'ippocampo e possano risiedere altrove, all'interno del network deputato alla navigazione spaziale (Rosenbaum et al., 2004). Questa interpretazione è supportata anche da uno studio successivo dello stesso gruppo (Rosenbaum et al., 2007, descritto anche nella precedente sezione sugli studi neuropsicologici) che dimostra come un paziente con lesioni ippocampali non solo fosse ancora in grado di navigare accuratamente nel quartiere nel quale aveva abitato per anni; ma che queste performance nella norma non erano legate ad attivazioni del tessuto ippocampale risparmiato. Per quanto questi dati sembrano supportarsi l'uno con l'altro l'effettiva difficoltà nel commentare risultati negativi in uno studio fMRI sconsiglia vivamente di trarre inferenze circa la necessità di una struttura per un dato compito o funzione cognitiva qualora non si trovasse attiva questa struttura in un dato compito. Nondimeno data la mole di risultati funzionali e lesionali si può supporre che le rappresentazioni allocentriche probabilmente immagazzinate nell'ippocampo non siano

sempre necessarie o non siano necessarie per tutti i compiti e tutti gli ambienti. Lo stesso gruppo ha recentemente pubblicato uno studio longitudinale (Hirshhorn et al., 2011) nel quale le acquisizioni sono state effettuate poche settimane dopo l'arrivo a Toronto dei soggetti ed in seguito un anno dopo. L'idea di fondo era osservare l'effetto dell'accresciuta familiarità ambientale sulla navigazione spaziale e sulle attivazioni cerebrali ad essa correlate all'interno degli stessi soggetti. I compiti proposti erano i medesimi degli studi precedenti (Rosenbaum et al., 2004,2007). I risultati mostravano chiaramente come al network di aree cerebrali trovate attive per questi compiti negli studi precedenti, si aggiungesse l'attività dell'ippocampo per tutti i compiti nel corso della prima sessione di acquisizione. Tale attività scompariva completamente, per tutti i compiti, nella seconda sessione. Al contrario nella seconda sessione a livello di gruppo sono state osservate attivazioni del giro temporale medio e del precuneo (in misura maggiore che durante la prima sessione), oltre che nel network attivato durante la prima sessione. Ancora una volta, al di là del dato specifico, interpretato nuovamente come una prova dell'implicazione delle strutture ippocampali solo nel richiamo di memorie spaziali allocentriche recenti o non fortemente familiari, il dato che preme qui sottolineare è che compiti di navigazione mentale sono non soltanto validi strumenti per lo studio dei processi navigazionali e delle attività cerebrali ad essi correlate, ma sembrano anche essere sensibili a differenti sottoprocessi della navigazione (come il tipo di strategie adottate o la forma delle rappresentazioni coinvolte in un dato compito) e ad aspetti sottili come ad esempio l'età di acquisizione o la familiarità con un certo ambiente. Come si vedrà nella parte sperimentale della presente tesi la scelta per i compiti di risonanza è caduta proprio su questo tipo di compiti, piuttosto che su compiti di navigazione on line.

### **I.3.3) Componenti off line**

Per componenti off-line della navigazione spaziale si intendono qui l'insieme delle rappresentazioni e conoscenze relative all'ambiente che sono statiche, vale a dire che sono oggetto di processi cognitivi, piuttosto che processi cognitivi per se. Nonostante le rappresentazioni allocentriche ed egocentriche dell'ambiente possano essere considerate elementi off-line, per la loro importanza e relativa ubiquità nei processi di navigazione spaziale esse sono state trattate nei paragrafi precedenti relativi alla navigazione on line ed ai compiti di navigazione mentale. In questo paragrafo verranno riportati essenzialmente quegli studi che riguardano l'analisi e la conoscenza dei landmark e la conoscenza route intesa come conoscenza del network di strade abitualmente utilizzate in un dato ambiente. Per quanto riguarda l'analisi dei landmark un importantissimo contributo è arrivato dalla scoperta da parte di Epstein e Kanwisher (1998) di un'area nel lobo temporale mesiale (a cavallo del giro paraippocampale posteriore e del giro fusiforme anteriore) selettivamente responsiva per ambienti locali visivi (local visual environment) denominata dagli autori parahippocampal place area (PPA). Nel lavoro originale del 1998 gli autori hanno dimostrato come in soggetti sani l'attività in quest'area fosse molto più forte per le immagini di case e scene visive (come paesaggi e vedute) che per oggetti presentati isolatamente e visti. In seguito, per testare a quali proprietà degli item mostrati quest'area fosse particolarmente responsiva sono state presentate a soggetti sani immagini che rappresentavano visi, singoli oggetti, stanze arredate, le stesse stanze non arredate, array di oggetti (gli stessi presenti nelle stanze arredate), stanze "fratturate" (le immagini erano state riarrangiate per eliminare gli indizi geometrici e di profondità), immagini di palazzi noti ai soggetti (l'ambiente intorno ai palazzi era stato cancellato) e immagini scrambled come baseline percettiva. Rispetto alla baseline percettiva le immagini che elicitarono la maggiore attivazione

nella PPA erano quelle di paesaggi, di stanze ammobiliate e non di landmark (in questo caso palazzi conosciuti dai soggetti), al contrario visi, singoli oggetti e array di oggetti (gli stessi visibili nelle stanze ammobiliate) e soprattutto le stanze fratturate non elicitarono risposte significative nelle PPA (Epstein and Kanwisher, 1998). Questo studio dimostra che la PPA è un'area selettivamente coinvolta nell'analisi (è importante ricordare che ai soggetti non era richiesto alcun compito cognitivo) di scene visive ritraenti luoghi, l'elemento fondamentale per l'attivazione di quest'area sembrerebbe essere la presenza nell'immagine di elementi che suggeriscano o indichino il layout geometrico dell'ambiente. Il fatto che immagini di palazzi conosciuti ai soggetti, senza il loro contesto spaziale, portassero ad attivazioni nella PPA è spiegato dagli autori come una probabile riattivazione della scena visiva complessa associata a quei particolari edifici (Epstein and Kanwisher, 1998). Questo dato, e l'interpretazione che ne viene data, è in realtà in contrasto con l'idea che la PPA sia deputata alla mera *analisi* delle scene visive complesse nelle quali siano presenti informazioni geometriche. Se infatti basta la visione di un dato edificio per richiamare l'ambiente attorno ad esso, e se il richiamo di queste informazioni ambientali è legato ad attivazioni della PPA, si può ragionevolmente supporre che in quest'area siano non solo analizzate, ma anche immagazzinate (o mantenute sotto una qualche forma) le informazioni sul layout geometrico dell'ambiente intorno a quel dato edificio.

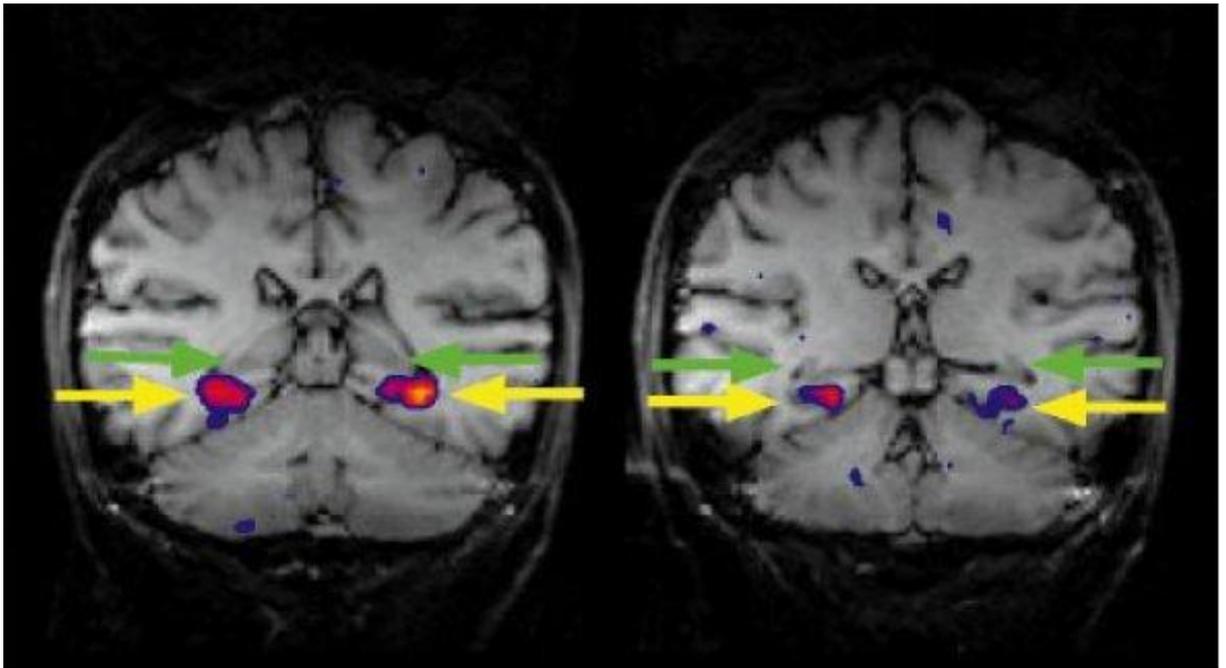


Figure I-11 *Localizzazione anatomica della PPA definita come la regione che mostra una risposta selettiva a foto di luoghi e non di visi (Epstein e colleghi, 1998). Si può osservare chiaramente come la PPA sia situata posteriormente e ventralmente all'ippocampo.*

Questa interpretazione è stata in seguito smentita dagli stessi autori (Epstein et al., 1999) che in uno studio fMRI hanno confrontato la risposta della PPA a diversi stimoli, fra cui scene visive tratte da un ambiente familiare, scene tratte da un ambiente non familiare, landmark da un ambiente familiare, landmark da un ambiente non familiare, oggetti e visi. L'attività nella PPA era più elevata per le scene visive che per tutti gli altri stimoli al di là della familiarità. Gli autori interpretano questo dato come una prova che la PPA non sarebbe legata al riconoscimento delle scene visive complesse, quanto piuttosto alla loro analisi. Vale però la pena notare che confrontando l'attività della PPA durante la visione di landmark familiari e non familiari, Epstein e colleghi hanno trovato un effetto significativo della familiarità, con la PPA che mostrava maggiori attivazioni per i landmark familiari che non familiari, suggerendo nuovamente che un qualche tipo di rappresentazione del layout geometrico dell'ambiente sia immagazzinata in quest'area. Nell'ambito dello stesso studio Epstein e colleghi (1999) hanno altresì dimostrato che la PPA risponde preferenzialmente a foto di luoghi costruiti con

blocchi Lego piuttosto che di oggetti costruiti nello stesso modo, che quest'area risponde allo stesso modo ad una serie di immagini dello stesso luogo che suggeriscono movimento ed ad una serie di immagini di luoghi diversi statiche ed infine che la risposta della PPA era più alta in un compito "all-novel" (all'interno di una run venivano presentate immagini di luoghi sconosciute tutte diverse fra loro) che in un compito "repetition" (le immagini di quattro luoghi sconosciuti venivano presentate ripetutamente all'interno della stessa run). Presi nell'insieme questi risultati hanno portato gli autori a delineare il ruolo della PPA come un ruolo di analisi e codifica delle scene visive contenenti informazioni geometriche sull'ambiente. Ulteriori studi sulla PPA e sulle altre aree responsabili della conoscenza geometrica dell'ambiente hanno però messo in crisi la visione della PPA come un'area deputata esclusivamente all'analisi delle scene visive complesse. All'interno della PPA (e di un'altra area nel solco trasversale occipitale) è stato dimostrato una forma di apprendimento indipendente dal punto di vista: l'attività in queste regioni era inizialmente differente per immagini che ritraevano uno stesso luogo (sconosciuto ai soggetti) da differenti punti di vista, con l'aumentare delle ripetizioni (su differenti run) la risposta nelle due regioni tendeva a diminuire per immagini che ritraevano lo stesso luogo, anche se prese da punti di vista differenti. Questo sembra dimostrare che nella PPA vi è un effetto di riconoscimento del luogo piuttosto che della singola visuale (Epstein et al., 2005). La PPA, insieme ad altre aree note per essere implicate nella navigazione spaziale, era più attiva, in un compito di riconoscimento, per palazzi e landmark che si trovavano lungo una strada appresa dai soggetti piuttosto che al di fuori del tracciato della strada (Schinazi and Epstein, 2010). Questo sembra indicare come la PPA discrimini in qualche modo le scene visive complesse sulla base della loro rilevanza navigazionale, rendendo difficile pensare che quest'area sia deputata alla mera analisi. Nello stesso

studio di Schinazi ed Epstein (2010) è stato anche dimostrato come la risposta nel complesso retrospleniale fosse più forte per coppie di landmark presentati nello stesso ordine col quale i soggetti li avevano visti lungo la strada, il che suggerisce che in questa struttura possano essere immagazzinate le informazioni direzionali relative ai diversi landmark o forse l'ordine della sequenza ordinata di landmark che costituisce un percorso (Schinazi and Epstein, 2010).

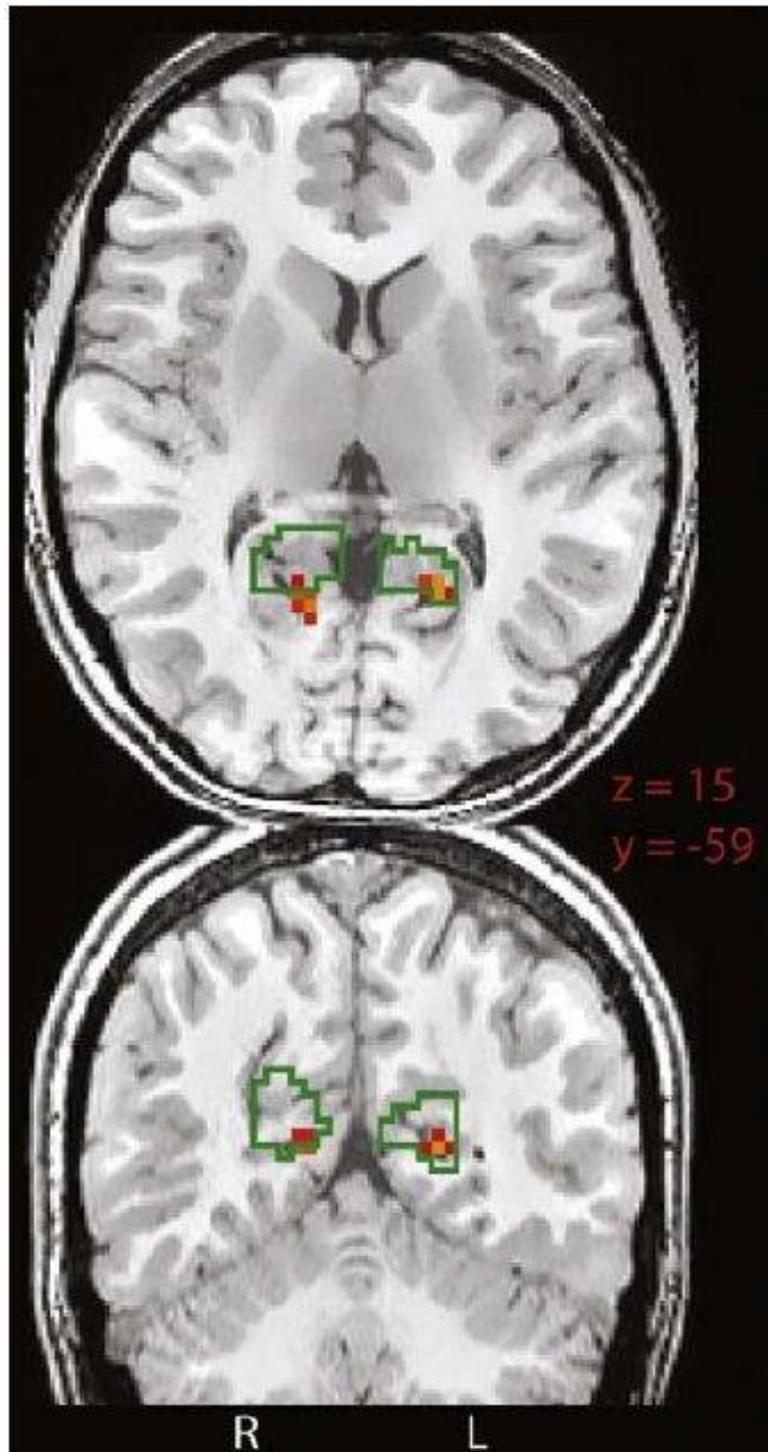


Figure I-12 *Interazione fra il fattore di oggetti situati in corrispondenza di una svolta e l'ordine corretto degli oggetti nello studio di Schinazi e colleghi del 2010. Quando un oggetto situato ad una svolta veniva presentato dopo un oggetto che lo precedeva effettivamente lungo il percorso appreso i soggetti mostravano una maggiore attivazione all'interno della PPA.*

Il dato di una maggiore attivazione della corteccia paraippocampale, ed in particolare della PPA, per landmark lungo la strada rispetto a landmark al di fuori del percorso nello studio di Schinazi ed Epstein (2010) non è isolato né nuovo. Nel 2004 Janzen e

van Turenout hanno dimostrato che oggetti posti in punti rilevanti per la navigazione (visti dai soggetti all'interno di un labirinto virtuale) elicitano maggiori attivazioni nel giro paraippocampale rispetto ad oggetti posti in luoghi non rilevanti (ad esempio lungo un corridoio e non ad un punto di svolta). Questa maggiore attivazione era indipendente dall'attenzione prestata dai soggetti ai diversi oggetti. Quello che preme qui sottolineare è che nello studio di Janzen e van Turenout i landmark in questione sono effettivamente oggetti (in particolare giocattoli) e non palazzi o piazze, né scene visive complesse come paesaggi. Sembra dunque che il ruolo della corteccia paraippocampale non sia legato esclusivamente all'analisi del layout geometrico dell'ambiente, quanto piuttosto alla codifica di oggetti (in senso molto generico) rilevanti per la navigazione. Qualora due oggetti identici fossero posti uno in un punto rilevante per la navigazione e l'altro in un punto non rilevante un maggiore coinvolgimento della aree frontali diverrebbe necessario al fine di gestire le informazioni ambigue (Janzen and Jansen, 2010). Utilizzando lo stesso paradigma di apprendimento di un labirinto virtuale e successivo richiamo, unito ad un compito di priming (il primo poteva essere un oggetto precedente o successivo lungo la strada rispetto al target) Janzen e Weststeijn (2007) hanno confermato che la corteccia paraippocampale codifica automaticamente gli oggetti rilevanti per la navigazione ed hanno dimostrato che una serie di aree note per essere implicate nella navigazione venivano attivate se il primo precedeva l'oggetto target (va segnalato che fra queste aree non era presente la corteccia retrospleniale). Secondo questi autori esisterebbero due diversi network legati alla codifica degli oggetti rilevanti per la navigazione ed alla codifica delle informazioni direzionali derivabili da essi.

Alcuni dati sembrano convergere nell'indicare un ruolo centrale della corteccia paraippocampale nell'attribuzione ad un dato oggetto, palazzo o scena visiva il ruolo di

landmark, vale a dire di punto di repere spaziale che segnali a che punto un individuo si trovi lungo il suo cammino e in che direzione debba continuare per arrivare a destinazione. I dati non sono convergenti per quel che riguarda invece le aree responsabili dello stoccaggio delle informazioni direzionali relative ad un dato landmark. Se infatti Schinazi ed Epstein (2010) trovano una relazione fra informazioni direzionali e complesso retrospleniale Janzen e Weststeijn (2007) trovano che un network di aree comprendenti il lobulo parietale superiore sinistro, il giro temporale medio destro, il giro del cingolo e la testa del nucleo caudato destro sia responsabile del richiamo delle informazioni direzionali legate ad un certo landmark. La differenza fra questi due studi può essere causata dalla particolare modalità di apprendimento utilizzata: mentre nello studio di Schinazi ed Epstein (2010), i soggetti erano accompagnati lungo un percorso in una zona del campus a loro sconosciuta con l'istruzione di prestare attenzione al percorso stesso ed ai diversi palazzi in vista nello studio di Janzen e Weststeijn (2007) i soggetti percorrevano un labirinto virtuale, al cui interno erano presenti oggetti di due diverse categorie (giocattoli e non giocattoli); ai soggetti era richiesto di prestare attenzione ai non-giocattoli. Essenzialmente la differenza può essere legata alla diversa connotazione che l'idea di direzionalità può avere: mentre nello studio di Janzen e Weststeijn (2007) i soggetti erano probabilmente portati a codificare la direzione ai punti di svolta sotto forma di risposta motoria (da cui l'attivazione del nucleo caudato) anche a causa della struttura stessa del labirinto nello studio di Schinazi ed Epstein (2010) il cui apprendimento si svolgeva in un ambiente reale in cui era possibile spaziare con lo sguardo, i soggetti erano più probabilmente portati a codificare le informazioni direzionali relative ai diversi landmark in una cornice di più ampio respiro, ovvero in una struttura che comprendesse la relazione fra

più landmark, se pur da un punto di vista egocentrico (da cui le attivazioni nella corteccia retrospleniale).

Ripensando al modello BBB ed all'importanza da esso attribuito alla corteccia paraippocampale nella formazione delle rappresentazioni allocentriche ed al complesso retrospleniale nella trasformazione delle rappresentazioni allocentriche in egocentriche e viceversa può sembrare che il coinvolgimento della corteccia paraippocampale nell'analisi e nella ritenzione dei landmark e della corteccia retrospleniale nel richiamo delle informazioni direzionali legate ai landmark stessi (implicazioni confermate anche da diversi studi neuropsicologici, come mostrato nel capitolo precedente) sia in contrasto con questo modello. La mia proposta è che, al contrario, il modello BBB possa essere rivisto alla luce di questi dati e la concezione di rappresentazione allocentrica formata nella corteccia paraippocampale modificata. Se infatti si ammette che una corretta rappresentazione dei landmark (intesi ancora una volta come oggetti generici che fungono da punto di repere nell'ambiente) accompagnata da una conoscenza dei rapporti direzionali fra landmark in relazione al soggetto che naviga (dunque non il landmark X è a circa 200 metri a nord del punto Y ma piuttosto se sono al punto Y devo andare in quella direzione per trovare il punto X) sia la base di una rappresentazione allocentrica (che si verrà a formare a partire proprio e svincolandosi da una serie di relazioni fra landmark in rapporto alla posizione del soggetto) è facilmente comprensibile come la corteccia paraippocampale possa giocare un ruolo di primo piano in questo processo. Per quel che riguarda le informazioni direzionali ed il complesso retrospleniale, il processo di trasformazione proposto da Byrne e Becker (2007) può essere concepito piuttosto come un processo di integrazione. Il complesso retrospleniale sarebbe allora la regione dove le rappresentazioni dei landmark (sia singolarmente sia come rete di punti di repere nell'ambiente, dunque con

caratteristiche allocentriche) provenienti dalle aree temporali mesiali si integrerebbero con le rappresentazioni direzionali egocentriche presenti nel lobo parietale ed in particolare nel solco intraparietale. Il complesso retrospleniale potrebbe in questo modo essere la sede di una rappresentazione né pienamente allocentrica né pienamente egocentrica che mette in relazione i diversi landmark nell'ambiente gli uni con gli altri in funzione della posizione di chi naviga e del suo goal navigazionale.

## **II. Parte Sperimentale**

### **II.1) Sequenziamento di landmark e conoscenza route: uno studio fMRI**

#### **II.1.1) Introduzione**

Fin dai primi studi sulla navigazione spaziale, la comunità scientifica si è interessata ai processi che portano alla formazione di una mappa cognitiva (Tolman, 1948; Maguire, et al., 1998; Iaria, Chen, Guariglia, et al., 2007), cioè ad una rappresentazione spaziale dell'ambiente con caratteristiche geometriche e metriche. I compiti comunemente utilizzati negli studi comportamentali e di neuroimmagini richiedono di solito l'apprendimento di un nuovo ambiente, spesso in realtà virtuale (e.g., Cognitive Map Test, Iaria et al., 2009), per poter successivamente disegnarne una mappa o navigare al suo interno in maniera flessibile (cioè raggiungere un determinato punto di arrivo seguendo la strada più breve o evitando determinati percorsi perché bloccati) (Maguire et al., 2006). Tutti questi compiti sono basati sull'abilità di creare o di accedere ad una mappa cognitiva. È ovvio però che la maggior parte degli spostamenti che vengono effettuati nella vita quotidiana non consistano nel trovare scorciatoie o strade alternative per raggiungere la meta prefissa. La maggior parte degli spostamenti effettuati giornalmente consiste piuttosto in tragitti da e per luoghi salienti nell'ambiente

(la propria residenza, il luogo di lavoro, il negozio di alimentari, ecc.) effettuati seguendo strade e percorsi ben conosciuti. Nonostante la sua importanza ecologica, la navigazione e la conoscenza di route sono state scarsamente investigate, almeno nella letteratura di neuroimmagini. I più influenti modelli cognitivi della navigazione (Siegel & White, 1975; Montello, 1998) affermano che la navigazione route consiste in serie o sequenze di landmark legati fra loro da sequenze locomotorie che li connettono (Montello, 1998). Questi modelli cognitivi non fanno previsioni rispetto al network cerebrale legato alla navigazione ed alla conoscenza route.

Per quanto concerne il cosiddetto way-finding e l'abilità di sviluppare mappe, sono state acquisite molteplici evidenze sperimentali riguardo alle basi neurali di queste funzioni. Diversi studi mostrano come il complesso ippocampale abbia un ruolo centrale nella creazione e nell'accesso alle mappe cognitive e nei compiti navigazionali che coinvolgono queste funzioni. Diversi studi hanno anche investigato le basi neurali del riconoscimento e della memorizzazione dei landmark, ma le conoscenze sulla navigazione route basata sulla conoscenza dei landmark in un dato ambiente sono molto scarse.

La navigazione route richiede ovviamente alcune abilità di base, come l'analisi ed il riconoscimento dei landmark e l'estrazione di informazioni direzionali (in quale direzione dirigersi) dai landmark conosciuti. Aree posteriori nella porzione mesiale della giunzione occipito-temporale, come la PPA ed il giro fusiforme, sono certamente coinvolte in queste abilità di base, in quanto responsabili dell'identificazione dei landmark e del layout spaziale intorno ad essi (Epstein et al., 2005). Alcuni recenti studi neuropsicologici hanno dimostrato abilità navigazionali risparmiate (o non totalmente compromesse) in pazienti con ippocampo lesionato e giro paraippocampale risparmiato (Rosenbaum et al., 2007; Maguire et al. 2006; Bohbot and Corkin, 2007);

analogamente, alcuni studi di neuroimmagine hanno riscontrato un'assenza di attivazioni ippocampali durante compiti di navigazione mentale in ambienti altamente familiari (Rosenbaum et al., 2004; Hartley et al., 2003; Janzen and Jansen 2010).

Questi risultati sottolineano la potenziale dissociazione fra i processi cognitivi coinvolti nella navigazione route, che sono potenzialmente indipendenti dall'ippocampo e basati sulla conoscenza dei landmark, in opposizione al way-finding, che richiederebbe invece l'acquisizione e il richiamo di una mappa cognitiva, un processo di cui sarebbe responsabile l'ippocampo (Rauchs et al., 2008).

Le mappe cognitive possono essere concepite come rappresentazioni che conservano la conoscenza metrica e configurazionale dell'ambiente, mentre la conoscenza route può essere concettualizzata come un "mental-spatial model" (Tversky, 1993), cioè una rappresentazione che non conserva delle informazioni metriche precise ma piuttosto contenente informazioni generali sulle relazioni spaziali fra i landmark in un dato ambiente. In particolare questo tipo di rappresentazione conserva in maniera non organizzata le rappresentazioni dei diversi landmark e delle relazioni spaziali fra essi. La capacità di organizzare i vari landmark in una rappresentazione sequenziale (un percorso) sarebbe collegata all'aumento della familiarità con l'ambiente. In questo quadro, ogni landmark può essere considerato come un "beacon", cioè una posizione spaziale saliente, segnalata da un oggetto discreto riconoscibile (un palazzo, una piazza, un insegna di un negozio, ecc.), conservata in una sequenza strutturata di passaggi obbligati, che sono ordinati dall'inizio alla fine del percorso (Waller and Lippa, 2007). Così, per raggiungere la meta finale, è sufficiente navigare da un beacon al successivo.

Apprendere una sequenza di landmark è diverso dall'apprendere una semplice sequenza di bit discreti di informazione. In effetti, la conoscenza dei landmark include informazioni specifiche sulla distanza fra essi, sul loro aspetto da diversi punti di vista e

da diverse distanze, e comprende anche la conoscenza del layout spaziale intorno ad essi (Buchner and Jansen-Osmann, 2008).

Lo scopo di questo studio è analizzare le basi neurali della navigazione route effettuata in ambienti familiari. Per questa ragione abbiamo proposto ai nostri soggetti un compito basato sull'ordine di presentazione di landmark. Ai soggetti veniva mostrata una sequenza di due fotografie che ritraevano due landmark consecutivi (ovvero due landmark che si trovano uno dopo l'altro lungo un dato percorso), seguite da un terzo landmark, che poteva essere il landmark successivo sul medesimo percorso o un landmark diverso, lungo un percorso differente. Questo tipo di procedura non esclude la possibilità che i soggetti abbiano usato una rappresentazione survey (o comunque simile ad una mappa) dell'ambiente. Ma la struttura stessa del compito, che richiede di giudicare la correttezza di una sequenza di landmark richiamando le informazioni legate all'ordine con il quale una serie di landmark si incontra lungo una data strada, dovrebbe indurre i soggetti a basarsi essenzialmente su una strategia e delle rappresentazioni route. Questo compito è basato su un processo di match-mismatch che avviene fra un luogo od un landmark atteso sulla base della conoscenza ambientale e l'ultimo landmark percepito in una sequenza.

Dato che il nostro interesse principale era determinare le aree coinvolte nell'elaborazione della conoscenza route e nell'uso dei landmark durante la navigazione, abbiamo voluto eliminare le attivazioni cerebrali legate all'elaborazione di sequenze per sé e al giudizio di match-mismatch. Per perseguire questo scopo abbiamo scelto come compito di controllo degli stimoli che rispecchiassero quelli del compito sperimentale e cioè che, come i landmark, potessero essere processati sulla base di esperienze dirette precedenti e, nel momento di effettuare il giudizio di match-mismatch, coinvolgessero in maniera diretta le abilità di sequencing. Per massimizzare

le analogie con i percorsi del compito sperimentale, abbiamo cercato degli stimoli per il compito di controllo che avessero un *ö*senso di per sé, ma che, se messi in sequenza, dovessero seguire un ordine specifico perché la sequenza avesse un senso. Inoltre, ogni elemento doveva poter essere usato in sequenze differenti per raggiungere scopi diversi. In questo senso attività complesse che includono diverse azioni atte a raggiungere scopi intermedi possono essere considerate simili a percorsi/strade che includono diversi landmark. Un landmark ha un *ö*senso di per sé (è cioè un oggetto discreto, riconoscibile, che viene identificato per le sue caratteristiche visuo-percettive e che segnala una certa posizione nell'ambiente), può essere identificato anche quando viene presentato isolatamente e può essere parte di più percorsi, ma la sua posizione lungo ogni differente percorso di cui può far parte è fissa. Inoltre, per raggiungere la meta finale, un soggetto deve seguire una specifica sequenza di landmark. Allo stesso modo, ogni azione ha un significato di per sé, è riconoscibile, anche se presentata da sola, può essere parte di diverse attività complesse (ad esempio *ö*aprire il frigo può essere parte delle attività complesse *ö*cucinare, *ö*pulire la cucina e *ö*fare la spesa), e deve essere svolta seguendo un ordine specifico per completare una certa attività. Queste analogie ci hanno portato a pensare che le azioni fossero lo stimolo migliore per il compito di controllo, nonostante le ovvie differenze fra foto di azioni e foto di landmark.

Un'altra ragione che ci ha portato a scegliere un giudizio sull'ordine di differenti azioni come compito di controllo è che questo tipo di compito è già stato utilizzato, sia nella letteratura neuropsicologica (Allain et al., 2001) sia in quella di neuroimmagini (Krueger et al., 2007).

I due tipi di stimoli che abbiamo scelto hanno altre caratteristiche importanti: la rappresentazione dell'identità e dell'ordine dei landmark può essere codificata senza sforzo consapevole, in via automatica, attraverso un apprendimento incidentale

direttamente legato all'esposizione dei soggetti ad un dato ambiente (Buchner and Jansen-Osmann, 2008; van Asselen et al., 2006). La natura automatica od incidentale dell'acquisizione della conoscenza route è simile a quella della conoscenza di attività complesse, che è basata sull'estrazione di elementi regolari sulla base di esperienze ripetute (script, Schank & Abelson 1977). Sia il sequenziamento di landmark sia quello di azioni sono processi mnesici durante i quali elementi precedentemente non organizzati vengono strutturati sulla base di regole sequenziali estratte dall'esperienza diretta. I due compiti, inoltre, richiedono gli stessi tre processi di identificazione dei singoli elementi della sequenza, creazione di un'aspettativa sull'elemento successivo e comparazione dell'elemento atteso con l'elemento effettivamente percepito.

Visti questi elementi comuni, i due compiti possono essere contrastati al fine di osservare le aree cerebrali dove la conoscenza sui percorsi e sulle attività è conservata, eliminando le attività legate alla mera elaborazione del sequenziamento.

In base alla letteratura pubblicata, durante il compito di controllo ci aspettiamo attivazioni del lobo temporale e parietale e di aree della corteccia prefrontale (Cosentino et al., 2006; Krueger et al., 2007; Wood, et al., 2005). Durante il compito sperimentale ci aspettiamo attivazioni della PPA, del complesso retrospleniale (Epstein et al. 2007, Rauch et al., 2008), del giro fusiforme e di un network parieto-occipitale (Rosenbaum et al., 2007), comprendente in particolare il cuneo ed il precuneo (Hartley et al., 2003). Per quanto riguarda l'appocampo, diversi studi hanno riportato l'assenza di attivazioni di questa struttura in compiti di navigazione basati sulla conoscenza route o landmark dell'ambiente (Rosenbaum et al., 2004; Hartley et al., 2003; Janzen and Jansen 2010). Il ruolo dell'appocampo nella navigazione in ambienti di realtà virtuale, quando il compito è basato sul richiamo della conoscenza route e durante l'apprendimento di percorsi e strade è stata messa in dubbio (Wolbers and Buchel, 2005). Sulla base delle

summenzionate evidenze sperimentali non ci aspettiamo alcuna attivazione nell'ippocampo.

## **II.1.2) Metodo**

### ***II.1.2.a. Stimoli e compito cognitivi***

Il compito utilizzato in questo studio è basato su un paradigma di match-mismatch nel quale i soggetti devono rilevare un eventuale mismatch tra lo stimolo attualmente percepito e lo stimolo atteso sulla base di un richiamo associativo basato sulle proprie esperienze passate e sui primi elementi di una sequenza (Kumaran and Maguire, 2006). La scelta di un paradigma di match-mismatch è stata dettata dalla convinzione che un compito basato sulla creazione di un'aspettativa sugli elementi seguenti di una sequenza, attraverso l'accesso a rappresentazioni ordinate degli elementi stessi, fosse il modo migliore per evidenziare la natura intrinsecamente sequenziale dei due tipi di stimoli. In ogni trial era mostrata una sequenza di tre immagini ritraenti landmark o azioni. Le prime due immagini erano mostrate per 1500 msec, mentre la terza immagine restava visibile per 3500 msec. I soggetti potevano produrre una risposta dalla comparsa della terza immagine sino alla sua scomparsa. Alla scomparsa della terza immagine, sullo schermo compariva una croce bianca su sfondo nero che restava visibile per un tempo randomizzato fra 500 e 3500 msec. I soggetti rispondevano premendo il tasto destro (sequenza corretta) o sinistro (sequenza errata) su una pulsantiera fMRI-compatibile. La figura 2.1 riporta una schematizzazione dei compiti.

*Compito Route.* Nel compito route (giudizio d'ordine sui landmark) i soggetti creavano un'aspettativa sul punto di arrivo di una certa sequenza di landmark basandosi sulla conoscenza di un network di strade abituali nel centro di Roma.

I percorsi sono stati selezionati secondo i seguenti criteri: percorsi non più lunghi di 2 chilometri (considerata una distanza ragionevole da percorrere a piedi), che

costeggiassero (o passassero per) diversi landmark, palazzi, piazze, o in genere luoghi noti che potessero essere usati come indizi spaziali. I soggetti erano istruiti sul fatto che i diversi landmark fossero tutti ad una distanza percorribile a piedi gli uni dagli altri. Nei trial *omismatch* il terzo landmark, cioè il landmark *oinaspettato*, era ad una distanza sensibilmente maggiore rispetto al punto di partenza che nei trial *omatch*.

*Compito Attività Complesse.* Le attività selezionate erano sequenze gerarchicamente organizzate (script) di eventi ed azioni prototipici; le diverse attività sono state selezionate da studi precedenti (Rosen et al., 2003; Allain et al., 2001; Knutson, et al., 2004). Le prime due azioni mostrate servivano da priming per la terza ed ultima. Le istruzioni rimarcavano l'ordine temporale delle sequenze (*“Dovrai determinare se gli stimoli ti sono stati presentati nel corretto ordine sequenziale”*). Nei trial *omismatch* l'ultima azione mostrata violava l'ordine prototipico degli eventi (*farsi una doccia, vestirsi, alzarsi dal letto per l'attività o prepararsi al mattino*).

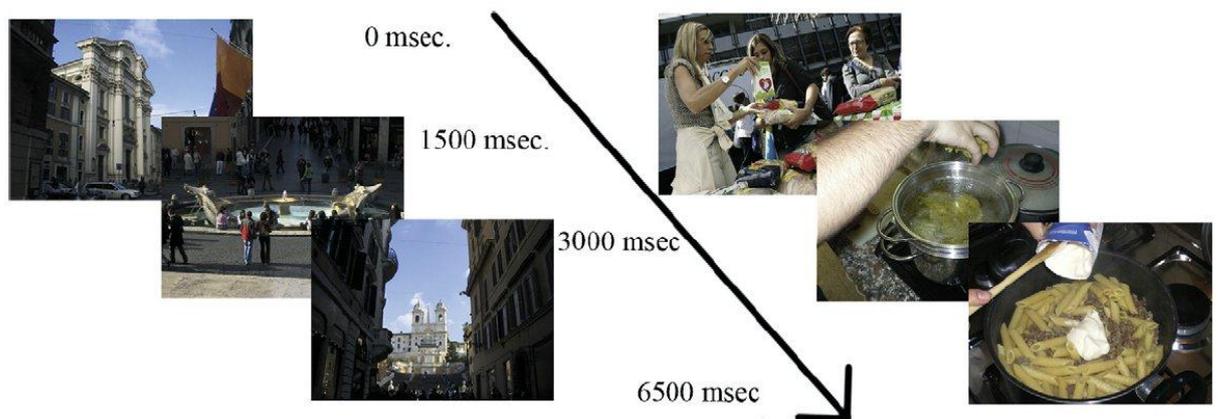


Figure II-1 *Un trial del compito dei percorsi (sulla sinistra) ed uno del compito delle attività, con la durata degli stimoli in millisecondi.*

### **II.1.2.b. Soggetti**

19 soggetti sani destrimani (età media 25,05 anni, d.s. 2,88 anni, 8 donne) senza precedenti di malattie neurologiche o psichiatriche hanno partecipato allo studio. Tre

soggetti sono stati eliminati dalle analisi per via di un'accuratezza troppo bassa (meno del 65% di risposte corrette in più di due run).

Per essere inclusi nello studio i soggetti dovevano aver vissuto a Roma per almeno 5 anni prima dello studio (anni medi di residenza a Roma 20,88, deviazione standard 7,25 anni) e dovevano essere in grado di spostarsi autonomamente nel centro di Roma. Per essere inclusi, inoltre, i soggetti dovevano avere un punteggio minimo di 65 nel questionario di familiarità per i percorsi e per le azioni (vedi sotto).

### ***II.1.2.c. Pre-test prima delle acquisizioni***

Le abilità navigazionali e la familiarità con il materiale sperimentale dei soggetti è stata valutata attraverso tre questionari somministrati prima delle scansioni di risonanza. Le abilità navigazionali generali dei soggetti sono state valutate attraverso il questionario di autovalutazione delle abilità navigazionali (Pazzaglia et al., 2000).

La familiarità per i percorsi e per le attività è invece stata valutata su una scala da 0 (nessuna familiarità per nessun item) a 75 (alta familiarità per tutti gli item).

La familiarità per i diversi quartieri di Roma inclusi nello studio è stata valutata domandando ai soggetti di giudicare la propria conoscenza di un dato quartiere su una scala Likert a 5 punti da "Di solito mi perdo in questo quartiere" a "Conosco questo quartiere come le mie tasche". Un questionario simile è stato sviluppato per le attività. Ai soggetti era richiesto di valutare la propria familiarità per attività frequenti della vita di tutti i giorni (per esempio fare un panino o cambiare una lampadina) su una scala Likert a 5 punti. La complessità, definita come il numero di azioni, procedure e abilità richieste per portare a termine una certa attività, era valutata sulla medesima scala. Infine ai soggetti veniva somministrato un compito di riordinamento di azioni: ai soggetti erano forniti i titoli delle diverse attività (*fare la spesa, andare al ristorante,*

*andare ad un matrimonio, cambiare la ruota di una macchina*) ed era loro richiesto di ristabilire l'ordine sequenziale delle diverse azioni appartenenti ad ogni attività che erano loro fornite in ordine sparso.

Per raggiungere un livello di accuratezza stabile (>65%) a tutti i soggetti era proposta una breve sessione di pratica. Il compito era composto da un subset di 64 trial scelti a caso dai 320 utilizzati nel compito di risonanza.

#### ***II.1.2.d. Procedura***

Lo studio presenta un disegno fattoriale ed include quattro variabili sperimentali: materiale (percorsi e attività) e tipo di sequenza (match e mismatch). In totale ai soggetti venivano presentate 320 sequenze, 160 percorsi e 160 attività, 80 sequenze matched ed 80 mismatched per i due tipi di materiale. All'interno dello scanner a tutti i soggetti erano mostrate tutte le sequenze (320).

La procedura di acquisizione era divisa in 8 run, 4 per i percorsi e 4 per le attività. Le run erano pseudo randomizzate in modo che una run di attività seguisse sempre una run di percorsi; al contrario le sequenze matched e mismatched all'interno delle singole run erano completamente randomizzate. All'interno dello scanner gli stimoli erano proiettati su uno schermo fissato al magnete di ricezione (coil) attraverso un proiettore situato all'esterno della stanza di acquisizione. Sia l'accuratezza sia i tempi di reazione (RT) dei soggetti erano registrati.

#### ***II.1.2.e. Parametri di acquisizione delle immagini***

Per l'acquisizione delle immagini funzionali è stato utilizzato uno scanner Siemens Allegra a 3 Tesla. I movimenti della testa dei soggetti sono stati minimizzati attraverso cuscini di gommapiuma. Per ogni volume sono state acquisite 38 fette utilizzando una sequenza sensibile al segnale BOLD (in-plane resolution =  $3 \times 3 \times 3$  mm<sup>2</sup>, slice thickness = 2.5 mm, interslice distance = 1.25 mm, time repetition = 2.47 s, time echo = 30 msec)

#### ***II.1.2.f. Analisi delle immagini***

Le analisi statistiche sulle immagini funzionali sono state effettuate utilizzando SPM8. Per ogni partecipante abbiamo acquisito 1400 volumi. I primi quattro volumi di ogni run sono stati scartati per permettere l'equilibratura del campo magnetico. Tutti i

volumi rimanenti sono stati corretti per i movimenti del capo dei soggetti (riallineamento) usando come riferimento il primo volume. Le immagini così ottenute sono state normalizzate sul template EPI del Montreal Neurological Institute usando la media delle immagini riallineate come riferimento e sulle immagini normalizzate è stato effettuato uno smoothing con un kernel gaussiano isotropico di 8 mm.

Dopo il pre-processamento, i regressori di interesse sono stati calcolati attraverso la convoluzione di una funzione a singolo impulso (rappresentante la prima e la terza immagine di ogni sequenza, tenendo separate le sequenze che avevano ricevuto risposte corrette da quelle che avevano ricevuto risposte errate) con la funzione della risposta emodinamica canonica. In seguito sono stati calcolati i parametri specifici per ogni regressore per ogni soggetto (beta) per ogni singolo voxel, seguendo il modello lineare generale. Per eliminare parte dell'attività dovuta alla semplice analisi percettiva degli stimoli (prima immagine), dall'attività collegata al momento in cui avveniva il processo di match-mismatch (terza immagine) nella matrice del disegno sperimentale sono state incluse la prima e la terza immagine di ogni sequenza. I contrasti al primo livello (fixed effect) sono stati effettuati utilizzando esclusivamente le beta delle terze immagini.

I contrasti lineari di interesse (route>activity; activity>route) sono stati calcolati utilizzando le beta specifiche di ogni soggetto in un'analisi fixed effect. Le immagini di contrasto così ottenute sono state inserite in un'analisi random effect (dove cioè i soggetti sono fattore random) usando un t-test per campione unico come implementato in SPM8. Le mappe statistiche parametriche così ottenute (una per i percorsi ed una per le attività) sono state in seguito utilizzate come volume di interesse (VOI) nella correzione per piccolo volume (SVC), utilizzata in seguito per aumentare la potenza statistica dei contrasti effettuati all'interno dei due compiti a livello di gruppo (Peran et al., 2008).

La beta media di ogni soggetto in ogni condizione (calcolata come il composto lineare delle beta della stessa condizione nelle diverse run meno la baseline) è stata utilizzata in un'ANOVA 2x2 [compito (percorsi, attività) e sequenza (match, mismatch)], utilizzando i tempi di reazione medi di ogni soggetto come covariata. I risultati degli effetti principali e delle interazioni sono stati considerati significativi a  $p < .05$  corretto per confronti multipli (correzione FWE basata sulla Random Field Theory). Al contrario i contrasti effettuati all'interno dei compiti (per esempio percorsi match > percorsi mismatch) sono stati inizialmente calcolati senza correzione per confronti multipli, alle mappe statistiche parametriche così ottenute è stata poi applicata una correzione per piccoli volumi (SVC) che riduce il volume di ricerca, applicando le mappe statistiche ottenute dal t-test per campione singolo effettuato in precedenza. Questa procedura permette di limitare il volume della ricerca alle aree coinvolte nei due diversi compiti.

#### ***II.1.2.g. Analisi dei Dati***

Due diverse 2x2 ANOVA, con la stessa struttura di quella utilizzata per i dati funzionali, sono state utilizzate per evidenziare eventuali differenze significative nei tempi di reazione e nella accuratezza per i due compiti e per il tipo di sequenza; le analisi post-hoc sono state effettuate utilizzando la minima differenza significativa di Fisher.

### **II.1.3) Risultati**

#### ***II.1.3.a. Dati Comportamentali***

L'ANOVA sull'accuratezza non ha rilevato alcun effetto significativo del compito ( $F=0.75$   $p=.398$ ), ma ha mostrato un effetto significativo della sequenza ( $F=24.99$

$p < .001$ ) così come un'interazione significativa fra i due fattori ( $F=15.65$   $p < .01$ ). I soggetti erano meno accurati nell'accettare una sequenza match che nel rigettare una sequenza mismatch, a prescindere dal compito. Sequenze match di landmark ottenevano meno risposte corrette che sequenze match di azioni. I soggetti erano altresì meno accurati nel rigettare una sequenza mismatch di azioni che nel rigettare una sequenza mismatch di landmark.

La medesima analisi effettuata sui tempi di reazione ha rilevato un effetto significativo del compito ( $F = 15.99$   $p < .001$ ), con tempi di reazione maggiori nel compito dei percorsi, ed una interazione significativa fra il compito ed il tipo di sequenza ( $F = 22.94$   $p < .001$ ). Non si rilevavano effetti significativi del tipo di sequenze ( $F= 2.12$ ;  $p=.09$ ) I soggetti erano più lenti nell'accettare una sequenza match che una mismatch nel compito dei percorsi e più veloci nel compito delle attività, a prescindere dal tipo di sequenza. Quindi, nonostante l'assenza di differenze nell'accuratezza, l'accesso alle rappresentazioni off-line di percorsi familiari richiede più tempo che richiamare la conoscenza concettuale di una serie di azioni orientate ad uno scopo (un'attività).

### ***II.1.3.b. Imaging***

#### **(i) Effetto Principale del compito**

Durante il compito dei percorsi abbiamo osservato un network temporo-occipitale molto ampio, essenzialmente bilaterale, comprendente il giro fusiforme, la corteccia retrospleniale, il giro paraippocampale, il giro occipitale medio e il giro occipitale inferiore sinistro (Figura 2.2).

Nel compito delle attività, invece, abbiamo osservato un network fronto-temporo-parietale bilaterale.

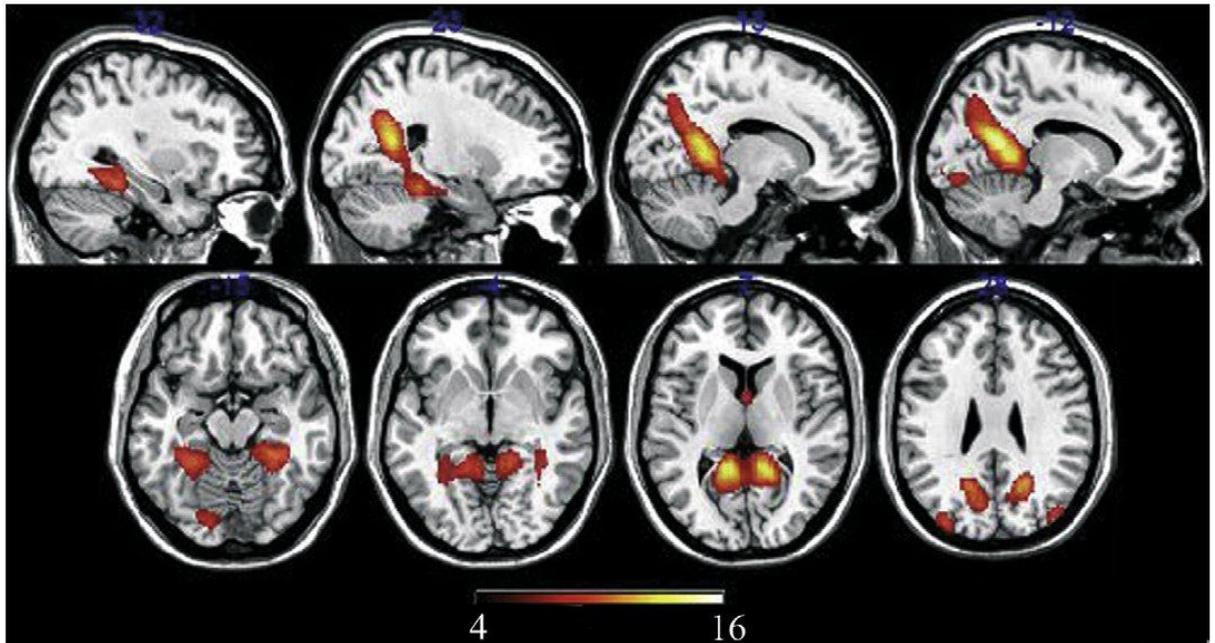


Figure II-2 Attivazioni cerebrali risultanti dal contrasto Percorsi > Attività. È osservabile un network occipito-temporale mesiale, con l'inclusione di aree parietali mesiali.

(ii) Effetto Principale della Sequenza

A prescindere dal compito, le sequenze mismatch attivavano il giro linguale sinistro più delle sequenze match. Il contrasto inverso (sequenze match > sequenze mismatch) non ha mostrato alcuna area attivata oltre la soglia di significatività.

(iii) Interazione Compito x Sequenza

Il disegno fattoriale ci ha permesso di esplorare anche eventuali interazioni fra il compito ed il tipo di sequenza. L'attivazione in un sottogruppo di aree (il giro fusiforme bilateralmente, il giro linguale destro, il lobo occipitale superolaterale, il giro frontale mediale e il lobulo parietale superiore sinistro) risultava maggiore nei percorsi match che nelle attività match.

#### (iv) Match-mismatch processes in the two tasks

Per esplorare in maniera più approfondita le interazioni fra compito e tipo di sequenza abbiamo effettuato quattro diversi t-test all'interno dei diversi compiti (percorsi match > percorsi mismatch e viceversa, e attività match > attività mismatch e viceversa).

Il primo contrasto (percorsi match > percorsi mismatch) ha rivelato una maggiore attivazione nel giro occipitale medio di destra, mentre un piccolo cluster di attività rilevato dal contrasto inverso non ha raggiunto la significatività statistica. Per quanto riguarda le attività, il primo contrasto (attività match > attività mismatch) ha rivelato un cluster di attivazione nel giro angolare destro. Il contrasto inverso ha mostrato un cluster di attivazione nel giro fusiforme e nel giro occipitale medio nell'emisfero sinistro. Quindi, in parallelo con i dati comportamentali, differenti regioni cerebrali sono reclutate quando i soggetti immaginano di camminare lungo percorsi molto familiari per poter dire se l'ultimo landmark percepito è effettivamente quello che si trova alla fine di un dato percorso. Dall'altra parte, il processo di matching per le sequenze di azioni orientate ad uno scopo (attività) era associato a maggiore attività in una regione nota per essere responsabile nel richiamare ed integrare le informazioni motorie legate all'azione (Marques et al., 2008). Inoltre, per le sequenze di azioni mismatch erano reclutate regioni differenti (giro fusiforme) potenzialmente implicate nel conservare memorie semantiche associative (Kuperberg, Sitnikova, & Lakshmanan, 2008).

#### **II.1.4) Discussione**

In questo studio ci siamo proposti di investigare le aree cerebrali responsabili dell'immagazzinamento della conoscenza route, cioè della conoscenza dell'identità e dell'ordine dei landmark in un dato ambiente, che viene utilizzata durante la

navigazione route. Abbiamo osservato le attivazioni cerebrali di soggetti sani durante un compito di giudizio d'ordine usando due differenti tipi di stimoli: sequenze di landmark/luoghi lungo una strada familiare e sequenze di azioni orientate ad uno scopo (attività). Basandoci sull'ipotesi che rappresentazioni strutturate costruite estraendo le regolarità di esperienze ripetute debbano essere richiamate per portare a termine entrambi i compiti, abbiamo voluto definire le aree differenzialmente coinvolte nel richiamo della conoscenza dei percorsi e delle attività.

Una nota preliminare sulle differenze comportamentali che abbiamo trovato fra il compito sperimentale (percorsi) e di controllo (attività) è necessaria. Guardando i dati comportamentali risulta evidente che potrebbe esserci stata una differenza nella difficoltà dei due compiti. In particolare il compito dei percorsi potrebbe essere stato più difficile del compito delle attività, dato che a parità di accuratezza i tempi di risposta sono significativamente maggiori nel primo compito, e questo potrebbe aver in parte portato alle differenze osservate nelle attivazioni cerebrali. Il compito dei percorsi e quello delle attività attivavano due pattern distinti e segregati di aree cerebrali. Un aumento dell'attivazione era osservabile nel compito dei percorsi in diverse aree note per essere implicate nella conoscenza dei landmark (PPA, giro fusiforme), nell'estrazione di informazioni direzionali dai landmark (RSC, giro occipitale medio) e nella presa di decisione navigazionale (precuneo). I risultati per il compito di controllo sono al contrario in qualche modo inaspettati: al contrario di altri studi (Crozier et al., 1999; Knutson et al., 2004), abbiamo trovato il focus principale di attivazione in diverse aree intorno alla giunzione parieto-temporale piuttosto che nella corteccia prefrontale.

Una differenza nel livello di difficoltà dei due compiti potrebbe essere stata responsabile per queste differenze nelle attivazioni. In effetti, è molto probabile che un compito più difficile risulti in maggiori attivazioni, coinvolgendo sia aree attive per il

compito più semplice, ma con attivazioni maggiori, sia aree specifiche. In questo studio, però, abbiamo trovato che per i due compiti erano attivi due network completamente differenti: nel compito dei percorsi, in cui i soggetti avevano tempi di reazione maggiori, era attivo un network occipito-temporale; nel compito delle attività, al contrario, era attivo un network fronto-parieto-temporale. La presenza di due network diversi e segregati non può essere spiegata esclusivamente da un differente livello di difficoltà dei due compiti, ma suggerisce invece che i due diversi tipi di sequenze siano elaborati, almeno parzialmente, da due sistemi indipendenti. D'altra parte crediamo sia interessante sottolineare che in uno studio pilota effettuato al di fuori dello scanner di risonanza con altri soggetti non coinvolti nelle acquisizioni, non abbiamo trovato alcuna differenza tra percorsi ed attività né per l'accuratezza né per i tempi di reazione. La differenza fondamentale fra lo studio pilota e lo studio fMRI (oltre all'ambiente dello scanner) è certamente lo strumento utilizzato per la presentazione degli stimoli. Nello scanner di risonanza lo schermo su cui sono presentati gli stimoli e i gradi di angolo visivo sottesi dalle immagini sono fortemente ridotti rispetto allo studio pilota. Questa differenza potrebbe aver pesato di più per il compito dei percorsi che per le attività perché le differenze fra i landmark consistono spesso in dettagli (per esempio nel numero, nella forma o nella taglia delle finestre, ecc.), mentre le differenze in diverse azioni implicano il riconoscimento di oggetti, utensili, parti del corpo la cui identificazione dipende meno dai dettagli.

#### ***II.1.4.a. Route Network***

Il network di aree cerebrali che abbiamo osservato durante il compito dei percorsi è compatibile con i modelli cognitivi della navigazione route (Siegel and White, 1975; Montello, 1998) ed in parte con i modelli funzionali della navigazione (Byrne and

Becker, 2007). Questo network include aree ampiamente descritte in letteratura come responsabili del riconoscimento dei landmark, conservando probabilmente la conoscenza della loro identità, ed aree coinvolte nell'immagazzinamento di rappresentazioni visuo-spaziali composite relative all'ordine dei landmark lungo un percorso. In particolare, è stata osservata l'attivazione di aree legate al riconoscimento di landmark nella parte mediale del lobo occipito-temporale, come la PPA e il cosiddetto complesso retrospleniale (RSC, Epstein et al., 2007; Epstein, 2008), che include il cuneo, il giro linguale e la corteccia calcarina. Più specificamente, la PPA (insieme al giro fusiforme) è coinvolta nell'identificazione dei landmark, probabilmente attraverso l'analisi delle caratteristiche geometriche della scena visiva (Epstein et al., 2005), mentre l'RSC codificherebbe il layout spaziale intorno ai landmark (Epstein et al., 2007) ed estrarrebbe le informazioni direzionali dai landmark stessi (Iaria et al., 2007).

Al contrario, le attivazioni nel giro occipitale medio (MOG) e nel precuneo sembrerebbero essere legate al richiamo della conoscenza dei percorsi interi, piuttosto che dei singoli landmark. Il MOG destro è coinvolto nell'analisi dei landmark e dei paesaggi ed è cruciale per una rappresentazione visiva dei landmark indipendente dai punti di vista (il processo cognitivo che permette di riconoscere un posto da diverse prospettive, Epstein et al, 2005). Durante compiti navigazionali, quest'area è coinvolta nell'imagery visiva e, in particolare, nel mantenimento nella memoria a breve termine di informazioni visive (Rosenbaum et al., 2004). Quindi, in questo studio, l'attivazione del MOG potrebbe essere collegata al processamento degli attributi visuo-spaziali dei landmark percepiti, così come al richiamo e al mantenimento in memoria di una rappresentazione visuale dell'intero percorso al fine di rilevare il match o il mismatch dell'ultimo elemento della sequenza. Un sostegno a questa interpretazione viene, ad

esempio, dall'osservazione che una malformazione congenita del margine inferiore del lobo occipitale porta ad un'abilità quasi assoluta di navigare, probabilmente dovuta ad un deficit nella generazione e manipolazione di immagini mentali (Iaria et al., 2005). Un'antata capacità di manipolare immagini mentali è cruciale per lo sviluppo di abilità navigazionali normali, poiché sia la navigazione route sia quella survey richiedono l'accesso ad informazioni visuo-spaziali sotto forma di immagini mentali e la loro manipolazione (Iaria et al., 2005).

A proposito del ruolo del precuneo nei compiti navigazionali, di solito il ruolo di questa struttura viene descritto come legato alla mental imagery (Maguire et al., 1998; Rosenbaum et al., 2004). La nostra interpretazione è che quest'area conservi rappresentazioni strutturate di percorsi e strade abituali a causa del suo ruolo nel cosiddetto "core network", responsabile della sensazione di immersione (re-esperienza) durante il richiamo alla memoria di episodi passati e durante l'immaginazione di scenari futuri (Summerfield et al., 2010; Spreng et al., 2009). Un'ipotesi allettante è che il MOG ed il precuneo cooperino nell'effettuare il processo che porta al match o al mismatch. Il MOG agirebbe come un buffer visivo, nel quale le informazioni sulle sequenze percepite sarebbero mantenute attive, mentre l'aspettativa sul punto finale del percorso sarebbe formata nel precuneo, che conserva la conoscenza dei percorsi abituali. Il confronto fra le informazioni visive attivate nelle due aree porterebbe alla detezione di un match o di un mismatch. Un'ipotesi alternativa sulle attivazioni osservate nel lobo occipitale riguarda la maggior dipendenza del compito dei percorsi da processi di riconoscimento di oggetti, necessari per il riconoscimento di un landmark fra altri simili. Il giro linguale è certamente parte della via del riconoscimento degli oggetti (la "oh what" di Ungerleider and Mishkin (1982)). La maggior attivazione della corteccia calcarina, invece, potrebbe essere legata al maggior numero di dettagli che è

necessario elaborare per riconoscere un oggetto specifico (un landmark) fra altri della stessa categoria (Klein et al., 2000). Il network di aree attivate dal compito dei percorsi è sorprendentemente simile al network di aree legate al disorientamento topografico. In particolare, come riportato nel capitolo introduttivo sul disorientamento topografico, lesioni della PPA portano ad agnosia per i landmark (Aguirre and DøEsposito, 1999; McCarthy et al., 1996; Landis et al., 1986). Lesioni del complesso retrospleniale portano di solito al cosiddetto heading disorientation, descritto come un'incapacità o una difficoltà ad estrarre informazioni direzionali e sulla distanza dai landmark che sono ben percepiti e riconosciuti (Aguirre & DøEsposito 1999; Takahashi et al., 1997). Sembra quindi che danni in queste due aree comportino un deficit nella conoscenza relativa ai landmark, che include, oltre all'identità del landmark stesso, informazioni sulla sua posizione spaziale e le informazioni direzionali ad esso connesse (Farrell, 1996). Pazienti con lesioni al lobo parietale superiore, incluso il precuneo, mostrano una forma specifica di disorientamento spaziale il cui sintomo principale sembra essere un'incapacità di apprendere e richiamare le informazioni direzionali appropriate associate a landmark noti (Aguirre and DøEsposito, 1999). In questo caso quello che sembra essere deficitario è la rappresentazione di un particolare percorso basato sull'ordine dei landmark.

Riassumendo, giudicare l'ordine sequenziale di fotografie ritraenti dei landmark attiva un network di aree legate a diversi aspetti della navigazione e della conoscenza spaziale. Questo network comprende aree legate all'identificazione dei singoli landmark e aree responsabili di conservare rappresentazioni strutturate ed ordinate degli stessi landmark lungo percorsi conosciuti.

#### ***II.1.4.b. Contrasti interni ai compiti***

Nel compito dei percorsi, tempi di reazione maggiori e maggiori attivazioni del MOG erano legati al corretto rigettare una sequenza mismatch. È molto probabile che per rilevare il mismatch fosse necessaria una più profonda analisi percettiva e il richiamo e mantenimento in memoria di lavoro della rappresentazione visiva dell'intero percorso, portando a tempi di reazione più lunghi. Infatti, per decidere che un certo landmark non appartiene ad un particolare percorso o è troppo lontano per essere raggiunto a piedi (come specificato nelle istruzioni) dal landmark precedente, riteniamo sia necessario un richiamo ed un ripasso dell'intero percorso. Il richiamo dell'intero percorso non è necessario invece per i landmark nelle sequenze match, dato che i primi due landmark potrebbero fungere da prime per il terzo. Inoltre, dato che l'identità dei landmark non è limitata alla sua apparenza visiva, ma include la sua posizione spaziale ed una rappresentazione sommaria dello spazio intorno ad esso (Farrell, 1996), è possibile che la semplice identificazione di un landmark sia sufficiente per dire se esso appartiene o no ad un certo percorso. Da questo punto di vista l'attivazione osservata nel MOG di destra durante il processamento delle sequenze mismatch di landmark potrebbe essere legata ad un maggior carico del visual buffer durante il richiamo ed il ripasso dell'intero percorso.

#### **II.1.5) Conclusioni**

In questo studio abbiamo dimostrato l'esistenza di un network cerebrale legato alla navigazione route based, comparando due compiti di giudizio d'ordine in sequenze di landmark e di azioni. Questo network è parzialmente compatibile sia con i modelli propriamente cognitivi della navigazione spaziale (Siegel and White, 1975; Montello, 1998) che con il modello BBB (Byrne and Becker, 2007). In particolare, i nostri risultati

confermano che la navigazione route è basata sulla conoscenza congiunta dell'identità dei landmark e del loro ordine lungo un dato percorso.

## **II.2) Sequenziamento di landmark e conoscenza route in due soggetti con Disorientamento Topografico Evolutivo**

### **II.2.1) Introduzione**

Il disorientamento topografico (TD), l'incapacità di orientarsi in ambienti familiari o di apprendere ad orientarsi in nuovi ambienti (Aguirre & D'Esposito, 1999), è un disturbo della navigazione spaziale osservato in seguito ad insulti cerebrali o nel quadro di malattie neurodegenerative. Nel TD sono stati descritti differenti tipi di deficit, spesso legati a danni in diverse strutture ed aree cerebrali (Aguirre and D'Esposito, 1999; Barrash, 2000), recando ulteriori evidenze all'idea che la navigazione spaziale sia un'abilità complessa, che si basa su diverse strategie o moduli, ognuno dipendente da specifiche aree cerebrali (Siegel & White, 1975; Montello, 1993, Byrne e Becker, 2007). Diversi studi hanno descritto lo sviluppo delle abilità navigazionali nell'essere umano e la relazione fra le diverse strategie e processi coinvolti in queste abilità, ritenendo di volta in volta questi processi gerarchicamente organizzati (Siegel and White, 1975) o acquisiti tutti allo stesso momento, in funzione del particolare compito proposto o dello stile cognitivo dei diversi soggetti (Montello, 1993). Inoltre, una grande mole di studi hanno studiato le basi neurali delle capacità di navigazione spaziale attraverso l'utilizzo delle neuroimmagini (per una review Epstein, 2008).

Recentemente sono stati descritti due casi di soggetti sani, senza alcun precedente neurologico o psichiatrico, che lamentavano una profonda difficoltà ad orientarsi nell'ambiente sin dall'infanzia. Questa particolare condizione è stata definita Disorientamento Topografico Evolutivo (DTE) e classificato come un disturbo evolutivo specifico, una categoria di deficit congeniti che include anche la prosopagnosia evolutiva (Behrmann and Avidan, 2005), la dislessia evolutiva (Démonet et al., 2004) e il disturbo selettivo del linguaggio (Varga-Kadhem et al., 1998). Lo

studio dei casi di DTE può aiutare non solo a raccogliere informazioni su questo disturbo di recente scoperta, ma anche a gettare luce sull'architettura neurofunzionale dei processi navigazionali. I due casi di DTE precedentemente riportati (Pt1, Iaria 2009 e F.G., Bianchini, 2010) sono stati dettagliatamente descritti, ed ogni soggetto è stato sottoposto ad una circostanziata valutazione neuropsicologica, attraverso l'utilizzo di test neuropsicologici standardizzati e di prove create ad hoc per lo studio di questo particolare disturbo (Iaria et al., 2009; Bianchini et al., 2010). Sebbene questi due casi condividano alcune caratteristiche importanti (soprattutto le difficoltà navigazionali riportate dai soggetti fin dalla prima infanzia e le gravi ricadute di queste difficoltà sulla vita quotidiana), i loro profili neuropsicologici sono abbastanza differenti per quanto riguarda sia la gravità sia le caratteristiche del disorientamento. Queste differenze sembrano mostrare come, esattamente come il disorientamento topografico acquisito, il DTE possa essere il risultato di diversi deficit che coinvolgono specifici moduli del sistema di abilità navigazionali.

Per quel che riguarda le basi neurali del DTE, i casi singoli riportati in letteratura non mostrano alcuna anomalia morfologica (Iaria et al., 2009; Bianchini et al., 2010.). Pt1 ha anche partecipato ad uno studio fMRI mirato a valutare le attività cerebrali legate alla formazione ed all'uso di una mappa cognitiva (Iaria et al., 2009) che ha mostrato come la difficoltà riportata dal soggetto nel creare una mappa cognitiva dell'ambiente corrispondesse ad una riduzione nell'attività della formazione ippocampale durante un compito di esplorazione di un ambiente in realtà virtuale e formazione di una mappa cognitiva. Questo capitolo presenta uno studio fMRI cui hanno partecipato M.T.L., di 30 anni, e A.S., di 38 anni, due soggetti con DTE ed un gruppo di controllo comparabile a M.T.L. e A.S. per genere, età (solo con M.T.L.), scolarità e familiarità con la città di residenza dei due soggetti DTE. M.T.L., nonostante il profondo deficit di orientamento

spaziale e i suoi continui fallimenti nel raggiungere le proprie mete navigazionali, mostrava una stupefacente conservazione della conoscenza dell'identità dei landmark e del loro ordine lungo una certa strada. In effetti sia in prove standardizzate sia in prove informali, M.T.L. non falliva mai nel riconoscere landmark familiari, anche se era completamente incapace di descriverne la posizione spaziale relativa di giudicare la distanza fra due landmark che pure mostrava di conoscere. Nello specifico M.T.L. mostrava un'inalterata capacità di generare semplici mappe cognitive conservanti la rappresentazione geometrica di un dato ambiente, unita ad un'incapacità di rappresentare la posizione spaziale dei landmark all'interno dell'ambiente; inoltre, mostrava un'inalterata capacità di apprendere la mappa di un ambiente virtuale, ma era poi incapace di utilizzare tale mappa per una navigazione efficace (Bianchini et al., submitted).

Per quanto riguarda le altre capacità cognitive, M.T.L. non mostrava alcun deficit, se non una lieve difficoltà nella rotazione mentale che da sola sembrava essere insufficiente a spiegare le sue difficoltà nella navigazione spaziale.

Il soggetto A.S. mostrava una forma di DTE più severa di quella di M.T.L., come dimostrato dai diversi episodi di smarrimento nel palazzo del ministero per il quale lavorava da diversi anni e dai diversi episodi della sua infanzia raccontati al momento del primo colloquio. A differenza di M.T.L., A.S. mostrava una totale incapacità di formare anche semplici mappe cognitive limitate alle caratteristiche geometriche dell'ambiente. Inoltre, nonostante fosse in grado di riconoscere i landmark familiari, sembrava non ritenere alcuna informazione sulla loro disposizione nell'ambiente e sul loro ordine lungo percorsi conosciuti. Da un punto di vista neurofunzionale i deficit di entrambi i soggetti disorientati che hanno partecipato a questo studio potrebbero dipendere sia da una riduzione dell'attivazione del network cerebrale attivato dai

soggetti non disorientati durante compiti navigazionali, sia da un'organizzazione funzionale differente (e maladattiva) rispetto a quella di soggetti con capacità navigazionali normali. Testare queste due ipotesi alternative potrebbe gettare luce non solo sul DTE, o meglio sui differenti tipi di DTE, ma anche sull'organizzazione funzionale delle capacità navigazionali in soggetti normali.

## **II.2.2) Materiali e Metodi**

### **II.2.2.a. Soggetti**

I soggetti di controllo erano 9 maschi sani (età media 26,5 anni, ds 1,64) nati a Roma e che erano residenti da tutta la vita a Roma. Tutti i soggetti avevano 18 anni di scolarizzazione e riportavano di muoversi autonomamente nel centro di Roma sia con mezzi propri sia utilizzando il trasporto pubblico. Tutti i soggetti avevano abilità navigazionali nella norma, come valutato da un questionario di screening.

Al momento dello studio M.T.L. era un giovane di 28 anni, nato e cresciuto a Roma, studente di un corso di dottorato. M.T.L. non soffriva di alcuna malattia neurologica o psichiatrica e non lamentava alcun deficit cognitivo, salvo una profonda incapacità ad orientarsi nello spazio. Al colloquio riportava di avere tali difficoltà fin dall'infanzia, persino in ambienti altamente familiari. Nonostante le sue profonde difficoltà, era in grado di muoversi semi-autonomamente all'interno della città utilizzando strategie verbali o sulla base di landmark fortemente distintivi appresi durante ripetute esposizioni a percorsi routinari. Una serie di test sviluppati ad hoc per la valutazione delle capacità navigazionali di soggetti con DTE hanno mostrato come la capacità di creare mappe cognitive di questo soggetto non abbia mai superato il livello di un bambino di 18 mesi: M.T.L. infatti era in grado di utilizzare le informazioni relative alla forma geometrica dell'ambiente e di memorizzarle in forma di mappa schematica

dell'ambiente, ma non era in grado di integrare le informazioni geometriche con quelle relative ai landmark presenti nell'ambiente (Wang e Spelke, non mi ricordo l'anno). Portato in un ambiente non familiare (un reparto dell'Ospedale Santa Lucia mai visitato prima) e richiesto di esplorarlo per memorizzarlo, era in grado di elencare le stanze presenti nel reparto e gli arredi, di disegnare una mappa schematica del corridoio principale, ma non di posizionare correttamente all'interno della mappa arredi e stanze (Bianchini et al, in press). Secondo il modello di Siegel and White (1975) sullo sviluppo delle capacità navigazionali, M.T.L. sembrava non aver mai superato la fase della navigazione route based. Inoltre, ai test risultava un'incapacità specifica nel computare informazioni ambientali metriche (Bianchini et al., in press). M.T.L., nonostante il profondo deficit di orientamento spaziale e i suoi continui fallimenti nel raggiungere le proprie mete navigazionali, mostrava una stupefacente conservazione della conoscenza dell'identità dei landmark e del loro ordine lungo le strade familiari.

A differenza di M.T.L., A.S. mostrava una incapacità totale di formare anche semplici mappe cognitive limitate alle caratteristiche geometriche dell'ambiente. Inoltre, nonostante fosse in grado di riconoscere i landmark familiari, sembrava non ritenere alcuna informazione sulla loro disposizione geometrica nell'ambiente e sul loro ordine lungo percorsi conosciuti.

### ***II.2.2.b. Compito cognitivo***

Il compito proposto nello scanner di risonanza sia ai soggetti sani sia ai due soggetti con DTE era identico a quello descritto nel capitolo precedente, così come identiche erano le diverse procedure e i parametri di acquisizione delle immagini

### ***II.2.2.c. Analisi dei dati di imaging***

Il pre-processamento delle immagini così come la creazione dei primi livelli in questo studio sono identici a quelli descritti nel capitolo precedente. Le uniche differenze riguardano:

- 1) Il confronto fra i soggetti con DTE e i soggetti sani, che si basa sul confronto fra le immagini medie (binarizzate) delle attivazioni nei due compiti per il gruppo di controllo e le immagini dei primi livelli dei due soggetti affetti da DTE, piuttosto che su analisi di secondo livello. L'analisi del caso singolo non è per il momento implementata sui software di analisi dei dati funzionali.
- 2) La creazione di ROI funzionali a partire dalle attivazioni dei soggetti di controllo da cui è stato in seguito estratto il valore della risposta emodinamica (hrf) per il gruppo di controllo stesso e per A.S. (vedi sotto).

Le immagini strutturali pesate in T1 dei due soggetti con DTE sono state analizzate con VBM8 (Luders, 2004), un programma che permette un'analisi morfometrica voxelbased (Good et al., 2001).

Le immagini funzionali, una volta rimosso lo scalpo ed il cranio, vengono segmentate in materia grigia, materia bianca e CSF e normalizzate su di un template T1 nello spazio MNI. Le immagini della materia grigia così ottenute sono state in seguito utilizzate per un t-test a due campioni come implementato in SPM8.

### ***II.2.2.d. Dati Comportamentali***

I dati comportamentali sono stati analizzati con metodi specifici per l'analisi dei casi singoli. In particolare è stato utilizzato il Revised Standardized Difference Test, che testa se la differenza fra i punteggi di un certo individuo in due diversi test differisca significativamente dalla differenza media fra i due test in una popolazione di riferimento

(Crawford, 2010) e il Single Limits Test (Crawford, 2010), che valuta la significatività della differenza fra il punteggio di un individuo in un dato test e il punteggio medio di una popolazione di riferimento. Per entrambi i test viene fornita una stima dell'effect size.

### **II.2.3) Risultati**

#### **II.2.3.a. Risultati Comportamentali**

Per quanto riguarda M.T.L., sia l'accuratezza ( $t$ -value: route= 2.82; activity=0.60 ) che i tempi di reazione (route,  $t=0,217$ ; activity,  $t=0,217$ ) non differivano da quelli dei soggetti di controllo, così come comparabile a quella del gruppo di controllo era la differenza fra l'accuratezza e i tempi di reazione nei due compiti (rispettivamente  $t=1,473$  e  $t=0,797$ ).

A differenza di M.T.L., A.S. presentava una prestazione peggiore e tempi di reazione maggiori del gruppo di controllo nel compito dei percorsi (rispettivamente  $t=-3.75$ ,  $p<.005$  per l'accuratezza e  $t=-3.71$ ,  $p<.005$  per i tempi di reazione), mentre la prestazione e i tempi di reazione al compito delle attività risultavano paragonabili a quelli del gruppo di controllo (rispettivamente  $t=-.28$  p n.s. e  $t=.58$  p n.s.).

#### **II.2.3.b. Anatomical Image**

Le immagini strutturali di M.T.L. e A.S. ad un'ispezione visiva effettuata da un esperto neuroradiologo (U.S.) rivelavano un'intensità omogenea del segnale, senza alcuna anomalia focale, né nella materia grigia né nella materia bianca. La corteccia appariva di spessore normale con solchi e giri regolari. Il corpo calloso era di spessore normale e presentava una morfologia regolare ed un segnale omogeneo. Il sistema

ventricolare era di grandezza normale e simmetrico lungo la linea mediana. Lo spazio sub aracnoideo era regolare. Per entrambi i soggetti entrambi gli ippocampi mostravano una grandezza ed una morfologia nella norma. In generale, l'esame radiologico delle immagini RMN risultava completamente normale.

Il test t per campioni indipendenti effettuato sulle immagini segmentate della materia grigia di M.T.L. e A.S. non ha rivelato alcuna differenza significativa fra i due soggetti con DTE ed il gruppo di controllo, né in un confronto whole-brain ( $p$  critico = .05 con correzioni FWE) né in un'analisi ristretta, effettuata utilizzando una maschera esplicita formata da ippocampo, giro paraippocampale, cuneo, precuneo, giro linguale e corteccia calcarina di entrambi gli emisferi (le maschere anatomiche sono state estratte dal template anatomico del programma MricroN (Chris Rorden, 2009; <http://www.cabiatl.com/mricro/>). Quest'ultima analisi è stata effettuata per assicurarci che fra i due soggetti con DTE ed il gruppo di controllo non ci fosse alcuna differenza in un network di aree frequentemente riportate negli studi di navigazione spaziale con imaging funzionale (Maguire et al., 1998; Spiers & Maguire, 2006; Nemmi et al., 2012).

## **II.2.4) Functional Image**

### **II.2.4.a. Gruppo di controllo**

Nel gruppo di controllo il compito dei landmark attivava un ampio network bilaterale comprendente l'aspetto mediale della giunzione temporo-occipitale (il giro linguale, la corteccia calcarina, il giro fusiforme ed il giro paraippocampale), il giro occipitale medio bilateralmente ed il cuneo di destra. Nel network erano comprese anche alcune aree del lobo parietale come il precuneo ed il giro parietale superiore. Questo network è nel complesso molto simile a quello osservato nello studio descritto nel capitolo precedente, e richiama le attivazioni trovate per compiti di analisi e conoscenza dei landmark (Epstein, 2007; Rosenbaum, 2004) e di navigazione mentale o navigazione online in ambienti di realtà virtuale (Spiers, 2006; Rosenbaum, 2007). I valori ottenuti mediando le immagini binarizzate dei soggetti di controllo andavano da un minimo di .22 per il cuneo (due soggetti attivavano quest'area) ad un massimo di uno (tutti i soggetti attivavano quest'area) per il precuneo e la corteccia calcarina.

Per quanto riguarda il compito delle attività, il focus principale di attivazione era nella giunzione parieto-occipitale. In particolare i controlli mostravano un'attivazione bilaterale del giro angolare, del giro temporale medio ed inferiore e del giro occipitale superiore. Quattro soggetti di controllo (44,44%) mostravano anche attivazioni del cuneo e del precuneo, che non sono invece state osservate in M.T.L. (vedi sotto). Nel compito delle attività i valori andavano da .57 (4 soggetti attivavano quell'area) a 1 (tutti i soggetti attivavano quell'area).

### **II.2.4.b. M.T.L.**

M.T.L. mostrava, durante il compito dei percorsi, attivazioni significative delle corteccia calcarina, che si estendevano nel precuneo, ma nessuna attivazione nel giro

fusiforme, nella corteccia paraippocampale e nell'aspetto laterale del lobo occipitale. Le analisi di primo livello di M.T.L. mostravano anche, in relazione al gruppo di controllo, attivazioni addizionali in alcune aree frontali, come la parte triangolare del giro frontale inferiore e l'insula a destra, la corteccia cingolata anteriore e media a sinistra, con inclusioni nella corteccia prefrontale, in particolare nella corteccia orbitofrontale. M.T.L. mostrava anche attivazioni bilaterali del giro precentrale. Quindi, durante l'esecuzione di un compito basato sulla conoscenza di percorsi, M.T.L., nonostante una prestazione comparabile a quella dei controlli, attivava un set di aree frontali non attivate dai soggetti di controllo, alcune aree attivate dai soggetti di controllo (i.e. corteccia calcarina e precuneo) e non mostrava attivazioni significative in alcune aree attivate invece dai soggetti di controllo (i.e. giro fusiforme, giro paraippocampale e giro occipitale medio). Per quanto riguarda il compito delle attività, M.T.L., in maniera simile al gruppo di controllo, mostrava il focus principale delle attivazioni nella giunzione parieto-occipitale, nel giro temporale mediale e nel giro occipitale inferiore; a differenza dei controlli, M.T.L. non mostrava attivazioni nel cuneo e nel precuneo.

#### *II.2.4.c. A.S.*

Durante il compito dei percorsi, A.S. mostrava attivazioni solo in alcune aree dell'aspetto latero-mediale del lobo occipitale (parte posteriore del giro linguale e della corteccia calcarina e giro occipitale inferiore bilateralmente). A.S. non mostrava attivazioni in nessuna delle aree del network legato alla conoscenza di landmark e percorsi familiari attivate dai soggetti di controllo, e l'assenza di attivazioni in queste aree persisteva anche a soglie statistiche liberali ( $p < .005$  non corretto per confronti multipli). La figura 2.4 mostra una sovrapposizione fra il contrasto percorsi > attività per A.S. in blu e l'immagine media dei soggetti di controllo per lo stesso contrasto.

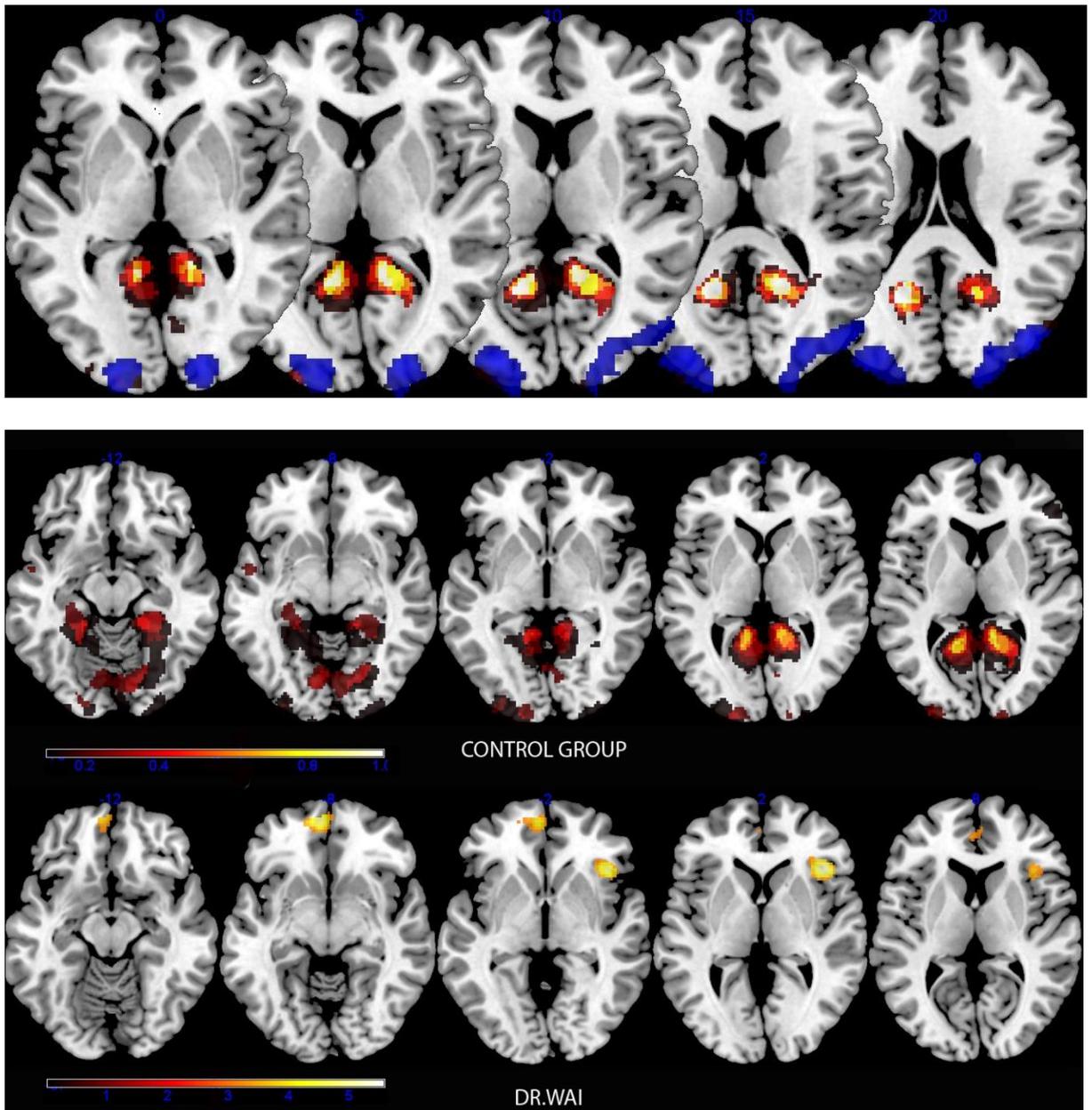


Figure II-3 La figura mostra nella parte superiore le attivazioni nel gruppo di controllo (dal rosso al giallo) e di A.S. (dal blu chiaro al blu scuro). Risulta evidente la mancanza pressoché totale di sovrapposizione fra le attivazioni. Nella parte inferiore sono mostrate le attivazioni del gruppo di controllo e di MTL nel compito dei percorsi.

Per meglio testare l'eventuale presenza di differenze fra A.S. ed il gruppo di controllo abbiamo effettuato un t-test per singolo campione come implementato in SPM8 (questo test verifica la probabilità che un certo voxel sia attivo a livello dell'intero campione) utilizzando le immagini dei primi livelli dell'intero gruppo di controllo più A.S. sia per il compito dei percorsi che per il compito delle attività. Quindi abbiamo creato delle regioni di interesse (ROI) utilizzando MarsBaR

(<http://marsbar.sourceforge.net/>), salvando tutti i cluster attivi oltre la soglia statistica predefinita ( $p < .05$  con correzione FWE). Per il contrasto percorsi > attività abbiamo ottenuto due cluster, comprendenti bilateralmente la corteccia calcarina, il giro linguale, il cuneo ed il precuneo (picco a destra 16 -46 10, estensione di 513 voxel, picco a sinistra -20 -56 12 estensione 720 voxel). Per il contrasto attività > percorsi abbiamo ottenuto due cluster comprendenti bilateralmente il giro temporale medio, il giro supramarginale ed il giro angolare (picco destro 64 -48 14, estensione 1299 voxel; picco sinistro -46 -60 20, estensione 856 voxel). Da queste ROI abbiamo estratto i valori della funzione di risposta emodinamica stimata (hrf) per ogni soggetto, nelle condizioni percorsi match, percorsi mismatch, attività match e attività mismatch. Questi valori sono stati analizzati con gli stessi test per l'analisi del caso singolo utilizzati nell'analisi dei dati comportamentali (Single Limits test, Crawford, 2010). I risultati di tale analisi mostrano valori dell'hrf più bassi (negativi) nei due cluster attivati dai soggetti di controllo per entrambe le condizioni (cluster di destra: percorsi match  $t = -3.25$ ,  $p < .05$ , percorsi mismatch  $t = -4.03$   $p < .05$ ; cluster di sinistra: percorsi match  $t = -1.9$ ,  $p < .05$ , percorsi mismatch  $t = -3.40$   $p < .05$ ). Figura 2.5

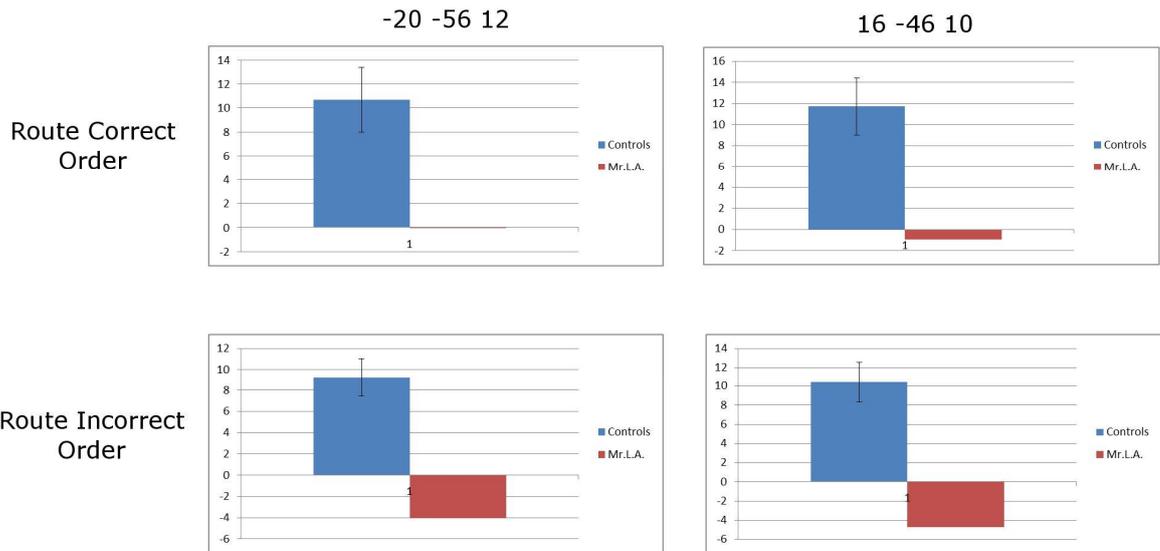


Figure II-4 Stima degli effetti nei due cluster significativi per il gruppo di controllo e A.S. durante il compito dei Percorsi.

Al contrario nel compito delle attività *lwhf* nei due cluster non differisce fra A.S. ed il gruppo di controllo (cluster di destra: attività match  $t=.18$   $p=0.43$ , attività mismatch,  $t=.56$   $p=.31$ ; cluster di sinistra, attività match  $t=.68$   $p=.25$ , attività mismatch,  $t=.20$   $p=.43$ ). Figura 2.6

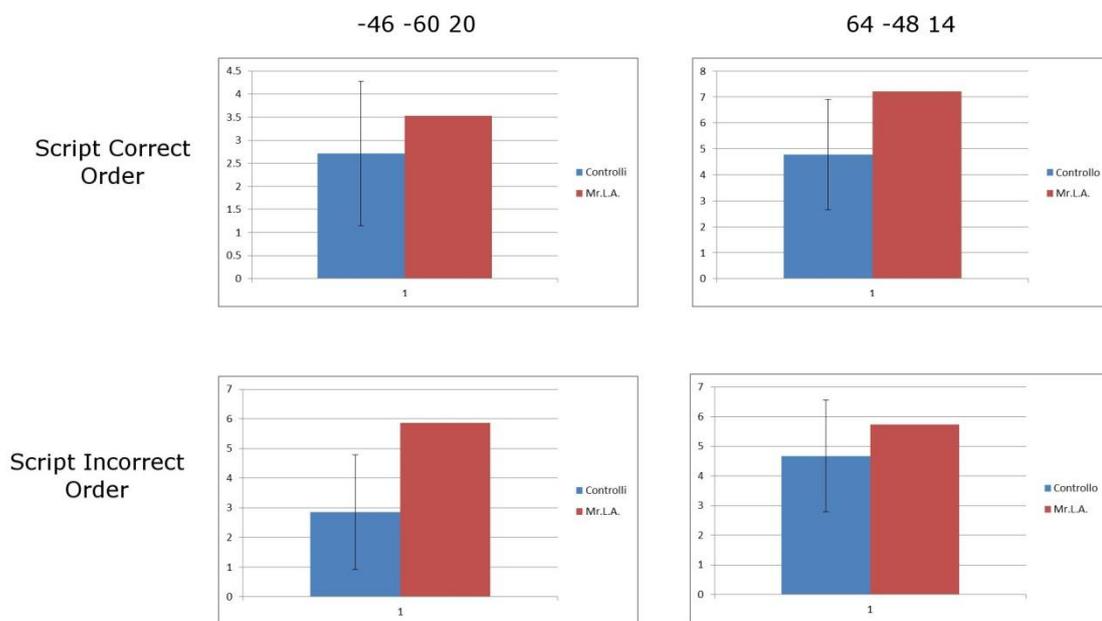


Figure II-5 *Stima degli effetti nei due cluster significativi per il gruppo di controllo e A.S. durante il compito delle attività.*

Quindi i dati dell'analisi whole-brain e quelli dell'analisi delle regioni di interesse sembrano coincidere nell'indicare che A.S. mostra un'attivazione cerebrale peculiare durante un compito che richiede l'accesso a conoscenze topografiche (ed in particolare alla conoscenza di landmark e percorsi), mentre mostra un'attività cerebrale molto simile a quella dei controlli durante un compito che coinvolge la conoscenza di attività della vita quotidiana.

### **II.2.5) Discussione**

Questo studio mostra come il DTE sembri essere legato ad attivazioni cerebrali peculiari durante lo svolgimento di compiti che richiedono l'accesso a conoscenze topografiche, in presenza di attivazioni prossime a quelle dei soggetti di controllo durante compiti che richiedono un tipo di giudizio simile (giudizio d'ordine) ma su diverso materiale (attività). L'assenza di differenze nel compito delle attività sembra mostrare come sia per M.T.L. che per A.S. la diversa organizzazione funzionale sia

specifica per il materiale topografico (o almeno per la conoscenza di landmark e percorsi). Anche se alla soglia statistica prestabilita M.T.L. non attivava cuneo e precuneo, va sottolineato che solo il 44% dei soggetti di controllo attivava queste aree e che a soglie statistiche più liberali ( $p < .005$  non corretto per confronti multipli) erano visibili cluster di attivazione in queste aree. Prendendo in considerazione i dati funzionali di questi due soggetti insieme a quelli del paziente descritta da Iaria e coll. (2009) possiamo dire che il DTE sembra presentarsi in diverse forme, che coinvolgono diversi moduli cognitivi e che hanno diversi correlati a livello neurale (ipoattivazioni all'interno del network normalmente attivato durante compiti navigazionali (Pt1, M.T.L., A.S.), attivazioni peculiari legate sia a performance normali (M.T.L.) che a performance deficitarie (A.S.).

In particolare per quanto riguarda la conoscenza dei landmark, i dati comportamentali sembrano confermare l'ottima capacità di M.T.L. di riconoscere i landmark e la sua conoscenza dell'ordine dei landmark lungo un percorso. Infatti le prestazioni di M.T.L. nel compito dei percorsi, a livello comportamentale, erano comparabili a quelle del gruppo di controllo. A livello di attivazioni cerebrali le sole aree di sovrapposizione fra M.T.L. e il gruppo di controllo erano nel lobo occipitale (i.e. corteccia calcarina e giro linguale), aree probabilmente legate al livello percettivo dell'analisi e dell'identificazione dei landmark. Anche A.S. mostrava attivazioni nel lobo occipitale durante il compito dei percorsi, sebbene queste non coincidessero interamente con quelle dei controlli. A differenza dei controlli, invece, né M.T.L. né A.S. mostravano attivazioni nelle aree del lobo temporale mesiale (i.e. PPA e giro fusiforme). È importante sottolineare come queste aree siano più volte state trovate attive in diversi studi sui processi navigazionali, che in particolare le identificano come specificamente coinvolte nel riconoscimento di landmark e nella navigazione route

(Epstein et al., 2005, 2007). Va anche ricordato che lesioni in queste aree sono responsabili del disorientamento topografico acquisito (Habib and Sirigu, 1987; Aguirre and D'Esposito, 1999).

Mentre per A.S., ad un'assenza di attivazioni in parte del network attivato dai controlli non si accompagnavano altre attivazioni peculiari, M.T.L. attivava alcune regioni non attivate dai controlli durante il compito dei percorsi. In particolare M.T.L. mostrava attivazioni nell'insula e nella corteccia cingolata anteriore. Alcuni studi hanno riportato attivazioni di queste aree durante il processamento dell'ordine sequenziale di diversi tipi di stimoli non spaziali (ad esempio figure geometriche prive di significato, Schubotz and von Cramon, 2004; sequenze automatiche di parole come i mesi o i giorni della settimana, Wildgruber, 1999). Queste ultime attivazioni potrebbero spiegare perché M.T.L. era in grado di portare a termine il compito dei percorsi con un'accuratezza simile a quella dei controlli. Nel capitolo precedente si ipotizzava che i soggetti sani portassero a termine il compito dei percorsi attraverso il richiamo di una rappresentazione strutturata del percorso stesso, basata sulla riattivazione di informazioni navigazionali. È possibile che M.T.L. porti a termine lo stesso compito attivando un processo di sequencing aspecifico e non spaziale. In effetti, M.T.L. riconosceva elementi ambientali (come palazzi, monumenti, ecc.) attivando un network di aree che non comprendeva le aree classicamente associate al riconoscimento di landmark (Epstein et al., 1998, 2007). Questo risultato sembra indicare come M.T.L. tratti gli elementi ambientali come semplici oggetti, piuttosto che come landmark, la cui identità, secondo Farrell (1996), è in parte determinate dalla loro collocazione spaziale (dove sono) e non dipende interamente dalle loro caratteristiche percettive (forma, colore, grandezza, ecc.). L'assenza di attivazioni anteriori in A.S. ben collima con la sua totale incapacità di portare a termine il compito dei percorsi, dato anche che a differenza

di M.T.L. A.S. sembra non attivare alcun processo sequenziale non spaziale. Un fallimento nell'identificare gli elementi ambientali come landmark è stato già mostrato in un caso di DTE (Bianchini et al., 2010): il soggetto F.G. era capace di identificare correttamente i landmark in un dato ambiente, ma era completamente incapace di richiamare a partire da essi delle informazioni direzionali. M.T.L. sembra in grado di derivare un qualche tipo di informazione topografica dalla vista dei landmark, ma questo processo sembra essere non spaziale.

Con i dati raccolti in questo studio non è possibile dire a cosa siano dovute le differenze fra M.T.L. e A.S. per quel che riguarda sia le attivazioni cerebrali che le performance comportamentali. Benché i due sembrino condividere un deficit di fondo alquanto simile (un'incapacità di trattare i landmark come tali, cioè associare ad un determinato elemento dell'ambiente un posizione spaziale e delle informazioni direzionali in relazione ad altri elementi dell'ambiente stesso), sembra che M.T.L. abbia trovato una strategia per ovviare a questo deficit, in particolare sembra che sia riuscito a formarsi rappresentazioni non spaziali (probabilmente basata su informazioni verbali del tipo "dopo il fioraio c'è il bar, poi il museo, eccö), o forse fortemente categoriali piuttosto che metriche, delle sequenze di landmark lungo un percorso. Questa capacità, unita alle attivazioni peculiari di M.T.L. sembra mostrare come rappresentazioni di informazioni spaziali possano divenire completamente indipendenti dalle strutture normalmente deputate all'elaborazione ed all'immagazzinamento di questo tipo di informazioni.

## **II.3) Apprendimento di sequenze nello spazio di reaching e nello spazio navigazionale**

### **II.3.1) Introduzione**

La nozione che lo spazio intorno a noi possa essere diviso in due diversi domini, uno all'interno e l'altro all'esterno della portata delle nostre braccia (Patterson and Zangwill, 1944) è abbastanza nota nelle neuroscienze. Sin dalle prime osservazioni di una selettività ed una dissociazione del neglect visivo per lo spazio extrapersonale e peripersonale dovuto all'ablazione di diverse porzioni della corteccia frontale nelle scimmie (Rizzolatti et al. 1983), e dal primo report di neglect unilaterale per lo spazio peripersonale ma non per lo spazio extrapersonale nell'uomo (Halligan & Marshall 1991), è stato ripetutamente dimostrato che lo spazio in stretta prossimità del nostro corpo ha una speciale e specifica rappresentazione nel cervello dei primati (Previc, 1998; Sakata & Kusunoki, 1992; Ladavas, di Pellegrino, Farnè & Zeloni, 1998; Caggiano, Fogassi, Rizzolatti, Their & Casile, 2009).

Con spazio peripersonale o spazio di reaching si intende quella porzione di spazio entro la portata delle nostre braccia, mentre spazio extrapersonale o navigazionale (De Nigris et al., 2012) si riferisce a quella porzione di spazio che si estende oltre la portata delle nostre braccia, ed è stato definito anche come lo spazio entro una distanza percorribile a piedi (Halligan and Marshall, 1991).

Pizzamiglio e colleghi (1989) sono stati i primi ad osservare che le differenze osservate fra spazio di reaching e spazio navigazionale potessero dipendere dal tipo di compito proposto, essendo assenti quando il compito proposto prevede un semplice giudizio percettivo e non implica alcun tipo di manipolazione dello stimolo. Effettivamente molti degli studi sulla possibile segregazione fra le due porzioni dello spazio sono stati condotti nei domini della percezione (Pizzamiglio et al., 1989; Lane, Ball, Smith, Schenk & Ellison, 2011; Butler, Lawrence, Eskes & Klein, 2009) e

dell'azione (e.g., bisezione di linee: Aimola et al., 2012; uso di utensili: Berti & Frassinetti, 2000; Seraglia, Priftis, Cutini & Gamberini, 2012; simulazione di azioni: ter Horst, van Lier & Steenbergen, 2011).

Anche da un punto di vista teorico, la differenza fra spazio prossimale e spazio distale è stata interpretata all'interno dell'ampianto teorico che vede uno stretto legame fra rappresentazioni spaziali, pianificazione di azioni e controllo sensorimotorio (Rizzolatti & Matelli; Cohen & Andersen, 2002; Colby, 1998). Questa interpretazione sembra aver trovato conferme in alcune evidenze sperimentali, come ad esempio la rimappatura dello spazio di reaching in seguito all'utilizzo di utensili che allungano la portata del braccio e permettono di interagire direttamente con oggetti lontani (Maravita & Iriki, 2004). Da questo punto di vista, il tipo di coordinate utilizzate per rappresentare lo spazio (allocentriche, egocentriche o, come proposto, a metà fra le due) sarebbe dipendente dalle domande specifiche e dal fine ultimo per il quale la rappresentazione in questione sarebbe formata o richiamata.

Più recentemente è stata avanzata l'ipotesi che la dissociazione tra spazio di reaching e spazio navigazionale non sia limitata alla percezione ed all'azione, ma possa estendersi ai sistemi di memoria. Deficit nella memoria a breve ed a lungo termine selettivi per stimoli nello spazio di reaching e nello spazio navigazionale sono stati riportati in seguito a rimozione chirurgica della regione ippocampale o in seguito a stroke (Piccardi et al., 2010; 2011).

La presenza di una doppia dissociazione fra i due domini spaziali suggerisce un processamento mnesico indipendente delle informazioni visuospatiali provenienti dallo spazio di reaching e dallo spazio navigazionale. Questo processamento potrebbe consistere in due sistemi completamente indipendenti o parzialmente sovrapposti, sia da un punto di vista cognitivo che neuro-anatomico. Secondo la prima ipotesi, la codifica,

l'immagazzinamento e il richiamo di informazioni visuo-spaziali nello spazio di reaching sarebbero dipendenti da un sistema neurofunzionale diverso rispetto a quello responsabile della codifica, dell'immagazzinamento e del richiamo delle informazioni visuo-spaziali nello spazio navigazionale. Seguendo la seconda ipotesi, invece, esisterebbe un sistema di memoria visuo-spaziale unitario, che sarebbe composto da differenti sottoprocessi, alcuni dei quali sarebbero specificatamente coinvolti nella memorizzazione di informazioni nello spazio di reaching o nello spazio navigazionale.

Lo scopo di questo studio di risonanza magnetica funzionale è verificare se il processo di memorizzazione di informazioni nello spazio di reaching e nello spazio navigazionale sia elaborato da due sistemi indipendenti o da due sistemi parzialmente sovrapposti. Per questo scopo abbiamo sviluppato una versione compatibile con lo scanner di risonanza magnetica del Corsi Block Tapping Test (CBT, Corsi, 1972), un test ampiamente utilizzato nella pratica clinica e sperimentale per la misura della memoria spaziale a breve ed a lungo termine nello spazio di reaching, e del Walking Corsi Test (WalCT; Piccardi et al., 2008), una variante del CBT effettuata nello spazio navigazionale che richiede al soggetto di osservare e riprodurre una sequenza spaziale camminando all'interno di una stanza.

Ci aspettiamo di osservare attivazioni in un network di aree solitamente legate alla memoria spaziale sia per lo spazio di reaching che per lo spazio navigazionale (e.g. corteccia paraippocampale, ippocampo, cuneo e precuneo, giro linguale e lobo occipitale mediale). Allo stesso tempo, alla luce della doppia dissociazione descritta da Piccardi e colleghi (2010) ci aspettiamo di trovare alcune aree attive specificatamente per i due tipi di spazio. Inoltre, poiché è stato mostrato che i soggetti affetti da disorientamento topografico mostrano deficit nel WalCT (Piccardi et al., 2010, 2011; Bianchini et al., 2010), ci aspettiamo che la versione compatibile con la risonanza del

WalCT elicitò attivazioni maggiori nelle aree la cui lesione può portare a disorientamento topografico (per una review di queste aree cfr. Aguirre and D'Esposito, 1999).

### **II.3.2) Materiali e Metodi**

#### **II.3.2.a. Partecipanti**

Allo studio hanno partecipato 20 soggetti sani destrimani (età media 24.70 anni, d.s. 4.45, 9 donne) senza precedenti neurologici o psichiatrici. Per assicurarci che tutti i soggetti fossero in grado di apprendere le sequenze presentate all'interno dello scanner, i soggetti sono stati sottoposti ad una prova preliminare nella quale si chiedeva di apprendere una sequenza di 8 cubi/mattonelle al CBT/WalCT. Solo i soggetti che apprendevano le sequenze entro 5 ripetizioni erano inclusi nello studio. Questo test preliminare aveva luogo 20 minuti prima dello studio fMRI; le sequenze utilizzate per il test preliminare non venivano utilizzate nel compito fMRI. I soggetti erano inclusi nello studio solo se in grado di apprendere la versione supraspan del CBT/WalCT di 8 cubi/mattonelle somministrata 20 minuti prima della sessione di scansione in non più di 5 ripetizioni (la sequenza utilizzata per la somministrazione non era utilizzata nella versione compatibile con la risonanza dei due compiti). Con questa procedura ci siamo assicurati che tutti i soggetti fossero in grado di apprendere le sequenze all'interno dello scanner di risonanza.

#### **II.3.2.b. Disegno Sperimentale**

Con questo studio abbiamo voluto focalizzarci sulle differenze nelle attivazioni cerebrali durante l'apprendimento di una sequenza supraspan nello spazio di reaching e

nello spazio navigazionale. Per questo scopo, abbiamo adattato due diverse versioni del test di Corsi, versione supraspan, allo scanner di risonanza magnetica: il classico CBT, nel quale lo sperimentatore tocca una serie di cubi di legno su una tavoletta, ed il WalCT, nel quale lo sperimentatore cammina sopra un tappeto e si ferma su diverse mattonelle bianche, formando una sequenza. Nella versione compatibile con l'fMRI, i soggetti osservavano dei video che mostravano l'esaminatore intento a toccare dei cubi di legno, come nel CBT (apparato micro), o intento a camminare su alcune mattonelle bianche poste sopra un tappeto, come nel WalCT (apparato macro). Ai soggetti era richiesto di apprendere la sequenza spaziale mostrata dallo sperimentatore (compito di apprendimento) o, in una condizione di controllo con stimoli identici, di contare il numero di blocchi o mattonelle toccati dallo sperimentatore (compito "conta"). Per questo studio c'erano dunque due fattori sperimentali, Compito (apprendi o conta) e Apparato (micro o macro), ognuno con due livelli (Figura 2.7).

Ogni soggetto era sottoposto a dieci scansioni fMRI, cinque per l'apparato micro e cinque per l'apparato macro, in sequenza pseudo - randomizzata e bilanciata fra i soggetti. Durante ogni scansione i soggetti osservavano 5 clip "apprendi" da 14 secondi, alternate a 5 clip "conta" di 14 secondi (Figura 2.7, parte inferiore). Le 5 clip "apprendi" erano ripetizioni della stessa sequenza di otto posizioni spaziali che i soggetti dovevano apprendere. Al contrario le cinque sequenze "conta" presentavano cinque differenti sequenze di sette od otto posizioni spaziali che i soggetti dovevano contare. I soggetti distinguevano le sequenze "apprendi" dalle sequenze "conta" sulla base di istruzioni scritte che comparivano prima di ogni clip e dagli attori (i.e. una donna vestita con un camice bianco per le sequenze "apprendi" ed un uomo vestito di nero per le sequenze "conta").

Alla fine di ogni scan ai soggetti era somministrato un compito di riconoscimento per testare il loro apprendimento. I soggetti osservavano tre clip, indicando quale delle tre rappresentasse la sequenza mostrata nelle clip di apprendimento. I soggetti dovevano anche indicare se il numero totale di cubi/mattonelle toccati nelle sequenze  $\delta$ contaö fosse pari o dispari.

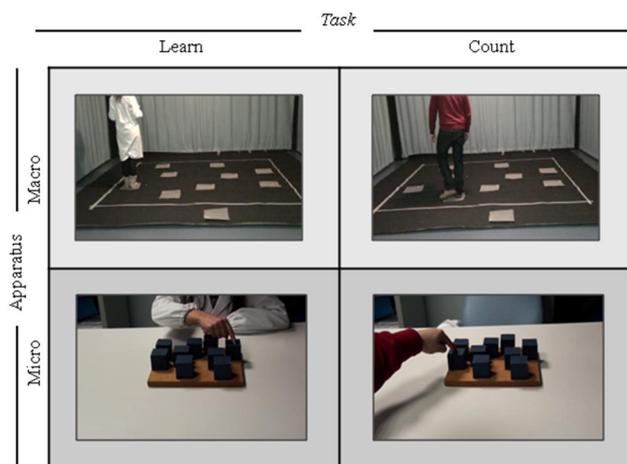


Figure 1a

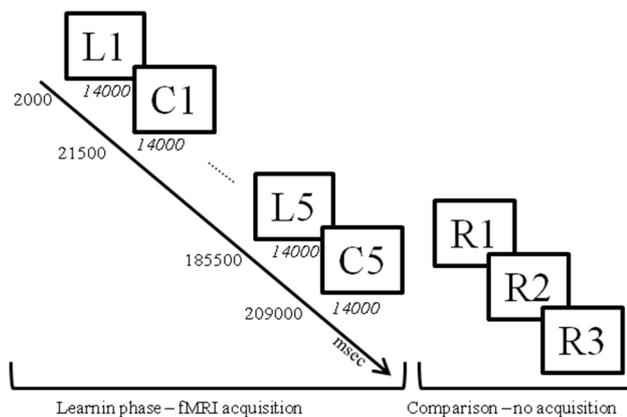


Figure 1b

Figure II-6 Esempio di filmati per il compito di apprendimento e  $\delta$ contaö (pannello superiore) e rappresentazione schematica della presentazione del compito in risonanza. (L'apprendimento; C, conta; R1,R2,R3, filmati di riconoscimento).

### II.3.2.c. Stimoli

L'apparato micro consisteva in nove cubi di legno (3 x 3 cm) fissati ad una tavoletta di legno (30 x 25 cm) in maniera non lineare. L'apparato macro riproduceva l'apparato micro del CBT su una scala 1:10. Nello specifico l'apparato macro consisteva in un

tappeto grigio di 2500 x 3500 cm e nove mattonelle bianche di 30 x 30 cm (Figura 2.7, parte superiore)

Abbiamo creato dieci diverse sequenze (A-L) di otto posizioni spaziali da usare sia per l'apparato micro che per l'apparato macro, seguendo i seguenti criteri: le sequenze non contenevano più di due incroci lungo il tracciato e non toccavano più di tre cubi/mattonelle sulla stessa linea, l'ultimo blocco/mattonella di una sequenza non era mai accanto al primo. Per ognuna di queste sequenze abbiamo creato una sequenza alternativa "errata" da utilizzare assieme alla sequenza corretta nel compito di riconoscimento finale. Le sequenze errate sono state create cambiando sistematicamente l'ordine di tre blocchi/mattonelle della sequenza corretta. Ognuna delle dieci sequenze era utilizzata in una sola scansione per ogni soggetto ed era assegnata casualmente all'apparato micro o all'apparato macro, in modo che l'impatto sui risultati comportamentali e su quelli funzionali di eventuali differenze nella difficoltà delle sequenze fosse minimizzato.

Per il compito "conta" abbiamo creato 25 sequenze invertendo o modificando l'ordine dei blocchi/mattonelle delle sequenze "errate" create per il test di riconoscimento. In seguito, abbiamo ridotto il numero di blocchi/mattonelle toccati in ogni sequenza a sette, tagliando dalla clip l'ultimo od il primo blocco/mattonella, in modo da ottenere 25 sequenze de 7 blocchi ognuna. Il numero totale di sequenze per il compito "conta" era quindi di 50 sequenze (25 da otto blocchi/mattonelle e 25 da sette blocchi/mattonelle). Per evitare ogni possibile confusione fra le sequenze "conta" e le sequenze "apprendi" durante una singola scansione. In ogni scansione sono state utilizzate cinque diverse sequenze "conta", basate su una sequenza differente rispetto a quella da apprendere in quella particolare scansione (i.e.: se al soggetto era richiesto di apprendere la sequenza A, indipendentemente dall'apparato, le clip "conta" per quella

scansione potevano essere basate su qualsiasi sequenza meno la sequenza A). Il numero di sequenze "contate" composte da sette od otto posizioni spaziali era selezionato casualmente, in modo che il numero totale di posizioni incluse nelle cinque sequenze potesse essere indifferentemente pari o dispari.

Per assicurarci che tutti i filmati fossero comparabili per ciascun apparato le riprese sono state effettuate posizionando la telecamera su di un cavalletto. Due psicologi esperti nella somministrazione del CBT e del WalCT sono serviti come protagonisti dei filmati: una donna vestita con un camicie bianco per le sequenze di apprendimento ed un uomo vestito di nero per le sequenze "contate". I soggetti potevano quindi riconoscere facilmente i due tipi di sequenze attraverso il genere ed i vestiti dell'attore, oltre che dall'apparato del test e dalle istruzioni che precedevano ciascun filmato. Per evitare attivazioni cerebrali legate alla percezione ed al riconoscimento di visi e per evitare un possibile elemento di distrazione durante i compiti il viso degli attori era sempre invisibile (fuori dall'inquadratura).

Tutti i filmati sono stati preprocessati utilizzando VirtualDub (<http://www.virtualdub.org/>) per regolarizzare la velocità di presentazione e per raggiungere una durata precisa di 14 secondi. Questa durata è stata scelta per mantenere un movimento realistico dei soggetti ripresi (i.e.: un movimento biologico plausibile) pur lasciando inalterato il carico cognitivo fra CBT e WalCT (velocità più elevate per uno dei due apparati avrebbero potuto rendere l'apprendimento più difficile) e per ottenere una durata dei blocchi ottimale, specialmente in relazione alla frequenza del rumore non bianco (e.g.: dovuto alla respirazione ed alla pulsazione cardiaca) nel segnale BOLD (Lund et al. 2006).

### *II.3.2.d. Studio pilota*

Prima delle scansioni fMRI, abbiamo effettuato uno studio pilota per testare la fattibilità di una versione compatibile con lo scanner di risonanza del CBT e del WalCT (fMRI-CBT e fMRI-WalCT), questo studio pilota è stato diviso in tre fasi successive. Nella prima fase abbiamo somministrato a dieci soggetti le versioni standard del CBT e del WalCT (Corsi, 1975; Piccardi et al., 2008) secondo la procedura descritta per il CBT in Spinnler & Tognoni (1987) e per il WalCT in Piccardi et al (2008). Il numero di ripetizioni necessarie ad ogni soggetto per apprendere una sequenza di otto item in questa fase (ad es. 6 ripetizioni per apprendere la sequenza CBT e 5 ripetizioni per apprendere la sequenza WalCT) è stato poi utilizzato per decidere il numero di ripetizioni delle clip da presentare nella fase successiva. Nella seconda fase, agli stessi soggetti, sono state somministrate le versioni fMRI del CBT e del WalCT. I soggetti sedevano di fronte ad uno schermo di 15ö collegato ad un computer sul quale venivano presentate le clip che mostravano le sequenze fMRI-CBT e/O fMRI-WalCT da apprendere. Ogni sequenza era presentata un numero di volte pari a quello di ripetizioni necessarie ad apprendere la sequenza nella prima fase. Quindi al soggetto venivano presentate le 3 clip-test chiedendogli di indicare per ognuna se la sequenza mostrata corrispondeva o meno a quella appresa. Una sequenza era considerata appresa solo quando il soggetto giudicava correttamente le tre clip-test. Tutti i soggetti dello studio pilota erano in grado di apprendere le sequenze fMRI-CBT e fMRI-WalCT utilizzando questa procedura di presentazione delle sequenze. Il confronto tra i risultati ottenuti nella fase 1 e nella fase 2 dimostrano che le prestazioni al CBT sono correlate a quelle al fMRI-CBT e quelle al WalCT sono correlate alle prestazioni al fMRI-WalCT. I soggetti che apprendono il WalCT più rapidamente del CBT mostrano di apprendere il fMRI-WalCT più rapidamente del fMRI-CBT e viceversa. Questo risultato permette di

considerare le versioni compatibili con la somministrazione in fMRI analoghe alle versione standard.

Successivamente, abbiamo calcolato la mediana del numero di ripetizioni necessaria ad un gruppo di giovani sani per apprendere la sequenza supraspan al CBT e al WalCT (i.e.: 50 soggetti sani giovani precedentemente osservati per uno studio non pubblicato). La mediana era di cinque ripetizioni sia per il CBT che per il WalCT. Nella terza fase dello studio pilota abbiamo perciò selezionato un nuovo campione di 15 soggetti sani ed abbiamo loro presentato le versioni fMRI del CBT e del WalCT presentando la sequenza da apprendere per 5 volte consecutive con un intervallo di 10 secondi tra una ripetizione e l'altra. Secondo il criterio di apprendimento descritto più sopra (giudicare correttamente se ognuna delle 3-clip test presentava o meno la sequenza appresa), 14 dei 15 soggetti erano in grado di apprendere sia la sequenza fMRI-CBT sia quella fMRI-WalCT.

In conclusione, la terza fase dello studio pilota ha dimostrato che soggetti sani giovani sono in grado di apprendere una sequenza supraspan di otto posizioni spaziali attraverso un video che venga presentato per un numero limitato di volte (5 volte).

### ***II.3.2.e. Procedura***

Prima delle scansioni ad ogni soggetto era somministrata la versione standard del CBT e del WalCT e solo i soggetti in grado di apprendere la sequenza in meno di cinque ripetizioni erano inclusi nel campione sperimentale sottoposto a scansione di risonanza magnetica funzionale. Questa procedura è stata utilizzata per assicurarci che tutti i soggetti fossero in grado di apprendere le sequenze all'interno dello scanner.

Durante l'esperimento di fMRI ogni soggetto era sottoposto a 10 scansioni, cinque per l'apparato del fMRI-CBT e cinque per l'apparato del fMRI-WalCT, in ordine

pseudo randomizzato e bilanciato fra i soggetti. Ogni scansione consisteva nella presentazione di 10 clip da 14 secondi (cinque sequenze per il compito di apprendimento e cinque sequenze per il compito di controllo "conta"). Ogni clip era preceduta da istruzioni scritte ("apprendi" o "conta") che apparivano sullo schermo per 2 secondi, seguite da un punto di fissazione (una croce bianca su fondo nero) che restava sullo schermo per un intervallo variabile da 4,5 a 9 secondi. Immediatamente dopo la fine della scansione sullo schermo compariva un'istruzione scritta ("compara") per 2 secondi, seguita dalle tre clip-test del compito di riconoscimento. I soggetti dovevano premere il pulsante destro/sinistro della pulsantiera se la sequenza mostrata in una clip era uguale/diversa da quella appresa. Il tempo massimo concesso per rispondere era di 3 secondi. Alla fine dell'ultima clip del compito di riconoscimento compariva sullo schermo la scritta "pari o dispari" che restava visibile per 2 secondi. Compito dei soggetti era premere il pulsante destro/sinistro della pulsantiera per indicare se la somma totale dei cubi/mattonelle toccati durante le sequenze del compito di controllo "conta" fosse pari/dispari. Il tempo massimo concesso per la risposta era di 3 secondi. Non sono stati acquisite immagini funzionali durante l'esecuzione del compito di riconoscimento.

### ***II.3.2.f. Parametri di acquisizione***

Per l'acquisizione delle immagini funzionali e strutturali è stato utilizzato uno scanner Siemens Allegra (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) operante a 3 Tesla ed equipaggiato per imaging ecoplanare. I movimenti della testa dei soggetti sono stati minimizzati attraverso l'uso di cuscini di gomma/piuma. Le immagini funzionali sono state acquisite per l'intera corteccia usando sequenze sensibili al segnale BOLD (38 fette, risoluzione in piano 3 x 3 mm, spessore delle fette 2,5 mm, distanza fra le fette

1,25 mm, tempo di ripetizione 2,47 ms). Per ogni scansione sono stati acquisiti 97 volumi. Abbiamo anche acquisito una scansione anatomica ad alta risoluzione pesata in T1 per ogni soggetto.

### *II.3.2.g. Analisi delle immagini*

Le immagini funzionali sono state analizzate utilizzando SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). I primi quattro volumi di ogni scansione sono stati scartati per permettere il raggiungimento dell'omogeneità del campo. Tutte le immagini sono state corrette (riallineate) per eventuali movimenti della testa durante la scansione, utilizzando il primo volume di ogni scansione come referenza. Le immagini funzionali di ogni partecipante sono quindi state coregistrate alla scansione anatomica pesata in T1. Le immagini coregistrate sono in seguito state normalizzate (attraverso una trasformazione non lineare) sul template standard MNI 152 EPI, usando come immagine sorgente la media delle immagini riallineate. Infine le immagini normalizzate hanno subito uno smoothing (Gaussian kernel FWHM di 8mm)

Le immagini funzionali sono state analizzate voxel per voxel seguendo il modello lineare generalizzato. Le attivazioni cerebrali durante l'osservazione dei filmati sono state modellizzate come una funzione boxcar il cui valore era pari ad 1 durante i filmati e pari a 0 in tutti gli altri momenti. La funzione boxcar è stata convoluta con la funzione di risposta emodinamica canonica, che rappresenta la relazione fra l'attivazione neuronale e l'ossigenazione del sangue (Friston et al., 1998). Nella design matrix sono stati inseriti regressori separati per i filmati di apprendimento e controllo nell'apparato CBT e WalCT. Le istruzioni ed i periodi di fissazione non sono stati inclusi e sono stati perciò considerati come baseline. Immagini delle stime parametriche di ogni soggetto,

che rappresentano l'attivazione di un certo voxel in relazione alla baseline, sono state calcolate per ognuna delle quattro possibili combinazioni Compito per Apparato.

Le analisi di gruppo sono state effettuate in due differenti momenti. Inizialmente le immagini delle stime parametriche di ogni soggetto sono state inserite in un'analisi voxel per voxel, per identificare le regioni cerebrali attivate maggiormente durante il compito di apprendimento che durante il compito di controllo, per l'apparato CBT, per l'apparato WalCT o per entrambi. Questa analisi è stata effettuata utilizzando un F-test omnibus, comparando ciascuna delle due versioni del compito di apprendimento (apprendimento CBT ed apprendimento WalCT) con il rispettivo compito di controllo (CBT-conta e WalCT-conta). Questo tipo di analisi tratta i soggetti come variabili random, permettendo di testare ipotesi sull'intera popolazione dalla quale il campione è tratto. Per le risultanti mappe statistiche parametriche del test F è stata scelta una soglia statistica di  $p < .05$ , con correzione per confronti multipli. Le regioni che sono risultate attive da questa analisi sono presentate in tabella 2.1 e mostrate nelle figure 2 e 3.

Nel secondo passaggio delle analisi di gruppo abbiamo cercato una modulazione delle attivazioni legate all'apprendimento in funzione dell'apparato in quei voxel che si erano rivelati più attivi per l'apprendimento nel primo passaggio. Per incrementare la sensibilità di questa analisi, questo passaggio è stato effettuato sui valori medi delle regioni attivate. I voxel emersi dal primo passaggio sono stati raggruppati in regioni, ovvero in cluster di voxel adiacenti significativamente attivati. I cluster più grandi (nello specifico cluster nel solco intraparietale e cluster nel giro linguale/fusifforme), che probabilmente includevano regioni adiacenti ma funzionalmente separate, sono stati divisi in sottoregioni, ognuna definita come l'intersezione fra il cluster ed una sfera di 9 mm di raggio centrata sul voxel maggiormente attivo di quel cluster. Inoltre, per testare un'ipotesi a priori riguardo il ruolo dell'appoggio nell'apprendimento di sequenze di

posizioni nello spazio peripersonale e in quello navigazionale, secondo la quale l'ippocampo sarebbe specificamente coinvolto nell'apprendimento dello spazio navigazionale, abbiamo creato delle regioni di interesse anatomiche dell'ippocampo anteriore e posteriore destro e sinistro basate su una parcellizzazione standard del template MNI 152 (Tzourio-Mazoyer et al., 2000). Per ogni soggetto ed ogni regione, abbiamo calcolato una stima dell'ampiezza della risposta emodinamica in ogni condizione sperimentale inserendo una media spaziale (tra tutti i voxel di una certa regione) delle serie di immagini funzionali preprocessate all'interno del modello lineare generalizzato di ciascun soggetto. Queste stime della risposta emodinamica delle diverse regioni (mostrate in figura 2.8 e descritte in tabella 2.1) sono state in seguito analizzate attraverso un'analisi della varianza a misure ripetute 2x2 (Compito per Apparato).

È qui importante sottolineare che nonostante per il primo ed il secondo passaggio dell'analisi delle regioni di interesse sia stato usato lo stesso set di dati, i due passaggi sono intrinsecamente indipendenti, essendo indipendenti gli effetti osservati per la creazione delle ROI e quelli analizzati nell'analisi della varianza (Kriegeskorte, Simmons, Bellgowman, & Baker, 2009). In particolare, mentre nel primo passaggio abbiamo testato la presenza di voxel modulati dal compito (le attivazioni per il compito di controllo e per il compito di apprendimento), nel secondo passaggio abbiamo testato le differenze fra i due apparati e l'interazione fra compito ed apparato.

Un'ulteriore analisi, i cui risultati sono mostrati in figura 2.9, è stata effettuata per esaminare il profilo temporale delle attivazioni indotte dalle cinque ripetizioni del compito di apprendimento e di quello di controllo, ipotizzando di osservare una riduzione dell'intensità delle attivazioni nelle regioni responsabili dell'apprendimento nel corso delle successive ripetizioni della sequenza da apprendere (Brozinsky CJ, Yonelinas

AP, Kroll NE & Ranganath C., 2005; Henson RN et al., 2003; Johnson JD, Muftuler LT & Rugg MD., 2008). Questa analisi è stata effettuata sugli stessi dati regionalmente mediati dell'analisi descritta precedentemente, con la differenza che nel modello lineare generalizzato dei soggetti erano presenti cinque differenti regressori per le cinque ripetizioni del compito di apprendimento e cinque diversi regressori per i cinque filmati. Le stime delle attivazioni così ottenute sono state analizzate attraverso un'ANOVA a misure ripetute  $2 \times 2 \times 5$ , Compito per Apparato per Ripetizione.

### **II.3.3) Risultati**

#### ***II.3.3.a. Regioni attive durante l'apprendimento di sequenze spaziali supraspan***

Il primo passo delle nostre analisi aveva come scopo definire le regioni cerebrali maggiormente attive durante il compito di apprendimento rispetto al compito di controllo, per l'apparato CBT, per l'apparato WalCT o per entrambi. Le regioni risultanti da questa prima analisi sono elencate in tabella 2.1 e mostrate in figura 2.8.

<i>Label</i>	<i>HS</i>	<i>ROI</i>	<i>Regions (haal)</i>	<i>BA</i>	<i>Voxel</i>	<i>Volume</i>
aHC	LH	Anterior Hippocampus	Hippocampus	20	73	1971
aIPS	LH	Anterior Intraparietal sulcus	Inferior parietal lobule	40	326	2608
Insula	LH	Insula	Insula	48, 47	244	1952
ITG	LH	Inferior temporal gyrus	Inferior occipital gyrus, middle occipital gyrus, middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus	37, 19	628	5024
latfusiform_lingual	LH	Fusiform gyrus and Lingual gyrus	Lingual gyrus, fusiform gyrus	18	486	3888
medfusiform_PHG	LH	Fusiform gyrus and Parahippocampal gyrus	Fusiform gyrus, parahippocampal gyrus, lingual gyrus	37	32	256
mIPS	LH	Middle Intraparietal sulcus	Superior parietal lobule, inferior parietal lobule	7, 40	1004	8032
MOG	LH	Middle occipital gyrus			540	4320
pCU	LH	Precuneus	Precuneus, superior parietal lobule	7	531	4248
pHC	LH	Posterior Hippocampus	Hippocampus	20, 37	187	5049
POS	LH	Parietooccipital sulcus	Superior occipital gyrus, cuneus	23,19	250	2000
SFG	LH	Superior frontal gyrus	Superior frontal gyrus, precentral gyrus	6	876	7008
SMA	LH	Supplementary motor area	Supplementary motor area	6, 32	133	1064
aHC	RH	Anterior Hippocampus	Hippocampus	35	139	3753
aIPS	RH	Anterior Intraparietal sulcus	Supramarginal gyrus, postcentral gyrus, inferior parietal lobule	2	425	3400
calcarine	RH	Calcarine cortex	Calcarine cortex	17, 18	138	1104
DLPFC	RH	Dorso lateral prefrontal cortex	Middle frontal gyrus	46	109	872
IFG	RH	Inferior frontal gyrus	Precentral gyrus	66	113	904
Insula	RH	Insula	Insula	47, 48	422	3376
ITG	RH	Inferior temporal gyrus	Inferior temporal gyrus	37	294	2352
latfusiform_IOG	RH	Fusiform gyrus and Inferior occipital gyrus	Inferior occipital gyrus, fusiform gyrus	19, 18	131	1048
lingual	RH	Lingual gyrus	Lingual gyrus	18	264	2112
mIPS	RH	Middle Intraparietal sulcus	Inferior parietal lobule, superior parietal lobule	40, 7	561	4488
pCU	RH	Precuneus	Precuneus	7, 5	247	1976
pHC	RH	Posterior Hippocampus	Hippocampus	20, 37	137	3699
pIPS	RH	Posterior Intraparietal sulcus	Angular gyrus, superior occipital gyrus, superior parietal lobule	7	724	5792
POS	RH	Parietooccipital sulcus	Precuneus, cuneus	19, 23	567	4536
SFG	RH	Superior frontal gyrus	Middle and superior frontal gyrus	6	812	6496
SMA	RH	Supplementary motor area	Supplementary motor area, middle cingulum	32	154	1232

Tableau II-1 *Abbreviazione delle ROI, emisfero, nome per esteso, localizzazione tramite AAL, Area di Brodmann associata, numero di voxel e volume in ml cubici delle ROI.*

Nel lobo occipitale, abbiamo trovato un'attivazione bilaterale della corteccia tra il giro linguale e la porzione posteriore laterale del giro fusiforme. Nell'emisfero destro abbiamo individuato due cluster di attivazione (giro linguale e giro fusiforme, rispettivamente LG e FG in figura), mentre nell'emisfero sinistro abbiamo rilevato un grande cluster comprendente entrambe le strutture (i.e. giro fusiforme/linguale, LG/FG in figura). Queste regioni sono note per essere coinvolte nell'apprendimento di informazioni spaziali, in particolare nella ritenzione di informazioni topografiche, come l'aspetto e l'identità dei landmark in un ambiente, e informazioni direzionali e di orientamento legate alla percezione dei landmark stessi. (Epstein, Harris, Stanley &

Kanwisher, 1999; Epstein, DeYoe, Press, Rosen & Kanwisher, 2001, Epstein, Parker & Feiler, 2007; Iaria, Chen, Guariglia, Ptito & Petrides, 2007). Sulla superficie mediale del lobo occipitale, abbiamo osservato attivazioni della parte anteriore della corteccia calcarina, presumibilmente all'interno della regione che codifica la parte periferica del campo visivo (corteccia calcarina destra, CS). Sulla superficie laterale del lobo occipitale abbiamo trovato un cluster di attivazione nel giro occipitale medio di sinistra (MOG).

Nel lobo temporale, erano apprezzabili attivazioni bilaterali del giro temporale inferiore (ITG), considerato fondamentale per una corretta navigazione (Maguire, Burgess, Donnett & Frackowiak, 1998), che si estendevano ventralmente sulla superficie corticale inferiore verso il giro fusiforme. All'interno del lobo temporale mesiale, abbiamo identificato una piccola regione tra la porzione antero-mediale del giro fusiforme e il giro paraippocampale posteriore (FG/PHG), in una posizione anteriore rispetto alla regione denominata LF/FG descritta precedentemente. Questa regione, come la sua omologa nell'emisfero destro, è coinvolta nell'apprendimento e nella memorizzazione di landmark e informazioni spaziali topografiche (Burgess, Maguire & O'Keefe 2002).

Nel lobo parietale abbiamo trovato attivazioni bilaterali nella regione anteriore della parte ventrale del solco parieto-occipitale (POS), in un territorio compatibile con il cosiddetto complesso retrospleniale (Epstein, Parker & Feiler, 2007), che è coinvolto nella navigazione ed in particolare sarebbe responsabile della trasformazione delle informazioni spaziali da coordinate egocentriche ad allocentriche e viceversa e nell'estrarre le informazioni di direzione (heading vector) dalla percezione dei landmark (Epstein, Parker & Feiler, 2007; Ino et al., 2007). Un'altra regione di attivazione bilaterale è stata osservata nel precuneo (PCU), regione tipicamente attivata nei compiti

navigazionali effettuati in risonanza. Sulla superficie laterale abbiamo trovato un cluster molto esteso che comprendeva l'intero asse antero-posteriore del solco intraparietale (IPS). Nell'emisfero sinistro abbiamo diviso questo grande cluster in solco intraparietale anteriore (aIPS) e medio (mIPD). La porzione posteriore del solco intraparietale attiva era più grande nell'emisfero destro; in questo emisfero abbiamo quindi creato anche una regione di interesse per il solco intraparietale posteriore (pIPS). Diversi studi sulla navigazione umana hanno trovato cluster di attività nell'IPS, suggerendo che tale regione sia fortemente coinvolta nella navigazione e nei processi di richiamo e manipolazione delle informazioni egocentriche (la cosiddetta "finestra egocentrica", Byrne & Becker, 2007).

Nel lobo frontale laterale si osservano attivazioni bilaterali nell'intersezione del solco frontale superiore con il solco precentrale, nel territorio dei frontal eye fields (FEF), nel giro precentrale destro vicino all'intersezione del solco frontale inferiore e del solco precentrale, nella regione della corteccia premotoria ventrale (vPC). Anteriormente a questo cluster di attivazione, abbiamo rilevato un cluster di attività separato nella corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) destra. Insieme alle attivazioni della corteccia paraippocampale e del lobo parietale, queste aree sono considerate fondamentali per la memoria di lavoro e l'apprendimento delle informazioni spaziali (Jackson, Morgan, Shapiro, Mohr & Linden, 2011).

Abbiamo anche osservato attivazioni bilaterali nel lobo frontale mediale, in particolare nell'area supplementare motoria (SMA) e nell'insula anteriore (aINS). È noto che l'insula è coinvolta nell'embodiment (Corradi-Dell'Acqua et al., 2008) e insieme alla SMA sarebbe coinvolta nell'imagery motoria (Landmann, Landi, Grafton & Della-Maggiore, 2011).

### *II.3.3.b. Attivazioni differenziali durante l'apprendimento nello spazio di reaching e navigazionale*

Dopo aver individuato le regioni maggiormente attive durante l'apprendimento che durante il compito di controllo, abbiamo testato l'ipotesi che il tipo di apparato e quindi lo spazio dove l'apprendimento aveva luogo modulasse l'attività di queste regioni.

Tutte le regioni di interesse precedentemente descritte (salvo la corteccia calcarina), mostrano un effetto del compito, con attivazioni maggiori durante il compito di apprendimento che durante il compito di controllo. Questo risultato non è sorprendente, dato che le regioni di interesse sono state selezionate proprio sulla base della loro attivazione durante il compito di apprendimento (vedi metodi).

Molte regioni mostrano un significativo effetto dell'Apparato ( $p < .05$ ), con risposte più elevate per l'apparato WalCT (i.e. spazio navigazionale) che per l'apparato CBT (i.e. spazio di reaching): l'ITG bilaterale, PCU, POS e FEF; l'IPS, mIPS, MOG, FG/PHG e LG/FG sinistri e LG e CS a destra. In nessuna regione abbiamo osservato una risposta più elevata per l'apparato CBT che per l'apparato WalCT. Va qui sottolineato che un effetto principale dell'Apparato potrebbe essere dovuto alla selettività sensoriale delle regioni per un determinato attributo percettivo presente nei due apparati, data l'ovvia differenza fra gli stessi. L'ipotesi di un coinvolgimento differenziale specifico nell'apprendimento di sequenze spaziali nello spazio di reaching ed in quello navigazionale è direttamente testata dall'interazione Compito x Apparato. L'interazione fra fattori era significativa in ITG, LG/FG e MOG sinistro e in LG, CS e DLPFC a destra. LG e CS a destra mostravano un'interazione incrociata, con attivazioni maggiori per il compito di apprendimento per l'apparato WalCT e attivazioni maggiori per il compito di controllo nell'apparato CBT. Nelle altre regioni, l'attivazione era maggiore nel compito di apprendimento rispetto al compito di controllo per entrambi gli apparati. In particolare ITG, LG/FG e MOG sinistri mostravano una maggior

attivazione differenziale per l'apparato WalCT, mentre DLPFC a destra mostrava maggior attivazione differenziale per l'apparato CBT. Per riassumere, le regioni dell'emisfero sinistro che mostravano un'attivazione significativa erano tutte relativamente selettive per lo spazio di reaching testato dall'apparato CBT, mentre le regioni dell'emisfero destro erano relativamente selettive per lo spazio navigazionale testato dall'apparato WalCT.

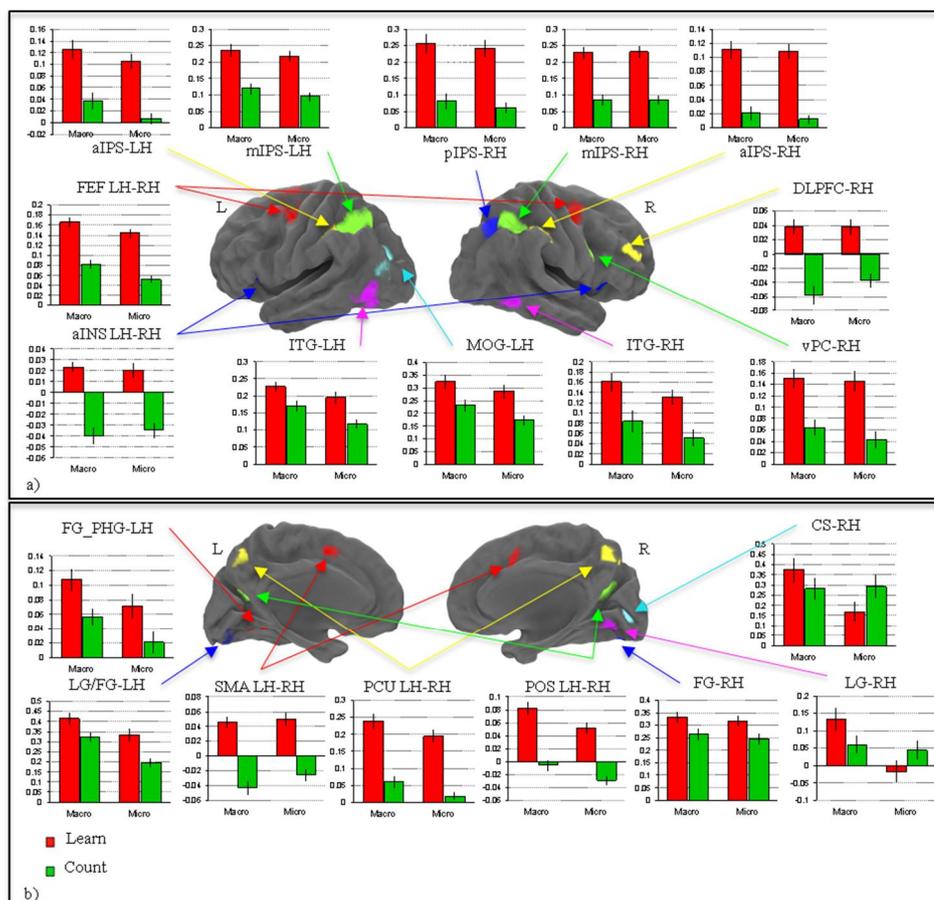


Figure II-7 Effetti stimati per il compito di Apprendimento (rosso) e Conta (verde) per l'apparato macro (sinistra) e micro (destra).

### II.3.3.c. Effetto delle ripetizioni sulle attivazioni legate all'apprendimento

In un'analisi successiva, abbiamo esaminato l'evoluzione temporale delle attivazioni legate all'apprendimento durante le cinque ripetizioni dei filmati *«*apprendi*»* e *«*conta*»*

per ogni scansione. L'idea alla base di questa analisi era che le regioni genuinamente legate all'apprendimento, dovrebbero mostrare un tipico profilo di risposta, con una progressiva riduzione delle attivazioni durante le ripetizioni di una stessa sequenza dovuta all'apprendimento della sequenza stessa. Perciò, se un dato effetto principale dell'Apparato (o un'interazione Compito per Apparato) emerso nelle analisi fin qui riportate è effettivamente legato all'apprendimento delle sequenze spaziali, e non ad esempio a differenze percettive o attenzionali fra compiti e/o apparati, dovrebbe essere possibile dimostrare un decremento nelle attivazioni durante le cinque ripetizioni di una data sequenza. Al contrario questo profilo temporale decrescente non dovrebbe essere presente, o dovrebbe essere presente in misura non significativa, per i cinque filmati "contà", poiché il compito non richiede di apprendere ed in ogni ripetizione la sequenza è diversa. Per osservare la significatività di questo profilo temporale abbiamo effettuato un'ANOVA a misure ripetute  $2 \times 2 \times 5$  (Compito per Apparato per Ripetizione) sulle stime della risposta BOLD descritte nei metodi.

La figura 2.9 mostra i risultati di questa analisi e l'evoluzione temporale del segnale BOLD lungo le cinque ripetizioni dei filmati "apprendi" e "contà" per ogni apparato. Ad un livello generale, i risultati confermano quanto già emerso dall'analisi precedente: le regioni che mostrano un effetto principale di un dato fattore nel modello base (figura 2.8), tipicamente mostrano un'interazione di quel fattore con il fattore Ripetizione in questo modello (figura 2.9).

Questo conferma che le regioni fin qui descritte sono effettivamente coinvolte nell'apprendimento di sequenze spaziali in uno dei due domini spaziali analizzati.

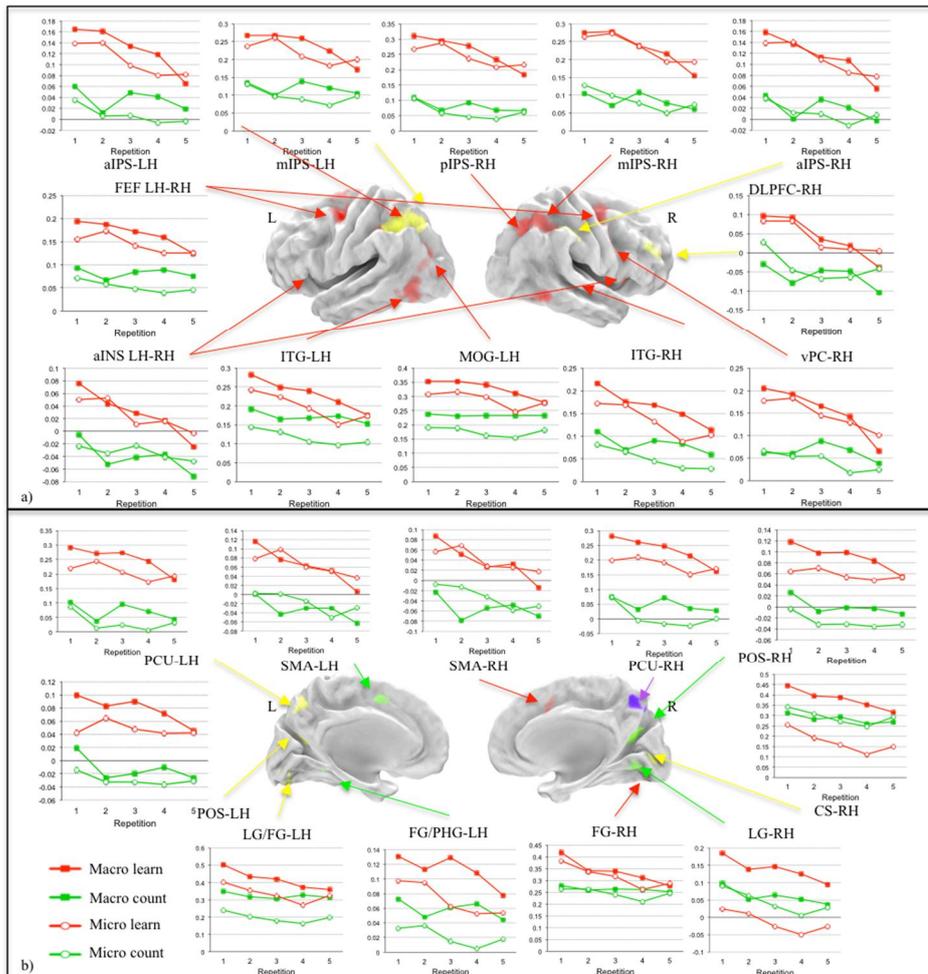


Figure II-8 Effetti stimati per il compito di Apprendimento nell'apparato macro (rosso pieno) e micro (rosso vuoto) e per il compito conta nell'apparato macro (verde pieno) e micro (verde vuoto) durante le 5 ripetizioni.

### II.3.3.d. Ruolo dell'ippocampo

Nell'analisi voxel per voxel effettuata sull'intero cervello, riportata più sopra, non è stata trovata alcuna attivazione significativa nell'ippocampo.

Avendo selezionato le regioni di interesse funzionali sulla base della differenza nella risposta di tali regioni al compito di apprendimento ed al compito di controllo, esiste la possibilità che l'ippocampo non sia emerso da questa analisi a causa del suo coinvolgimento sia nel compito di apprendimento sia nel compito di controllo. In effetti, il fatto che non fosse richiesto di apprendere alcunché durante il compito di controllo non permette di escludere a priori l'occorrenza di un'elaborazione mnesica durante l'esecuzione di questo compito di controllo. Per questa ragione abbiamo effettuato

una analisi selettiva del segnale nell'ippocampo creando una regione di interesse anatomica basata sulla parcellizzazione anatomica precedentemente menzionata. In particolare abbiamo diviso i due ippocampi in una metà anteriore e posteriore (rispettivamente aHC e pHC) ed abbiamo replicato le analisi statistiche descritte nei paragrafi precedenti, applicando sia il modello base sia il modello con i differenti regressori per le cinque ripetizioni.

Le regioni di interesse ed il profilo del segnale in queste regioni sono mostrate in figura 2.10. L'aHC mostra bilateralmente una maggior deattivazione per il compito di apprendimento che per il compito di controllo, senza mostrare un effetto dell'Apparato o un'interazione fra Apparato e Compito. Se consideriamo il profilo temporale lungo le cinque clip in questa regione, il pHC sinistro mostra un effetto significativo del fattore Ripetizione. Il pHC destro mostra invece un effetto principale del Compito (maggiore attivazione nel compito di apprendimento) ed un'interazione compito per apparato, con una maggiore differenza fra compito di apprendimento e di controllo per l'apparato WalCT. Prendendo in considerazione le ripetizioni, il pHC destro mostra un effetto principale della Ripetizione, insieme ad un'interazione fra ripetizione e compito, con un decremento più pronunciato delle attivazioni lungo il corso delle cinque ripetizioni per il compito di apprendimento che per il compito di controllo.

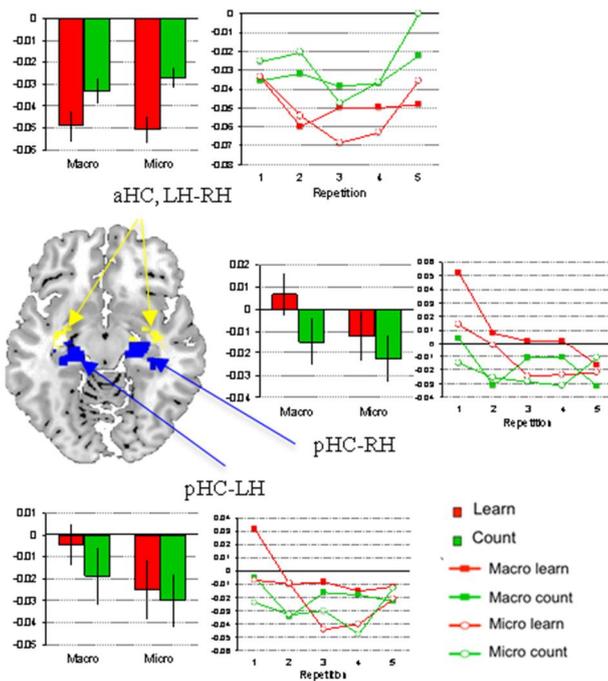


Figure II-9 Effetti dei due compiti nei due apparati in media e nelle cinque ripetizioni nelle ROI anatomiche dell'ippocampo.

### II.3.4) Discussione

Lo scopo di questo studio era di testare l'ipotesi che la dissociazione descritta fra lo spazio vicino/di reaching e lontano/navigazionale nel dominio della percezione e visuo-motorio fosse presente anche per i processi di memoria. Basandoci su recenti studi che hanno dimostrato doppie dissociazioni nelle prestazioni all'apprendimento ed al richiamo di sequenze nello spazio di reaching ed in quello navigazionale, abbiamo voluto osservare se queste dissociazioni fossero dovute a due sistemi di codifica, immagazzinamento e richiamo completamente indipendenti o piuttosto a due sistemi parzialmente indipendenti ma essenzialmente sovrapposti.

Per testare questa ipotesi abbiamo sviluppato un paradigma che ci ha permesso di osservare le attivazioni cerebrali correlate all'apprendimento di una sequenza di posizioni spaziali sia nello spazio di reaching (CBT) che nello spazio navigazionale (WalCT). Pochissimi studi funzionali sono stati effettuati utilizzando il CBT, e di solito questi studi si sono concentrate maggiormente sulla memoria di lavoro, utilizzando

versioni adattate del CBT (Toepper et al., 2010a; Toepper, et al., 2010b). In questi studi sono state osservate attivazioni cerebrali nella DLPFC e nell'ippocampo (Toepper, 2010a; Toepper, 2010b). In contrasto con il presente studio, gli studi citati si concentrano essenzialmente sulla detezione e la ritenzione di cambiamenti nelle posizioni spaziali di una data sequenza, piuttosto che sulla ritenzione di una data sequenza di posizioni *oper séo*. Per quanto riguarda gli studi neuropsicologici, fatta eccezione per tre studi del nostro gruppo (Piccardi et al., 2010, 2011; De Nigris et al., 2012), pochissimi studi sono presenti in letteratura. In uno di questi studi una versione del CBT fortemente modificata è stata utilizzata per studiare la memoria di lavoro spaziale in pazienti con ictus (van Asselen et al., 2006) In questo studio gli autori hanno trovato una correlazione fra le prestazioni dei pazienti e lesioni della DLPFC e della corteccia parietale posteriore destra.

A differenza di molti altri paradigmi utilizzati in letteratura per osservare le aree responsabili dell'apprendimento nello spazio navigazionale (cfr. Iaria, Chen, Guariglia, Ptito & Petrides, 2007; Spiers & Maguire 2006), quello utilizzato nel presente studio permette uno stretto controllo su differenti variabili; per esempio tutti i soggetti percepivano esattamente gli stessi stimoli, esattamente negli stessi tempi. Dato che non era richiesta la libera esplorazione di un ambiente, la tempistica e la modalità della stimolazione non variava fra i soggetti. Compiti che coinvolgono l'esplorazione o la navigazione libera in ambienti virtuali sono certamente validi, perché una certa libertà di movimento e una tempistica personalizzata nella somministrazione degli stimoli costituiscono un approccio certamente ecologico. Nonostante il valore ecologico dei compiti così concepiti, questi hanno l'importante inconveniente di una certa mancanza di controllo sulla stimolazione. I compiti sviluppati per lo studio presentato in questo capitolo non risentono di questi limiti.

I nostri risultati dimostrano che apprendere sequenze spaziali sia nel CBT sia nel WalCT porta ad attivazioni di un network condiviso che comprende aree occipitali ed occipito-temporale (corteccia calcarina, giro linguale, giro fusiforme e giro paraippocampale), aree parietali (cuneo e precuneo, lobulo parietale inferiore e superiore, giro supramarginale e postcentrale) ed aree più anteriori, come l'insula ed il giro frontale inferiore e medio. Questo network è chiaramente bilaterale per il CBT, mentre c'è una predominanza di attivazioni a destra per il WalCT. Il network di aree che abbiamo osservato sia per il CBT sia per il WalCT è ampiamente compatibile con la letteratura sui processi spaziali e navigazionali (Lambrey, Doeller, Berthoz & Burgess, 2012; Vallar et al., 1999; Galati et al., 2000; Committeri et al., 2004; Frings et al., 2006; Bluhm et al., 2011; Roth & Courtney, 2007). Questi risultati sembrano indicare che il CBT ed il WalCT condividano un network cerebrale comune in cui differenti aree sono correlate alla codifica delle diverse posizioni spaziali in sequenza. Alcune aree all'interno di questo network note per essere coinvolte nelle capacità navigazionali propriamente dette sono più attive per il WalCT che per il CBT, suggerendo che il tipo di memoria spaziale testata da questo compito non sia un analogo perfetto della memoria spaziale testata dal CBT nello spazio non navigazionale.

Riguardo alle differenze fra i due compiti che sono emerse dall'analisi voxel per voxel dell'intero volume cerebrale, abbiamo trovato che un ampio cluster di attivazione che si estendeva dal giro linguale di destra al cuneo era più attivo per il WalCT, mentre non siamo stati in grado di trovare alcuna attivazione significativa per il contrasto inverso (CBT>WalCT). L'analisi delle ROI effettuata sulle ROI funzionali ha non solo confermato questo risultato ma ci ha aiutato a chiarire le differenze fra i due compiti ed il contributo relativo di ogni area. Fra le differenti ROI, la corteccia calcarina ed i giri fusiforme, linguale e paraippocampale erano più attivi durante il WalCT che durante il

CBT. Per quanto riguarda le aree più attive durante il WalCT, diversi studi funzionali sulla navigazione umana hanno riportato attivazioni nelle medesime aree (Rosenbaum, Ziegler, Winocur, Grady & Moscovitch, 2004; Rosenbaum, Winocur, Grady, Ziegler & Moscovitch, 2007; Iaria, Chen, Guariglia, Ptito & Petrides, 2007). La regione dove il solco calcarino si unisce alla giunzione parieto-occipitale è parte del cosiddetto complesso retrospleniale (RSC, Epstein, Parker & Feiler, 2007; Epstein, 2008, una regione definita a partire dal suo ruolo funzionale e non completamente sovrapponibile alla regione retrospleniale anatomicamente definita), che è responsabile di estrarre le informazioni direzionali e di trasformare le rappresentazioni in coordinate egocentriche in allocentriche e viceversa. Inoltre, questa regione è attiva in diversi compiti navigazionali, (Iaria, Chen, Guariglia, Ptito & Petrides, 2007; Maguire, Burgess, Donnett & Frackowiak, 1998), anche quando tali compiti erano di navigazione mentale (Rosenbaum, Ziegler, Winocur, Grady & Moscovitch, 2004; Rosenbaum, Winocur, Grady, Ziegler & Moscovitch, 2007), dimostrando che attivazioni in questa regione non sono meramente relate alla percezione visiva.

In letteratura sono state riportate frequentemente attivazioni del solco intraparietale per compiti spaziali e navigazionali (Aguirre & D'Esposito, 1997; Latini-Corazzini et al., 2010; Janzen & Weststeijn, 2007; Schinazi & Epstein, 2010). L'interpretazione più comune del coinvolgimento di questa area in compiti di questo tipo è che il solco intraparietale codifichi le informazioni spaziali in coordinate egocentriche (Galati et al. 2000; Galati, Pelle, Berthoz & Committeri, 2010). I nostri risultati mostrano che l'attività nel solco intraparietale destro era legata al compito (apprendimento maggiore di controllo) mentre l'attività nel solco intraparietale di sinistra era legata all'apparato. Il fatto che quest'area fosse attiva per entrambi i compiti sia a destra sia a sinistra è compatibile con una codifica egocentrica delle sequenze spaziali in entrambi gli

apparati; una codifica principalmente egocentrica sarebbe possibile perché i soggetti sono consapevoli dell'assenza di qualsiasi cambio di prospettiva fra fase di apprendimento e fase di test. La maggior attivazione del solco intraparietale di sinistra durante l'apprendimento del WalCT rispetto allo stesso compito effettuato con l'apparato CBT potrebbe essere legato alla predominanza dell'emisfero sinistro per la codifica categoriale delle informazioni visuo-spaziali (Jager & Postma, 2003). Quindi, nell'apprendere il percorso nell'apparato WalCT, i soggetti potrebbero codificare le direzioni come "ora gira a sinistra", "a destra", "a dritto" etc. Questo tipo di codifica si basa essenzialmente su un processamento categoriale delle informazioni visuo-spaziali. Questo tipo di codifica potrebbe non essere elicitata allo stesso modo dalla visione della mano che tocca i cubi nel CBT. Effetti simili sono stati osservati bilateralmente nell'insula, nell'area supplementare motoria e nel giro frontale inferiore, cioè in aree che, secondo la teoria della risonanza senso motoria, sarebbero coinvolte nella comprensione delle azioni degli altri (Landmann, Landi, Grafton & Della-Maggiore, 2011). Nella nostra interpretazione queste aree sono più attive durante il compito di apprendimento che durante il compito di controllo perché i soggetti sarebbero portati ad immaginare di compiere l'azione mostrata dal filmato durante le clip di apprendimento, con lo scopo di meglio ricordare la sequenza stessa; durante le sequenze del compito di controllo i soggetti non avrebbero invece bisogno di utilizzare l'imagery motoria, data la natura del compito, che è facilmente eseguibile tenendo a mente il numero di item inclusi nelle sequenze successive.

La sola regione che mostra un'interazione di terzo ordine è il precuneo di destra (la cui attività era maggiore per l'apprendimento nell'apparato WalCT per tutte e cinque le ripetizioni), che è fortemente coinvolto nel network cerebrale responsabile della navigazione spaziale dato che attivazioni in questa regione sono state ripetutamente

riportate durante l'apprendimento ed il richiamo di informazioni spaziali navigazionali (Maguire, Burgess, Donnett & Frackowiak, 1998; Rosenbaum, Ziegler, Winocur, Grady & Moscovitch, 2004), specialmente quando le informazioni erano di natura egocentrica (Ghaem et al., 1997).

Infine, studi precedenti (per esempio Burgess, Jackson, Hartley & O'Keefe, 2000) nei quali ai soggetti era richiesto di memorizzare o richiamare informazioni spaziali nello spazio navigazionale hanno trovato forti attivazioni nel complesso ippocampale, che era invece silente nel nostro studio. Un'analisi del segnale BOLD nelle ROI anatomiche dell'ippocampo posteriore ed anteriore ha rivelato che la sola condizione che risultava in una significativa attivazione di questa struttura era la prima ripetizione della sequenza di apprendimento, indipendentemente dall'apparato, e che l'ippocampo posteriore, bilateralmente, mostrava attivazioni maggiori durante l'apprendimento nel WalCT. Sebbene non sia chiaro perché solo la prima ripetizione della sequenza di apprendimento porti ad un'attivazione significativa dell'ippocampo, si potrebbe ipotizzare che questa ulteriore attivazione differenziale fra spazio di reaching e spazio navigazionale indichi una dissociazione funzionale nella rappresentazione dei due spazi.

### **II.3.5) Conclusione**

Usando la risonanza magnetica funzionale, abbiamo mostrato come le nostre versioni modificate del CBT e del WalCT, che non coinvolgono alcun movimento del soggetto, siano un valido strumento per testare la memoria spaziale, almeno in soggetti sani. Abbiamo dimostrato che i due compiti condividono un ampio network cerebrale che comprende aree visive occipitali, regioni parietali e frontali. All'interno di questo network, diverse aree note in letteratura per essere coinvolte nella navigazione spaziale, sono risultate più attive durante il WalCT che durante il CBT. Riteniamo che questo

provi, sia da un punto di vista cognitivo che da un punto di vista neuro-funzionale, che apprendere una sequenza di posizioni spaziali nello spazio navigazionale coinvolga un insieme di abilità ed un tipo di memoria che, pur non essendo completamente indipendente dalla memoria spaziale coinvolta nell'apprendere una sequenza di posizioni spaziali nello spazio di reaching, non ne è il perfetto analogo. Per concludere, ipotizziamo che nel dominio della memoria, così come nel dominio della percezione e nel dominio visuo-motorio, differenti porzioni dello spazio, nello specifico lo spazio di reaching e lo spazio navigazionale, siano processati in maniera differente da due sistemi che condividono alcuni processi ma restano parzialmente indipendenti.

## **II.4) Rappresentazioni e navigazione route e survey in un campione di giovani ed anziani sani**

### **II.4.1) Introduzione**

Come molte altre funzioni cognitive, l'orientamento spaziale e la navigazione tendono a peggiorare all'aumentare dell'età, anche in assenza di patologie o deficit specifici (Kirsic, 1991; Wilkniss, 1997; Iaria, 2009)

Questo peggioramento delle abilità navigazionali ha ampie ricadute sulla vita di ogni giorno degli anziani: è noto che le persone in età avanzata sono consapevoli delle loro difficoltà di orientamento e di way-finding, cosa che li porta ad evitare l'esplorazione e la navigazione di nuovi ambienti, a volte limitando la quantità di tempo passato fuori casa (Burns, 1999).

Per quanto riguarda i pazienti affetti da Mild Cognitive Impairment (MCI) e malattia di Alzheimer (AD), il disorientamento topografico (o un singolo episodio di disorientamento topografico) è uno dei primi sintomi di declino cognitivo e spesso uno dei primi sintomi che porta ad una valutazione professionale del paziente (Klein, 1999). Di conseguenza, scoprire e misurare deficit precoci nell'orientamento spaziale e nelle abilità navigazionali può essere un utile strumento per la diagnosi, e di conseguenza il trattamento precoce di questi disturbi.

Da un punto di vista comportamentale, c'è un certo accordo in letteratura per quel che riguarda le abilità di navigazione spaziale negli anziani: i soggetti anziani presentano un generale declino nelle capacità di costruire ed utilizzare una mappa cognitiva di un nuovo ambiente (Iaria et al. 2009), sono meno abili rispetto ai giovani nell'estrarre informazioni rilevanti per la navigazione dall'ambiente che li circonda, così come hanno problemi specifici nel ricordare percorsi e nel riconoscere i landmark in un dato ambiente (Kirsic, 1991; Wilkniss, 1997).

Recentemente alcuni studi hanno cercato di chiarire le specifiche abilità e processi cognitivi soggetti a declino negli anziani. L'abilità che mostra il massimo declino è quella di creare una rappresentazione geometrica dell'ambiente. I soggetti anziani hanno prestazioni peggiori quando viene loro chiesto di puntare il dito verso un landmark non immediatamente visibile o di indicare su una mappa i landmark precedentemente incontrati lungo un percorso (Monacelli, 2003). Gli anziani hanno anche un deficit nel riconoscere fotografie e persino video che mostrano luoghi lungo un percorso effettuato precedentemente (Kessels, 2011; Monacelli, 2003; Iaria, 2009). In particolare, Monacelli e colleghi (2003) hanno mostrato che l'incapacità di riconoscere luoghi salienti lungo un percorso noto spiegava un'ampia parte della varianza nelle prestazioni dei soggetti anziani. Inoltre, all'interno del campione di anziani, i soggetti che riferivano di perdersi nella vita quotidiana erano quelli con i punteggi più bassi al test di riconoscimento di luoghi (i bassi punteggi di questi soggetti erano dati soprattutto da un aumentato numero di falsi riconoscimenti, piuttosto che da un alto numero di risposte mancate) (Monacelli et al., 2003). Questi risultati sembrano dimostrare che gli anziani abbiano un generale declino nelle capacità navigazionali, piuttosto che un deficit specifico. Infatti sia compiti basati su rappresentazioni egocentriche (navigazione landmark e route based) che compiti basati su rappresentazioni allocentriche (navigazione survey) portano a prestazioni in questa popolazione peggiori di quelle dei giovani.

Le rappresentazioni allocentriche ed egocentriche dell'ambiente sono generalmente considerate indipendenti e legate a due diversi substrati neurali: in particolare la navigazione su base egocentrica sarebbe dipendente da aree parietali (rappresentazioni egocentriche, rappresentazione dell'ambiente in relazione alle diverse parti del corpo) e dal nucleo caudato (responsabile in particolare dell'associazione fra stimolo e risposta

negli ambienti iperappresi) (Hartley et al., 2003; Iaria et al.2007; Latini Corazzini et al.,2010) mentre le rappresentazioni allocentriche sarebbero legate al complesso ippocampale (Maguire et al.,1998; Iaria et al., 2007). Studi funzionali e strutturali hanno mostrato modificazioni del metabolismo e del volume delle strutture coinvolte nella navigazione spaziale negli anziani, ed hanno mostrato come queste modificazioni correlassero con le prestazioni in compiti navigazionali (Moffat et al., 2006; Antonova et al., 2009; Head et al., 2010). In particolare, Head e colleghi (2010) hanno mostrato come la differenza nella densità della materia grigia nell'ippocampo di soggetti anziani fosse correlata ad un peggioramento nelle prestazioni ad un compito allocentrico e quella nel nucleo caudato ad un peggioramento nelle prestazioni ad un compito egocentrico. Nello stesso studio non era presente alcuna correlazione fra prestazioni ai compiti navigazionali ed aree delle neocorteccia (Head et al.2010).

Sebbene sembri evidente che l'invecchiamento porti ad un deficit generalizzato delle abilità navigazionali dovuto a modificazioni morfologiche, volumetriche e metaboliche, crediamo che un confronto diretto fra diverse strategie navigazionali possa essere interessante nell'intento di valutare quale strategia vada incontro al maggior declino e quale invece resti relativamente stabile. Negli studi precedentemente citati rappresentazioni e strategie egocentriche ed allocentriche non sono direttamente comparate, né durante l'apprendimento né durante il richiamo. Inoltre, sebbene uno studio (i.e. Iaria et al. 2009) stabilisca un criterio per l'apprendimento permettendo ai soggetti un apprendimento ambientale compatibile con il proprio ritmo di apprendimento, nella maggioranza degli studi i soggetti non ricevono un apprendimento intensivo, cosicché parte delle differenze e dei deficit osservati nei soggetti anziani rispetto ai giovani potrebbe essere dovuta ad un rallentamento del ritmo di apprendimento piuttosto che ad un effettivo peggioramento delle capacità di

navigazione spaziale. Un altro limite riscontrabile nella letteratura sulle abilità navigazionali e l'invecchiamento (ed in genere sulla navigazione spaziale) è l'uso intensivo della realtà virtuale, specialmente nei lavori più recenti (Iaria 2007, 2009; Janzen 2004, 2007; Maguire 1998, 2006; Spiers, 2007). La maggior parte degli ambienti di realtà virtuale utilizzati in questi studi sono ambienti semplificati, con pochissimi landmark salienti circondati da palazzi o muri che condividono la stessa texture generica (Iaria, 2009; Janzen 2004, 2007) o ambienti più realistici ricostruiti e noti ai soggetti, ma con una grafica simile a quella di un videogioco (Maguire, 2006; Spiers, 2007). Sebbene non sia possibile mettere in questione i benefici che l'uso di ambienti di realtà virtuale ha portato nel campo degli studi sulla navigazione spaziale (i.e. permettendo un controllo appropriato della presentazione degli stimoli, della registrazione delle risposte e permettendo la creazione di paradigmi compatibili con lo scanner di risonanza magnetica funzionale) va detto che gli ambienti di realtà virtuale semplificati e realistici non riescono a cogliere la complessità e la varietà dell'ambiente reale; questa complessità e varietà potrebbe sia migliorare sia peggiorare le prestazioni dei soggetti anziani (ad esempio una grande varietà di texture, colori e forme geometriche potrebbe migliorare la capacità dei soggetti di ricordare luoghi salienti fornendo un maggior numero di indizi per il richiamo, o al contrario porre un carico eccessivo sul sistema mnesico) e riteniamo che questa complessità sia un elemento importante da studiare.

Per finire, in letteratura c'è una grande attenzione ai compiti (allocentrici ed egocentrici), ma non al tipo di apprendimento: il solo studio che riporta i risultati non solo della fase di test ma anche dell'apprendimento è quello di Iaria e colleghi (2009), ma in questo studio viene valutata solo la rappresentazione allocentrica delle informazioni navigazionali (formazione ed uso di mappe cognitive). In letteratura vi è

quindi una mancanza di controllo su come le rappresentazioni allocentriche e egocentriche vengono acquisite (apprendimento).

Un altro aspetto che può essere preso in considerazione è cosa accade quando un ambiente appreso in modalità egocentrica (per esempio navigando in una prospettiva in prima persona) o allocentrica (per esempio tramite una mappa) viene testato con un compito che richiede l'accesso ad un tipo di rappresentazione opposta.

Lo scopo di questo studio è comparare rappresentazioni ambientali allocentriche ed egocentriche, sia in una fase di apprendimento che in una fase di richiamo, usando un paradigma di apprendimento intensivo in un ambiente ecologico che permetta però il controllo della somministrazione degli stimoli tipico degli ambienti di realtà virtuale.

## **II.4.2) Metodi**

### ***II.4.2.a. Soggetti***

Diciannove volontari senza precedenti neurologici e psichiatrici hanno partecipato a questo studio, 10 erano giovani (età media 25,4 anni, d.s. 1,7 anni, 5 donne) e 9 erano anziani (età media 65,6 anni, d.s. 5,1 anni, 3 donne). Nessuno dei soggetti era precedentemente stato a Latina e tutti i soggetti erano quindi completamente naive rispetto agli stimoli utilizzati. Tutti i soggetti anziani avevano un MMSE largamente all'interno della norma.

### ***II.4.2.b. Stimoli***

Per la fase di apprendimento abbiamo creato un set di stimoli (filmati) della città di Latina. Abbiamo scelto la città di Latina perché la sua struttura urbanistica, di concezione moderna, consente di individuare facilmente due aree diverse della città che pur essendo facilmente identificabili come diverse siano di complessità comparabile sia

dal punto di vista della complessità urbanistica (numero di strade, piazze ed incroci) sia dal punto di vista dei features visivi (altezza dei palazzi, presenza di strutture commerciali). Abbiamo creato i filmati di due diversi percorsi all'interno della città (A e B). La lunghezza di ogni percorso era di circa 9 chilometri, con 23 incroci in ogni percorso. Il numero di svolte era bilanciato fra tre possibili direzioni (a sinistra, dritto, a destra). Questi filmati sono stati presi da una prospettiva in prima persona con una camera-car utilizzata da un cameraman professionista. Allo stesso tempo abbiamo creato due mappe dei due percorsi utilizzando le immagini ottenute da Google map (versione satellite). Su ogni mappa abbiamo marcato con una linea blu lo stesso percorso mostrato dal filmato corrispondente (A o B). Per ogni mappa è stato creato un set di 23 immagini, in formato cartolina, che rappresentavano i diversi incroci ritratti in prima persona circa 10 metri *prima* di effettuare la svolta.

La velocità di riproduzione di ogni filmato rimaneva costante per l'intera durata della clip. Mentre i filmati erano creati per elicitare una rappresentazione egocentrica o "route", le mappe erano create per elicitare una rappresentazione allocentrica o "survey" della città.

Per la fase di test abbiamo preso le immagini dei 23 incroci di ogni percorso. Partendo da queste immagini abbiamo creato due set di 82 stimoli per il percorso A e quello B, mostrati ai soggetti durante la fase test per valutare l'efficienza delle rappresentazioni spaziali da loro acquisite.

#### ***II.4.2.c. Procedure***

Per cinque giorni i soggetti erano coinvolti in un paradigma di apprendimento intensivo dei due percorsi. Ad eccezione del primo giorno, durante il quale ai soggetti erano mostrati i due percorsi in entrambe le modalità, per il resto del periodo di

apprendimento ai soggetti era proposta una sola modalità di apprendimento per percorso, route (filmato) o survey (mappa). In particolare, metà dei soggetti apprendeva il percorso A in modalità route e il percorso B in modalità survey e metà dei soggetti il percorso A in modalità survey e il percorso B in modalità route. Lo scopo era forzare i soggetti a codificare ogni percorso in una delle due possibili modalità in modo da estrarre il contributo delle due modalità di apprendimento alla risoluzione del compito. L'apprendimento dei soggetti veniva testato il primo ed il quinto giorno di apprendimento (dora in poi prima e seconda sessione-test).

#### *II.4.2.d. Apprendimento Route*

Questa condizione di apprendimento enfatizzava la codifica di una rappresentazione route del percorso. I soggetti navigavano lungo il percorso in una prospettiva in prima persona. Il primo giorno ai soggetti erano mostrati i filmati di entrambi i percorsi, mentre dal secondo giorno in poi, solo uno dei due percorsi era presentato in questa modalità (l'assegnazione dei percorsi alle due modalità era randomizzata fra soggetti). I filmati si fermavano ad ogni incrocio ed i soggetti dovevano indicare la direzione lungo la quale il percorso proseguiva premendo uno di tre bottoni (sinistra, dritto, destra). La presentazione del filmato continuava solo dopo l'emissione della risposta corretta da parte del soggetto. La procedura di learning era implementata in Matlab utilizzando Cogent 2000. Ogni filmato durava circa 7 minuti. Il tempo intercorso fra ogni stop del filmato e l'emissione della risposta corretta era registrato ed in seguito utilizzato come misura dell'apprendimento.

#### ***II.4.2.e. Apprendimento Survey***

Questa condizione enfatizzava la creazione di una rappresentazione survey del percorso.

Il primo giorno ai soggetti erano presentate le mappe di entrambi i percorsi, mentre a partire dal secondo giorno, ai soggetti era presentata la mappa di un solo percorso, percorso survey . Durante questo apprendimento lo sperimentatore presentava ai soggetti una mappa del centro di Latina con il percorso segnato da una linea blu. Lungo questo percorso lo sperimentatore posizionava le immagini formato cartolina che rappresentavano la veduta in prima persona dei diversi incroci (vedi sopra). I soggetti erano invitati a prestare particolare attenzione alle relazioni spaziali fra i diversi incroci ed i punti di partenza e di arrivo dl percorso. Quando lo sperimentatore finiva di piazzare le immagini sulla mappa, chiedeva al soggetto di rimettere le immagini nell'ordine corretto dopo averle mescolate, in un tempo massimo di 7 minuti. Il numero di immagini correttamente posizionate dai soggetti era registrato e usato in seguito come misura dell'apprendimento.

#### ***II.4.2.f. Fase di test***

Ognuno dei due compiti sperimentali è stato creato con l'obiettivo di incoraggiare un richiamo di rappresentazioni spaziali route o survey. Durante entrambi i compiti erano presentati, screenshot del percorso A e B per valutare la capacità dei soggetti di richiamare rappresentazioni in un formato diverso rispetto a quello di apprendimento. Per entrambi i compiti abbiamo utilizzato un compito a risposta forzata. I compiti erano somministrati ai soggetti il primo giorno (sessione 1) ed il quinto giorno (sessione 2) della fase di apprendimento. L'ordine di presentazione dei compiti era bilanciata fra

soggetti ma rimaneva costante per lo stesso soggetto nelle due sessioni. I compiti sperimentali erano presentati usando Cogent 2000 in ambiente Matlab in due sessioni separate. Durante ogni compito i percorsi A e B erano presentati a blocchi. In particolare ogni blocco era composto da 6 immagini (appartenenti al percorso A o al percorso B). Ogni immagine restava sullo schermo 7000 msec, ed ogni blocco durava quindi 42000 msec. Prima di ogni blocco una scritta bianca su fondo nero compariva, indicando quale dei due percorsi sarebbe stato mostrato nel blocco seguente.

Per entrambi i compiti sono stati presentati 84 stimoli. 42 stimoli appartenevano al percorso A e 42 appartenevano invece al percorso B. Metà dei 42 stimoli mostravano la direzione corretta, mentre l'altra metà indicava la direzione errata per quel particolare incrocio. La direzione della freccia mostrata in ciascun trial era bilanciata fra sinistra, dritto e destra. Gli stimoli erano mostrati sullo schermo di un computer (1024x768) per 7000 msec, seguiti da un punto di fissazione che restava sullo schermo per 500 msec.

#### ***II.4.2.g. Compito Route***

Erano presentati screenshot del percorso A e B. Una piccola immagine che rappresentava l'incrocio successivo era posizionata nell'angolo in basso a destra dello screenshot. Una freccia rossa posizionata in basso al centro dell'immagine indicava una di tre possibili direzioni (a sinistra, dritto, a destra): compito dei soggetti era indicare se la direzione della freccia corrispondeva alla direzione lungo la quale il percorso effettivamente continuava, premendo il pulsante destro/sinistro se pensavano che la freccia mostrasse la direzione corretta/sbagliata. La direzione del percorso (ed una risposta motoria ad essa associata) ad un certo landmark è la caratteristica base della conoscenza route (Siegel and White, 1975; Montello, 1998).

#### ***II.4.2.h. Compito Survey***

Come per il compito route, venivano presentati screenshot del percorso A e del percorso B. Nell'angolo in basso a destra dello screenshot era mostrato il punto di inizio o di arrivo del percorso corrente. Una freccia rossa in basso al centro indicava una di tre possibili direzioni. Compito dei soggetti era indicare, premendo un pulsante, se il punto di inizio/arrivo del percorso era effettivamente nella direzione indicata dalla freccia. Puntare verso un landmark non immediatamente visibile è un compito spesso utilizzato negli studi comportamentali come compito allocentrico (si presuppone che un soggetto debba avere una mappa cognitiva o per lo meno una rappresentazione *odall'alto* dell'ambiente per sapere dove si trovi esattamente un landmark non visibile) (Monacelli et al., 2003; Siegel and White, 1975; Montello, 1998). La figura 2.11 riporta schematicamente la struttura della fase di apprendimento e test.

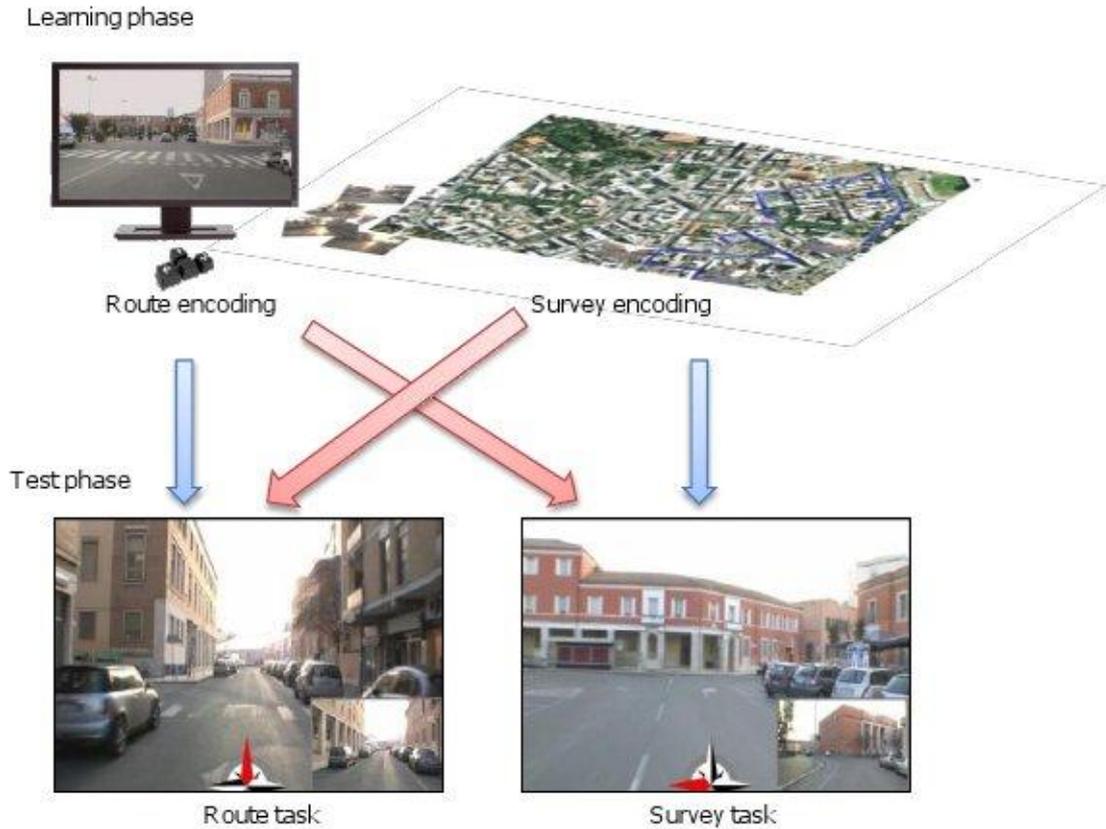


Figure II-10 *Rappresentazione schematica della fase di apprendimento e di test.*

#### **II.4.2.i. Analisi dei Dati**

Una serie di analisi della varianza miste con diverse strutture fattoriali sono state effettuate sull'accuratezza e sui tempi di reazione nei due compiti e sugli indici comportamentali scelti come misura di apprendimento route e survey (rispettivamente il tempo speso in ciascun incrocio ed il numero di screenshot correttamente posizionati sulla mappa).

### **II.4.3) Risultati**

#### **II.4.3.a. Accuratezza**

L'ANOVA 2x2 mista [gruppo (anziani, giovani) x compito (route, survey)] sulle prestazioni fornite al test nella sessione 2 (che avveniva al quinto giorno) ha mostrato un effetto significativo del gruppo ( $F=28.4174$   $p<.00005$ ) e del compito ( $F=44.02959$ ,

$p < 0.0001$ ) ma nessuna interazione ( $F = .11$   $p = .79$ ). Il gruppo di giovani aveva prestazioni migliori (67,45) del gruppo di anziani (50,17) ed il compito route portava mediamente ad un maggior numero di risposte corrette (64,67) che il compito survey (52,96).

L'ANOVA 2x2x2 mista [gruppo (anziani, giovani) x sessione (1°,2°) x compito (route, survey)] ha mostrato la presenza di differenze significative per tutti gli effetti principali, ma l'assenza di interazioni significative. In particolare, generalmente, tutti i soggetti avevano prestazioni migliori alla sessione 2 (58,8) che alla sessione 1 (49,4) ( $F = 43,76$   $p < .00001$ ); i giovani avevano prestazioni migliori degli anziani in entrambe le sessioni ( $F = 25,71$   $p < .0005$ ); inoltre, il compito route era più facile di quello survey in entrambe le sessioni ( $F = 58,07$   $p < .000005$ ). Interazione gruppo x sessione, gruppo x compito, sessione per compito e gruppo per compito rispettivamente  $F = 1,34$   $p = .26$ ;  $F = .37$   $p = .56$ ;  $F = 1,13$   $p = .30$ ;  $F = .15$   $p = .72$ .

L'ANOVA mista 2x2x2x2 [gruppo (anziani, giovani) x sessione (1°,2°) x compito (route, survey) x tipo di apprendimento (route,survey)] ha mostrato un effetto significativo del gruppo ( $F = 25,71$   $p < .0005$ ) confermando che i giovani hanno prestazioni migliori, un effetto significativo della sessione ( $F = 43,77$   $p < .00005$ ) essendo le prestazioni alla sessione 2 migliori di quelle alla sessione 1, un effetto significativo del compito ( $F = 24,69$   $p < .000005$ ) confermando che il compito route è eseguito meglio di quello survey, ma non un effetto significativo dell'apprendimento ( $F = 0,39$   $p = .54$ ). Quest'ANOVA ha anche mostrato un'interazione significativa fra tipo di apprendimento e compito ( $F = 9,75$   $p < .01$ ). Infatti un test post-hoc (Duncan) mostra che mentre il percorso appreso in modalità route riceveva al compito rout, un numero di risposte corrette significativamente maggiore rispetto a quello appreso in modalità survey, al compito survey non vi era differenza nell'accuratezza fra i due percorsi. Sembra quindi che il vantaggio di essere testati con un compito route su di un percorso appreso in

modalità route sia maggiore del vantaggio di essere testati con un compito survey su un percorso appreso in questa modalità. Anche l'interazione sessione x tipo di apprendimento x compito era significativa ( $F=10,44$   $p<.05$ ): nella sessione 1 (l'unico momento in cui i soggetti ricevevano sia l'apprendimento survey sia quello route per entrambi i percorsi) l'accuratezza per i percorsi A e B nel compito route era la stessa; invece nella sessione 2 i soggetti mostravano miglioramenti significativi delle prestazioni per ambedue i percorsi quando eseguivano il compito route, ma non quando eseguivano il compito survey nel quale le prestazioni miglioravano solo per il percorso appreso in modalità survey. La figura 2.12 riporta i grafici relativi agli effetti principali e alle interazioni dell'ANOVA  $2 \times 2 \times 2$  sull'accuratezza.

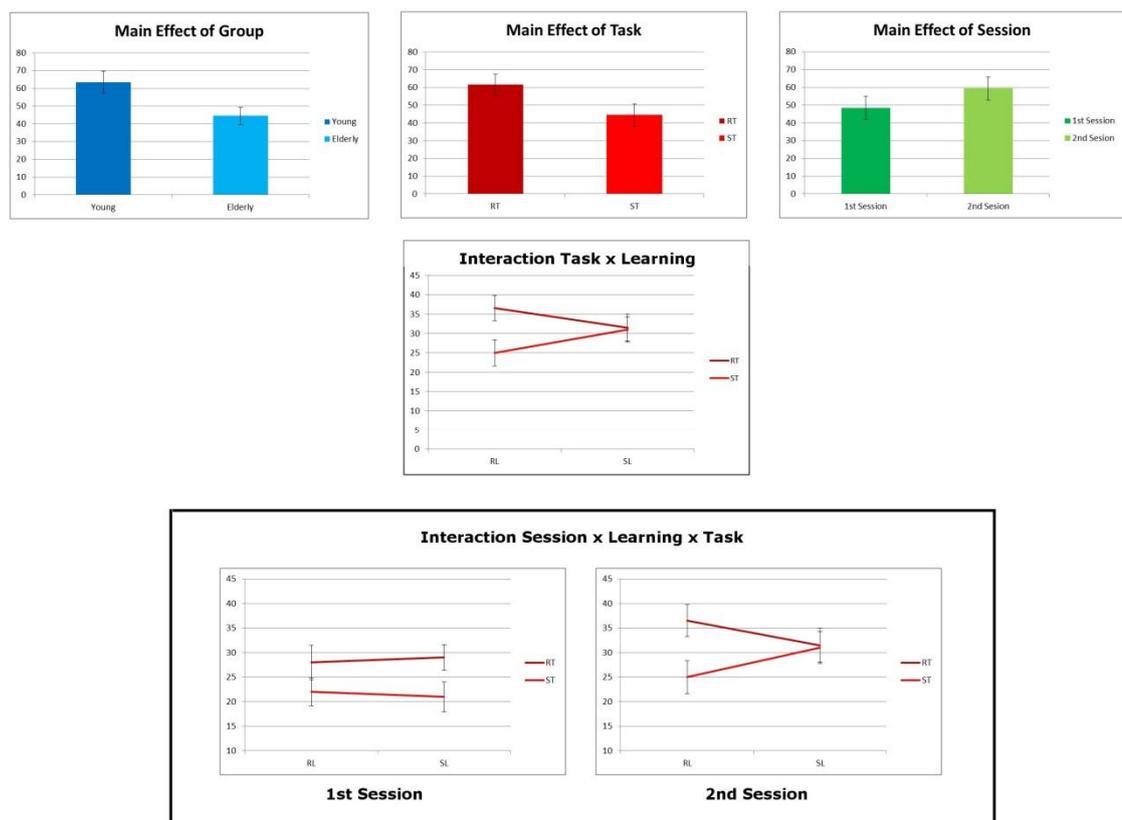


Figure II-11 *Grafici degli effetti principali e delle interazioni significative dell'ANOVA mista  $2 \times 2 \times 2$*

Infine, sui dati del gruppo di anziani è stata effettuata un'ANOVA a misure ripetute 2 x 2 [sessione (1°, 2°) x compito (route, survey)] che confermava sia la presenza di un miglioramento significativo delle prestazioni nella sessione 2 (sessione:  $F=33,07$   $p<.01$ ) che la presenza di prestazioni significativamente migliori nel compito route rispetto a quello survey (compito:  $F=19,64$   $p<.01$ ). L'interazione sessione x compito ( $F=.2$   $p=.66$ ) era non significativa.

Nel solo gruppo di anziani è stata anche condotta un'analisi correlazionale fra età ed accuratezza nei due compiti nelle sessioni 1 e 2 senza però tenere in considerazione il tipo di apprendimento. Quest'analisi ha rivelato una correlazione significativa fra l'accuratezza e l'età nel compito route in entrambe le sessioni ( $r=-0,72$ ,  $r=-0,79$ ,  $p<.05$ ). Al contrario la correlazione fra età ed accuratezza nel compito survey risultava non significativa per entrambe le sessioni.

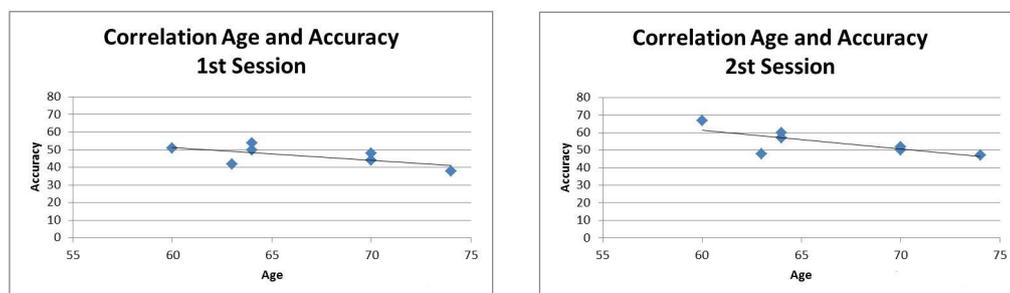


Figure II-12 Correlazione fra accuratezza ed età negli anziani per il compito Route.

#### II.4.3.b. Tempi di reazione

L'ANOVA mista 2x2 [gruppo (anziani, giovani) x compito (route survey)] ha mostrato un effetto significativo del compito ( $F=104,04$   $p<.000001$ ) ma non del gruppo ( $F=2,50$   $p=.13$ ). Il compito route portava a tempi di reazione minori (2532,5 msec) che il compito survey (3628,3 msec). Anche l'interazione gruppo x compito era significativa ( $F=17,48$   $p<.001$ ). Un test post-hoc (Duncan) mostrava che il gruppo di giovani aveva

tempi di reazione significativamente ridotti nel compito route (giovani 2129,8 msec, anziani 2935,12 msec); i due gruppi però non differivano nei tempi di reazione al compito survey (giovani 3673,8 msec, anziani 3582,7 msec),.

L'ANOVA mista 2x2x2 [gruppo (anziani, giovani) x compito (route survey) x sessione (1°,2°)] mostrava ancora una volta un effetto significativo del compito ( $F=85,00$   $p<0,00001$ ) dovuto ad una migliore prestazione dei giovani, ed un effetto significativo della sessione ( $F=16,53$   $p<0,001$ ) con tempi di reazione ridotti nella sessione 2 (3080,41 msec) rispetto alla sessione 1 (3556,66 msec). Anche le interazioni fra gruppo e compito ( $F=8,50$   $p<0,05$ ), tra sessione e compito ( $F=18,30$   $p<0,001$ ) e quella gruppo x sessione x compito ( $F=9,86$   $p<0,01$ ) erano significative. La riduzione dei tempi di reazione nella sessione 2 è significativamente maggiore per il compito route che per il compito survey. Inoltre, nel compito route l'accorciamento dei tempi di reazione fra la seconda e la prima sessione nel compito route è maggiore per i giovani che per gli anziani, ma la riduzione dei tempi di reazione nel compito survey è irrilevante in entrambi i gruppi.

L'ANOVA mista 2x2x2x2 [gruppo (anziani, giovani) x compito (route survey) x sessione (1°,2°) x apprendimento (route,survey)] mostra risultati sovrapponibili a quelli dell'ANOVA 2x2x2, indicando che il tipo di apprendimento non ha alcuna influenza sui tempi di reazione. Le statistiche F e le relative p sono riportate in tabella 2.2.

	<i>F</i>	<i>p-level</i>
<i>Gruppo</i>	<i>1.46</i>	<i>0.245142</i>
<i>Compito</i>	<i>17.08</i>	<b><i>0.000780</i></b>
<i>Sessione</i>	<i>87.30</i>	<b><i>0.000000</i></b>
<i>Apprendimento</i>	<i>0.95</i>	<i>0.343866</i>

<i>Gruppo x Compito</i>	0.28	0.606343
<i>Gruppo x Sessione</i>	9.95	<b>0.006143</b>
<i>Compito x Sessione</i>	14.55	<b>0.001526</b>
<i>Gruppo x Apprendimento</i>	0.02	0.893664
<i>Compito x Apprendimento</i>	0.96	0.340986
<i>Sessione x Apprendimento</i>	0.00	0.954891
<i>Gruppo x Compito x Apprendimento</i>	10.18	<b>0.005686</b>
<i>Gruppo x Compito x Apprendimento</i>	2.08	0.168387
<i>Gruppo x Sessione x Apprendimento</i>	0.26	0.616116
<i>Compito x Sessione x Apprendimento</i>	0.01	0.905914
<i>Gruppo x Compito x Sessione x Apprendimento</i>	3.12	0.096287

Tableau II-2 Statistiche *F* e *p* associato per gli effetti principali e le interazioni dell'ANOVA 2x2x2x2

Nessuna correlazione significativa è stata trovata fra l'età ed i tempi di reazione nel gruppo di anziani.

La figura 2.13 riporta i grafici per gli effetti principali e le interazioni per l'ANOVA 2x2x2 sui tempi di reazione.



Figure II-13 Effetti principali ed interazioni significative dell'ANOVA mista 2x2x2 sui tempi di reazione.

#### II.4.3.c. Fase di apprendimento: route e survey

Un'ANOVA mista 2x5 [gruppo(anziani,giovani) x giorno di apprendimento (1,2,3,4,5)] ha mostrato un effetto significativo del gruppo ( $F=6.97$ ;  $p=0.02156$ ) e del giorno ( $F=13.48$ ;  $p=0.00000$ ) per i tempi di reazione durante l'apprendimento route. In particolare è stato osservato che mediamente i giovani erano più rapidi degli anziani (917,37 msec contro 2919,71 msec) nello scegliere la direzione corretta agli incroci. Nello stesso tempo è stato osservato un decremento generale dei tempi di reazione durante i cinque giorni (3109.786 msec al primo giorno; 2041.929 msec al secondo; 1690.357 msec al terzo; 1499.429 msec al quarto; 1251.214 msec al quinto); un test

post-hoc (Duncan) ha mostrato che la differenza era significativa fra il primo giorno e tutti gli altri e fra il secondo giorno e il quinto.

Per quanto concerne l'apprendimento su mappa, è stata effettuata un'ANOVA simile utilizzando come indice comportamentale il numero di screenshot correttamente posizionati sulla mappa. Non era riscontrabile alcun effetto del gruppo ( $F=1.7$   $p=.22$ ), ma era presente un effetto significativo del giorno ( $F=6.7$   $p<.001$ ). Il numero di carte correttamente posizionate cresceva lungo i cinque giorni (da 15.333 il primo giorno, 18.083 il secondo, 20.583 il terzo, 20.167 il quarto a 22.333 il quinto). Test post-hoc hanno mostrato che le differenze erano significative per il primo ed il terzo giorno, il quarto ed il quinto ed il secondo ed il quinto. L'interazione gruppo x giorno non raggiungeva la significatività statistica ( $F=1.96$   $p=.12$ ).

#### **II.4.4) Discussione**

Usando due diversi tipi di apprendimento intensivo e due diversi compiti sperimentali abbiamo volute osservare eventuali differenze fra anziani e giovani sani nelle abilità di navigazione spaziale e l'effetto di diverse rappresentazioni spaziali in questi due gruppi.

Globalmente, abbiamo confermato che i soggetti anziani hanno prestazioni generalmente peggiori dei giovani in compiti navigazionali (Iaria et al. 2009; Wilkniss, 1997; Kirasic, 1991; Moffat et al. 2001,2009; Newman and Kaszniak 2000). Tuttavia questo risultato è più che una semplice conferma di studi precedenti, infatti il nostro gruppo di soggetti anziani riceveva un apprendimento intensivo protratto per 5 giorni relativo ad un ambiente il più realistico possibile. Questo mostra come il deficit che i soggetti anziani hanno nei compiti navigazionali rispetto ai giovani non può essere superato con un apprendimento intensivo, sebbene gli anziani beneficino di tale

apprendimento, come dimostrato dall'aumento d'accuratezza in entrambi i compiti rilevabile al termine dell'apprendimento. È interessante notare come, nonostante la differenza nell'accuratezza fra i due gruppi, non ci fossero differenze significative nei tempi di reazione, il che significa probabilmente che i soggetti anziani non utilizzano una strategia di trade-off fra velocità ed accuratezza per migliorare la loro prestazione. L'assenza di differenze nei tempi di reazione sembra anche dimostrare come gli anziani non siano completamente consapevoli delle proprie difficoltà.

Per quanto riguarda le differenze fra prima e seconda sessione, la maggior accuratezza nella seconda sessione era attesa, e l'assenza di interazione fra gruppo e sessione sembra indicare che giovani ed anziani beneficino dell'apprendimento intensivo allo stesso modo e suggerisce che le differenze ancora riscontrabili fra i gruppi nella seconda sessione siano dovute alla presenza di capacità generalmente ridotte nei soggetti anziani le cui prestazioni sono già inizialmente peggiori di quelle dei giovani.

Per quanto riguarda i due compiti, è stata trovata una differenza globale fra il compito route ed il compito survey: i soggetti erano meno accurati e più lenti nel compito survey che in quello route. Questo non è un risultato completamente nuovo: è stata infatti ripetutamente mostrata una facilitazione per compiti che richiedano l'accesso a rappresentazioni route rispetto a quelle survey (Latini-Corazzini et al., 2010; Kirasic, 1991; Blajenkova et al., 2005). La differenza fra i due compiti, indipendente dal tipo di apprendimento, potrebbe essere legata al fatto che il compito route richiede una semplice associazione fra un certo punto del percorso, riconoscibile tramite landmark, ed una certa risposta motoria (di solito una risposta di locomozione, nel nostro compito la pressione di un pulsante) (Redish, 1998). In questo senso, le immagini mostrate ai soggetti durante il compito route possono essere considerate dei semplici stimoli elicитanti una certa risposta motoria (scelta di un pulsante) che è stata associata allo

stimolo. Questo non è il caso del compito survey, che richiederebbe l'elaborazione di una relazione spaziale complessa tra gli stimoli presentati basandosi sulla mappa cognitiva acquisita. Questa caratteristica del compito survey potrebbe spiegare sia la più bassa accuratezza (i soggetti non erano in grado di estrarre la relazione spaziale corretta fra i due punti proposti, o non riuscivano a ricordare la posizione dell'incrocio proposto) ed i tempi di reazione più lunghi (i soggetti devono estrarre la posizione spaziale dell'incrocio proposto, quella del punto di inizio/arrivo, e quindi estrarre la loro relazione in un formato allocentrico). Questa particolare difficoltà del compito survey sembra essere indipendente dalla modalità di apprendimento, sebbene sia l'accuratezza sia i tempi di reazione nel compito survey fossero migliori per il percorso appreso tramite la mappa.

Un'interazione di terzo ordine tra sessione, compito e apprendimento era presente per l'accuratezza: indipendentemente dall'età, l'apprendimento route migliora le prestazioni nel compito route, ma non nel compito survey, mentre l'apprendimento survey migliora le performance in entrambi i compiti, ed in particolare migliora le prestazioni al compito survey molto più che l'apprendimento route. Questo risultato sembra indicare che la modalità di apprendimento non sia importante di per sé, ma che, comunque, sia più facile ricavare rappresentazioni route di un ambiente appreso in modalità survey piuttosto che il contrario (Pazzaglia et al., 2010).

Contrariamente all'accuratezza, i tempi di reazione mostrano un'interazione fra il compito ed il gruppo e tra la sessione ed il compito. Indipendentemente dall'età, la riduzione dei tempi di reazione fra la prima e la seconda sessione è maggiore per il compito route che per il compito survey; insieme ai tempi di reazione globalmente maggiori per il compito survey, questa interazione conferma il maggior carico cognitivo posto ai soggetti da questo compito. L'interazione fra il gruppo, la sessione ed il

compito mostra come nel compito route i soggetti giovani beneficino in misura maggiore dell'apprendimento intensivo rispetto agli anziani, sebbene anche gli anziani mostrino una riduzione dei tempi di reazione. Dall'altra parte l'effetto di accorciamento dei tempi di reazione fra la prima e la seconda sessione nel compito survey è non significativo e non differisce tra i due gruppi. Questo risultato sembra indicare che l'apprendimento intensivo differenzia giovani ed anziani in termini di tempi di reazione e che gli anziani beneficino dell'apprendimento intensivo per il compito route ma non per quello survey.

La correlazione che abbiamo trovato fra accuratezza ed età nel compito route negli anziani sembra mostrare come nel gruppo di anziani le prestazioni al compito route continuino a declinare con l'aumentare dell'età. Il fatto che le prestazioni al compito survey non mostrassero alcuna correlazione con l'età nel gruppo di anziani, seppure fossero risultate significativamente inferiori a quelle dei giovani nell'ANOVA tra gruppi, suggeriscono che le capacità coinvolte nella rappresentazione survey decadano precocemente, diventando insensibile all'aumentare dell'età (forse a causa di un effetto pavimento).

Per quanto riguarda la fase di apprendimento, in generale i nostri dati sembrano mostrare che una certa quantità di apprendimento ha avuto luogo in entrambi i gruppi. Per l'apprendimento route, sebbene con gli anziani risultassero più lenti dei giovani in tutti e cinque i giorni, entrambi i gruppi mostravano un continuo decremento dei tempi di reazione accompagnato da un crescente miglioramento delle prestazioni. Al contrario per l'apprendimento survey abbiamo osservato solo un incremento, analogo nei due gruppi, del numero di carte correttamente posizionate. Nonostante la curva di apprendimento fosse comparabile fra i due gruppi, i soggetti anziani sembrano meno abili nell'utilizzare quanto appreso per risolvere il compito survey. Questo pattern

potrebbe essere dovuto ad una difficoltà specifica dei soggetti anziani nel richiamare informazioni spaziali o ad una più generale difficoltà nell'utilizzare la rappresentazione survey. Quest'ultima interpretazione è in linea con i risultati di Iaria e colleghi (2009) che hanno mostrato come i soggetti anziani fossero più lenti sia nell'acquisizione sia nell'utilizzazione di una mappa cognitiva. La differenza fra lo studio di Iaria ed il presente studio (l'apprendimento comparabile fra giovani ed anziani) potrebbe essere dovuta agli approcci specifici alla fase di apprendimento utilizzati nei due studi. Mentre ai soggetti di Iaria era richiesto di navigare in un ambiente virtuale, così da creare una rappresentazione survey sulla base di un'esperienza di apprendimento route o egocentrica, noi abbiamo mostrato ai soggetti direttamente una mappa dell'ambiente. Nonostante sembri più facile per i soggetti anziani apprendere delle informazioni survey da una mappa che da un'esperienza egocentrica, la loro prestazione rimane peggiore di quella dei soggetti giovani ad un compito che richieda l'accesso a quelle stesse rappresentazioni survey.

Nell'apprendimento route i soggetti anziani sono più lenti dei giovani, ma sia la loro curva di apprendimento che la diminuzione dei loro tempi di reazione sembrano comparabili a quelle dei soggetti giovani (le interazioni infatti non risultano significative). Ancora una volta quindi i soggetti sembrano avere un generale rallentamento e non una vera e propria perdita della capacità di rappresentazione route rispetto ai giovani.

Globalmente i nostri risultati sono in linea con precedenti studi sulle differenze fra giovani ed anziani nei compiti di navigazione spaziale (Iaria et al. 2009; Wilkniss, 1997; Kirasic, 1991; Moffat et al. 2001,2009; Newman and Kaszniak 2000). Gli anziani come gruppo sono meno accurati dei giovani indipendentemente dal compito e dal tipo di apprendimento ma la loro curva di apprendimento è comparabile a quella dei soggetti

giovani. Per quanto riguarda possibili trattamenti o interventi cognitivi per migliorare le abilità navigazionali degli anziani, sembra che la navigazione route sia più congeniale agli anziani, portando a risultati migliori specialmente quando legata ad un apprendimento nella stessa modalità. D'altra parte laddove una strategia di apprendimento route non sia possibile o laddove sia richiesta una maggior flessibilità, quando cioè l'apprendimento tramite mappa sembra essere il più indicato, è possibile applicare questa modalità di apprendimento con successo.

### III. Discussione

#### III.1) Premessa

L'insieme degli studi condotti ha avuto come obiettivo un'explorazione sistematica delle rappresentazioni spaziali di tipo route necessarie alla navigazione in ambiente urbano o sperimentale.

In particolare sono state esplorate le rappresentazioni spaziali di percorsi noti in un ambiente urbano ad alta familiarità in soggetti sani con normali capacità navigazionali (studio 1 cap. 2) e con disorientamento topografico evolutivo (studio 2 cap. 2).

È stata poi esplorata l'acquisizione di rappresentazioni spaziali nello spazio di reaching e nello spazio navigazionale, con l'intento di testare l'ipotesi che questi due spazi siano elaborati da processi non equivalenti dal punto di vista del network neurofunzionale che sottende l'apprendimento di sequenze di posizioni al loro interno (studio 3 capitolo 2).

Infine, con un ultimo studio comportamentale, abbiamo cercato di seguire il destino delle capacità navigazionali e delle rappresentazioni spaziali lungo l'arco di vita (studio 4 capitolo 2). Il focus principale di questo studio era osservare eventuali modificazioni legate all'invecchiamento nelle capacità di acquisire ed utilizzare rappresentazioni spaziali diverse (in particolare rappresentazioni cosiddette "route" e "survey") e di trasformare le rappresentazioni acquisite in un certo formato in un formato differente.

I risultati di tutti questi studi possono essere letti in una doppia ottica. Innanzi tutto, i dati di neuroimmagine mostrano le aree cerebrali legate all'accesso, alla formazione ed all'utilizzo di determinate rappresentazioni spaziali. È bene ricordare al proposito che attraverso le neuroimmagini funzionali non è possibile attribuire la *necessarietà* di una certa area per un dato processo, attribuzione che resta scopo precipuo dello studio neuropsicologico clinico che sperimentale. Inoltre, in un ottica anatomo-funzionale, i

dati di neuroimmagine possono informare ed a loro volta essere letti alla luce di modelli cognitivi ed aiutare quindi lo sviluppo teorico sull'argomento.

### **III.2) Neuroanatomia e metodologia**

Da un punto di vista neurofunzionale, il primo dato evidenziato dagli studi riportati in questa dissertazione é la relativa ricorrenza di un certo numero di aree attivate dai soggetti sani sia durante il richiamo di rappresentazioni spaziali di un ambiente noto sia durante l'apprendimento di sequenze nello spazio navigazionale. Queste aree sono concentrate essenzialmente in due macroregioni: la giunzione occipito-temporale mesiale (in particolare le aree che dal solco calcarino e dal giro linguale vanno verso il giro fusiforme e il giro paraippocampale) e ed il solco parieto-occipitale (in particolare le aree che dal complesso retrospleniale vanno dorsalmente verso il cuneo ed il precuneo fino ad arrivare, rostralmente, al solco intraparietale). L'insieme di queste aree sembra coinvolto in un compito specifico: riconoscere un determinato oggetto (aree più propriamente occipitali e giro fusiforme, via del *cosaö*, Ungerleider et Mishkin, 1982), una determinata scena visiva (giro paraippocampale, PPA Epstein e Kanwisher, 1998) o anche si potrebbe supporre riconoscere un determinato oggetto *all'interno* di una scena visiva (come nello studio 1 del capitolo 2) e situarlo in relazione a sé, dunque in coordinate egocentriche (complesso retrospleniale, Epstein et al., 2007, solco intraparietale, Galati et al., 2000). Ciò permetterebbe di creare una rappresentazione complessa e globale di questi elementi, probabilmente attraverso un processo di imagery mentale in cui potrebbe essere coinvolto il precuneo (Summerfield et al., 2010; Spreng et al., 2009). Il coinvolgimento bilaterale del solco intraparietale potrebbe essere dovuto al ruolo di questa struttura (in particolare nell'emisfero destro) nella rappresentazione delle distanze metriche in un quadro di coordinate egocentriche

(Iachini et al., 2009). È da sottolineare come siano proprio queste le aree che nel compito proposto negli studi descritti nel capitolo 2 non venivano attivate dai soggetti con disorientamento topografico evolutivo (DTE), nei quali, l'esecuzione del compito con risultati in un caso normali e nell'altro deficitari, corrispondeva all'attivazione di aree diverse non solo da quelle attivate dai soggetti dello studio 1 e dai controlli dello studio 2 ma anche diverse tra i due soggetti con DTE.

Se nelle attivazioni riscontrate nei due studi ricorrono aree spesso descritte avere un coinvolgimento nella rappresentazione spaziale e nella navigazione ambientale, vi è certamente un grande assente: l'ippocampo, una struttura spesso indicata come fondamentale per la rappresentazione e la navigazione ambientale (Maguire e coll., 1997, 1998, Iaria e coll., 2008; Burges e coll., 2002). Nel primo studio l'assenza di coinvolgimento ippocampale potrebbe non stupire particolarmente, dato che il compito proposto coinvolgeva rappresentazioni route di un ambiente molto familiare. Come riportato nell'introduzione teorica, infatti, è stato dimostrato che l'ippocampo non è indispensabile al richiamo di rappresentazioni spaziali di ambienti iperappresi (a meno che non si vogliano richiamare rappresentazioni dettagliate, Teng and Squire, 1999; Rosenbaum et al., 2000, 2007; Maguire et al., 2006). Al contrario nel secondo studio l'assenza di attivazioni nell'ippocampo propriamente detto è più stupefacente, soprattutto in relazione al fatto che il compito proposto consiste in un compito di apprendimento. Benché l'assenza di attivazioni significative nell'ippocampo durante il compito di apprendimento possa essere dovuta all'attivazione della stessa struttura nel compito di controllo, o ad una bassa potenza statistica in questa regione (data la sua particolare posizione anatomica e la sua implicazione nella codifica delle memorie episodiche, attivazioni dell'ippocampo rilevabili nella analisi whole-brain richiedono un'alta potenza statistica), è tuttavia interessante notare come neanche testando

l'interazione fra compito ed apparato questa struttura risultasse significativamente attivata né per lo spazio di reaching né per lo spazio navigazionale. Solo prendendo in considerazione l'attivazione media della regione (analisi ROI) si poteva evidenziare un coinvolgimento specifico di questa struttura nel compito di apprendimento nello spazio navigazionale, e solo per l'ippocampo posteriore destro.

L'assenza di attivazioni significative in questa regione, insieme alla costante attivazione delle aree occipito-temporali e parieto-occipitali descritte più sopra ci porta ad affermare che, anche accettando l'idea che l'ippocampo sia fondamentale nell'acquisizione, nell'immagazzinamento e nel richiamo delle rappresentazioni spaziali allocentriche, queste rappresentazioni non siano fondamentali per i compiti che abbiamo proposto ai nostri soggetti. I dati funzionali ci dicono ancora di più: non sono solo le rappresentazioni allocentriche a essere non indispensabili nei compiti che abbiamo proposto. La conoscenza route, o meglio la conoscenza di percorsi fissi lungo punti di repere riconoscibili, all'interno di un ambiente iperappreso, non è necessariamente legata *neanche* alle rappresentazioni egocentriche dell'ambiente. Infatti nel secondo studio M.T.L. non attivava le regioni occipito-temporali e parieto-occipitali attivate dai partecipanti normali, ma delle regioni anteriori, in particolare la corteccia cingolata anteriore e media e la corteccia prefrontale. Queste regioni, legate al sequenziamento di stimoli non spaziali (Schubotz and von Cramon, 2004; Wildgruber, 1999), possono essere considerate, come proposto nella discussione dello studio in questione, come attivazioni compensatorie: MTL, infatti, ha prestazioni paragonabili a quelle dei soggetti non disorientati anche nel compito che valuta le rappresentazioni route dell'ambiente familiare e non solo nel compito di controllo. È interessante notare che nonostante il compito in questione, come più volte sottolineato, fosse studiato per forzare l'accesso alle rappresentazioni route, il giudizio si basava anche su una stima della *distanza*

(ricordiamo che il criterio di giudizio era la raggiungibilità camminando a piedi del terzo landmark a partire dal primo). Nonostante la stima di distanze sia essenzialmente metrica, nel nostro compito essa veniva effettuata senza il ricorso a rappresentazioni allocentriche o addirittura, come proposto per MTL, senza il ricorso a rappresentazioni spaziali.

Benché gli studi di neuroimmagini riportati in questo lavoro siano solo tre, alla luce di questi e di altri lavori presenti in letteratura riteniamo si debba allargare il focus di interesse esplorativo, per quanto riguarda le neuroimmagini funzionali e la navigazione, dalle strutture del lobo temporale mesiale alle regioni della giunzione occipito-parieto-temporale che sembrano, anche da un punto di vista delle connessioni anatomiche, essere quelle maggiormente implicate nella navigazione ed in genere nell'apprendimento e nel richiamo di rappresentazioni nello spazio navigazionale. D'altronde questa proposta non è affatto nuova, basti pensare che dieci anni fa (nel 2002) Ino e colleghi intitolavano un loro lavoro "Mental navigation in human is processed in the anterior bank of the parieto-occipital sulcus", che i lavori sulla possibilità di orientamento spaziale e navigazione preservati in presenza di lesioni ippocampali cominciano dal 1999 con l'articolo di Teng e Squire su E.P. e che nel 2007 Bohbot e Corkin hanno dimostrato che H.M. poteva apprendere una posizione spaziale nascosta nell'equivalente umano del Morris Water Maze Test e rievocarla a distanza di un giorno grazie a quella che le autrici definivano nel loro articolo "parahippocampal place learning".

Questa riflessione è importante anche e soprattutto da un punto di vista metodologico: nella letteratura di neuroimmagini può crearsi un cortocircuito fra risultati attesi ed ottenuti, specie laddove vengano utilizzate delle ROI anatomiche piuttosto che funzionali (ed ortogonali al contrasto di interesse). Concentrarsi sulle

regioni sbagliate, o concentrarsi solo su alcune regioni tralasciandone altre, può portare a sovrastimare il ruolo di una certa regione in un processo cognitivo e a sottostimare il ruolo di altre aree nel medesimo processo. Inoltre l'assenza di attivazioni significative in aree considerate assolutamente necessarie e indispensabili, o anche solo classicamente trovate attive per un certo tipo di compiti, può portare alla mancata sottomissione di lavori interessanti e alla mancanza di risultati negativi in letteratura.

### **III.3) Modelli Cognitivi**

Se i risultati funzionali suggeriscono di allargare il campo di indagine quando si investigano le capacità navigazionali negli umani, cosa dicono rispetto ai modelli cognitivi della navigazione ?

La prima osservazione possibile è che dai dati degli studi presentati in questo lavoro sembra emergere una conferma del modello cognitivo di Montello (1998) ed in particolare di due dei punti da lui proposti: a. in nessun momento esistono rappresentazioni esclusivamente route (non metriche) dell'ambiente e b. le informazioni metriche sull'ambiente non corrispondano necessariamente ad una rappresentazione euclidea dello spazio. Nel primo studio presentato i soggetti accedevano ad una rappresentazione route del ambiente (dovendo giudicare la correttezza dell'ordine di tre landmark), ma dovevano allo stesso tempo richiamare alcune informazioni metriche (il giudizio era basato sulla distanza). Nessuna attivazione cerebrale osservata nei soggetti sani durante questo compito poteva essere attribuita al richiamo di mappe cognitive, e dunque a rappresentazioni euclidee dell'ambiente. Nel terzo studio, mentre nella prima ripetizione della sequenza da apprendere vi era una maggiore attivazione nell'ippocampo di destra, specialmente per lo spazio navigazionale, nessun'altra ripetizione portava ad attivazioni in questa struttura. Ritenendo arduo che i soggetti apprendessero la sequenza fin dalla prima ripetizione, possiamo supporre che

l'attivazione dell'ippocampo fosse correlata a processi terzi rispetto all'apprendimento (per esempio una ricerca di cambiamenti nel contesto della scena, come proposto da Kumaran e Maguire nel 2006). Infine, tornando ai dati comportamentali, nel quarto studio i soggetti giovani avevano prestazioni maggiori del caso, sebbene fortemente passibili di miglioramento, sia nel compito route sia nel compito survey, mostrando di aver ritenuto informazioni in entrambe le modalità. Questi dati, presi insieme, ci sembrano sufficienti per modificare ed unire i due punti del modello di Montello sopra riportati ed affermare che in nessun momento esistono rappresentazioni solo metriche o solo non metriche dell'ambiente, e che la componente metrica delle rappresentazioni non sembra essere di carattere euclideo. In questo senso si potrebbe richiamare la proposizione di Wang e Spelke (2002) per i quali l'esistenza di rappresentazioni allocentriche sarebbe possibile solo grazie al sistema simbolico. In qualche modo le mappe cognitive esisterebbero in quanto esistono le mappe "fisiche" degli ambienti, e non viceversa. Le due nozioni precedenti possono essere unite nell'idea proposta da Barbara Tversky (1993) dei mental spatial model e dei cognitive collage. Le rappresentazioni dello spazio esterno (o almeno dello spazio navigazionale) sarebbero dunque una giustapposizione di rappresentazioni egocentriche ed allocentriche in diversi formati, che includono al loro interno rappresentazioni genuinamente spaziali, rappresentazioni simboliche e descrizioni verbali dell'ambiente. Anche il dato che, almeno per quel che riguarda l'accuratezza, nei soggetti anziani sembri esserci lo stesso grado di peggioramento nell'acquisizione e nell'utilizzo di rappresentazioni egocentriche ed allocentriche sembra indicare l'esistenza di una forma unica di rappresentazione, sfruttabile per compiti che richiedono sia informazioni allocentriche sia informazioni egocentriche. All'interno di questa rappresentazione mista, come dimostrato dalla differenza nei tempi di reazione e dalla differenza nell'accuratezza fra i

due compiti, alcuni tipi di informazioni sarebbero più facilmente reperibili di altri, forse a causa del formato differente (ad esempio informazioni categoriali sulla distanza, presumibilmente conservate in un formato simbolico - linguistico, potrebbero essere richiamate più velocemente di informazioni coordinate-metriche, rappresentate in un formato analogico).

Vista la natura poli-formato della rappresentazione proposta, è evidente che il network di aree cerebrali responsabile del suo immagazzinamento e del suo richiamo non può che essere esteso e coinvolgere diverse aree. Questa proposta è tanto più vera per l'acquisizione dei diversi elementi di questo collage cognitivo, per cui ad esempio le aree del linguaggio sarebbero probabilmente responsabili dell'acquisizione delle descrizioni verbali dell'ambiente, le aree legate alla conoscenza semantica dei simboli sarebbero legate all'acquisizione della conoscenza spaziale survey intesa come rappresentazione simbolica di uno spazio navigazionale e le aree del lobo temporale mesiale e del lobo parietale sarebbero responsabili dell'acquisizione delle informazioni overamenteö spaziali.

Eö a questo punto opportuno sottolineare che l'esistenza di una rappresentazione comune, in diversi formati, comprendente elementi egocentrici ed allocentrici, metrici e categoriali proposta in questa discussione non vuole essere un'esplicazione esaustiva delle capacità navigazionali nell'uomo. Piuttosto l'attuale proposta è limitata alla navigazione in ambienti urbani e in ambienti navigazionali di grandezza limitata (come può esserlo il piano di un edificio, o la stanza nella quale viene effettuato il WalCT). Le caratteristiche di questi ambienti rendono possibili la creazione di un mental spatial model, in cui informazioni spaziali, simboliche e verbali coesistono e insieme permettono la navigazione. L'utilizzo di questi mental spatial model sarebbe privilegiato in questi ambienti in quanto il ricorso a rappresentazioni solo ed

esclusivamente spaziali richiederebbe probabilmente carichi cognitivi e sforzi maggiori. Resta aperta la questione delle rappresentazioni e dei processi cognitivi implicati nella navigazione negli ambienti naturali di ampie dimensioni, dove le caratteristiche sono meno propizie alla formazione di collage cognitivi ed indirizzerebbero i soggetti verso rappresentazioni di carattere fortemente spaziale e coordinato.

### **III.4) Modelli Neurocognitivi**

Per concludere, come leggere i dati riportati in questo lavoro e la proposta del mental spatial model alla luce dei modelli neurocognitivi, ed in particolare del modello BBB e della Multiple Trace Theory richiamati nell'introduzione teorica?

Lungi dal proporre che l'ippocampo non abbia alcun ruolo nella navigazione spaziale, la nostra proposta è che esso non sia che una parte di un network più esteso legato alla navigazione.

Tale network sarebbe quello descritto nel BBB model (e quindi composto dall'ippocampo, dal giro paraippocampale, dalle aree del solco intraparietale e dal complesso retrospleniale), ma allargato ad aree della superficie laterale del lobo temporale, ad aree frontali ed in genere ad aree legate alla conoscenza simbolica ed al linguaggio. All'interno di questo network, ogni sotto-insieme di aree sarebbe responsabile dell'acquisizione e dell'immagazzinamento di una certa forma di rappresentazione, di volta in volta puramente spaziale, coordinata o categoriale, simbolica o verbale. Dunque ogni qual volta il compito proposto non necessiti necessariamente di rappresentazioni spaziali allocentriche (immagazzinate nell'ippocampo), l'ippocampo sarebbe non necessario allo svolgimento del compito. A differenza di quanto proposto nel modello BBB, le rappresentazioni egocentriche

parietali e le rappresentazioni in formato non spaziale sarebbero non transienti, ma immagazzinate e accessibili in ogni momento. In questo senso quello che proponiamo è un modello che, pur basandosi fortemente sul modello di Byrne e Becker (2007), includa la proposta centrale del MTT (Moscovich,2005,2007) secondo la quale alcune rappresentazioni possono essere richiamate in maniera indipendente dall'ippocampo. La nostra proposta va però anche oltre, suggerendo che alcune rappresentazioni (non spaziali o per lo meno non allocentriche) possano essere *acquisite* in maniera indipendente dall'ippocampo (capitolo 2; Bohbot and Corkin, 2007) e restare disponibile per la navigazione.

In conclusione, riteniamo che gli studi presentati in questo lavoro portino nuove evidenze nel dibattito sulla natura delle rappresentazioni spaziali necessarie alla navigazione negli umani e che i risultati informino interessanti nuove ipotesi e un possibile modello della navigazione in ambiente urbano le cui previsioni necessitano di essere verificate in futuri lavori.

## Indice delle Immagini

Figure I-1 : <i>Illustrazione dei due apparati utilizzati da Tolman (1948) per i suoi studi sulla cognizione spaziale nei ratti.</i> .....	13
Figure I-2 <i>Adattata da Wolbers e Hegarty (2010). Sistematizzazione delle rappresentazioni e dei processi coinvolti nella navigazione</i> .....	23
Figure I-3 <i>Rappresentazione schematica del modello BBB tratta da Bird and Burges, 2008. La parte a rappresenta uno spazio chiuso, la parte b rappresenta un set di place cell nell'ippocampo, la cellula in blu è attiva quando l'uomo è nella posizione blu e la cellula rossa è attiva quando l'uomo è nella posizione marcata in rosso, la parte c dell'immagine rappresenta delle cellule nella corteccia peririnale sensibili al riconoscimento di oggetti (i due elementi decorativi sulle due facciate del campanile nell'ambiente). La parte d rappresenta le supposte BVC nel paraippocampo attiva quando un certo oggetto è presente ad una certa distanza e con un certo orientamento rispetto alla persona.</i> .....	30
Figure I-4 <i>a piano assiale di una RM di K.C. che mostra la severa atrofia bilaterale dell'ippocampo, in confronto ad un soggetto di controllo di pari età (b); c piano coronale di K.C. e di un controllo di pari età (d); e, veduta coronale della risonanza magnetica di K.C. che mostra una corteccia retrospleniale integra; f, visione assiale (K.C.) che mostra la lesione occipitale mediale in seguito a infarto.</i> Immagine tratta da Rosenbaum et al.,2000. ....	40
Figure I-5 <i>Visione coronale con dettaglio del paziente T.T. di Maguire e colleghi (immagine tratta da Maguire et al.,2006)</i> .....	43
Figure I-6 <i>Figura I-6 Immagine anatomiche pesate in T2 dei pazienti dello studio di Hashimoto e colleghi (2010) Per tutti e tre è chiaramente visibile una lesione del complesso retrospleniale destro</i> .....	49
Figure I-7 <i>Scansione anatomica del paziente affetto da agnosia per i landmark descritto da Takahashi e colleghi nel 2002. E' chiaramente visibile una lesione al livello della congiunzione del lobo temporale ed occipitale mesiale.</i> .....	53
Figure I-8 <i>Elenco schematico ed attivazioni associate ai diversi processi mentali delineati per il compito di navigazione virtuale nello studio di Spiers e colleghi del 2006.</i> .....	64
Figure I-9 <i>Mappa e snapshot dell'ambiente virtuale del Cognitive Map Test di Iaria e colleghi (2009).</i> .....	65
Figure I-10 <i>Attivazioni durante l'apprendimento (a sinistra) e l'utilizzazione (a destra) di una mappa cognitiva (Iaria e colleghi, 2007).</i> .....	67
Figure I-11 <i>Localizzazione anatomica della PPA definita come la regione che mostra una risposta selettiva a foto di luoghi e non di visi (Epstein e colleghi, 1998). Si può osservare chiaramente come la PPA sia situata posteriormente e ventralmente all'ippocampo.</i> .....	76
Figure I-12 <i>Interazione fra il fattore <math>\delta</math>oggetti situati in corrispondenza di una svolta <math>\delta</math> e <math>\delta</math>ordine corretto degli oggetti <math>\delta</math> nello studio di Schinazi e colleghi del 2010. Quando un oggetto situato ad una svolta veniva presentato dopo un oggetto che lo precedeva effettivamente lungo il percorso appreso i soggetti mostravano una maggiore attivazione all'interno della PPA.</i> .....	79
Figure II-1 <i>Un trial del compito dei percorsi (sulla sinistra) ed uno del compito delle attività, con la durata degli stimoli in millisecondi.</i> .....	90
Figure II-2 <i>Attivazioni cerebrali risultanti dal contrasto Percorsi &gt; Attività. E' osservabile un network occipito-temporale mesiale, con l'inclusione di aree parietali mesiali.</i> .....	97
Figure II-3 <i>La figura mostra nella parte superiore le attivazioni nel gruppo di controllo (dal rosso al giallo) e di A.S. (dal blu chiaro al blu scuro). Risulta evidente la mancanza pressochè</i>	

<i>totale di sovrapposizione fra le attivazioni. Nella parte inferiore sono mosrate le attivazioni del gruppo di controllo e di MTL nel compito dei percorsi. ....</i>	<i>116</i>
<i>Figure II-4 Stima degli effetti nei due cluster significativi per il gruppo di controllo e A.S. durante il compito dei Percorsi. ....</i>	<i>118</i>
<i>Figure II-5 Stima degli effetti nei due cluster significativi per il gruppo di controllo e A.S. durante il compito delle attività. ....</i>	<i>119</i>
<i>Figure II-6 Esempio di filmati per il compito di apprendimento e òcontaö (pannello superiore) e rappresentazione schematica della presentazione del compito in risonanza. (L, apprendimento; C, conta; R1,R2,R3, filmati di riconoscimento. ....</i>	<i>128</i>
<i>Figure II-7 Effetti stimati per il compito di Apprendimento (rosso) e Conta (verde) per l'apparato macro (sinistra) e micro (destra). ....</i>	<i>142</i>
<i>Figure II-8 Effetti stimati per il compito di Apprendimento nell'apparato macro (rosso pieno) e micro (rosso vuoto) e per il compito conta nell'apparato macro (verde pieno) e micro (verde vuoto) durante le 5 ripetizioni. ....</i>	<i>144</i>
<i>Figure II-9 Effetti dei due compiti nei due apparati in media e nelle cinque ripetizioni nelle ROI anatomiche dell'appocampo. ....</i>	<i>146</i>
<i>Figure II-10 Rappresentazione schematica della fase di apprendimento e di test. ....</i>	<i>163</i>
<i>Figure II-11 Grafici degli effetti principali e delle interazioni signifiative dell'ANOVA mista 2x2x2 ....</i>	<i>165</i>
<i>Figure II-12 Correlazione fra accuratezza ed età negli anziani per il compito Route. ....</i>	<i>166</i>
<i>Figure II-13 Effetti principali ed interazioni signifacative dell'ANOVA mista 2x2x2 sui tempi di reazione. ....</i>	<i>169</i>

#### IV. Bibliografia

- Aginsky V, Harris C, Rensink R & Beusmans J. Two strategies for learning a route in a driving simulator. *Journal of Environmental Psychology*, 17, 317-331, 1997.
- Aguirre JK & D'Esposito M. Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain*, 122(9), 1613-1628, 1999.
- Aguirre JK. & D'Esposito M. Environmental knowledge is subserved by separable dorsal/ventral neural areas. *Journal of neuroscience*, 17(7), 2512-2518, 1997
- Aimola L, Schindler I & Venneri A. Task- and response related dissociations between neglect in near and far space: A morphometric case study. *Behav Neurol* 7: 1613, 2012.
- Allain P, Le Gall D, Etcharry-Brouyx F, Forgeau M, Mercier P & Emile J. Influence of centrality and distinctiveness of actions on script sorting and ordering in patients with frontal lobe lesions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(4), 465-483, 2001.
- Alyan S. & McNaughton BL. Hippocampectomized rats are capable of homing by path integration. *Behav. Neurosci.* 113, 19631, 1999.
- Antonova E, Parslow D, Brammer M, Dawson GR, Jackson SHD and Morris RG. Age related neural activity during allocentric spatial memory. *Memory*, 17(2):125-143, 2010.
- Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1): 95-113, 2007.
- Assmus A, Giessing G, Weiss PH and Fink GR. Functional interactions during the retrieval of conceptual action knowledge: an fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 19(6), 1004-1012, 2007.
- Barrash J, Damasio H, Adolphs R and Tranel D. The neuroanatomical correlates of route learning impairment. *Neuropsychologia*, 38(6): 820-836, 2000.

Behrmann M and Avidan G. Congenital prosopagnosia: face-blind from birth. *Trends in Cognitive Science*,9(4): 180-187, 2005.

Berch DB, Krikorian R and Huha E.M. The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain and Cognition*, 38(3), 317-38, 1998.

Berti A. & Frassinetti F. When far become nears: remapping of space by tool use. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(3), 415-420, 2000.

Bianchini F, Incoccia C, Palermo L, Piccardi L, Zompanti L, Sabatini U, Peran P and Guariglia C. Developmental Topographical Disorientation in a healthy subject. *Neuropsychologia*, 48(6): 1563-1573, 2010.

Bianchini F, Palermo L, Piccardi L, Incoccia C, Nemmi F, Sabatini U and Guariglia C. "Where Am I? A new case of Developmental Topographical Disorientation". *Journal of Neuropsychology*, in press.

Bianchini, F., Incoccia, C., Palermo, L., Piccardi, L., Zompanti, L., Sabatini, U., Peran, P. and Guariglia, C. (2010) Developmental topographical disorientation in a healthy subject. *Neuropsychologia*, 48, 1563-1573.

Binder JR & Desai RH. The neurobiology of semantic memory. *TRENDS in cognitive neuroscience*, 15(11):527-536, 2011.

Blajenkova O, Motes MA and Kozhevnikov M Individual differences in the representations of novel environments. *Journal of environmental psychology*,25:97-109, 2005.

Blakemore SJ and Decety J. From the perception of action to the understanding of intention. *Nature Review: Neuroscience*, 2(8), 561-567, 2001.

Bluhm RL, Clark CR, McFarlane AC, Moores KA, Shaw ME, Lanius RA. Default network connectivity during a working memory task. *Human brain mapping*, 32(7), 1029-1035, 2011.

- Bohbot VD and Corkin S. Posterior parahippocampal place learning in H.M. *Hippocampus* 17(9), 863-872, 2007.
- Bohbot VD, Iaria G, Petrides M. Hippocampal function and spatial memory: evidence from functional neuroimaging in healthy participants and performance of patients with medial temporal lobe resections. *Neuropsychology*, 18(3):418-425, 2004.
- Bohbot VD, Jech R, Bures J, Nadel L & Ruzicka E. Spatial and non-spatial memory involvement in myasthenia gravis. *Journal of Neurology*, 244: 529-532, 1997.
- Boronat CB, Buxbaum LJ, Coslett HB, Tang K, Saffran EM, Kimberg DY and Detre JA. Distinctions between manipulation and function knowledge of objects: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Brain research. Cognitive brain research*. 23(2-3),361-373, 2005.
- Brozinsky CJ, Yonelinas AP, Kroll NE and Ranganath C. Lag-sensitive repetition suppression effects in the anterior parahippocampal gyrus. *Hippocampus*, 15(5), 557-561; 2005.
- Buchner A and Jansen-Osmann P. Is route learning more than serial learning? *Spatial Cognition & Computation*, 8(4), 289-305, 2008.
- Burgess N. Spatial memory: how egocentric and allocentric combine. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 10(12):551-557, 2006.
- Burgess N, Jackson A, Hartley T and O'Keefe J. Predictions derived from modelling the hippocampal role in navigation. *Biol Cybern*, 83(3):301-12, 2000.
- Burgess N, Maguire EA and O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35,625-641, 2002.
- Burns PC. Navigation and the mobility of older drivers. *Journal of Gerontology. Series B, Psychological science and social science*,54(1):S49-55, 1999.

Butler BC, Lawrence M, Eskes GA & Klein R. Visual search patterns in neglect: comparison of peripersonal and extrapersonal space. *Neuropsychologia*, 47(3), 869-878, 2009.

Byrne P and Becker S. Remembering the past and imagining the future a neural model of spatial memory and imagery. *Psychological Review*, 114(2), 340-375, 2007.

Caggiano V, Fogassi L, Rizzolatti G, Thier P and Casile A. Mirror neurons differentially encode the peripersonal and extrapersonal space of monkeys. *Science*, 324(5925), 403-406, 2009.

Cammalleri R, Gangitano M, D'Amelio M, Raieli V, Raimondo D & Camarda R. Transient topographical amnesia and cingulate cortex damage: a case report. *Neuropsychologia*, 34:321-326, 1996.

Canessa N, Borgo F, Cappa SF, Perani D, Falini A, Buccino G, Tettamanti M and Shallice T. The different neural correlates of action and functional knowledge in semantic memory: an fMRI study. *Cerebral Cortex (NY)*, 18(4), 740-751, 2008.

Cavada C & Goldman-Rakic PS. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.* 287, 393-421, 1989.

Cavanna, A.E. & Trimble, M.R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3), 564-583, 2006.

Chen LL, Lin LH, Green EJ, Barnes CA & McNaughton BL. Head-direction cells in the rat posterior cortex. I. Anatomical distribution and behavioral modulation. *Exp. Brain Res.*, 101, 86-103, 1994.

Chieffi S, Gentilucci M, Allport A, Sasso E and Rizzolatti G. Study of selective reaching and grasping in a patient with unilateral parietal lesion. Dissociated effects of residual spatial neglect. *Brain*, 116 ( Pt 5):1119-37, 1993.

- Cho J & Sharp PE. Head direction, place, and movement correlates for cells in the rat retrosplenial cortex. *Behav Neurosci*:3625, 2001.
- Clark RE, Broadbent NJ & Squire LR. Hippocampus and remote spatial memory in rats. *Hippocampus*, 15: 260672, 2005.
- Cohen YE and Andersen RA; A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nature Review Neuroscience*, 3(7), 553-562, 2002.
- Colby C.L. Action-oriented spatial reference frames in cortex. *Neuron*, 20(1), 15-24, 1998.
- Cole M & perez-Cruet J. Prosopagnosia. *Neuropsychologia*, 2:237-246, 1964.
- Collett M, Collett TS & Wehner R. Calibration of vector navigation in desert ants. *Curr. Biol.* 9, 103161034, 1999.
- Committeri G, Galati G, Paradis AL, Pizzamiglio L, Berthoz A and LeBihan D. Reference frames for spatial cognition: different brain areas are involved in viewer-, object-, and landmark-centered judgments about object location. *Journal of cognitive neuroscience*, 16(9), 1517-1535, 2004.
- Corkin S. What's new with the amnesic patient H.M. ? *Nature reviews: Neuroscience*, 3:153-160, 2002.
- Corradi-Dell'acqua C, Ueno K, Ogawa A, Cheng K, Rumiati RI and Iriki A. Effects of shifting perspective of the self: an fMRI study. *Neuroimage*, 40(4), 1902-1911, 2008.
- Corsi PM. Human memory and the medial temporal region of the brain, Dissertation Abstracts International, 34(2), 891B (University micro-lms No. AA105-77717), 1972.
- Cosentino S, Chute D, Libon D, Moore P and Grossman S. How does the brain support script comprehension? Processes and semantic knowledge in dementia. *Neuropsychology*, 20(3), 307-318, 2006.
- Crawford JR, Garthwaite PH and Porter S. Point and interval estimates of effect sizes

for the case-controls design in neuropsychology: rationale, methods, implementations and proposed reporting standards. *Cognitive Neuropsychology*, 27(3): 245-260, 2010.

Crozier S, Sirigu A, Lehericy S, van de Moortele PF, Pillon B, Grafman J, Agid Y, Dubois B and LeBihan D. Distinct prefrontal activations in processing sequences at the sentence and script level: an fMRI study. *Neuropsychologia* 37(13), 1469-1476, 1999.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Ponto LLB, Hichwa RD and Damasio AR. Neural correlates of naming actions and of naming spatial relations. *Neuroimage*, 13(6), 1053-1064, 2001.

De Nigris A, Piccardi L, Bianchini F, Palermo L, Incoccia C and Guariglia C. Role of visuo-spatial working memory in path integration disorders in neglect. *Cortex*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2012.03.009>, 2012.

deIpoly AR, Rankin KP, Mucke L, Miller BL and Gorno-Tempini ML. Spatial cognition & the human navigation network in AD and MCI. *Neurology*, 69:986-997, 2007.

Démonet J-F, Taylor MJ & Chaix Y. Developmental dyslexia. *Lancet*, 363(9419): 1451-1460, 2004.

Devlin AS. "The "Small-Town" Cognitive Map: Adjusting to a New Environment." In *Environmental Knowing: Theories, Research and Methods*, Moore GT & Golledge RG (eds.): Dowden, Hutchinson & Ross: 58-66, 1976.

Ding SL, Van Hoesen G & Rockland KS. Inferior parietal lobule projections to the presubiculum and neighboring ventromedial temporal cortical areas. *J. Comp. Neurol.* 425, 510-530, 2000.

Head D & Isom M. Age effects on wayfinding and route learning skills. *Behavioural Brain Research*, 209:49-58, 2010.

Downing PE, Peelen MV, Wiggett AJ, & Tew BD. The role of extra striate body area in action perception. *Social Neuroscience*, 1(1), 52-62, 2006.

Dumoulin SO, Bittar RG, Kabani NJ, Baker CR Jr., Le Goulher G, Pike GB & Evans AC. A new anatomical landmark for reliable identification of human area V5/MT: a quantitative analysis of sulcal patterning. *Cerebral Cortex*, 10(5), 454-463, 2000.

Epstein R, Kanwisher N. A cortical representation of visual environment. *Nature*, 392(9): 598-601, 1998.

Epstein R, Parker W, Feiler A. Where Am I Now? Distinct Roles for Parahippocampal and Retrosplenial Cortices in Place Recognition. *Journal of Neuroscience*, 27(23): 6141-6149, 2007.

Epstein R. Parahippocampal and Retrosplenial contributions to human spatial navigation. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(10): 388-396, 2008.

Epstein RA, Higgins JS & Thompson-Schill SL. Learning place from views: variation in scene processing as a function of experience and navigational ability. *Journal of cognitive neuroscience*, 17(1): 73-83, 2005.

Epstein R, DeYoe EA, Press DZ, Rosen AC. & Kanwisher, N. Neuropsychological evidence for a topographical learning mechanism in parahippocampal cortex. *Cognitive Neuropsychology*, 481-508, 2001.

Epstein R, Harris A, Stanley D & Kanwisher N. The parahippocampal place area: recognition, navigation or encoding? *Neuron*, 23, 115-125, 1999.

Fadiga L & Craighero L. Hand actions and speech representation in Broca's area. In Schubotz RI & Fiebach CJ (Eds.) *Integrative Models of Broca's Area and the ventral premotor cortex*. (pp. 486-490). Milano: Masson, 2006.

Farnè A, Demattè ML & Làdavas E. Neuropsychological evidence of modular organization of the near peripersonal space. *Neurology*. 65(11), 1754-8, 2005.

- Farrell MJ. Topographical disorientation. *Neurocase*, 2(6), 509-520, 1996.
- Frings L, Wagner K, Quiske A, Schwarzwald R, Spreer J, Halsband U & Schulze-Bonhage A. Precuneus is involved in allocentric spatial location encoding and recognition. *Exp Brain Res*, 173(4):661-72, 2006.
- Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD & Turner R. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage*. 7(1), 30-40, 1998.
- Galati G, Lobel E, Vallar G, Berthoz A, Pizzamiglio L & Le Bihan D. The neural basis of egocentric and allocentric coding of space in humans: a functional magnetic resonance study. *Experimental Brain research*, 133(2), 156-164, 2000.
- Galati G, Pelle G, Berthoz A & Committeri G. Multiple reference frames used by the human brain for spatial perception and memory. *Experimental Brain research*, 206(2), 109-120, 2010.
- Ghaem O, Mellet E, Crivello F, Tzourio N, Mazoyer B, Berthoz A & Denis M. (1997) Mental navigation along memorized routes activates the hippocampus, precuneus, and insula. *Neuroreport*, 8(3), 739-744, 1997.
- Gouteux S, & Spelke ES. Children's use of geometry and landmarks to reorient in an open space. *Cognition* 81, 119-148, 2001.
- Grön G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R & Riepe MW. Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nature:Neuroscience*,3(4),404-408,2000.
- Habib M & Sirigu A. Pure topographical disorientation: a definition and anatomical basis. *Cortex*, 23(1): 73-85, 1987.
- Halligan PW & Marshall JC Left neglect for near but not far space in man. *Nature*, 350(6318):498-500, 1991.

- Hanley JR & Davies AD. Lost in your own house. In: *Broken memories: case studies in memory impairment* Campbell R, Conway MA, (eds.). Oxford: Blackwell: 1956208, 1995.
- Hardwick DA, McIntyre CW & Pick HL. The content and manipulation of cognitive maps in children and adults. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 41, 1976
- Hartley T, Maguire EA, Spiers HJ & Burgess N. The well-worn route and the path less travelled: distinct neural base of route following and wayfinding in humans. *Neuron*. 3(5)7, 877-888, 2003.
- Hashimoto R, Tanaka Y & Nakano I. Heading disorientation: a new test and possible underlying mechanism. *European Neurology*, 63:87-93, 2010.
- Hellige JB. Hemispheric asymmetry. *Annual review of psychology*, 41,55-80, 1990.
- Henson RN, Cansino S, Herron JE, Robb WG & Rugg MD. A familiarity signal in human anterior medial temporal cortex? *Hippocampus*, 13(2), 301-304, 2003.
- Hermer L & Spelke SS. Modularity and development: the case of spatial reorientation. *Cognition* 61, 1956232, 1996.
- Hirtle SC & Hudson JH. The acquisition of spatial knowledge. *Journal of Environmental Psychology*, 11, 335-345, 1991.
- Hopkins RO & Kesner RP. Memory for temporal and spatial distances for new and previously learned geographical information in hypoxic subjects. *Society for Neuroscience Abstracts*, 19, p. 1284 Washington, DC, 1993.
- Hopkins RO, Pasker M & Kesner RP. Impaired spatial location-abstract object paired associate learning in hypoxic subjects, *Society for Neuroscience Abstract*, 21, p. 272, Washington , DC, 1995.

- Iachini T, Ruggiero G, Conson M & Trojano L. Lateralization of egocentric and allocentric spatial processing after parietal brain lesions. *Brain and cognition*, 69:514-520,2009.
- Iaria G & Barton JSJ. Developmental Topographical Disorientation: a newly discovered cognitive disorder. *Experimental Brain Research*, 206(2): 189-196, 2010.
- Iaria G, Chen JK, Guariglia C, Ptito A & Petrides M. Retrosplenial and hippocampal brain regions in human navigation: complementary functional contributions to the formation and use of cognitive maps. *European Journal of Neuroscience* 25(3), 8906899, 2007.
- Iaria G, Bogod M, Fox CJ & Barton JSJ. Developmental Topographical Disorientation: case one. *Neuropsychologia*, 47(1): 30-40, 2009.
- Iaria G, Fox CJ, Chen J-K, Petrides M & Barton JSJ. Detection of unexpected events during spatial navigation in humans: bottom-up attentional system and neural mechanisms. *European Journal of Neuroscience*, 27(4): 1017-1025, 2008
- Iaria G, Incoocia C, Piccardi L, Nico D, Sabatini U & Guariglia C. Lack of orientation due to a congenital brain malformation: a case study. *Neurocase*, 11(6), 463-474, 2005.
- Iaria G, Palermo L, Committeri G & Barton JSJ. Age differences in the formation and use of cognitive maps. *Behavioural Brain Research*, 196:187-191, 2009.
- Iaria G, Petrides M, Dagher A, Pike B & Bohbot VD. Cognitive Strategies Dependent on the Hippocampus and Caudate Nucleus in Human Navigation: Variability and Change with Practice. *The Journal of Neuroscience*, 23(13): 5945-5952, 2003.
- Ino T, Doi T, Hirose S, Kimura T, Ito J & Fukuyama H. (2007) Directional disorientation following left retrosplenial hemorrhage: a case report with fMRI studies. *Cortex*,43(2), 248-254, 2007.

Ino T, Inoue Y, Kage M, Hirose S, Kimura T & Fukuyama H. Mental navigation in humans is processed in the anterior bank of the parieto-occipital sulcus. *Neuroscience letters*, 322(3), 182-186, 2001.

Jackson MC, Morgan HM, Shapiro KL, Mohr H & Linden DE. (2011) Strategic resource allocation in the human brain supports cognitive coordination of object and spatial working memory. *Human Brain Mapping*, 32(8), 1330-1348, 2011.

Jager G & Postma A. On the hemispheric specialization for categorical and coordinate spatial relations: a review of the current evidence. *Neuropsychologia*, 41(4), 504-515.,2003

Janzen G & Jansen C. A neural wayfinding mechanism adjusts for ambiguous landmark information. *NeuroImage*, 52(1), 364-370, 2010.

Janzen G & van Turenout M. Selective neural representation of objects relevant for navigation. *Nature:neuroscience*,7(6):673-677, 2004.

Janzen G & Weststeijn CG. Neural representation of object location and route direction: an event-related fMRI study. *Brain research*,1165:116-125, 2007.

Johnson JD, Muftuler LT & Rugg MD. Multiple repetitions reveal functionally and anatomically distinct patterns of hippocampal activity during continuous recognition memory. *Hippocampus*, 18(10), 975-980, 2008.

Kase CS, Troncoso JF, Court JE, Tapia JF & Mohr JP. Global spatial disorientation. Clinico-pathological correlation. *Journal of Neurological Science*, 34:267-278, 1977.

Kellenbach ML, Hovius M & Patterson K. A PET study of visual and semantic knowledge about objects. *Cortex* 41(2), 121-132, 2005.

Kessels RPC, De Haan EHF, Kappelle LJ & Postma A. Varieties of human spatial memory: A meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 35:295-303, 2001.

Kessels RPC, van Doormaal A & Janzen G. Landmark recognition in Alzheimer's Disease Dementia: spared implicit memory for objects relevant for navigation. *PLoS One*, 6(4):1-5, 2011.

Kirasic KC. Spatial Cognition and behavior in young and elderly adults : implications for learning new environments. *Psychology and Aging*, 6(1):10-18, 1991.

Klein DA, Steinberg M, Galik E, Steele C, Sheppard JM, Warren A, Rosenblatt A & Lyketsos CG. Wandering behavior in community-residing persons with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(4):272-279, 1999.

Klein I, Paradise AL, Poline J-P, Kosslyn SM, & Le Bihan D. Transient activity in the human calcarine cortex during visual mental imagery: an event related fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12: Supplement 2, 15-23, 2000.

Knutson KM, Wood JN & Grafman J. Brain activation in processing temporal sequence: an fMRI study. *Neuroimage* 23(4), 1299-1307, 2004.

Kobayashi Y & Amaral DG. Macaque monkey retrosplenial cortex: II. Cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 466, 48679, 2003.

Kourtzi Z & Kanwisher N. Activation in human MT/MST by static images with implied motion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 48-55, 2000.

Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI & Mishkin M. A new neural framework for visuospatial processing. *Nature:reviews. Neuroscience*, 12(4): 217-230, 2011.

Kriegeskorte N, Simmons WK, Bellgowman PS & Baker CI. (2009). Circular analysis in systems neuroscience: The dangers of double dipping. *Nature Neuroscience*, 12, 535-540, 2009.

- Krueger F, Moll J, Zahn R, Heinecke A & Grafman J. Event frequency modulates the processing of daily life activities in human medial prefrontal cortex. *Cerebral Cortex (NY)* 17(10), 2346-2353, 2007.
- Kumaran D & Maguire EA. An unexpected sequence of events: mismatch detection in the human hippocampus. *PLoS Biology*. 4(12), 2372-2382, 2006.
- Kumaran D & Maguire EA. The human hippocampus: cognitive maps or relational memory? *The Journal of Neuroscience*, 25(31): 7254-7259, 2005.
- Kuperberg GR, Sitnikova T & Lakshmanan BM. Neuroanatomical distinctions within the semantic system during sentence comprehension: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 40(1), 367-388, 2008.
- Làdavas E, di Pellegrino G, Farnè A & Zeloni G. Neuropsychological evidence of an integrated visuotactile representation of peripersonal space in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10(5), 581-589, 1998.
- Lambrey S, Doeller C, Berthoz A & Burgess N. (2012) Imagining being somewhere else: neural basis of changing perspective in space. *Cerebral cortex*, 22(1), 166-174, 2012.
- Landis T, Cummings JL, Benson DF & Palmer EP. Loss of topographic familiarity: an environmental agnosia. *Archives of Neurology*, 43(2), 132-136, 1986.
- Landmann C, Landi SM, Grafton ST & Della-Maggiore V. FMRI supports the sensorimotor theory of motor resonance. *Plos One*, 6(11), 2011.
- Lane AR, Ball K, Schenk T. & Ellison A. Near and far space: understanding the neural mechanism of spatial attention. *Human Brain Mapping*, doi: 10.1002/hbm.21433, 2011.

Latini-Corazzini L, Pascale Nesa M, Ceccaldi M, Gudej E, Thinus-Blanc C, Cauda F, Dagata F & Péruch P. Route and survey processing of topographical memory during navigation. *Psychological research*, 74:545-559, 2010.

Lederman SJ, Klatzky RL, Collins A & Wardell J. Exploring environments by hand or foot: time based heuristics for encoding distance in movement space. *Journal of Experimental Psychology: Learning, memory and cognition*, 13:606-614, 1987

Levine M, Jancovic IN & Palij M. Principle of spatial problem solving. *Journal of Experimental psychology: General*, 111:157-175, 1981.

Levine DN, Warach J & Farah MJ. Two visual system in mental imagery: dissociation of what and where in imagery disorders due to bilateral posterior cerebral lesions in humans. *Neurology*, 35:1010-1018, 1985.

Lisman JE Relating Hippocampal Circuitry to Function: Recall of Memory Sequences by reciprocal Dentate-CA3 Interactions. *Neuron*, 22(2): 233-242, 1999.

Luders E, Gaser C, Jancke L & Schlaug G. A voxel-based approach to gray matter asymmetries. *Neuroimage*, 22(2): 656-664, 2004.

Lund TE, Madsen KH, Sidaros K, Luo W-L. & Nichols TE. Non-white noise in fMRI: Does modelling have an impact? *Neuroimage*, 12(1), 54-66, 2006.

Maguire E, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RSJ, Frith CD & O'Keefe J. Knowing where and getting there. *Science*, 280(5365): 921-924, 1998.

Maguire EA, Frackowiak RSJ and Frith C. Recalling Routes around London: activation of right hippocampus in taxi drivers. *The journal of neuroscience*, 17(18):7103-7110, 1997.

Maguire EA, Nannery R & Spiers HJ. Navigation around London by a taxi driver with bilateral hippocampal lesions. *Brain*, 129:2894-2907, 2006.

- Maravita A & Iriki A. Tools for the body (schema). *Trends in cognitive sciences*, 8(2), 79-86; 2004.
- Marques JF, Canessa N, Siri S, Catricalà E & Cappa S. Conceptual knowledge in the brain: fMRI evidence for a featural organization. *Brain Research*, 1194, 90-99, 2008.
- Martin SJ, de Hoz L, Morris RGM. Retrograde amnesia: neither partial nor complete hippocampal lesions in rats result in preferential sparing of remote spatial memory, even after reminding. *Neuropsychologia*; 43: 609624, 2005.
- McCarthy RA, Evans JJ & Hodges JR. Topographic amnesia: spatial memory disorder, perceptual dysfunction, or category specific semantic memory impairment? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60(3), 318-325, 1996.
- Moffat SD, Zonderman AB & Resnick SM Age differences in spatial memory in a virtual environment navigation task. *Neurobiology of aging*,22:787-796, 2001.
- Moffatt SD, Elkins W & Resnick SM. Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation. *Neurobiology of aging*,27:965-972, 2006.
- Moffatt SD. Aging and spatial navigation: what do we know and where do we go? *Neuropsychological Review*,19:478-489, 2009.
- Monacelli AM, Cushman LA, Kavcic V & Duffy CJ. Spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Neurology*,61:1491-1497, 2003.
- Montello DR. Scale and multiple psychologies of space. In Frank AU & Campari I (eds.), *Spatial information theory: a theoretical basis for GIS*, 312-321. Proceedings of COSIT'93. Berlin:Springer-Verlag, Lecture Notes in Computer Science 716, 1993.
- Montello, DR. A new framework for understanding the acquisition of spatial knowledge in large-scale environments. In M. J. Egenhofer & R. G. Golledge (Eds.), *Spatial and*

*temporal reasoning in geographic information systems* (pp. 143-154). New York: Oxford University Press, 1998.

Morris, R., Pandya, D. N. & Petrides, M. Fiber system linking the mid-dorsolateral frontal cortex with the retrosplenial/presubicular region in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 407, 1836192, 1999.

Moscovitch M. Memory consolidation. In: Encyclopedia of Cognitive Science (ed. Nadel L). New York, USA: Nature Publishing Group, 2001.

Moscovitch M, Rosenbaum SR, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady C, McAndrews MP, Levine B, Black S, Winocur G & Nadel L. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *Journal of Anatomy*, 207:35-66, 2005;

Müller M & Wehner R. Path integration in desert ants, *Cataglyphis fortis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85, 528765290, 1988

Müller M. & Wehner R. The hidden spiral: systematic search and path integration in desert ants, *Cataglyphis fortis*. *J. Comp. Physiol.* 175, 5256530, 1994.

Nemmi F, Piras F, Péran P, Incoccia C, Sabatini U, Guariglia C. Landmark sequencing and route knowledge: an fMRI study. *Cortex*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2011.11.016>, 2011.

Newman MC & Kaszniak AW. Spatial memory and aging: Performance on a human analog of the Morris Water Maze Task. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 7:86-93, 2000.

Nori R, Iachini T, & Giusberti F. Object localization and frames of reference. *Cognitive Processing*, 5, 45-53, doi:10.1007/s10339-004-0008-0, 2004.

Pazzaglia F, Cornoldi C & De Beni R. Differenze individuali nella rappresentazione dello spazio e nell'abilità di orientamento: presentazione di un questionario auto valutativo. *Giornale Italiano di Psicologia* 3, 627-630, 2000.

O'Keefe J & Nadel L. The hippocampus as a cognitive map. Clarendon press, Oxford, 1978.

Pai MC. Topographic disorientation: two cases. *Journal of Formosan medical association*. 96:660-663, 1997.

Pallis CA. Impaired identification of faces and places with agnosia for colours. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 18:218-214,1955.

Pandya DN & Seltzer B. Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 204, 1966210, 1982.

Peran P, Cardebat D, Cherubini A, Piras F, Luccichenti G, Peppe A, Caltagirone C, Rascol O, Démonet J-F & Sabatini U. Object naming and action-verb generation in Parkinson's disease: An fMRI study. *Cortex* 45(8), 960-971, 2009.

Peran P, Demonet J-F & Cardebat D. Paroxetine-induced modulation of cortical activity supporting language representations of action. *Psychopharmacology (Berl)*, 195(4), 487-496, 2008.

Piccardi L, Berthoz A, Baulac M, Denos M, Dupont S, Samson S & Guariglia C. Different spatial memory systems are involved in small- and large-scale environments: evidence from patients with temporal lobe epilepsy. *Experimental Brain Research*, 206, 171-177, 2010.

Piccardi L, Iaria G, Bianchini F, Zompanti L & Guariglia C. Dissociated deficits of visuo-spatial memory in near space and navigational space: evidence from brain-

damaged patients and healthy older participants. *Aging, neuropsychology, and cognition*, 18(3), 362-384, 2011.

Piccardi L, Iaria G, Ricci M, Bianchini F, Zompanti L & Guariglia C. Walking in the Corsi test: Which -type of memory do you need? *Neuroscience Letters*, 432:127-131, 2008.

Piccardi L, Risetti M, Nori R, Tanzilli A, Bernardi L & Guariglia C. Perspective changing in primary and secondary learning: A gender difference study. *Learning and Individual Differences*, 21, 114-18, 2011.

Pizzamiglio L, Cappa S, Vallar G, Zoccolotti P, Bottini G, Ciurli P, Guariglia C. & Antonucci G. Visual neglect for far and near extra-personal space in humans. *Cortex*, 25(3):471-7, 1989.

Previc F.H. The neuropsychology of 3d space. *Psychological Bulletin*, 124(2), 123-164, 1998.

Rauchs G, Orban P, Balteau E, Schmidt C, Degueldre C & Luxen A. Partially segregated neural networks for spatial and contextual memory in virtual navigation. *Hippocampus*, 18(5), 503-518, 2008.

Redish AD. Beyond the cognitive map: from place cells to episodic memory. The MIT Press Ed. Cambridge, Massachusetts, 1998.

Rizzolatti G, Matelli M. & Pavesi G. Deficits in attention and movement following the removal of postarcuate (area 6) and prearcuate (area 8) cortex in macaque monkeys. *Brain*, 106 (3):655-73, 1983

Rizzolatti G & Matelli M. Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Experimental brain research*, 153(2), 146-157, 2003.

Rockland KS & Van Hoesen GW. Some temporal and parietal cortical connections converge in CA1 of the primate hippocampus. *Cereb. Cortex* 9, 2326237, 1999.

- Rosen VM, Caplan L, Sheesley L, Rodriguez R & Grafman J. An examination of daily activities and their scripts across the adult lifespan. *Behavioral Brain Research Methods*, 35(1), 32-48, 2003.
- Rosenbaum SR, Gao F, Richards B, Black SE & Moscovitch M. "Where to?" Remote memory for spatial relations and landmark identity in former taxi drivers with Alzheimer's disease and encephalitis. *Journal of cognitive neuroscience*, 17(3): 446-462, 2005.
- Rosenbaum RS, Priselac S, Kohler S, Black SE, Gao F, Nadel L & Moscovitch M. Remote spatial memory in an amnesic person with extensive bilateral hippocampal lesion. *Nature: Neuroscience*, 3(10): 1044-1048, 2000.
- Rosenbaum RS, Winocur G & Moscovitch M. New views on old memory: re-evaluating the role of the hippocampal complex. *Behavioural Brain Research*, 127:183-197, 2001.
- Rosenbaum RS, Winocur G, Grady CL, Ziegler M & Moscovitch M. Memory for familiar environments learned in the remote past: fMRI studies of healthy people and an amnesic person with extensive bilateral hippocampal lesions. *Hippocampus* 17(12), 1241-1251, 2007.
- Rosenbaum RS, Ziegler M, Winocur G, Grady CL & Moscovitch M. I have often walked down this street before: fMRI studies on the hippocampus and other structures during mental navigation of an old environment. *Hippocampus* 14(7), 826-835, 2004.
- Ross ED. Sensory specific and fractional disorders of recent memory in men: I. Isolated loss of visual recent memory. *Archive of Neurology*, 37:193-200, 1980.
- Roth JK & Courtney SM. Neural system for updating object working memory from different sources: sensory stimuli or long-term memory. *Neuroimage*, 38(3), 617-630, 2007.

- Rovine M & Weisman G. Sketch-map variables as predictors of way finding performance. *Journal of Environmental Psychology*, 9, 217-232, 1989.
- Sadalla EK & Montello DR. Remembering changes in direction. *Environment and Behaviour*, 21:346-363, 1989.
- Sakata H, Kusunoki M. Organization of space perception: neural representation of three-dimensional space in the posterior parietal cortex. *Current opinion in neurobiology*, 2(2), 170-174, 1992.
- Salmaso, D. & Longoni, A.M. Hand preference in an Italian sample. *Perceptual and motor skills*, 57, 1039-1042, 1983.
- Schank RC & Abelson RP. *Scripts, plans, goals and understanding*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associated, 1977.
- Schicke T. Human peripersonal space: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Journal of neuroscience*, 27(14),3616-3617, 2007.
- Schinazi V.R. & Epstein R.A. Neural correlates of real-world route learning. *Neuroimage*, 53(2), 725-735, 2010.
- Schubotz RI & von Cramon Y. Sequences of abstract nonbiological stimuli share ventral premotor cortex with action observation and imagery. *Journal of Neuroscience* 24(24), 5467-5474, 2004.
- Seraglia B, Priftis K, Cutini S, Gamberini L How tool use and arm position affect peripersonal space representation. *Cognitive processing*, [Epub ahead of print], 2012
- Shubotz RI & von Cramon Y. Sequences of abstract nonbiological stimuli share ventral premotor cortex with action observation and imagery. *Journal of Neuroscience*, 24(24): 5467-5474, 2004.

- Siegel AW & White SH. The development of spatial representations of large-scale environments. In Reese HW (ed.) *Advances in child development and behavior*, 10, 9-55, 1975. Academic Press.
- Spiers HJ & Maguire EA A navigational guidance system in the human brain. *Hippocampus*, 17(8):618-626, 2007.
- Spiers HJ & Maguire EA. Thoughts, behavior and brain dynamics during navigation in real world. *NeuroImage*, 31(4): 1826-1840, 2006.
- Spinnler H & Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Italian Journal of Neurological Science*, 8[Suppl],16120, 1987.
- Spiridon M & Kanwisher N. How distributed is visual category information in human occipito-temporal cortex? An fMRI study. *Neuron*, 35(6), 1157-1165, 2002.
- Spreng RN, Mar RA & Kim AS. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: A quantitative meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience* 21(3), 489-510, 2009.
- Stark C.E. & Squire L.R. When zero is not zero: the problem of ambiguous baseline conditions in fMRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98(22):12760-6, 2001.
- Summerfield JJ, Hassabis D & Maguire EA. Differential engagement of brain regions within a core network during scene construction. *Neuropsychologia* 48(5), 1501-1509, 2010.
- Sutherland RJ, Chew GL, Baker JC., & Lingard RC. Some limitations on the use of distal cues in place navigation by rats. *Psychobiology*, 15, 48-57, 1987.
- Takahashi N, Kawamura M, Shiota J, Kasahata N & Hirayama K. Pure topographic disorientation due to right retrosplenial lesion. *Neurology*, 49(2), 464-469, 1997.
- Taube JS. Head direction and the neurophysiological basis for a sense of direction. *Prog. Neurobiol.*, 55, 225-256, 1998.

Teng E & Squire LR. Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. *Nature*, 400:675-677, 1999.

ter Horst AC, van Lier R, Steenbergen B. Spatial dependency of action simulation. *Experimental brain research*, 212(4), 635-644, 2011.

Thaler L & Goodale M.A. Neural substrates of visual spatial coding and visual feedback control for hand movements in allocentric and target-directed tasks. *Frontiers in human neuroscience*, 5, 92, 2011.

Toepper M, Gebhardt H, Beblo T, Thomas C, Driessen M, Bischoff M, Blecker CR, Vaitl D & Sammer G. Functional correlates of distractor suppression during spatial working memory encoding, 2010.

Toepper M, Markowitsch HJ, Gebhardt H, Beblo T, Thomas C, Gallhofer B, Driessen M. & Sammer G. Hippocampal involvement in working memory encoding of changing locations: an fMRI study. *Brain research*, 1354, 91-99, 2010.

Tolman EC. Cognitive maps in rats and men. *The Psychological Review*, 55(4), 189-208, 1948.

Tolman EC & Honzik CH. "Insight" in rats. University of California Publications in Psychology, Vol 4, 1930, 215-232.

Thompson-Schill SL. Neuroimaging studies of semantic memory: inferring *how* from *where*. *Neuropsychologia*, 41:280-292, 2003.

Tulving E. "Precis of Elements of Episodic Memory". *Behavioural and Brain Sciences* 7 (2): 223-68, 1984.

Tversky B. Cognitive maps, cognitive collages and spatial mental models. In Frank AU & Campari I. (Eds.) Spatial information theory: a theoretical basis for GIS, proceedings COSIT 03. *Lecture Notes in Computer Science*, 716, 14-24, 1993.

Tzourio N, Petit L, Mellet E, Orssaud C, Crivello F, Benali K, Salamon G, & Mazoyer B. Use of anatomical parcellation to catalog and study structure function relationship in the human brain. *Human Brain Mapping*, 5, 228-232, 1997.

Ungerleider LG & Mishkin M. Two Cortical Visual Systems. In Ingle JD, Goodale MA and Mansfield RJW (eds.), *Analysis of Visual Behaviour*, 549-586, The MIT Press, London, 1982.

Vallar G, Lobel E, Galati G, Berthoz A, Pizzamiglio L & Le Bihan D. A fronto-parietal system for computing the egocentric spatial frame of reference in humans. *Experimental Brain Research*, 124(3), 281-286, 1999.

Vallar G, Lobel E, Galati G, Berthoz A, Pizzamiglio L & Le Bihan D. The neural basis of egocentric and allocentric coding of space in humans: a functional magnetic resonance study. *Experimental Brain Research*, 133(2), 156-164, 2000.

van Asselen M, Fritschy E & Postma A. The influence of intentional and incidental learning on acquiring spatial knowledge during navigation. *Psychological Research*, 70(2), 151-156, 2006.

van Asselen M, Kessels RP, Kappelle LJ, Neggers SF, Frijns CJ & Postma A. Neural correlates of human wayfinding in stroke patients. *Brain research*, 1067(1), 229-238, 2006.

Vann SD, Aggleton JP & Maguire EA. (2009) What does the retrosplenial cortex do ? *Nature reviews: neuroscience*, 10, 792-803, 2009.

Vargha-Khadem F, Watkins KE, Price CJ, Ashburner J, Alcock KJ, Frckowiak RSJ, Friston KJ, Pembrey ME, Mishkin M, Gadian DG & Passingham RE. Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(21): 12695-12700, 1998.

- Vingerhoets G. Knowing about tools: Neural correlates of tool familiarity and experience *NeuroImage* 40(3), 1380-1391, 2008.
- Vogt BA. & Pandya DN. Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 262, 271-289, 1987.
- Voermans NC, Petersson KM, Daudey L, Weber B, Van Spaendonck KP, Kremer HP and Fernández G. Interaction between the human hippocampus and the caudate nucleus during route recognition. *Neuron*,43(3), 427-435, 2004.
- Vuilleumier P., Valenza N., Mayer E., Reverdin A. & Landis T. Near and far visual space in unilateral neglect. *Annals of Neurology*, 43(3), 406-10, 1998.
- Waller D and Lippa Y. Landmarks as beacon and associative cues: their role in route learning. *Memory and Cognition*, 35(5): 910-924, 2007.
- Wang RF & Spelke ES. Human spatial representation: insight from animals. *TRENDS in cognitive sciences*, 6(9):376-382, 2002.
- Wang RF & Spelke, ES. Updating egocentric representations in human navigation. *Cognition* 77, 215-250, 2000.
- Weniger G, Ruhleder M, Wolf S, Lange C & Irle E. Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal lesions. *Neuropsychologia*, 47(1), 59-69, 2009.
- Wildgruber D, Kischka U, Ackermann H, Klose U & Grodd W. Dynamic pattern of brain activation during sequencing of word strings evaluated by fMRI. *Cognitive Brain Research*, 7(3): 285-294, 1999.
- Wilkniss SM, Jones MG, Korol DL, Gold PE & Manning CA. (1997) Age related differences in an ecologically based study of route learning. *Psychology and Aging*, 12(2):372-375.

Winocur G, Moscovitch M, Fogel S, Rosenbaum RS, Sekeres M. Preserved spatial memory after hippocampal lesions: effects of extensive experience in a complex environment. *Nature : Neuroscience* 8: 273675, 2005.

Wolbers T & Büchel C. Dissociable retrosplenial and hippocampal contributions to successful formation of survey representations. *Journal of Neuroscience*, 25(13),3333-3340,2005.

Wolbers T & Hegarty M. What determines our navigational abilities. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 14(3):138-146, 2010.

Wood JN & Grafman J. Human prefrontal cortex function: processing and representational perspectives. *Nature review:Neuroscience*, 4(2), 139-147, 2003.

Wood JN, Knutson KM & Grafman J. Psychological structure and neural correlates of event knowledge. *Cerebral Cortex (NY)* 15(8), 1155-1161, 2005.

Worsley, K.J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A.C., Friston, K.J. & Evans, A.C. (1996) A Unified Statistical Approach for Determining Significant Signals in Images of Cerebral Activation. *Human Brain Mapping*, 4, 58-73.