

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

Psicologia Generale e Clinica

Ciclo XXI

Settore/i scientifico disciplinari di afferenza: M-PSI/02

**IL RUOLO DEL COLLICOLO SUPERIORE  
NELL'ORIENTAMENTO SPAZIALE**

Presentata da: **Dott. Fabrizio Leo**

**Coordinatore Dottorato**

**Prof. Bruno Baldaro**

**Relatore**

**Prof.ssa Elisabetta Làdavas**

**Esame finale anno 2009**



*Alla mia famiglia*



# Indice

---

<b>Introduzione</b> .....	<b>7</b>
<b>Capitolo I - Il ruolo del collicolo superiore nell'integrazione multisensoriale</b> .....	<b>10</b>
1.1 Cos'è l'integrazione multisensoriale .....	10
1.2 I neuroni multisensoriali del collicolo superiore .....	13
1.2.1 I principi dell'integrazione multisensoriale nei neuroni del CS.....	14
1.3 Integrazione multisensoriale nella corteccia cerebrale .....	18
1.3.1 Allineamento dei campi recettivi nella corteccia parietale posteriore.....	21
1.4 Studi comportamentali sull'integrazione multisensoriale.....	22
1.4.1 Studi comportamentali nell'animale .....	23
1.4.2 Studi comportamentali nell'uomo .....	25
1.4.2.1 Evidenze dai pazienti con danno cerebrale.....	25
1.4.2.2 Evidenze dai soggetti sani .....	27
1.5 Scopo del progetto .....	29
<b>Capitolo II – Esperimento 1 - L'integrazione multisensoriale nelle risposte di orientamento nell'uomo richiede l'attivazione del collicolo superiore</b> .....	<b>31</b>
2.1 Esperimento A .....	34
2.1.1 Metodo .....	34
2.1.2 Risultati .....	37
2.2 Esperimento B .....	41
2.2.1 Metodo .....	42
2.2.2 Risultati .....	43
2.3 Discussione.....	47
<b>Capitolo III – Esperimento 2 - Asimmetria temporo-nasale nell'integrazione multisensoriale mediata dal collicolo superiore</b> .....	<b>52</b>
3.1 Metodo.....	54
3.2 Risultati.....	57
3.3 Discussione.....	63
<b>Capitolo IV – Esperimento 3 - Il ruolo del collicolo superiore nella selezione del target</b> .....	<b>66</b>
4.1 Esperimento A .....	68
4.1.1 Metodo .....	68

4.1.2 Risultati .....	71
4.2 Esperimento B .....	75
4.2.1 Metodo .....	75
4.2.2 Risultati .....	77
4.3 Discussione.....	79
<b>Capitolo V - Conclusioni .....</b>	<b>84</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>88</b>

## INTRODUZIONE

Il problema del modo con il quale il cervello rende possibile l'orientamento spaziale verso stimoli sensoriali è stato affrontato impiegando approcci di tipo neurofisiologico, neuropsicologico e psicofisico.

Gli studiosi che afferiscono a queste diverse discipline sono concordi nel distinguere due tipi di orientamento spaziale: un orientamento di tipo *covert*, caratterizzato da uno spostamento dell'attenzione verso una porzione spaziale specifica, in assenza di un reale orientamento degli effettori (esempio: movimenti della testa, degli occhi, di *reaching*, ecc..) verso quell'area; ed un orientamento di tipo *overt*, che invece prevede uno spostamento degli effettori verso l'area spaziale oggetto del focus attentivo. La ricerca neurofisiologica si è poi concentrata sulla determinazione dei correlati neurali di questi processi. Una delle strutture cerebrali più studiate in tal senso è stato il collicolo superiore (CS) del mesencefalo. Studi neurofisiologici sugli animali hanno infatti dimostrato come questa struttura giochi un ruolo sia nei comportamenti di orientamento di tipo *overt* (Sprague and Meikle 1965; Schneider 1967; Casagrande et al. 1972), per esempio, negli spostamenti dello sguardo verso l'emicampo controlaterale rispetto al collicolo indagato, che nell'orientamento di tipo *covert* (Robinson and Kertzman 1995; Ignashchenkova et al. 2004).

Tuttavia, il ruolo di questa struttura sottocorticale nell'orientamento spaziale nell'uomo è un settore di indagine sul quale non esiste ancora un consenso uniforme. La presente tesi si propone quindi di indagare il ruolo del collicolo superiore nell'orientamento spaziale nell'uomo. Per far ciò, abbiamo impiegato due paradigmi di orientamento spaziale che nell'animale sono risultati essere strettamente dipendenti dall'attività del collicolo superiore: un paradigma di integrazione multisensoriale visuo-acustica (Esperimenti 1 e 2), ed un paradigma di selezione di un target visivo presentato simultaneamente con distrattori di altra cromaticità (Esperimento 3).

Per quanto riguarda l'organizzazione strutturale della presente tesi, nel Capitolo II verrà presentato e discusso uno studio atto a valutare il ruolo del CS nell'integrazione multisensoriale

quando richieste risposte di orientamento di tipo *covert* nell'uomo (Esperimento 1). Per far ciò, ci siamo avvalsi del dato anatomico in base al quale il CS non riceve afferenze da parte dei coni retinici di tipo S. Ai soggetti era richiesto di eseguire un compito di tempi di reazione semplici in cui dovevano rilevare stimoli visivi (rossi o *S-cone*, cioè visibili solo dai coni S), acustici (toni puri) o cross-modalità (visivo rosso o *S-cone* presentato simultaneamente con un tono puro spazialmente coincidente o separato). I risultati di questo studio hanno mostrato come vi sia integrazione multisensoriale (coattivazione neurale) solo nel caso di stimoli visibili al CS (rossi) abbinati a stimoli acustici spazialmente coincidenti, mentre per tutte le altre combinazioni cross-modalità degli stimoli, i dati sono compatibili con una elaborazione parallela delle due modalità sensoriali (*race model*).

Nel Capitolo III sarà presentato uno studio che esamina l'asimmetria temporo-nasale nell'integrazione multisensoriale (Esperimento 2) in compiti di orientamento *covert*. È stata osservata infatti un'asimmetria anatomica delle fibre che proiettano al CS da parte delle due emiretine. Mediante l'impiego di stimoli cross-modalità *S-cone*, è stato possibile misurare una risposta comportamentale (tempi di reazione semplici) strettamente dipendente dal CS.

Nel Capitolo IV verrà presentato e discusso uno studio atto a valutare il ruolo del CS nella selezione di un target visivo nell'uomo e nella conseguente programmazione di movimenti oculari verso di questo (Esperimento 3), ossia con un orientamento di tipo *overt*. Studi neurofisiologici di inattivazione farmacologica del CS sulle scimmie hanno infatti rilevato come questa struttura mesencefalica abbia un ruolo chiave nella selezione di un target visivo circondato da distrattori. Abbiamo indagato questo problema mediante l'impiego di stimoli *S-cone* e stimoli visibili al CS, in un compito di ricerca saccadica del tipo *odd-color* (nel quale il soggetto deve individuare lo stimolo cromaticamente isolato).

Nel Capitolo V, si cercherà di sistematizzare i risultati emersi all'interno di un quadro teorico unitario.



## Capitolo I

### **Il ruolo del collicolo superiore nell'integrazione multisensoriale**

---

#### **1.1 Cos'è l'integrazione multisensoriale.**

Il mondo esterno si definisce per la presenza di una moltitudine di oggetti potenzialmente interessanti, la maggior parte dei quali definibile da diverse modalità sensoriali. Per esempio, un oggetto solitamente ha una forma, un colore, può emettere dei suoni, ha un certo peso e, in qualche caso, può emanare un odore. Il fatto di avere diversi sensi fornisce evidenti vantaggi: ogni senso ha un'utilità ottimale in una diversa circostanza e, collettivamente, questi incrementano la probabilità di rilevare e identificare eventi o oggetti di interesse.

Tuttavia, questi vantaggi sembrano essere di minore importanza rispetto a quelli offerti dalla capacità di combinare fonti diverse di informazione. In questo caso, il prodotto integrato fornisce più informazioni sulla natura dell'oggetto o dell'evento esterno e lo fa in modo più rapido ed efficace di quanto previsto in base alla somma dei contributi sensoriali individuali.

La sinergia, o interazione, tra i sensi, e la fusione del loro contenuto informativo, è descritta dalla locuzione 'integrazione multisensoriale'. Più specificamente, col termine integrazione multisensoriale si intendono definire i processi neurali implicati nella sintesi dell'informazione proveniente da stimoli cross-modali (ossia, originati da modalità sensoriali diverse). L'integrazione multisensoriale è per lo più valutata considerando l'efficacia di una combinazione cross-modale di stimoli, rispetto a quella dei suoi componenti individuali, nell'evocare qualche tipo di risposta dall'organismo. Per esempio, l'ampiezza di una risposta a un evento bimodale, che ha quindi componenti sia visive che acustiche, è paragonata a quella degli stimoli visivi o acustici da soli (unimodali). A livello del singolo neurone, l'integrazione multisensoriale è definita operativamente

come la differenza statisticamente significativa tra il numero degli impulsi evocati da una combinazione cross-modale di stimoli e il numero evocato dal più efficace di questi stimoli preso da solo.

L'integrazione multisensoriale può comportare sia un incremento che una depressione della risposta neurale. Dal momento che gli stimoli sensoriali competono per l'attenzione e per l'accesso al sistema motorio, il possibile effetto dell'*enhancement* multisensoriale (o della depressione multisensoriale) è un aumento (o riduzione, nel caso della depressione) della probabilità di percepire un segnale e di iniziare una risposta motoria verso quest'ultimo. L'estensione con cui l'integrazione multisensoriale favorisce la detezione di un evento ha un effetto diretto e positivo sulla velocità con cui può esser generata una risposta (Hughes et al. 1994; Nozawa et al. 1994; Frens et al. 1995; Diederich and Colonius 2004; Bell et al. 2005). L'ampiezza dell'integrazione multisensoriale può variare considerevolmente fra un neurone e l'altro e persino nello stesso neurone posto di fronte a diverse combinazioni cross-modali di stimoli. Per quanto riguarda l'*enhancement* multisensoriale, le differenze in ampiezza riflettono le diverse computazioni che stanno alla base dell'elaborazione dell'informazione sensoriale. Infatti, gli *enhancement* più ampi sono la conseguenza di computazioni super-additive di stimoli cross-modali, mentre i più piccoli sono dovuti a computazioni sub-additive. Con il termine 'super-additivo' si intende una computazione neurale nella quale la risposta multisensoriale è superiore alla somma aritmetica delle risposte agli stimoli che la compongono. Il termine 'sub-additivo', invece, si riferisce a una computazione neurale nella quale la risposta multisensoriale è più piccola della somma aritmetica delle risposte agli stimoli che la compongono. L'integrazione multisensoriale, oltre ai cambiamenti dell'ampiezza della risposta sensoriale, può ridurre l'intervallo temporale tra la codifica sensoriale e la formazione del comando motorio (Bell et al. 2005), in modo tale che la risposta multisensoriale abbia una latenza significativamente più breve rispetto a quella di entrambe le risposte unisensoriali che la compongono (Rowland et al. 2007). Oltre ad alterare la salienza degli eventi cross-modali, l'integrazione multisensoriale è implicata nella creazione di esperienze percettive unitarie. Il sapore,

per esempio, è il prodotto della sintesi di informazioni gustative, olfattive, tattili e talvolta visive. Questo solleva delle questioni non banali: l'integrazione dell'informazione proveniente da sensi diversi deve render conto non solo della complessità dell'elaborazione dell'informazione in ciascuna modalità, ma anche del fatto che ogni modalità sensoriale ha delle percezioni qualitative specifiche, o *qualia* (per esempio, la percezione del colore è specifica del sistema visivo, mentre il prurito è specifico del sistema somatosensoriale), che non devono esser danneggiate dal processo integrativo. Per quanto non si conosca in dettaglio l'intero processo, ormai conosciamo alcune delle strategie impiegate dal sistema nervoso per integrare segnali provenienti da sensi diversi in modo da produrre un'esperienza unitaria. Questo traguardo è spesso raggiunto 'pesando' i vari segnali sensoriali in base alla quantità di informazione che potrebbero veicolare su un dato evento (Ernst and Banks 2002; Shams et al. 2005; Burr and Alais 2006). In questo contesto è importante riconoscere come l'informazione di ogni modalità sensoriale abbia sempre a che fare con un background di input provenienti da sensi diversi, rendendo difficile la decisione su quali siano appropriati per il *binding* (sintesi percettiva). Di solito, siamo ampiamente inconsapevoli di questi processi a meno che piccole separazioni spaziali o temporali non vadano ad inficiare lo stretto legame tra segnali cross-modali naturalmente associati. I benefici dell'integrazione multisensoriale per i comportamenti di orientamento hanno ricevuto ampia attenzione ed hanno fornito molti insight sui meccanismi neurali sottostanti all'integrazione dell'informazione sensoriale. Queste scoperte sono derivate da studi fisiologici su singoli neuroni multisensoriali in diverse specie e aree cerebrali, in particolare nel tronco dell'encefalo e nella corteccia cerebrale dei gatti e delle scimmie. Un neurone multisensoriale è, molto semplicemente, un neurone che risponde a stimoli provenienti da più di una modalità sensoriale.

Per iniziare, vedremo brevemente cosa è noto riguardo le proprietà dei neuroni multisensoriali del mesencefalo e sul ruolo di questi neuroni nei comportamenti di orientamento.

## 1.2 I neuroni multisensoriali del collicolo superiore.

I neuroni multisensoriali rispondono a stimoli provenienti da più di una modalità sensoriale. Presenti in molte aree cerebrali ed in tutti i mammiferi, essi sono particolarmente abbondanti nel collicolo superiore (CS) del mesencefalo (vedi Figura 1.1), rendendolo quindi una ricca fonte di informazione sulle loro proprietà. Questa struttura sottocorticale controlla i cambiamenti nell'orientamento (per esempio, gli spostamenti dello sguardo) in risposta a stimoli provenienti dallo spazio visivo controlaterale rispetto al collicolo indagato. I suoi input visivi, acustici e somatosensoriali sono derivati da fibre sensoriali ascendenti e da proiezioni discendenti dalla corteccia, che convergono in vari modi sui neuroni del CS.

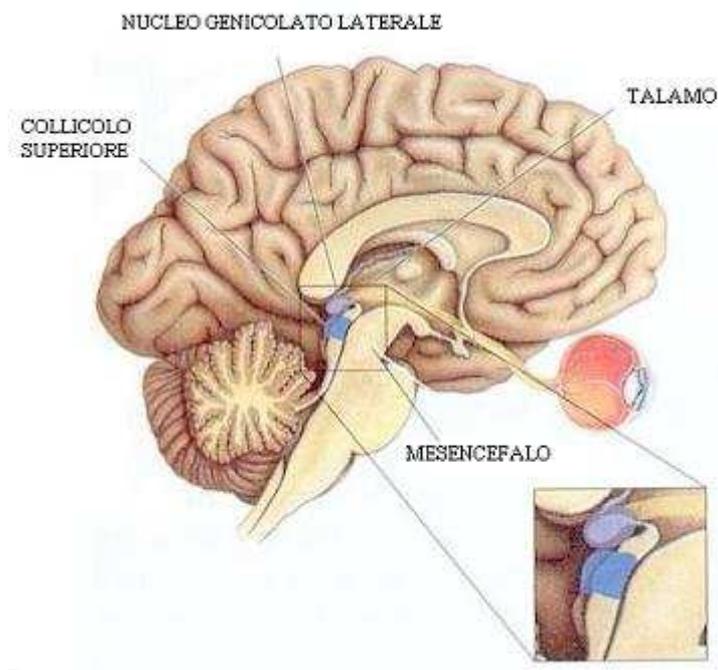


Figura 1.1. Veduta sagittale del cervello umano rappresentante il collicolo superiore del mesencefalo, il nucleo genicolato laterale ed il talamo.

### **1.2.1 I principi dell'integrazione multisensoriale nei neuroni del CS.**

Studi di registrazione da singole unità del gatto (Stein and Meredith 1993; Burnett et al. 2007) hanno dimostrato come i neuroni multisensoriali del CS obbediscano a tre leggi integrative fondamentali:

1. La legge spaziale;
2. La legge temporale;
3. La legge dell'efficacia inversa.

La legge spaziale è una proprietà di particolare importanza per il ruolo di orientamento del CS. Ogni neurone multisensoriale ha campi recettivi eccitatori multipli, uno per ciascuna modalità a cui risponde. Un campo recettivo è l'area dello spazio sensoriale nella quale la presentazione di uno stimolo elicitava la risposta di un particolare neurone. I campi recettivi dei neuroni multisensoriali sono in registro spaziale l'uno con l'altro (per esempio, i due campi recettivi di un neurone visuo-acustico si sovrappongono nello spazio), così che la posizione di un evento diventa di rilevante importanza nel determinare l'attivazione di un determinato neurone (vedi Figura 1.2).

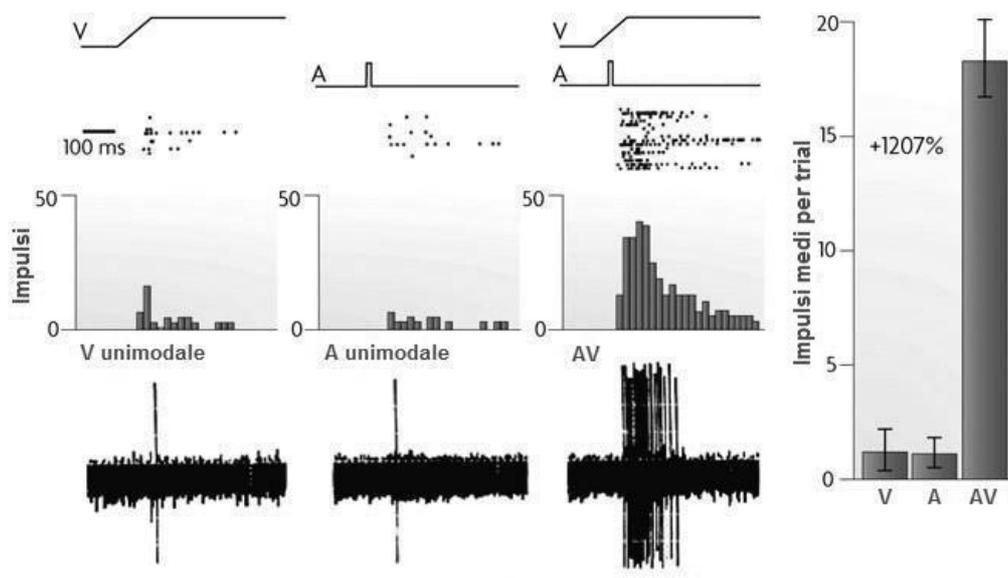


Figura 1.2. Rappresentazione di stimoli visivi (V), acustici (A) e visuo-acustici (AV), *raster* degli impulsi (in cui ogni punto rappresenta un singolo impulso neurale ed ogni riga rappresenta un singolo trial), istogrammi temporali degli stimoli (in cui gli impulsi di ogni trial sono sommati per ogni intervallo temporale), oscillogrammi a singola-traccia e grafico a barre rappresentante la risposta di un neurone del collicolo superiore (CS) alla stimolazione. Si noti come la risposta multisensoriale ecceda in modo considerevole la risposta a entrambi gli stimoli che la compongono, soddisfacendo così il criterio che definisce l'integrazione multisensoriale (cioè l'*enhancement* della risposta). In questo caso, peraltro, la risposta integrata supera la somma delle risposte componenti, rivelando come la computazione neurale effettuata durante l'integrazione multisensoriale sia super-additiva (adattata da Stein e Stanford (Stein and Stanford 2008)).

Queste due modalità dello stimolo si definiranno come originate dalla stessa fonte fintantoché rientreranno nello spazio definito dai loro campi recettivi sovrapposti; non è necessario che essi abbiano origine effettivamente dallo stesso punto nello spazio (Kadunce et al. 2001). Se gli stimoli provengono da posizioni spazialmente separate, in modo tale che uno stimolo ricada entro e l'altro al di fuori del campo recettivo del neurone, quest'ultimo potrà deprimere la risposta neurale o quantomeno non elicitare un *enhancement* (Meredith and Stein 1986; Meredith and Stein 1996; Kadunce et al. 1997). La depressione della risposta si ha quando il secondo stimolo si trova entro una regione inibitoria che circonda i campi recettivi eccitatori di alcuni neuroni del CS, e può essere abbastanza potente da sopprimere l'eccitazione evocata dall'altro stimolo. Il principio spaziale dell'integrazione multisensoriale è piuttosto potente ed è evidente in una moltitudine di situazioni percettive nelle quali la posizione di un evento è cruciale. Tuttavia, la necessità di mantenere il registro dei campi recettivi e l'abilità di muovere indipendentemente ogni organo di senso

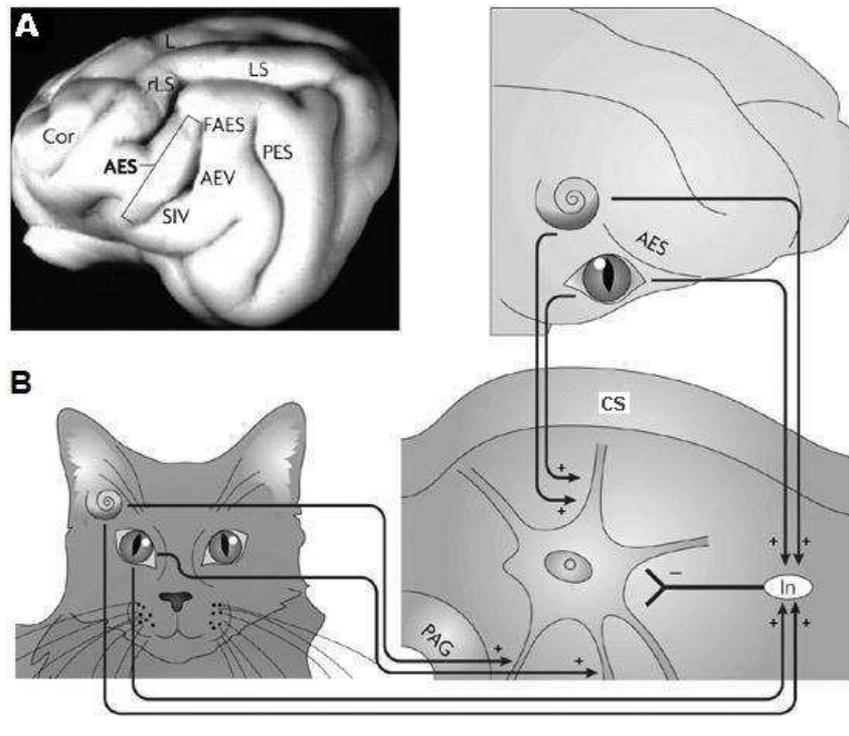
sembrerebbero essere incompatibili. Una soluzione adottata dal CS è di connettere i vari campi recettivi modalità-specifici alla posizione degli occhi. Per esempio, muovere gli occhi verso sinistra produce spostamenti compensatori sia dei campi recettivi acustici (Jay and Sparks 1984; Hartline et al. 1995; Peck et al. 1995) che somatosensoriali (Groh and Sparks 1996). Una simile compensazione per i movimenti oculari sembra creare un sistema di coordinate oculocentrico comune, assicurando che i componenti individuali di un evento cross-modale interagiscano per produrre un locus di attività singolo e coerente entro la mappa sensori-motoria del CS.

Un altro principio o legge che deve essere rispettata ai fini dell'integrazione è che i diversi stimoli sensoriali devono anche essere temporalmente contigui (Meredith et al. 1987; Recanzone 2003). In generale, questi stimoli possono raggiungere il sistema nervoso entro una finestra temporale di una certa ampiezza, in qualche caso di diverse centinaia di millisecondi. Questo consente che vi sia integrazione a prescindere dalle diverse latenze di risposta, velocità di conduzione e comparsa degli stimoli visivi, acustici e somatosensoriali. L'ampiezza della risposta integrativa è sensibile alla sovrapposizione temporale delle risposte iniziate da ciascun input sensoriale ed è solitamente massima quando i periodi di picco di attività coincidono.

Per quanto riguarda la legge dell'efficacia inversa, questa consiste nel fatto che l'*enhancement* multisensoriale è di solito inversamente proporzionale all'efficacia dei segnali individuali che devono essere integrati (Meredith and Stein 1986). In altre parole, si tratta del fenomeno per cui il grado col quale una risposta multisensoriale eccede la risposta al più efficace componente modalità-specifico dello stimolo decresce con l'aumentare dell'efficacia dello stimolo modalità-specifico componente. L'utilità di questo principio è piuttosto intuitiva: singoli segnali che siano altamente salienti saranno rilevati e localizzati facilmente. Così, la loro combinazione avrà un effetto proporzionalmente modesto sull'attività neurale e sulla performance comportamentale. Al contrario, dei segnali deboli evocheranno pochi impulsi neurali e le loro risposte saranno quindi soggette ad un sostanziale *enhancement* se combinate. In questi casi, la risposta multisensoriale potrà eccedere la somma matematica delle risposte individuali (Meredith and Stein 1986; Wallace et al. 1996;

Perrault et al. 2005; Stanford et al. 2005) e potrà avere un effetto positivo sulla performance comportamentale incrementando la velocità e la probabilità di rilevare e localizzare un evento (Hughes et al. 1994; Nozawa et al. 1994; Frens et al. 1995; Wilkinson et al. 1996; Jiang et al. 2002; Diederich and Colonius 2004; Bell et al. 2005).

L'attività dei neuroni multisensoriali del CS è strettamente dipendente da input eccitatori discendenti da una regione specifica della corteccia associativa. Questi input provengono prevalentemente dal solco ectosilvano anteriore (AES), ma anche dall'adiacente solco soprasilvano rostro-laterale (rLS) (Stein et al. 1983; Wallace and Stein 1994; Wilkinson et al. 1996; Jiang et al. 2001; Jiang et al. 2002; Jiang et al. 2006; Alvarado et al. 2007; Alvarado et al. 2007) (vedi Figura 1.3).



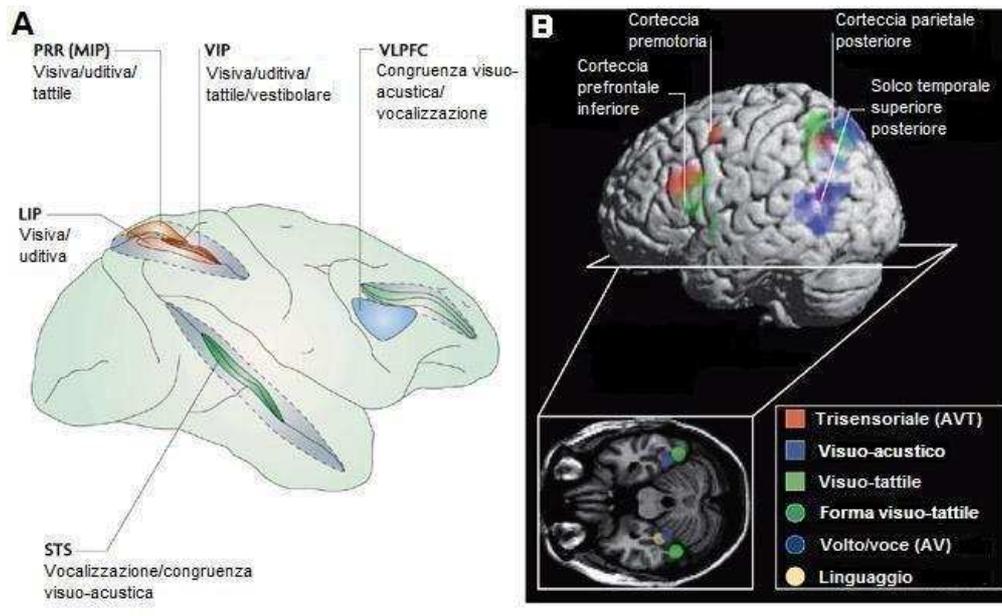
**Figura 1.3.** Veduta sagittale del cervello del gatto (A), che evidenzia il solco ectosilvano anteriore (AES). Sono evidenziate anche le regioni somatosensoriali (SIV, la quarta area somatosensoriale), visive (AEV, l'area visiva ectosilvana anteriore) e uditive (FAES) di AES. (B) Schema della convergenza visuo-acustica in un neurone del collicolo superiore (CS) sia da fonti ascendenti che discendenti. Le proiezioni discendenti derivano dalle regioni visive e acustiche di AES. Il pattern di convergenza ipotetico è predetto da un modello computazionale dell'integrazione multisensoriale, in cui solo gli input discendenti sono diretti ad aree elettrotonicamente correlate del neurone target del CS. Tutti gli input proiettano anche agli interneuroni (In) che

proiettano al neurone multisensoriale di output. Cor, solco coronale; L, solco laterale; LS, solco laterale soprasilvano; PAG, grigia periacqueduttale; PES, solco ectosilvano posteriore; rLS, LS rostrale (adattata da Stein e Stanford (Stein and Stanford 2008)).

L'esistenza di circuiti simili in altre specie deve ancora essere dimostrata. La disattivazione di AES fa sì che i suoi neuroni target nel CS non esibiscano più l'enhancement multisensoriale, per quanto possano ancora rispondere a stimoli provenienti da modalità sensoriali diverse. Questa perdita fisiologica dell'integrazione va di pari passo con la perdita dei benefici comportamentali mediati dal CS ed associati all'integrazione multisensoriale. Sembrerebbe ragionevole attendersi che ogni neurone multisensoriale sia capace di sintetizzare gli input da diverse modalità sensoriali a prescindere dalla loro provenienza. In realtà non è così, o almeno non lo è nel CS del gatto. I neuroni corticali discendenti da AES sono unisensoriali e convergono su un neurone del CS in un modo che corrisponde al profilo sensoriale che acquisisce da altre fonti. Un neurone visuo-acustico del CS, per esempio, riceverà input visivi dall'area visiva ectosilvana anteriore (AEV) ed input acustici dal campo acustico della regione ectosilvana anteriore (FAES) (Wallace et al. 1993).

### **1.3 Integrazione multisensoriale nella corteccia cerebrale.**

Oltre alla corteccia cerebrale del gatto, studi neurofisiologici e di neuroimmagine hanno identificato molte regioni corticali multisensoriali sia nei primati umani che non umani (vedi Figura 1.4).



**Figura 1.4. Aree multisensoriali nella corteccia della scimmia (A). Le aree colorate rappresentano regioni nelle quali sono stati individuati neuroni multisensoriali e includono l'area intraparietale laterale (LIP), la regione parietale di *reaching* (PRR) nell'area intraparietale mediale (MIP) e l'area intraparietale ventrale (VIP), posizionata in fondo al solco intraparietale, la corteccia prefrontale ventrolaterale (VLPFC) e il solco temporale superiore (STS). Diversi studi hanno mostrato come i campi recettivi visivi, acustici e/o tattili di singoli neuroni nelle regioni della corteccia parietale posteriore possono essere codificati entro uno schema di riferimento comune. Studi su singoli neuroni di STS e VLPFC hanno mostrato come i neuroni multisensoriali siano sensibili alla congruenza semantica dei componenti dello stimolo multisensoriale. (B) Cervello umano raffigurante aree multisensoriali putative, come definite da criteri di neuroimmagine. Sono mostrate le aree nelle quali è stato misurato il livello di ossigeno nel sangue (BOLD) correlato a stimoli visivi, acustici e tattili. Il rosso indica le regioni del cervello nelle quali le attivazioni acustiche, visive e tattili si sovrappongono (regioni trisensoriali o AVT); il blu indica regioni nelle quali si sovrappongono attivazioni acustiche e visive (visuo-acustiche); il verde indica le regioni nelle quali si sovrappongono attivazioni visive e tattili (visuo-tattili). L'inserito mostra una sezione orizzontale del cervello umano e identifica regioni nelle quali sono state misurate attivazioni correlate a stimoli multisensoriali più complessi (oggetti, comunicazioni e lingua parlata) (adattata da Stein e Stanford (Stein and Stanford 2008)).**

Anche se pochi studi neurofisiologici hanno dimostrato la presenza di integrazione multisensoriale ad un livello operativo, sembrano esserci pochi dubbi sul fatto che queste regioni contengano neuroni capaci di integrare segnali cross-modali. Adesso ci concentreremo sugli studi relativi alla corteccia AES del gatto, seguiti da risultati ottenuti su primati umani e non, che estendono la nostra comprensione dell'integrazione multisensoriale dal semplice comportamento di orientamento descritto sopra a più complesse forme di codifica multisensoriale. Oltre ai suoi neuroni unisensoriali che proiettano al CS, AES del gatto contiene neuroni multisensoriali che non proiettano al CS (Wallace et al. 1993) e la cui circuiteria deve ancora essere determinata. Questa osservazione contro-intuitiva (ci potremmo attendere che neuroni multisensoriali di strutture interconnesse

interagiscano) diventa ancor più sorprendente se consideriamo il fatto che questi neuroni integrano input da sensi diversi allo stesso modo di quelli del CS (Wallace et al. 1992; Stein and Wallace 1996). Infatti, la maggior parte delle proprietà dei neuroni di AES e del CS sono simili (Stein and Wallace 1996). Per esempio, il registro spaziale dei campi recettivi modalità-specifici dei neuroni multisensoriali è una caratteristica essenziale dei neuroni di entrambe le strutture. Stimoli spazialmente separati, o non vengono integrati o producono depressione multisensoriale, anche se questo effetto può essere meno potente in AES che nel CS. Anche l'*enhancement* multisensoriale in AES richiede concordanza temporale ed esibisce l'efficacia inversa. Dati questi parallelismi, verrebbe da concludere che i neuroni multisensoriali del CS e di AES abbiano funzioni simili. Tuttavia, non è noto se i neuroni multisensoriali di AES siano coinvolti nei comportamenti di orientamento. Sfortunatamente, poche altre aree corticali sono state oggetto di studi che abbiano valutato la capacità dei loro neuroni di integrare input da sensi diversi. Per esempio, pochi studi hanno considerato l'effetto della coincidenza o della separazione spaziale sui prodotti dell'integrazione in altre aree corticali. Tuttavia, la determinazione della relazione spaziale tra campi recettivi di neuroni modalità-specifici sarà di importanza cruciale nella comprensione delle computazioni neurali eseguite entro una certa regione. Invece che su AES (sul cui omologo nel primate non c'è ancora un consenso uniforme), nei primati simili studi si sono focalizzati sulla corteccia parietale posteriore (PPC), nella quale converge l'informazione sensoriale proveniente da molte diverse modalità (visiva, vestibolare, tattile e acustica).

Dal momento che diversi neuroni unisensoriali contattano lo stesso apparato motorio, l'allineamento delle mappe di queste diverse modalità sensoriali è cruciale al fine di avere un output comportamentale coerente, anche in assenza di integrazione multisensoriale. Per di più, l'allineamento delle mappe sensoriali definisce anche il principio spaziale dell'integrazione multisensoriale ed i benefici comportamentali che questo comporta.

### 1.3.1 Allineamento dei campi recettivi nella corteccia parietale posteriore.

Nei primati, PPC è composta di sottoregioni implicate in vari aspetti della consapevolezza spaziale e della guida delle azioni verso *goal* spaziali (vedi Figura 1.4A). Tra queste, le più importanti sono l'area intraparietale laterale (LIP), l'intraparietale mediale (MIP) e l'intraparietale ventrale (VIP). La PPC trasforma i segnali sensoriali in un sistema di coordinate adatto a guidare gli occhi o i movimenti di raggiungimento. Per esempio, i neuroni di LIP codificano gli stimoli visivi e acustici rispetto alla posizione attuale degli occhi, uno schema di riferimento appropriato per il calcolo di un vettore relativo allo spostamento dello sguardo verso un target visivo, acustico o cross-modale (Stricanne et al. 1996). Questo richiede che i campi recettivi acustici siano dinamici, dal momento che questi dovranno spostarsi con ogni movimento oculare.

Se l'enhancement multisensoriale e la depressione nelle aree LIP e MIP obbediscono alle stesse leggi spaziali osservate nel CS e in AES, ci dovremmo attendere un simile *remapping* in uno schema di coordinate comuni. Tuttavia, sembrano esserci evidenze che suggeriscono come questo *remapping* nell'area LIP sia spesso incompleto. Non è raro osservare infatti dei neuroni che hanno campi recettivi che si spostano solo parzialmente con gli spostamenti degli occhi e che codificano l'informazione in uno schema di riferimento intermedio (Pouget et al. 2002; Avillac et al. 2005; Mulette-Gillman et al. 2005; Schlack et al. 2005). La presenza di questi neuroni sembra esser la regola piuttosto che l'eccezione nelle aree corticali, e così potrebbe esser vera anche nel CS (Jay and Sparks 1984; Hartline et al. 1995; Peck et al. 1995). E' stato argomentato, sulla base delle simulazioni di reti neurali, che questi neuroni possano costituire degli elementi essenziali in una rete che consenta una trasformazione efficiente da un sistema di coordinate (per esempio, centrato sugli occhi) ad un altro (per esempio, centrato sulla testa) (Pouget et al. 2002; Avillac et al. 2005; Mulette-Gillman et al. 2005; Schlack et al. 2005; Snyder 2005). La prima implicazione di questo spostamento incompleto dei campi recettivi sarà che stimoli cross-modalmente spazialmente congruenti non ricadranno necessariamente entro i campi recettivi di un neurone specifico. Per questi neuroni, il registro spaziale dei campi recettivi modalità-specifici cambierà con i cambiamenti nella

posizione degli occhi, come mostrato in VIP (Avillac et al. 2005). Così, anche la probabilità di osservare un *enhancement* multisensoriale potrebbe variare, anche se questo effetto non è stato ancora testato empiricamente in nessuna struttura. Al momento, solo uno studio dei neuroni VIP ha esaminato esplicitamente l'integrazione multisensoriale, e lo ha fatto con gli occhi e la testa allineati (Avillac et al. 2007). Questo studio ha mostrato come stimoli visuo-tattili spazialmente coincidenti avessero all'incirca la stessa probabilità di elicitare depressione ed *enhancement* multisensoriali, suggerendo così che ci sia un livello di complessità più alto nella corteccia rispetto a quanto osservato nel CS.

Per concludere questa breve rassegna delle attuali conoscenze neurofisiologiche sulle aree cerebrali che mediano l'integrazione multisensoriale, possiamo dire che i principi integrativi osservati nel CS si estendono in parte anche ad aree cerebrali corticali di integrazione multisensoriale, ma che queste ultime sembrano essere meno dipendenti dall'esatta congruenza spazio-temporale dei segnali provenienti da modalità sensoriali diverse. Resta così da chiarire il ruolo del CS e delle aree corticali nel mediare gli effetti comportamentali dell'integrazione multisensoriale osservati in numerosi studi.

#### **1.4 Studi comportamentali sull'integrazione multisensoriale.**

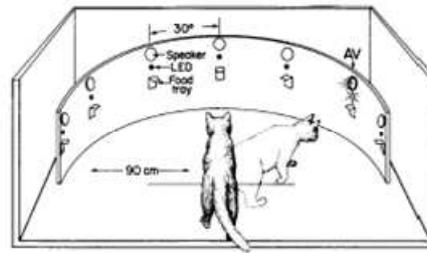
Molti gruppi di ricerca hanno indagato gli effetti comportamentali dell'integrazione multisensoriale. Numerosi esperimenti hanno dimostrato la presenza di effetti della stimolazione bimodale visuo-acustica a diversi livelli del comportamento, quali l'attenzione, la percezione, l'orientamento e la localizzazione di eventi multimodali. Nella presente tesi, ci limiteremo a citare alcuni studi comportamentali effettuati sia sugli animali che nell'uomo che abbiano tentato di tracciare un parallelismo fra comportamento e neurofisiologia multisensoriale ed, in particolare, in quei tipi di task nei quali fossero in qualche modo implicate risposte di orientamento, di tipo *covert* o *overt*. Dal momento che il CS, grazie alla sua connettività efferente con strutture del midollo allungato e della colonna vertebrale, in più diretto contatto con la muscolatura, è implicato nei comportamenti di

orientamento (Meredith and Stein 1985; Wallace et al. 1993), ne è seguita l'ipotesi che l'*enhancement* e la depressione delle risposte multisensoriali dei neuroni del CS possano avere effetti corrispondenti nel comportamento. Questo problema è stato inizialmente affrontato in studi sugli animali.

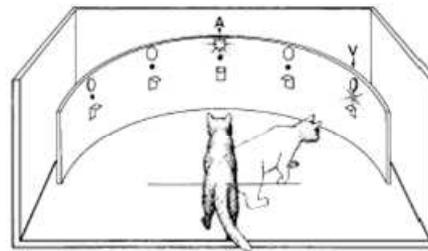
#### **1.4.1 Studi comportamentali nell'animale.**

Per testare l'ipotesi in base alla quale vi sia un parallelismo fra comportamento e neurofisiologia multisensoriale nel gatto, Stein e collaboratori (Stein et al. 1988) hanno addestrato gli animali ad orientarsi verso stimoli visivi e/o acustici presentati attraverso un apparato di stimolazione semicircolare (vedi Figura 1.5). Nello specifico, il gatto imparava a guardare in avanti e poi a girarsi e raggiungere uno stimolo target che compariva improvvisamente (paradigma di orientamento di tipo *overt*). Il target poteva consistere nell'accensione rapida di un debole LED oppure nella comparsa di un altrettanto breve impulso acustico di rumore. Nella variante più comune di questo paradigma, il target era solo visivo e l'animale veniva addestrato ad orientarsi verso quel target senza essere ricompensato per l'avvicinamento verso il segnale acustico. Per verificare l'impatto dei segnali multisensoriali sull'orientamento, il target visivo poteva essere presentato da solo o essere accompagnato dallo stimolo acustico nella stessa posizione (coincidenza spaziale) o in posizioni diverse (separazione spaziale). I risultati di questi esperimenti hanno fornito dati paralleli alle risposte fisiologiche dei neuroni multisensoriali del CS. Quando gli stimoli visivi e acustici erano spazialmente coincidenti, la capacità dell'animale di rilevare e localizzare il target visivo era marcatamente incrementata. Questo risultato era ottenuto anche quando il gatto era istruito ad ignorare lo stimolo acustico. Invece, quando lo stimolo visivo e lo stimolo acustico erano spazialmente separati, l'orientamento verso il target visivo era inferiore rispetto a quello verso il target visivo presentato da solo. Questi dati hanno dimostrato per la prima volta l'esistenza di un parallelismo tra le osservazioni a livello del singolo neurone del CS e i comportamenti di orientamento di tipo *overt*.

Paradigma di Coincidenza Spaziale



Paradigma di Disparità Spaziale



Paradigma di Risoluzione Spaziale

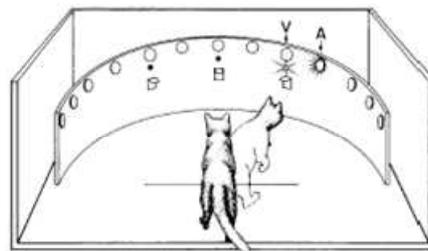


Figura 1.5. Veduta schematica dell'apparato sperimentale impiegato negli studi comportamentali sul gatto di Stein. Sono rappresentati tre diversi paradigmi: un paradigma di coincidenza spaziale, nella cui condizione bimodale lo stimolo acustico (A) e quello visivo (V) sono presentati simultaneamente e nella stessa posizione; un paradigma di disparità spaziale, nella cui condizione bimodale lo stimolo acustico è presentato simultaneamente al target visivo ma con una separazione spaziale di 60°; un paradigma di risoluzione spaziale, nella cui condizione bimodale lo stimolo acustico, presentato simultaneamente al target visivo, può comparire nella stessa posizione spaziale di quest'ultimo oppure a una distanza di 15°, 30°, 45°, 60° (adattata da Stein et al. (Stein et al. 1989).

## 1.4.2 Studi comportamentali nell'uomo.

Una linea di ricerca parallela ha tentato di determinare se gli effetti integrativi riscontrati negli animali trovino un corrispettivo nell'uomo, impiegando paradigmi sperimentali simili a quelli utilizzati negli studi comportamentali nel gatto: variando la prossimità spaziale e temporale fra stimoli di modalità sensoriale diversa è stato indagato se i parametri spazio-temporali influenzino

gli effetti della stimolazione multisensoriale, in analogia con le leggi integrative dei neuroni multisensoriali.

#### **1.4.2.1 Evidenze dai pazienti con danno cerebrale.**

Uno studio di Frassinetti e colleghi (Frassinetti et al. 2002), ha indagato la possibilità che una stimolazione bimodale visuo-acustica possa migliorare la detezione di stimoli visivi presentati nell'emicampo controlesionale di pazienti con eminegligenza spaziale unilaterale, nell'ambito di un paradigma di orientamento di tipo *covert*. Il neglect è un disturbo della rappresentazione dello spazio, generalmente conseguente a lesioni dell'emisfero cerebrale destro, che interessa la percezione di stimoli presentati nell'emicampo controlaterale alla lesione. Il paziente con neglect si comporta come se non fosse più in grado di percepire e concepire l'esistenza del lato sinistro dello spazio egocentrico, corporeo ed extracorporeo, non riportando la presenza di stimoli visivi presentati nell'emicampo controlesionale, ai quali non risponde né si orienta (Vallar 2001). L'ipotesi che muove lo studio è che uno stimolo acustico possa migliorare la detezione di stimoli visivi presentati nell'emicampo negletto, secondo un gradiente di facilitazione multisensoriale che vari in modo proporzionale al grado di separazione spaziale fra gli stimoli. I risultati hanno mostrato come la presentazione di uno stimolo acustico nella stessa posizione spaziale del target visivo migliori la detezione di stimoli visivi controlesionali, rispetto alla condizione unimodale, in cui lo stimolo visivo è presentato da solo. L'effetto, essendo limitato alla condizione di coincidenza spaziale, non risulta quindi ascrivibile ad un fenomeno di tipo attentivo. Per di più, l'effetto integrativo è risultato più ampio nel caso di stimolazioni più periferiche, ossia laddove il neglect è più severo, il che è stato spiegato come conseguenza della legge dell'efficacia inversa: la stimolazione bimodale è massimamente efficace dove la percezione degli stimoli visivi è più compromessa.

Un'altra linea di ricerca, stavolta in pazienti emianoptici e con un paradigma di orientamento di tipo *overt*, ha invece indagato l'influenza della visione sulla localizzazione acustica (Leo et al. 2008).

Alcuni pazienti con lesioni della corteccia visiva primaria (V1) dimostrano capacità visive residue in assenza di consapevolezza percettiva, un fenomeno noto come 'blindsight' (Rafal et al. 1990; Ro et al. 2004). Il *blindsight* è un esempio di elaborazione implicita in assenza di conoscenza esplicita (Weiskrantz 1986). Visto il coinvolgimento del mesencefalo in alcuni aspetti del *blindsight*, gli autori di questo studio hanno indagato se il CS possa essere il substrato neurale non solo dell'elaborazione implicita entro la modalità visiva, ma anche dell'elaborazione cross-modale implicita nell'emianopsia. Pertanto, è stata indagata la localizzazione cross-modale nei pazienti emianoptici confrontando gli effetti di stimoli visivi presentati nell'emicampo normale e in quello cieco sulla capacità di localizzare suoni difficili da localizzare (vedi Figura 1.6). I target acustici erano presentati da soli (condizione unimodale) o con uno stimolo visivo (condizione cross-modale) in entrambi gli emicampi e a varie disparità spaziali (0°, 16°, 32°) e temporali (0 e 500 ms).

I risultati di questo studio (Leo et al. 2008) hanno mostrato come l'informazione visiva nell'emicampo cieco dei pazienti emianoptici possa migliorare significativamente la loro performance di localizzazione acustica ma solo quando i due stimoli sono presentati simultaneamente e nella stessa posizione (vedi Figura 1.6A). Sorprendentemente, questo beneficio multisensoriale è risultato essere ampio tanto quanto nell'emicampo intatto (vedi Figura 1.6C). Tuttavia, i pazienti restano inconsapevoli della presenza dello stimolo visivo e dei suoi effetti sulle risposte agli stimoli acustici. Invece, nell'emicampo intatto, gli stimoli visivi inducono un forte *bias* visivo nella localizzazione acustica indipendentemente dalle separazioni spaziali e temporali (vedi Figura 1.6D). Nelle condizioni spazialmente separate, l'accuratezza della localizzazione è significativamente ridotta. Nel complesso, questi risultati suggeriscono come l'*enhancement* ed il *bias* visivo dipendano da circuiti neurali diversi: il primo, dal collicolo superiore; il secondo, dalla via retino-genicolo-extrastraiata.

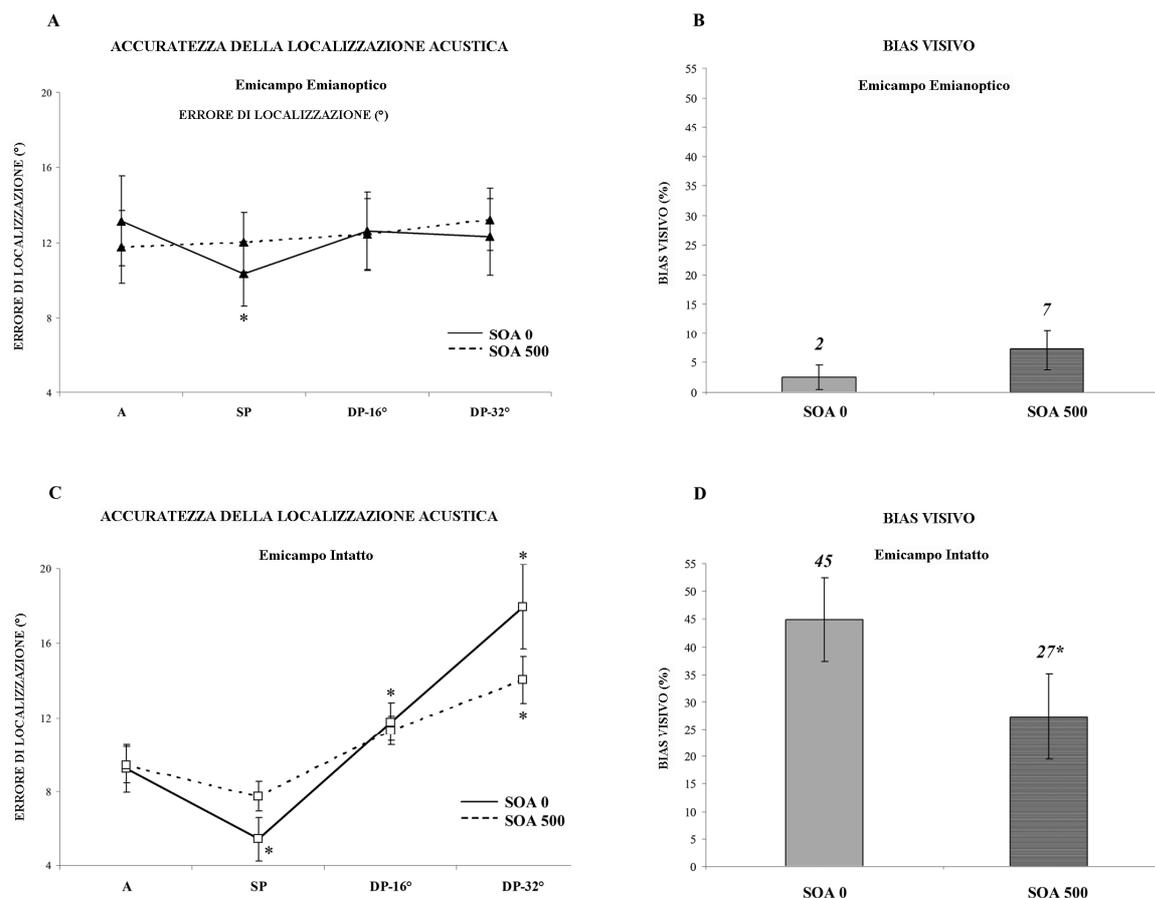


Figura 1.6. I Pannelli a sinistra rappresentano le medie dell'errore di localizzazione acustico in gradi (con indicazione dell'errore standard della media) per ogni condizione (A = unimodale acustica; SP = cross-modale con stimoli visivi e acustici nella stessa posizione; DP-16° cross-modale con stimoli visivi e acustici in posizioni diverse di 16°; DP-32° cross-modale con stimoli visivi e acustici in posizioni diverse di 32°) nell'emicampo emianoptico (A) ed in quello intatto (C). Le linee continue rappresentano la condizione temporalmente coincidente (SOA 0). Le linee tratteggiate rappresentano la condizione temporalmente asincrona (SOA 500). I Pannelli a destra rappresentano la percentuale media di *bias* visivo (con indicazione dell'errore standard della media) delle condizioni cross-modali spazialmente separate nell'emicampo emianoptico (B) ed in quello intatto (D). Le barre grigie rappresentano la percentuale di *bias* visivo nella condizione temporalmente coincidente (SOA 0); le barre in bianco e nero rappresentano la percentuale di *bias* visivo nella condizione temporalmente asincrona (SOA 500). L'asterisco indica la significatività del confronto tra le due condizioni temporali (adattata da Leo et al. (Leo et al. 2008)).

### 1.4.2.2 Evidenze dai soggetti sani.

Un'altra linea di ricerca ha tentato di determinare se gli effetti integrativi osservati nel CS degli animali possano essere trovati anche nei soggetti umani sani a livello di risposte comportamentali.

Nello specifico, uno studio di Frassinetti (Frassinetti et al. 2002) ha impiegato misure di detezione del segnale e di *masking* visivo per degradare gli stimoli al di là della soglia di detezione unimodale,

nell'ambito di un paradigma di orientamento di tipo *covert*. I soggetti dovevano rilevare target visivi mascherati mostrati orizzontalmente a 8°, 24°, 40° e 56°, sia nel campo visivo destro che in quello sinistro. Il compito era eseguito sia per condizioni unimodali (erano presentati solo stimoli visivi o acustici) che cross-modali (suono presentato con un target visivo). Le condizioni cross-modali potevano prevedere una coincidenza spaziale tra stimolo acustico e visivo, oppure di separazione spaziale. I soggetti dovevano ignorare il suono, non predittivo della posizione dello stimolo visivo, ed indicare la presenza del target visivo premendo un tasto.

I risultati hanno mostrato come gli stimoli acustici possano incrementare l'efficienza del sistema visivo in un compito di detezione difficoltoso: la sensibilità percettiva ( $d'$ ) a stimoli visivi mascherati sotto-soglia, riflettendo l'accuratezza del soggetto nel discernere un evento sensoriale dal suo background (livello percettivo), è infatti risultata incrementata dalla presenza di stimoli acustici simultanei. Per di più, la sensibilità percettiva cresceva se i due stimoli erano anche spazialmente coincidenti invece che separati. Così, è stato dimostrato come quando segnali sensoriali multipli siano prodotti dallo stesso evento, l'integrazione possa incrementare in modo sostanziale la detezione e l'orientamento.

Gli studi sui soggetti sani hanno indagato anche gli effetti degli stimoli visivi sulla localizzazione acustica. In particolare, Bolognini (Bolognini et al. 2007), impiegando un paradigma di orientamento di tipo *overt*, ha indagato se l'intensità relativa e la posizione di uno stimolo visivo irrilevante possano influenzare la localizzazione acustica in accordo con le leggi spaziali e dell'efficacia inversa dell'integrazione multisensoriale (Stein and Meredith 1993). Ai soggetti era richiesto di localizzare un suono durante trial nei quali uno stimolo visivo neutro era presentato soprasoglia o a soglia. In entrambi i tipi di trial, era variata sistematicamente la separazione spaziale tra gli stimoli visivi e acustici. I risultati hanno mostrato come la salienza dello stimolo sia un fattore critico nel determinare l'effetto di un segnale visivo neutro sulla localizzazione acustica. La cattura visiva, ossia la traslocazione percettiva dello stimolo acustico verso quello visivo, avveniva quando quest'ultimo era soprasoglia, a prescindere dalla sua posizione. Al contrario, se lo stimolo

visivo era a soglia, il fenomeno della cattura visiva non si verificava. In questi trial, l'influenza del segnale visivo era evidente solo quando i due stimoli erano spazialmente coincidenti, avendo come effetto un incremento nell'accuratezza della localizzazione dello stimolo.

La cattura visiva, osservabile quando i due stimoli sono ben rilevati dai due sistemi sensoriali (visivo e acustico), è anche consistente con una codifica dell'informazione sensoriale basata sulla dominanza. Per esempio, Heron (Heron et al. 2004) ha proposto che, quando il sistema nervoso considera come più affidabile l'informazione visiva, come solitamente avviene in condizioni normali, la visione domina i giudizi di localizzazione acustica. Di conseguenza, osserviamo una traslocazione percettiva dello stimolo acustico a prescindere dalla sua posizione. Al contrario, l'integrazione multisensoriale avviene quando almeno una delle due modalità è debole. Nello studio di Bolognini appena descritto, si osserva un'integrazione tra le due modalità, e gli effetti seguono la legge spaziale e temporale dell'integrazione multisensoriale del CS.

Come nel caso dei dati ottenuti sui pazienti, anche gli studi sui soggetti sani suggeriscono che il cervello impieghi strategie multiple per integrare l'informazione multisensoriale, in funzione della salienza dello stimolo. Una probabile spiegazione di queste differenze è che l'*enhancement* ed il *bias* visivo dipendano da diverse vie neurali, con il primo dipendente da circuiti coinvolgenti il CS (Leh et al. 2006), e il secondo da circuiti genicolo-striati, i quali facilitano analisi più dettagliate della scena visiva.

## **1.5 Scopo del progetto.**

In conclusione, mentre il ruolo del CS nelle risposte di orientamento mediate dall'integrazione multisensoriale è ampiamente documentato negli animali grazie a studi di tipo neurofisiologico, nell'uomo è un settore di indagine al momento ancora ricco di incognite. In particolare, nonostante numerosi studi comportamentali abbiano individuato un parallelismo tra risposte comportamentali e principi di funzionamento integrativi dei singoli neuroni multisensoriali, non è ancora chiaro se le prime siano conseguenza dell'attività del CS oppure siano effetto del funzionamento di altre aree

corticali multisensoriali, come la corteccia parietale posteriore, il solco temporale superiore, l'insula, il solco intraparietale (IPS), ecc... La presente tesi, si pone quindi come obiettivo quello di indagare direttamente il ruolo del CS nei compiti di orientamento (*covert*) mediati dall'integrazione multisensoriale visuo-acustica (Capitoli II e III) ed in compiti di orientamento (*overt*) che richiedono una selezione del target nell'uomo (Capitolo IV). Per farlo, ci serviremo di un paradigma psicofisico in grado di isolare il contributo del CS nei compiti di orientamento.

### **Esperimento 1 – L’integrazione multisensoriale nelle risposte di orientamento nell’uomo richiede l’attivazione del collicolo superiore**

Nel capitolo precedente, abbiamo visto come il CS sia stato assunto come un modello influente per gli studi di integrazione multisensoriale negli animali, così come nei pazienti con lesioni al cervello (Frassinetti 2005) e nei soggetti sani (Frassinetti et al. 2002; Bolognini et al. 2005). Tuttavia, resta ancora una domanda aperta se nell’uomo questa struttura sia necessaria per gli effetti di integrazione multisensoriale osservati a livello comportamentale, oppure se questi effetti dipendano in modo critico da altre aree multisensoriali del cervello. In accordo con quest’ultima possibilità, studi di neuroimmagine (Calvert 2001; Calvert and Thesen 2004) hanno rilevato come diverse aree corticali siano implicate nella detezione e nell’integrazione di stimoli multisensoriali. Tuttavia, evidenze fisiologiche nel gatto indicano come le risposte di integrazione multisensoriale dei neuroni delle aree corticali associative (es.: la fessura ectosilviana anteriore ed il solco laterale) siano meno vincolate dalla precisa congruenza spaziale e temporale degli stimoli multisensoriali (Wallace et al. 1992), e di conseguenza queste non possano mediare direttamente le conseguenze comportamentali dell’integrazione multisensoriale.

In questo studio, abbiamo testato direttamente l’ipotesi che l’integrazione multisensoriale visuo-acustica (AV) sia mediata dal CS nell’uomo, in compiti che richiedano un orientamento di tipo *covert*. A questo fine, abbiamo sfruttato il fatto che studi neurofisiologici hanno riportato come i coni S a bassa lunghezza d’onda della retina non proiettino al CS (Marrocco and Li 1977; Schiller and Malpeli 1977; de Monasterio 1978). E’ stato rilevato come i coni S medino primariamente la percezione del colore (Mollon 1989) e che i loro segnali siano condotti da tipi di cellule gangliari

morfologicamente distinti, che proiettano agli strati koniocellulari del nucleo genicolato laterale e poi agli strati 2 e 3 della corteccia striata (Dacey and Lee 1994; White et al. 1998). Allo stesso modo, gli stimoli *S-cone* non possono raggiungere il CS attraverso proiezioni cortico-tettali (proiezioni dalla corteccia visiva al CS), in quanto gli stimoli *S-cone* sono invisibili anche alla via magnocellulare, che alimenta queste proiezioni. Del resto, anche se esiste un input dei coni S alla via magnocellulare (Stockman et al. 1991; Calkins 2001), se non al CS, questo è piccolo e, soprattutto, non è cromaticamente opponente e può quindi essere mascherato con un *noise* di luminanza (Mollon 1982; Birch et al. 1992). Di conseguenza, stimoli rilevati unicamente dai coni S dovrebbero essere invisibili al CS.

Se il CS è un substrato neurale critico nella mediazione dell'integrazione multisensoriale nelle risposte di orientamento, allora ci attenderemo un effetto di congruenza spaziale (RT più rapidi per stimoli AV spazialmente coincidenti rispetto a stimoli AV spazialmente separati) nel caso di una stimolazione bimodale composta da uno stimolo rosso (visibile al CS) e da uno stimolo acustico simultaneo, presentato nello stesso emicampo o in quello opposto rispetto allo stimolo visivo. Contrariamente, non ci attenderemo un effetto di integrazione multisensoriale impiegando una stimolazione bimodale composta da uno stimolo *S-cone* (invisibile al CS) accompagnato da uno stimolo acustico spazialmente coincidente o separato.

Per indagare questo effetto di integrazione multisensoriale abbiamo impiegato un paradigma a segnali ridondanti per tempi di reazione semplici, in cui l'osservatore deve rispondere nel modo più rapido possibile in seguito alla detezione di qualunque tipo di stimolo (acustico, visivo o visuo-acustico, si veda la Figura 2.1 per un diagramma schematico di un trial tipico).

Sin dallo studio pionieristico di Todd (Todd 1912), è noto come le risposte a stimoli bimodali siano più rapide, in media, delle risposte a stimoli unimodali. Questo fenomeno è noto come effetto di ridondanza del target (RTE), e la differenza nei RT tra target singoli e doppi è chiamata guadagno della ridondanza. Molti studi successivi hanno replicato questo effetto non solo nel caso di stimoli cross-modalità (Miller 1982; Miller 1986; Hughes et al. 1994; Plat et al. 2000; Zampini et al. 2007),

per lo più visuo-acustici, ma anche per combinazioni di stimoli unimodali (per esempio, doppia stimolazione visiva o acustica) (Murray et al. 2001; Savazzi and Marzi 2002; Savazzi and Marzi 2004).

Sono stati suggeriti due modelli alternativi per spiegare l'RTE: il *race model* (facilitazione statistica) ed il modello di coattivazione neurale. Secondo il *race model*, gli elementi di uno stimolo bimodale sono elaborati da canali indipendenti; quello che raggiunge per primo lo stadio di output innescherebbe la risposta. Questo modello suggerisce che l'RTE sia generato da facilitazione statistica: se le latenze di detezione sono interpretate come variabili random, il tempo per rilevare il primo di diversi segnali ridondanti è più rapido, in media, del tempo di detezione di qualunque segnale singolo (Raab 1962). Recentemente, Miller e Ulrich (Miller and Ulrich 2003) hanno sviluppato una generalizzazione del modello di Raab. Il guadagno massimo dei tempi di reazione che può essere spiegato dalla facilitazione statistica è descritto dalla *race model inequality* (Miller 1982; Miller 1986):

$$p(t < t_0 / AV) \leq p(t < t_0 / A) + p(t < t_0 / V)$$

Confrontando le distribuzioni cumulate dei tempi di reazione per stimoli unimodali e bimodali, il *race model* predice che per valori dei tempi di reazione ( $t$ ) più brevi di un certo tempo di reazione ( $t_0$ ), la probabilità ( $p$ ) di un tempo di reazione a uno stimolo bimodale (visuo-acustico, AV) è più piccola o uguale alla somma delle probabilità dei singoli stimoli unimodali che lo compongono (stimoli acustici e visivi, A e V). Se il limite predetto dalla *race model inequality* è violato, allora una spiegazione basata sulla facilitazione statistica non è più sufficiente e l'RTE può esser attribuito a un meccanismo comunemente definito come coattivazione neurale. Questo meccanismo trasformerebbe, per mezzo di sommazione non lineare, gli input sensoriali separati in un prodotto integrato (integrazione multisensoriale).

Lo scopo di questo studio è valutare, indagando l'RTE, se il CS abbia un ruolo critico nel mediare l'integrazione multisensoriale spaziale. Nello specifico, quando due stimoli di diversa modalità sensoriale sono presentati simultaneamente e nella stessa posizione, dovremmo osservare una violazione del *race model* (che è un indice di integrazione multisensoriale) quando lo stimolo visivo è rosso (visibile al CS); al contrario, quando lo stimolo visivo è *S-cone* (invisibile al CS), non ci attenderemo una violazione della *race model inequality*, e il guadagno della ridondanza sarà spiegato semplicemente dalla facilitazione statistica.

## **2.1 Esperimento A.**

### **2.1.1 Metodo.**

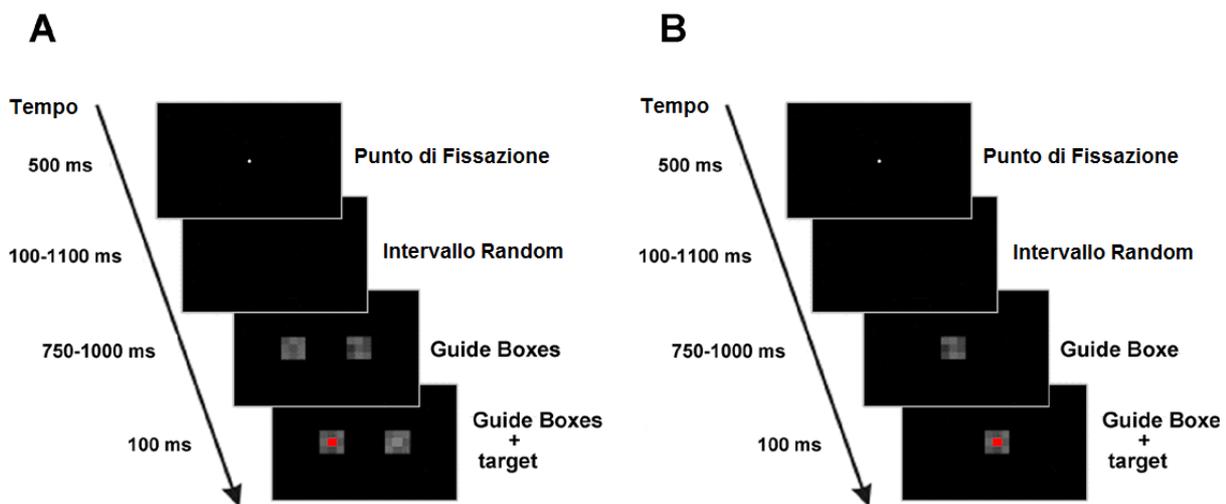
#### **Soggetti.**

Dieci soggetti sani (*range* di età: 21-26 anni; due maschi e otto femmine) hanno preso parte all'esperimento. Tutti i soggetti avevano udito e vista nella norma e non erano a conoscenza dello scopo dello studio. I partecipanti hanno ricevuto crediti per la loro disponibilità nell'eseguire l'esperimento ed hanno dato un consenso informato prima di iniziare.

#### **Stimoli e procedura.**

Tutti gli stimoli sono stati generati con un PC con MATLAB 6.1 e PsychToolbox 2.50 (Brainard 1997; Pelli 1997) e presentati su un monitor Samsung SyncMaster 153B 17 ad una distanza di 57 cm. Ai soggetti è stato chiesto di fissare costantemente un punto bianco centrale disegnato su uno sfondo nero (0.05 cd/m<sup>2</sup>). In ogni trial (vedi Fig. 2.1A per la sequenza di eventi in un trial) il punto di fissazione durava 500 ms e poi, dopo un intervallo la cui durata era randomizzata in una finestra temporale di 100-1100 ms, due *guide boxes* quadrate di 3° erano presentate 6° a sinistra e a destra del punto di fissazione, con una durata di esposizione compresa fra 750 e 1000 ms. Ogni *box* era costituito da nove piccoli quadrati che cambiavano luminanza ogni 67 ms in un valore casuale

estratto dal *range* 4.05-6.75 cd/m<sup>2</sup>. Questo *noise* di luminanza assicura che il cambiamento di colore descritto oltre possa esser rilevato solo da un canale cromatico (Mollon 1982; Birch et al. 1992; Sumner et al. 2002; Savazzi and Marzi 2004; Leo et al. 2008). Gli stimoli visivi erano quadrati di 1° casualmente presentati al centro di una delle due *guide boxes*, negli ultimi 100 ms di presentazione delle stesse. Gli stimoli visivi potevano essere sia *S-cone* (visibili solo ai coni S) che a lunghezza d'onda lunga (rossi, visibili al CS). Le cromaticità e le luminanze erano calcolate per ogni stimolo e misurate direttamente con un colorimetro Minolta CL-200. La durata della presentazione di ogni stimolo era di 100 ms.



**Figura 2.1.** Diagramma schematico di un tipico trial dell'Esperimento A (Pannello A) e dell'Esperimento B (Pannello B). Il target visivo mostrato qui è uno stimolo a lunghezza d'onda lunga (rosso). In entrambi gli esperimenti, due casse piezoelettriche (non riportate nella figura), erano piazzate subito sotto alle *guide boxes*.

Gli stimoli acustici consistevano in un tono puro di 2 kHz, della durata di 100 ms, emesso da una di due casse piezoelettriche (0.4, 8 W) poste di fronte al monitor di un PC, circa 4 cm sotto gli stimoli visivi. L'intensità degli stimoli acustici era di 66.3 dB SPL.

L'esperimento era costituito da quattro condizioni presentate in modo casuale:

1. Unimodale acustica (A): lo stimolo acustico era presentato da solo;
2. Unimodale visiva (V): lo stimolo visivo (*S-cone* o rosso) era presentato da solo;
3. Bimodale *same-position* (SP-AV): lo stimolo visivo (*S-cone* o rosso) e quello acustico erano presentati simultaneamente e in stretta prossimità spaziale;
4. Bimodale *different-position* (DP-AV): lo stimolo visivo (*S-cone* o rosso) e quello acustico erano presentati simultaneamente e in posizioni diverse (emicampi opposti).

I soggetti osservavano binocularmente il monitor del PC dove erano presentati gli stimoli. Ai partecipanti era richiesto di osservare costantemente il punto bianco centrale e di rispondere premendo la barra di spazio della tastiera con il dito indice della mano dominante il più velocemente possibile in seguito alla comparsa di qualunque stimolo unimodale (visivo o acustico) o bimodale.

L'esperimento era suddiviso in sei blocchi di trial con un numero complessivo di 1120 stimoli per ogni partecipante. Per ciascuna condizione c'erano 120 trial e 280 *catch* trial, nei quali erano presentate solo le *guide boxes* senza gli stimoli target. I *catch* trial erano introdotti per scoraggiare i soggetti dal rispondere alla *guide box* invece che a uno stimolo target. Ogni soggetto, faceva pratica con il compito per 5 minuti prima dell'esecuzione effettiva dell'esperimento.

### **Analisi statistica.**

Per ogni soggetto, sono stati calcolati i RT medi e le loro distribuzioni, per ogni condizione. Per verificare la presenza dell'RTE, sono stati effettuati confronti tra ogni condizione unimodale e la condizione bimodale. Per determinare se la spiegazione basata sulla facilitazione statistica fosse sufficiente, oppure se fosse necessario postulare una coattivazione per spiegare l'RTE, è stato implementato il test del *race model* di Miller usando il software RMITest (Miller 1982; Ulrich et al. 2007). Questo programma calcola le funzioni di densità cumulata (CDF) dei RT per ogni

condizione ed il limite stimato della *race model inequality*. Calcola anche un *t*-test ad ogni percentile per vedere se la violazione del *race model* è statisticamente significativa. La differenza tra la probabilità cumulata per gli stimoli doppi e la somma delle probabilità cumulate degli stimoli singoli indica l'ampiezza della violazione.

### 2.1.2 Risultati

I soggetti hanno risposto a meno del 3% dei *catch* trial. I RT più veloci di 140 ms e più lenti di 650 ms sono stati considerati rispettivamente come anticipazioni e ritardi, e per questo scartati (<1% dei trial). I dati sui tempi di reazione sono stati poi analizzati con un'ANOVA a due vie con Colore (rosso versus *S-cone*) e Condizione (unimodale visivo, unimodale acustico, bimodale SP, bimodale DP) come fattori *within-subject*. Quando necessario, le analisi sono state sviluppate utilizzando il test di Newman-Keuls per i confronti post-hoc.

Complessivamente, abbiamo rilevato come le risposte agli stimoli rossi (301 ms) fossero più rapide delle risposte agli stimoli *S-cone* (306 ms), come evidente dall'effetto significativo del fattore Colore [ $F(1,9) = 16.3, p < .003$ ].

Anche il fattore Condizione è risultato significativo [ $F(3,27) = 98.9, p < .0001$ ]. Le risposte agli stimoli unimodali visivi (352 ms) erano significativamente più lente delle risposte a stimoli AV sia nel caso della condizione SP-AV (277 ms;  $p < .0002$ ) che della condizione DP-AV (280 ms;  $p < .0002$ ). Allo stesso modo, i RT della condizione unimodale acustica (304 ms) erano significativamente più lenti dei RT sia della condizione SP-AV ( $p < .0002$ ) che della condizione DP-AV ( $p < .0002$ ). Infine, il guadagno della ridondanza (la differenza nei RT tra stimolazione singola e doppia) era simile negli stimoli rossi e *S-cone* (vedi Tabella 2.1).

	<b>Rosso</b>		<b>S-cone</b>		
<b>Stimolo</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>Stimolo</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
<b>V</b>	345	51	<b>V</b>	360	50
<b>A</b>	304	68	<b>A</b>	304	68
<b>AV</b>	277	54	<b>AV</b>	280	55
<b>RG</b>	47		<b>RG</b>	52	

Tabella 2.1. Guadagno della ridondanza (RG). RT medi (M) e deviazioni standard (SD) in millisecondi per ogni condizione di stimolazione, separatamente per lo stimolo visivo rosso e *S-cone*. RG è la differenza tra la media dei RT delle condizioni unimodali ed il RT medio delle condizioni bimodali. Abbreviazioni: V = visivo da solo, A = acustico da solo, AV = condizione bimodale visuo-acustica.

Di maggior interesse per i nostri scopi, è stata rilevata una interazione significativa tra Colore e Condizione [ $F(3,27) = 22.3, p < .00001$ ]. Così, quando lo stimolo visivo era rosso, i RT della condizione SP-AV erano più rapidi dei RT della condizione DP-AV (rispettivamente 272 e 282 ms,  $p < .0003$ ), mentre non c'era una differenza significativa tra le condizioni SP-AV (281 ms) e DP-AV (278 ms), se lo stimolo visivo era *S-cone*.

Inoltre, le risposte erano significativamente più rapide nella condizione rosso SP-AV che nella condizione *S-cone* SP-AV ( $p < .0002$ ) (Figura 2.2).

## MEDIE TEMPI DI REAZIONE

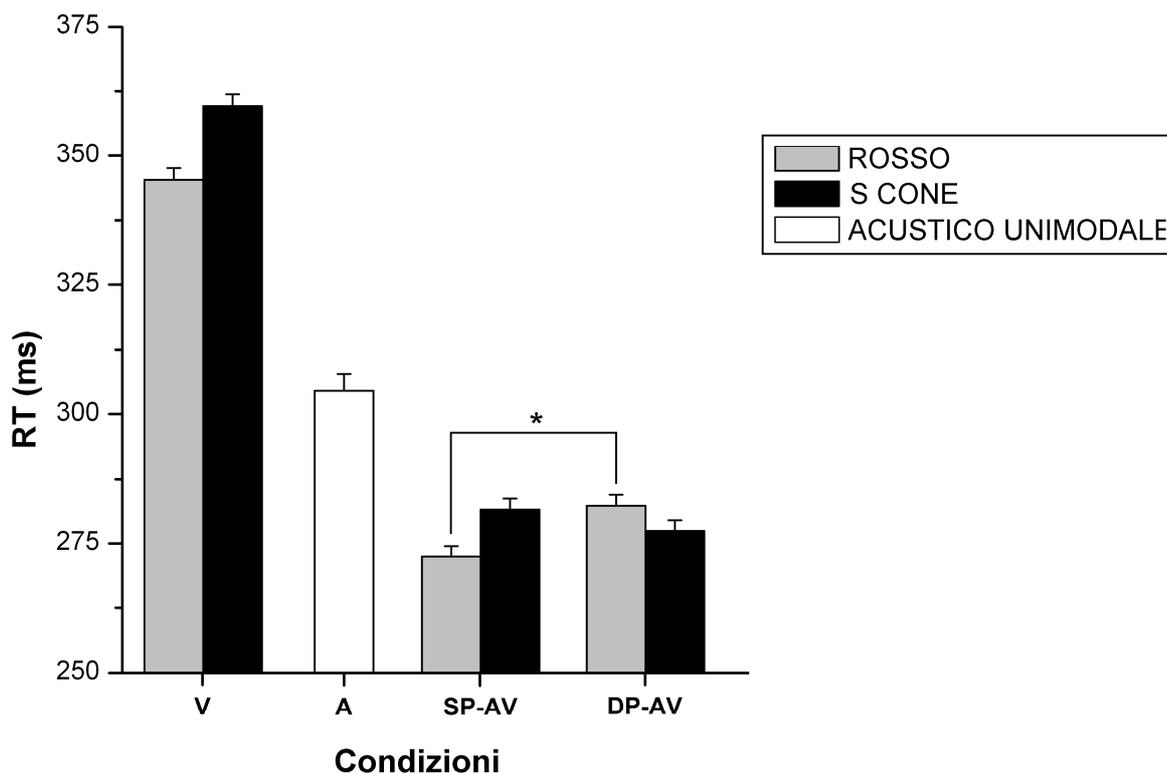


Figura 2.2. RT medi (S.E.M. indicati) per ogni condizione dell'Esperimento A (V = visivo da solo, A = acustico da solo, SP-AV = bimodale *same-position*, DP-AV = bimodale *different-position*). Le barre grigie rappresentano le condizioni in cui lo stimolo visivo era rosso; la barra bianca rappresenta la condizione unimodale acustica; le barre nere rappresentano le condizioni in cui lo stimolo visivo era *S-cone*. E' stata riscontrata una differenza significativa (evidenziata dall'asterisco) tra i RT nelle condizioni SP-AV e DP-AV quando lo stimolo visivo era rosso, ma non quando era *S-cone*.

I dati sui RT sono stati poi analizzati con il test della *race inequality* di Miller, per determinare se i guadagni della ridondanza osservati potessero esser spiegati nei termini di un *race* o di un modello di coattivazione neurale (Miller 1982; Miller 1986; Ulrich et al. 2007). Come illustrato nella Figura 2.3, è stata rilevata una violazione significativa della *race inequality* solo nel caso di stimoli rossi, nella condizione AV spazialmente coincidente. I rettangoli grigi della Figura 2.3 indicano i percentili nei quali la violazione era significativamente diversa da zero, come dimostrato da un *t*-test.

## Violazione della Race Inequality

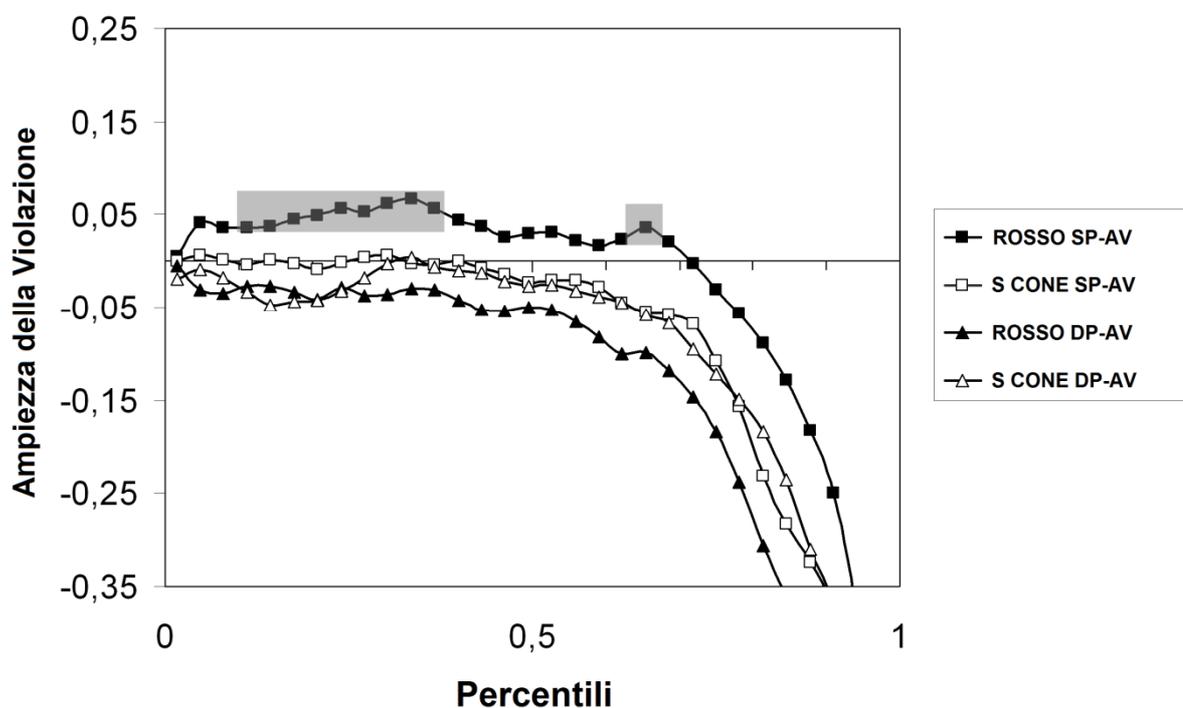


Figura 2.3. Test di violazione della *race inequality* per le quattro condizioni bimodali AV dell'Esperimento A. I rettangoli grigi delimitano le aree nelle quali la violazione è significativamente diversa da zero, come dimostrato da un t-test a una coda.

Quindi, l'RTE con stimoli rossi SP-AV viola la *race inequality* e può essere spiegato da coattivazione neurale, mentre con stimoli rossi DP-AV o *S-cone* (sia SP-AV che DP-AV) non c'era violazione e quindi l'RTE in questo caso poteva essere ascrivibile a facilitazione statistica.

Al fine di validare statisticamente questo risultato, abbiamo effettuato un'ANOVA a tre vie a misure ripetute con Colore (rosso versus *S-cone*), Condizione (SP-AV versus DP-AV) e Percentile (quelli inclusi nell'area di violazione, tra 0,09 e 0,66) come fattori. È risultata evidente un'interazione significativa tra Colore e Condizione [ $F(1, 9) = 25.9, p < .0007$ ]. I post-hoc Newman-Keuls hanno mostrato che la violazione nel caso di stimoli rossi SP-AV era sensibilmente diversa rispetto a quella sia di stimoli rossi DP-AV ( $p < .0003$ ) e *S-cone* (sia SP-AV che DP-AV,  $p < .0007$  per tutti i confronti).

Così, il risultato cruciale di questo esperimento è la presenza di un RTE in tutti gli stimoli bimodali, ma la natura di questo guadagno della ridondanza, ossia facilitazione statistica versus coattivazione neurale, cambia con il colore dello stimolo, *S-cone* versus rosso, rispettivamente. Dal momento che gli stimoli a bassa lunghezza d'onda non inviano input al collicolo, abbiamo concluso che questa regione del mesencefalo è necessaria per l'integrazione neurale di segnali multisensoriali nello spazio.

## **2.2 Esperimento B.**

Nell'Esperimento A abbiamo mostrato come il CS sia necessario per mediare l'integrazione degli stimoli visuo-acustici nel dominio spaziale, in compiti di orientamento di tipo *covert*. Nell'Esperimento B testiamo la possibilità che il coinvolgimento del CS nell'integrazione multisensoriale dipenda strettamente dal fatto che il compito percettivo richieda risposte di orientamento spaziale. Così, i soggetti dovranno rispondere sia a stimoli unisensoriali che cross-modali presentati nel punto di fissazione centrale. Se il CS integra stimoli multisensoriali con lo scopo di guidare gli spostamenti oculari e attentivi attraverso lo spazio, allora la presentazione di stimoli cross-modali in fissazione dovrebbe ridurre il contributo del CS in questo compito, dal momento che le risposte di orientamento risultano minimizzate. Di conseguenza, la differenza tra stimoli rossi e *S-cone* dovrebbe scomparire, o almeno ridursi significativamente.

Per misurare l'integrazione multisensoriale, gli stimoli cross-modali potevano essere temporalmente coincidenti oppure asincroni, con lo stimolo acustico che precede sempre il visivo; infatti, studi precedenti hanno mostrato come stimoli visuo-acustici temporalmente coincidenti producano un incremento della performance (tempi di reazione più rapidi e sensibilità percettiva incrementata) rispetto a stimoli temporalmente asincroni (Bolognini et al. 2005).

Di conseguenza, dovremmo osservare una violazione del *race model* (ossia, integrazione multisensoriale) quando gli stimoli visivi e acustici sono temporalmente coincidenti, mentre questo non dovrebbe avvenire nel caso di stimoli visuo-acustici asincroni. Contrariamente a quanto visto

nell'Esperimento A, la violazione del *race model* non dovrebbe dipendere dal colore dello stimolo visivo, dal momento che il compito non richiede risposte di orientamento.

### **2.2.1 Metodo.**

#### **Soggetti.**

Un nuovo gruppo di dieci soggetti sani (*range* di età: 21-29 anni; tre maschi e sette femmine) ha preso parte all'esperimento. Tutti i soggetti avevano udito e vista nella norma e non erano a conoscenza dello scopo dell'esperimento. I partecipanti hanno ricevuto crediti per la loro disponibilità nell'eseguire l'esperimento ed hanno dato un consenso informato prima di iniziare.

#### **Stimoli e procedura.**

L'apparato sperimentale era identico a quello impiegato nell'Esperimento A, eccetto che gli stimoli erano sempre presentati presso la fissazione centrale, in modo tale da ridurre sostanzialmente le risposte di orientamento spaziale (Figura 2.1B).

L'esperimento era costituito da tre condizioni presentate in modo casuale:

1. Unimodale acustica (A): lo stimolo acustico era presentato da solo;
2. Unimodale visiva (V): lo stimolo visivo (*S-cone* o rosso) era presentato da solo;
3. Bimodale (AV): lo stimolo visivo (*S-cone* o rosso) e quello acustico erano presentati con quattro diversi intervalli di separazione (0, 50, 100 e 200 ms), con lo stimolo acustico che precedeva sempre quello visivo.

L'esperimento era suddiviso in sei blocchi di trial con un numero complessivo di 1760 presentazioni per ogni partecipante. Ogni condizione aveva 120 trial. Inoltre, c'erano 440 *catch* trial nei quali erano presentate solo le *guide boxes* senza gli stimoli target.

## **Analisi statistica.**

L'analisi statistica era identica a quella eseguita nell'Esperimento A.

### **2.2.2 Risultati**

I soggetti hanno risposto a meno del 3% dei *catch* trial. La pulizia dei dati, eseguita come nell'Esperimento A, ha riguardato circa l'1% dei trial. I dati sui RT sono stati poi analizzati con un'ANOVA a due vie con Colore (rosso e *S-cone*) e Condizione (unimodale visivo, unimodale acustico, bimodale AV-0 ms, bimodale AV-50 ms, bimodale AV-100 ms, bimodale AV-200 ms) come fattori *within-subject*. Quando necessario, le analisi sono state sviluppate utilizzando il test di Newman-Keuls per i confronti post-hoc.

Come nel caso dell'Esperimento A, le risposte a stimoli rossi (303 ms) erano più rapide delle risposte a stimoli *S-cone* (307 ms), come indicato dall'effetto significativo del fattore Colore [ $F(1, 9) = 5.1, p < .05$ ]. È stato riscontrato anche un effetto significativo della Condizione [ $F(5,45) = 66.2, p < .0001$ ], con i RT agli stimoli bimodali (276, 281, 291 e 299 ms, rispettivamente per AV-0, AV-50, AV-100, AV-200 ms) più rapidi delle risposte sia agli unimodali acustici (321 ms) che agli unimodali visivi (364 ms;  $p < .0006$  in tutti i confronti). Inoltre, le risposte alle condizioni AV-0 e AV-50 ms sono state più rapide delle risposte alle condizioni AV-100 e AV-200 ms ( $p < .05$  in tutti i confronti). L'interazione tra Colore e Condizione è risultata significativa [ $F(5,45) = 5.66, p < .0004$ ], a causa di RT più rapidi per stimoli unimodali rossi che *S-cone*. Nessun altro confronto (Figura 2.4) ha raggiunto un livello significativo.

## MEDIE TEMPI DI REAZIONE

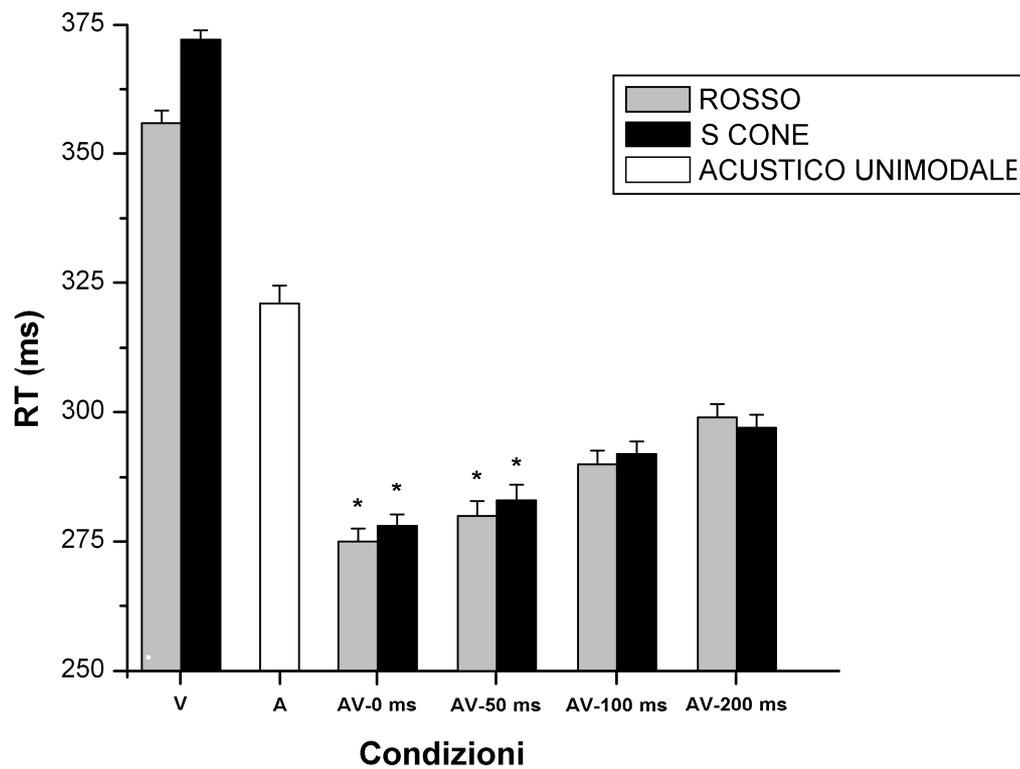


Figura 2.4. RT medi (S.E.M. indicati) per ogni condizione dell'Esperimento B (V = visivo da solo, A = acustico da solo, AV-0 ms = condizione bimodale AV simultanea, AV-50 ms = condizione bimodale AV con acustico che precede il visivo di 50 ms, AV-100 ms = condizione bimodale AV con acustico che precede il visivo di 100 ms, AV-200 ms = condizione bimodale AV con acustico che precede il visivo di 200 ms). Le barre grigie rappresentano le condizioni in cui lo stimolo visivo era rosso; la barra bianca rappresenta la condizione unimodale acustica; le barre nere rappresentano le condizioni in cui lo stimolo visivo era *S-cone*. I RT delle condizioni AV-0 e AV-50 ms erano significativamente più rapidi (come indicato da un asterisco) di quelli delle condizioni AV-100 e AV-200 ms, sia nel caso di stimoli visivi rossi che *S-cone*.

Come nel caso dell'Esperimento A, il guadagno della ridondanza (la differenza nei RT tra stimolazione singola e doppia) era simile per stimoli rossi e *S-cone* (Tabella 2.2).

	Rosso			S-cone			
Stimolo	M	SD	RG	Stimolo	M	SD	RG
V	356	54		V	372	44	
A	321	77		A	321	77	
AV-0 ms	275	56	64	AV-0 ms	278	49	68
AV-50 ms	280	63	59	AV-50 ms	283	66	63
AV-100 ms	290	58	49	AV-100 ms	292	54	54
AV-200 ms	299	57	40	AV-200 ms	297	56	49

Tabella 2.2. Guadagno della ridondanza (RG). RT medi (M) e deviazioni standard (SD) in millisecondi per ogni condizione di stimolazione, separatamente per lo stimolo visivo rosso e *S-cone*. RG è la differenza tra la media dei RT delle condizioni unimodali ed il RT medio delle condizioni bimodali. Abbreviazioni: V = visivo da solo, A = acustico da solo, AV = condizione bimodale visuo-acustica.

I dati sui RT sono poi stati analizzati con il test della *race inequality* di Miller per determinare se i guadagni della ridondanza osservati potessero esser spiegati in termini di un *race* o di un modello di coattivazione neurale. Come mostrato nelle Figure 2.5A e 2.5B, abbiamo osservato una violazione significativa della *race inequality* sia per stimoli rossi che *S-cone*, nelle condizioni bimodali AV-0 ms e AV-50 ms. I rettangoli grigi nelle figure indicano i percentili nei quali la violazione era significativamente diversa da 0, come valutato da un *t*-test; al contrario, non è stata rilevata alcuna violazione della *race inequality* nelle condizioni bimodali AV-100 e AV-200 ms (vedi Figura 2.5C e 2.5D).

# Violazione della Race Inequality

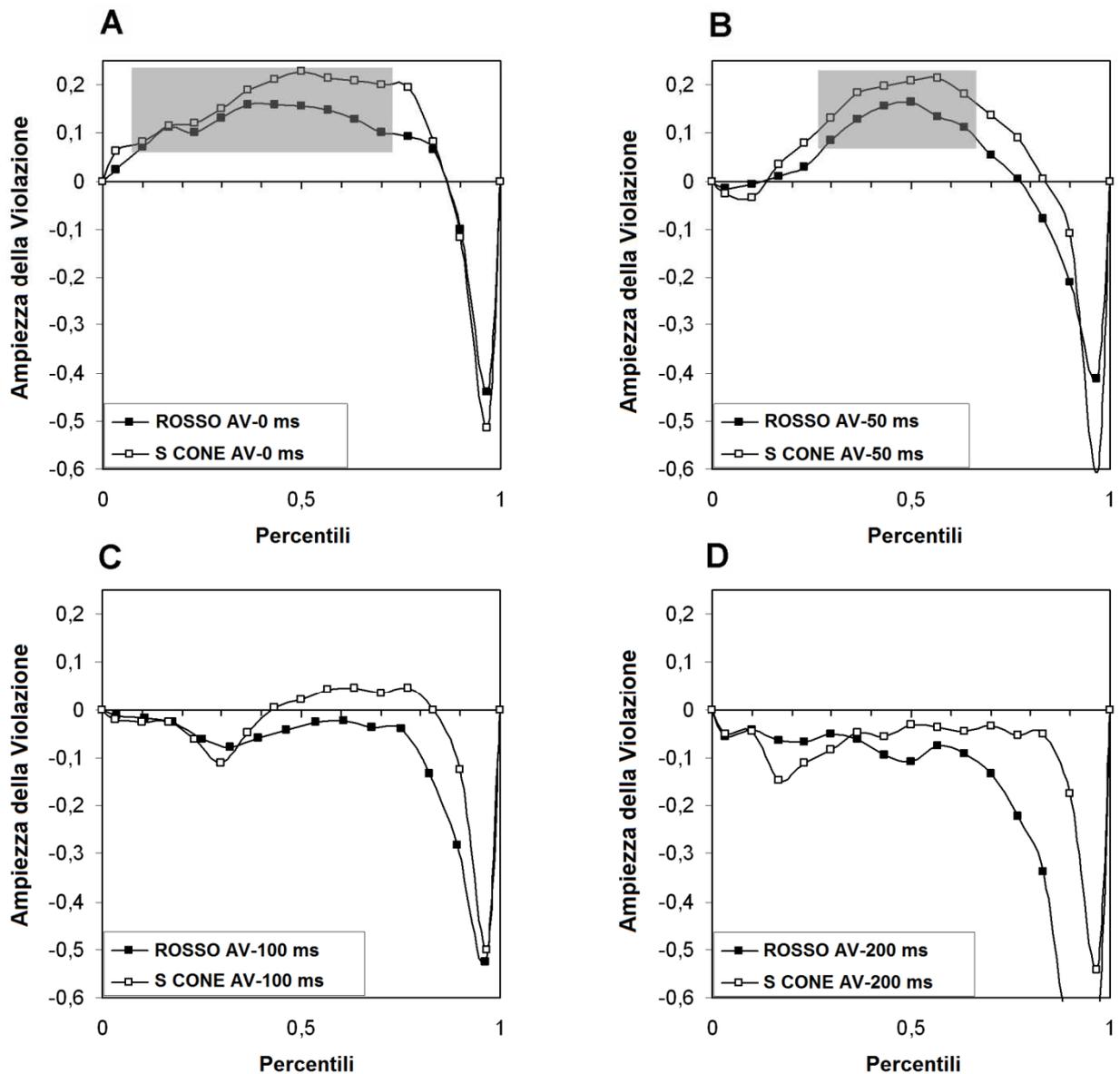


Figura 2.5. Test di violazione della *race inequality* per le otto condizioni bimodali AV dell'Esperimento B. I rettangoli grigi nel Pannello A e B delimitano le aree nelle quali la violazione è significativamente diversa da zero, come dimostrato da un *t*-test a una coda. Abbreviazioni come in Figura 2.4.

Così, l'RTE rilevato nel caso di brevi intervalli AV (0 e 50 ms) può esser spiegato da coattivazione neurale, mentre l'RTE di tutte le altre condizioni bimodali può esser attribuito a facilitazione statistica.

Per validare statisticamente questo risultato, è stata eseguita un'ANOVA a tre vie a misure ripetute con Colore (rosso vs *S-cone*), Condizione (AV-0, AV-50, AV-100, AV-200 ms) e Percentile (quelli inclusi nell'area di violazione, da 0.1 a 0.7) come fattori *within-subject*.

Contrariamente a quanto visto nell'Esperimento A, l'interazione tra Colore e Condizione non è risultata significativa ( $p = .73$ ), suggerendo che la violazione del *race model* non dipenda dal colore dello stimolo visivo presentato con quello acustico.

## 2.3 Discussione.

Registrazioni fisiologiche negli animali (Stein and Meredith 1993) suggeriscono che il CS abbia un ruolo importante nell'integrazione multisensoriale. Quando stimoli visivi e acustici provengono contemporaneamente dalla stessa posizione spaziale, l'attività neurale di questa regione del mesencefalo è fortemente incrementata. Per di più, l'*enhancement* multisensoriale del CS va in parallelo con il notevole cambiamento nella performance comportamentale conseguente alla stimolazione simultanea di due o più modalità con la stessa locazione spaziale (Bolognini et al. 2005). Così, il CS è stato ripetutamente usato come modello del modo in cui il cervello integra modalità unisensoriali per produrre una mappa multisensoriale unificata dell'ambiente esterno (Stein and Meredith 1993).

Recentemente, studi di neuroimmagine nell'uomo hanno identificato diverse aree corticali [fra le altre, l'insula, il solco temporale superiore, il solco intraparietale e diverse regioni frontali (Calvert 2001; Bushara et al. 2003; Calvert and Thesen 2004; Macaluso and Driver 2005)] associate con l'integrazione multisensoriale spaziale, suggerendo pertanto che questo processo possa non coinvolgere necessariamente il CS. Del resto, i risultati di neuroimmagine non possono stabilire definitivamente che un'area cerebrale sia necessaria per un particolare processo cognitivo.

In questo studio, l'ipotesi che il CS possa essere una struttura neurale critica per l'elaborazione spaziale multisensoriale, implicando una sommazione non lineare della risposta, è stata direttamente

testata nell'Esperimento A. Per verificarlo, abbiamo usato stimoli visibili e invisibili alle vie retino-collicolare e magnocellulare. Questi stimoli consistevano in cambiamenti cromatici visibili solo ai coni retinici di tipo S, sfruttando il fatto che studi neurofisiologici hanno consistentemente riportato che non ci sono proiezioni al CS da parte dei coni S (Marrocco and Li 1977; Schiller and Malpeli 1977; de Monasterio 1978). Questa nuova tecnica ha già fornito ottimi risultati nella comprensione del funzionamento del CS nell'orientamento dell'attenzione visiva (Sumner et al. 2002; Savazzi and Marzi 2004; Sumner et al. 2004; Sumner et al. 2005). Nell'esperimento A, stimoli AV periferici sono stati presentati simultaneamente nella stessa o in una diversa posizione spaziale del campo visivo. Poiché il CS (e la via magnocellulare) è cieco a stimoli a bassa lunghezza d'onda, non ci dovrebbe esser integrazione multisensoriale spaziale mediata da questa regione, con questo tipo di stimoli visivi. I risultati infatti supportano questa predizione.

Abbiamo dimostrato che le risposte comportamentali nelle condizioni bimodali dipendono dal colore degli stimoli visivi. In particolare, i RT per stimoli AV spazialmente coincidenti erano significativamente più rapidi dei RT per stimoli AV spazialmente separati quando erano usati stimoli visivi rossi, ma non se erano presentati stimoli visivi *S-cone*. Questo risultato mostra un effetto di integrazione AV spazialmente specifico per stimoli visivi rossi e non *S-cone*, suggerendo che le interazioni spaziali multisensoriali non avvengano nel caso di segnali invisibili sia alla via collicolare che a quella magnocellulare. Per avere una prova più forte del ruolo giocato dal CS nell'integrazione spaziale multisensoriale, abbiamo eseguito una seconda analisi basata sul modello della *race inequality* di Miller (Miller 1982). Secondo questo modello, il guadagno della ridondanza (la diminuzione dei RT per stimoli doppi rispetto a stimoli singoli) può esser dovuto o a una gara probabilistica tra segnali trasmessi lungo canali neurali diversi (facilitazione statistica), oppure a un meccanismo di coattivazione neurale (integrazione multisensoriale) derivante dalla convergenza dei segnali in uno o più centri cerebrali. Nell'Esperimento A, questa analisi mostra una violazione significativa del *race model* per stimoli AV spazialmente coincidenti, ma solo nel caso in cui si usi uno stimolo a lunghezza d'onda lunga. Nell'insieme, le nostre scoperte rivelano come stimoli a

bassa lunghezza d'onda, ai quali il CS è cieco, non producono integrazione AV, indicando che il CS possa giocare un ruolo chiave nell'integrazione di modalità diverse in una rappresentazione dello spazio unitaria.

Specificamente, abbiamo trovato che il meccanismo di coattivazione neurale è osservabile quando sono soddisfatte due condizioni: in primo luogo, l'informazione visiva deve raggiungere il CS (come nel caso di stimoli visivi rossi); in secondo luogo, stimoli visivi e acustici devono essere presentati nella stessa posizione spaziale (emicampo). Infatti, la violazione del *race model* avviene solo quando gli stimoli acustici sono accompagnati da stimoli visivi rossi, spazialmente coincidenti. Questi risultati sono in accordo con scoperte neurofisiologiche rivelanti che i neuroni degli strati profondi del CS rispondono a input sensoriali multipli provenienti dalla stessa area spaziale (Wallace et al. 1993). Per di più, i neuroni di questo tipo esibiscono una risposta fortemente non lineare, che è più grande della somma delle loro risposte unimodali, quando indotta da una stimolazione multisensoriale coincidente nel tempo e nello spazio (Stein and Meredith 1993; Stanford et al. 2005). E' quindi giustificato concludere che l'integrazione multisensoriale (indicizzata qui dalla violazione del modello della *race inequality*) non possa essere rilevata con input visivi ai quali il CS è cieco.

Nonostante i nostri risultati dimostrino come il CS sia un substrato neurale importante che veicola l'integrazione spaziale multisensoriale negli umani, questi non escludono la possibilità che altre aree cerebrali del sistema magnocellulare (inclusi i *frontal* o i *parietal eye fields*, che potrebbero essere ciechi a stimoli a bassa lunghezza d'onda) possano avere un ruolo nella capacità di sintetizzare stimoli AV. Questi dati non ci consentono di decidere tra queste due spiegazioni alternative. Si noti, del resto, come studi lesionali nell'uomo abbiano mostrato come un danno corticale coinvolgente le aree fronto-temporo-parietali (nei pazienti con neglect) lasci inalterata la capacità di sintetizzare stimoli AV spazialmente coincidenti [(Frassinetti 2005); si veda anche Valenza (Valenza et al. 2004) per risultati diversi riguardanti l'interazione spaziale tra vista e tatto],

fornendo di conseguenza un supporto all'ipotesi che queste aree corticali possano non essere necessarie nel mediare gli effetti comportamentali dell'integrazione spaziale AV.

Tuttavia, evidenze nel gatto suggeriscono come la de-attivazione della corteccia associativa elimini il caratteristico *enhancement* della risposta multisensoriale del CS (Jiang et al. 2002; Jiang et al. 2007). Così, nonostante il CS sia un substrato neurale critico per le risposte di orientamento verso stimoli multisensoriali spazialmente coincidenti, come quelli riportati in questo studio, questi potrebbe richiedere anche influenze modulatorie da parte di altre regioni corticali.

Ulteriori studi sono necessari per chiarire l'influenza specifica giocata dalle aree corticali nella modulazione dell'attività del CS negli umani.

Un altro punto importante di discussione riguarda i risultati dell'Esperimento B. In questo esperimento, gli stimoli AV sono stati presentati simultaneamente o con diversi intervalli temporali, presso la fissazione centrale, riducendo quindi il coinvolgimento di risposte di orientamento spaziale nell'eseguire il compito. In queste condizioni, abbiamo visto come le risposte non varino in funzione del colore degli stimoli visivi. Infatti, i RT a stimoli AV temporalmente coincidenti (con intervalli di separazione <100 ms) erano significativamente più rapidi dei RT con stimoli AV temporalmente distanti, a prescindere dal fatto che fossero presentati stimoli visivi rossi o S-cone. In aggiunta, è stata osservata una violazione significativa della *race inequality* (coattivazione neurale) per stimoli AV centrali temporalmente coincidenti, mentre nel caso di stimoli AV temporalmente separati, i dati sono in accordo col *race model*. Per di più, questo effetto non dipende dal fatto che gli stimoli acustici siano appaiati con stimoli visivi a lunghezza d'onda corta o lunga.

Le evidenze neurofisiologiche sia negli animali che nell'uomo supportano l'ipotesi che il CS sia implicato in modo critico nella codifica delle posizioni spaziali con lo scopo di guidare saccadi e/o di spostare l'attenzione verso di queste (Kustov and Robinson 1996; Ignashchenkova et al. 2004). I nostri risultati sono perfettamente consistenti con questo punto di vista. Questi dimostrano che quando il re-orientamento dello sguardo o dell'attenzione è minimizzato, dal momento che i target

AV sono presentati costantemente in fissazione, l'integrazione multisensoriale spaziale può avvenire senza l'accesso diretto al CS o alla via magnocellulare. Per di più, il fatto che stimoli a bassa lunghezza d'onda siano in grado di elicitare integrazione multisensoriale, almeno in certe condizioni, esclude la possibile obiezione che questi stimoli siano incompatibili nel mediare gli effetti integrativi AV solo a causa del fatto che la loro velocità di trasmissione è più lenta rispetto a quella degli stimoli acustici.

Sebbene ciechi al CS, gli stimoli visivi a bassa lunghezza d'onda sono visibili a diverse aree corticali con un forte input parvocellulare (Mullen et al. 2007), suggerendo quindi che gli effetti di integrazione multisensoriale puramente temporali osservati in fissazione possano essere mediati da aree multisensoriali corticali. Questa ipotesi è in linea col fatto che un celebre esempio di integrazione multisensoriale, l'illusione di McGurk (McGurk and MacDonald 1976), non è influenzata dalla posizione relativa dei segnali linguistici visivi e acustici (Spence and Driver 2004), ed è più probabilmente implementata in aree corticali temporali (Holmes and Spence 2005; Miller and D'Esposito 2005). Complessivamente, questi effetti sottolineano la molteplicità e la flessibilità degli effetti integrativi, mediati da diverse regioni corticali e sottocorticali del cervello.

Per riassumere, i nostri dati forniscono una nuova evidenza che il CS ha un ruolo importante nel mediare gli effetti di integrazione multisensoriale quando richieste risposte di orientamento di tipo *covert*, negli umani. Impiegando un nuovo metodo comportamentale (stimoli *S-cone*) che riduce, se non abolisce, gli input visivi al CS ed alla via magnocellulare, abbiamo dimostrato che non si ha più un incremento della performance in risposta a stimoli AV spazialmente coincidenti, almeno per quei comportamenti che implicano risposte di orientamento nello spazio. Infatti, quando gli input visivi non hanno accesso al CS, le risposte dei soggetti a combinazioni di stimoli multisensoriali erano determinate semplicemente dal più veloce dei due input sensoriali (meccanismo *race*), piuttosto che dalla sommazione non lineare degli input acustici e visivi (meccanismo di coattivazione neurale).

### **Esperimento 2 – Asimmetria temporo-nasale nell'integrazione multisensoriale mediata dal collicolo superiore**

L'esistenza di una rappresentazione privilegiata dell'emicampo temporale nel CS è stata investigata in diversi studi comportamentali e la sua rilevanza funzionale negli umani è stata dimostrata in un'ampia gamma di comportamenti di orientamento visivo.

Per esempio, i soggetti adulti mostrano un *bias* saccadico in direzione temporale quando vengono presentati stimoli visivi bilaterali (Posner and Cohen 1980). Inoltre, è stata trovata un'asimmetria temporo-nasale nei comportamenti di orientamento di tipo *covert* (Rafal et al. 1991), negli effetti di *priming* inconscio (Ansorge 2003) ed in misure più sottili come le latenze saccadiche (Kristjansson et al. 2004). Un *bias* pronunciato nell'orientamento saccadico verso stimoli nell'emicampo temporale rispetto a quello nasale è stato mostrato anche nei neonati (Lewis and Maurer 1992). Inoltre, i pazienti emianoptici mostrano un vantaggio dell'emicampo temporale sia nell'*oculomotor distractor effect* (Rafal et al. 1990) che in un paradigma di localizzazione a scelta forzata (Dodds et al. 2002). Questi vantaggi nella rappresentazione dell'emicampo temporale sono stati attribuiti ad un'asimmetria delle proiezioni delle emiretine al CS; questo argomento anatomico è basato sull'osservazione che le asimmetrie comportamentali sono presenti solo nei soggetti la cui via retinotettale è interamente funzionale, ma la cui via genicolo-striata è o non ancora matura, come nei bambini (Johnson 1990), oppure danneggiata, come nei pazienti emianoptici.

Studi neuro-anatomici nei gatti supportano questa spiegazione anatomica; è stato mostrato come l'emiretina nasale (che elabora l'emicampo temporale) abbia un input diretto più forte al CS rispetto all'emiretina temporale (che elabora l'emicampo nasale) (Sherman 1974). Tuttavia, almeno nelle

scimmie, è stata contestata la presenza di questa asimmetria esclusivamente nelle proiezioni retinotettali (Hubel et al. 1975): in uno studio sul sistema visivo dei primati, è stata osservata una asimmetria temporo-nasale sia nelle proiezioni dalla retina al CS, che dalla retina al dNGL (Williams et al. 1995).

Recentemente, uno studio fMRI (Sylvester et al. 2007) che ha testato questa asimmetria direttamente nel cervello umano, ha rivelato un'attivazione del CS più forte in risposta a stimoli presentati nell'emicampo temporale che in quello nasale, mentre non è stata osservata alcuna differenza nell'attività nel nucleo genicolato laterale (NGL) o nelle aree corticali retinotopiche V1 e V3. Nonostante questi risultati non distinguano tra asimmetrie strutturali (più neuroni che rispondono a stimoli temporali) e funzionali (guadagni più ampi associati a risposte a stimoli temporali), essi costituiscono una dimostrazione fisiologica diretta dei correlati neurali delle asimmetrie temporo-nasali.

Lo scopo di questo studio è investigare le proprietà dell'asimmetria temporo-nasale collicolare usando un nuovo metodo comportamentale che testi direttamente una risposta dipendente dal CS, cioè l'integrazione multisensoriale. Nei capitoli precedenti abbiamo già avuto modo di vedere come il contributo del CS nel mediare l'integrazione multisensoriale sia già stato estesamente indagato nei modelli animali.

Per dimostrare la presenza di un'asimmetria temporo-nasale nell'integrazione multisensoriale nell'uomo, ci siamo serviti nuovamente della nozione in base alla quale studi neurofisiologici hanno consistentemente riportato la mancanza di un input retinico al CS da parte dei coni retinici di tipo S (Marrocco and Li 1977; Schiller and Malpeli 1977; de Monasterio 1978; Sumner et al. 2002).

In particolare, dal momento che l'integrazione multisensoriale spaziale richiede l'attivazione della via retinotettale, ci dovremo aspettare effetti comportamentali diversi quando vengano presentati stimoli nell'emicampo temporale rispetto a quando presentati nel nasale, come risultato dell'asimmetria temporo-nasale presente nel CS. Per testare quest'ipotesi, sono stati presentati ai soggetti stimoli visivi rossi (visibili al CS) o *S-cone* (invisibili al CS), sia con che senza una

separazione spaziale rispetto a stimoli acustici simultanei, in un paradigma a segnali ridondanti per tempi di reazione semplici.

I soggetti hanno eseguito il compito monocolarmente, il che rappresenta un modo semplice per isolare gli emicampi nasali e temporali: bendando un occhio, l'emicampo controlaterale diventa temporale e l'ipsilaterale nasale. Come previsto dallo studio presentato nel capitolo precedente (Leo et al. 2008), ci attenderemo un effetto di congruenza spaziale (RT più rapidi per stimoli AV spazialmente coincidenti che per stimoli AV spazialmente separati) solo quando vengono presentati stimoli rossi; inoltre, l'integrazione multisensoriale spaziale (violazione del *race model*) dovrebbe avvenire solo nel caso di stimoli AV spazialmente coincidenti visibili al CS. In accordo con l'asimmetria temporo-nasale, ci attenderemo che l'ampiezza della violazione del *race model* sia più forte nel caso di stimoli presentati nell'emicampo temporale piuttosto che in quello nasale. Al contrario, non ci attenderemo alcun effetto di congruenza spaziale quando presentati stimoli *S-cone* (invisibili al CS).

### **3.1 Metodo.**

#### **Soggetti.**

Undici soggetti sani (*range* di età: 21-31 anni; tre maschi e otto femmine) hanno preso parte all'esperimento. Tutti i soggetti avevano udito e vista nella norma e non erano a conoscenza dello scopo dello studio. I partecipanti hanno ricevuto crediti per la loro disponibilità nell'eseguire l'esperimento ed hanno dato un consenso informato prima di iniziare.

#### **Stimoli e procedura.**

Tutti gli stimoli sono stati generati con un PC con MATLAB 6.1 e PsychToolbox 2.50 (Brainard 1997; Pelli 1997) e presentati su un monitor Samsung SyncMaster 153B 17 a una distanza di 57 cm. Ai soggetti era richiesto di fissare costantemente un punto bianco centrale disegnato su uno sfondo

nero ( $0.05 \text{ cd/m}^2$ ). In ogni trial (vedi Figura 3.1A per la sequenza di eventi in un trial) il punto di fissazione durava 500 ms e poi, dopo un intervallo la cui durata era randomizzata in una finestra temporale di 100-1100 ms, due *guide boxes* quadrate di  $3^\circ$  erano presentate  $6^\circ$  a sinistra e a destra del punto di fissazione, con una durata di esposizione compresa fra 750 e 1000 ms. Ogni *box* era costituito da nove piccoli quadrati che cambiavano luminanza ogni 67 ms entro un valore casuale estratto dal range  $4.05\text{-}6.75 \text{ cd/m}^2$ . Questo *noise* di luminanza assicura che il cambiamento di colore descritto oltre possa essere rilevato solo da un canale cromatico (Mollon 1982; Birch et al. 1992; Sumner et al. 2002; Savazzi and Marzi 2004; Leo et al. 2008). Gli stimoli visivi erano quadrati di  $1^\circ$  casualmente presentati al centro di una delle due *guide boxes*, negli ultimi 100 ms di presentazione delle stesse. Gli stimoli visivi potevano essere sia *S-cone* (visibile solo ai coni S) che a lunghezza d'onda lunga (rossi, visibile al CS). Le cromaticità e le luminanze erano calcolate per ogni stimolo e misurate direttamente con un colorimetro Minolta CL-200. La durata della presentazione di ogni stimolo era di 100 ms.

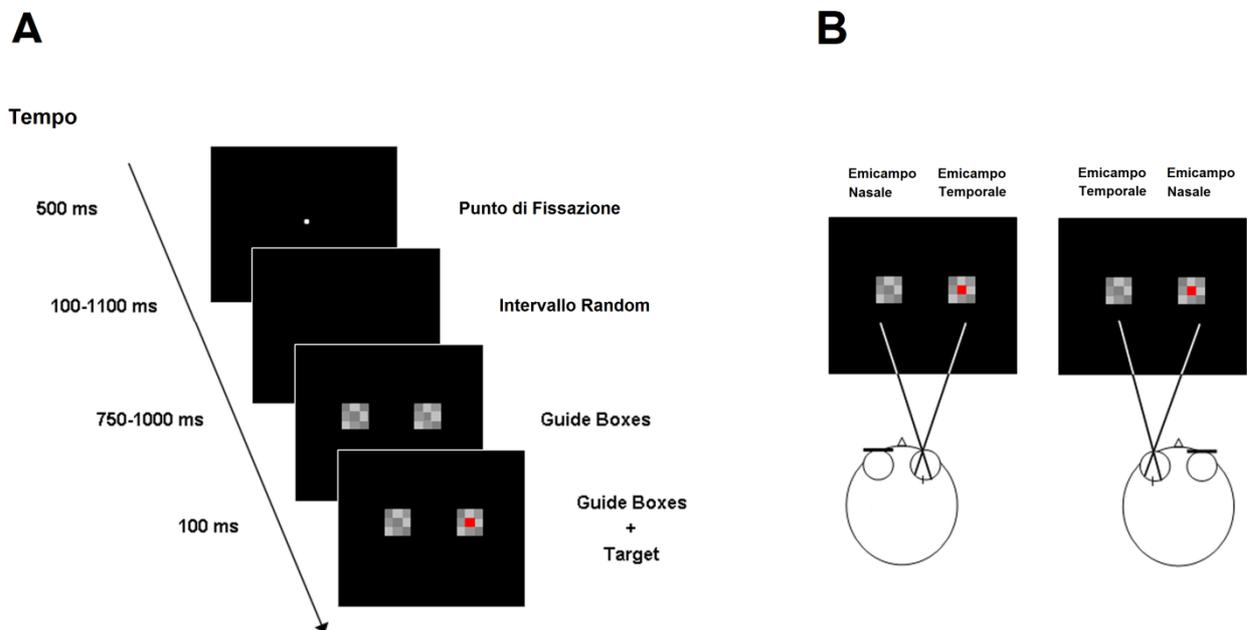


Figura 3.1. Diagramma schematico del setup sperimentale. Il Pannello A rappresenta un diagramma schematico di un tipico trial sperimentale. Il Pannello B rappresenta una veduta dall'alto verso il basso di un soggetto posto di fronte a un monitor. Il target visivo mostrato qui è uno stimolo a lunghezza d'onda lunga (rosso). Nell'esperimento, due casse piezoelettriche (non riportate nella figura), erano piazzate subito sotto alle *guide boxes*.

Gli stimoli acustici consistevano in un tono puro di 2 kHz, della durata di 100 ms, emesso da una di due casse piezoelettriche (0.4, 8 W) poste di fronte al monitor di un PC, circa 4 cm sotto gli stimoli visivi. L'intensità degli stimoli acustici era di 66.3 dB SPL.

I soggetti hanno completato due sessioni diverse variando la condizione monoculare (una con l'occhio sinistro bendato ed una con il destro). Con l'occhio destro bendato, l'emicampo sinistro risulta essere temporale e il destro nasale, mentre accade l'inverso quando invece è l'occhio sinistro ad esser bendato (vedi Figura 3.1B). L'ordine delle sessioni è stato controbilanciato tra i soggetti.

L'esperimento era costituito da quattro condizioni presentate in modo casuale:

1. Unimodale acustica: lo stimolo acustico era presentato da solo, nell'emicampo destro o sinistro;
2. Unimodale visiva: lo stimolo visivo (*S-cone* o rosso) era presentato da solo, nell'emicampo temporale (T V) o nasale (N V);
3. Bimodale *same-position*: lo stimolo visivo (*S-cone* o rosso, presentato nell'emicampo temporale o nasale, rispettivamente T SP-AV e N SP-AV) e quello acustico erano presentati simultaneamente e in stretta prossimità spaziale;
4. Bimodale *different-position*: lo stimolo visivo (*S-cone* o rosso, presentato nell'emicampo temporale o nasale, rispettivamente T DP-AV e N DP-AV) e quello acustico erano presentati simultaneamente e in posizioni diverse (emicampi opposti).

Ai partecipanti era richiesto di osservare costantemente il punto bianco centrale e di rispondere premendo la barra di spazio della tastiera con il dito indice della mano dominante il più velocemente possibile in seguito alla presentazione di qualunque stimolo unimodale (visivo o acustico) o bimodale. Ogni soggetto faceva pratica con il compito per 5 minuti prima dell'esecuzione effettiva dell'esperimento.

Ogni sessione era suddivisa in quattro blocchi di trial, per un numero complessivo di 747 presentazioni per ogni soggetto. C'erano 40 trial per ogni condizione e 187 *catch* trial nei quali erano presentate solo le *guide boxes* senza gli stimoli target. I *catch* trial sono stati introdotti per evitare che il soggetto rispondesse alla *guide box* invece che allo stimolo target.

### 3.2 Risultati.

I soggetti hanno risposto all'1% dei *catch* trial. I RT più rapidi di 140 ms e più lenti di 650 ms sono stati considerati rispettivamente anticipazioni e ritardi e sono stati pertanto scartati (<1% dei trial). Dal momento che non sono state trovate differenze fra gli occhi in un'analisi preliminare, i dati sui RT sono stati analizzati con un'ANOVA a tre vie con Colore (rosso versus *S-cone*), Emicampo (temporale versus nasale) e Condizione (unimodale visiva, unimodale acustica, bimodale SP-AV, bimodale DP-AV) come fattori *within-subject*. Quando necessario, le analisi sono state sviluppate utilizzando il test di Newman-Keuls per i confronti post-hoc. Complessivamente, abbiamo visto che le risposte a stimoli rossi a lunghezza d'onda lunga (292 ms) erano più rapide delle risposte a stimoli *S-cone* a lunghezza d'onda corta (296.4 ms), come evidente dalla significatività del fattore Colore [ $F(1,21) = 16.7, p < .0006$ ].

Abbiamo trovato anche un effetto significativo del fattore Condizione [ $F(3,63) = 41.6, p < .000001$ ]. Le risposte a stimoli visivi unimodali (340 ms) erano significativamente più lente delle risposte a stimoli AV sia nella condizione SP-AV (263 ms;  $p < .0002$ ) che in quella DP-AV (268 ms;  $p < .0002$ ). Analogamente, i RT della condizione unimodale acustica (306 ms) erano significativamente più lenti dei RT sia della condizione SP-AV ( $p < .0002$ ) che della condizione DP-AV ( $p < .0002$ ).

Per finire, il guadagno della ridondanza (la differenza nei RT tra stimolazione singola e doppia) era simile in entrambi gli emicampi sia per stimoli rossi che *S-cone* (Tabella 3.1).

Rosso				S-cone			
Stimolo	M	SD	RG	Stimolo	M	SD	RG
T V	335	36		T V	343	29	
N V	335	31		N V	346	30	
T A	304	76					
N A	308	79					
T SP-AV	259	36	62	T SP-AV	265	39	60
N SP-AV	260	37	59	N SP-AV	267	40	58
T DP-AV	267	39	52	T DP-AV	269	41	55
N DP-AV	267	40	55	N DP-AV	269	40	58

Tabella 3.1. Guadagno della ridondanza (RG). RT medi (M) e deviazioni standard (SD) in millisecondi per ogni condizione di stimolazione, separatamente per lo stimolo visivo rosso e *S-cone*. RG è la differenza tra la media dei RT delle condizioni unimodali ed il RT medio delle condizioni bimodali. Gli stimoli acustici sono denominati come temporali (T) e nasali (N): quando i soggetti eseguivano il compito con l'occhio destro bendato, l'acustico temporale (TA) si riferisce a uno stimolo acustico presentato nell'emicampo sinistro, mentre l'acustico nasale (NA) si riferisce a uno stimolo acustico presentato nell'emicampo destro. Al contrario, quando i soggetti eseguivano il compito con l'occhio sinistro bendato, l'acustico temporale (TA) si riferisce a uno stimolo acustico presentato nell'emicampo destro, mentre l'acustico nasale (NA) si riferisce a uno stimolo acustico presentato nell'emicampo sinistro. Si noti come siano stati usati gli stessi dati di RT delle condizioni unimodali acustiche (TA e NA) per calcolare il RG sia degli stimoli visivi rossi che *S-cone*. Abbreviazioni: TV = visivo temporale, NV = visivo nasale, TA = acustico temporale, NA = acustico nasale, T SP-AV = condizione bimodale temporale *same-position*, N SP-AV = condizione bimodale nasale *same-position*, T DP-AV = condizione bimodale temporale *different-position*, N DP-AV = condizione bimodale nasale *different-position*.

Inoltre, abbiamo osservato un'interazione significativa tra Colore e Condizione [ $F(3,63) = 7.8$ ,  $p < .0002$ ]. Cioè, quando lo stimolo visivo era rosso, i RT della condizione SP-AV erano più rapidi dei RT della condizione DP-AV (rispettivamente, 260 e 267 ms,  $p < .0002$ ), mentre, quando lo stimolo visivo era *S-cone*, non c'era una differenza significativa tra le condizioni SP-AV (266 ms) e DP-AV (269 ms). In aggiunta, le risposte erano significativamente più rapide nella condizione rosso SP-AV che nella condizione *S-cone* SP-AV ( $p < .0003$ ) (Figura 3.2).

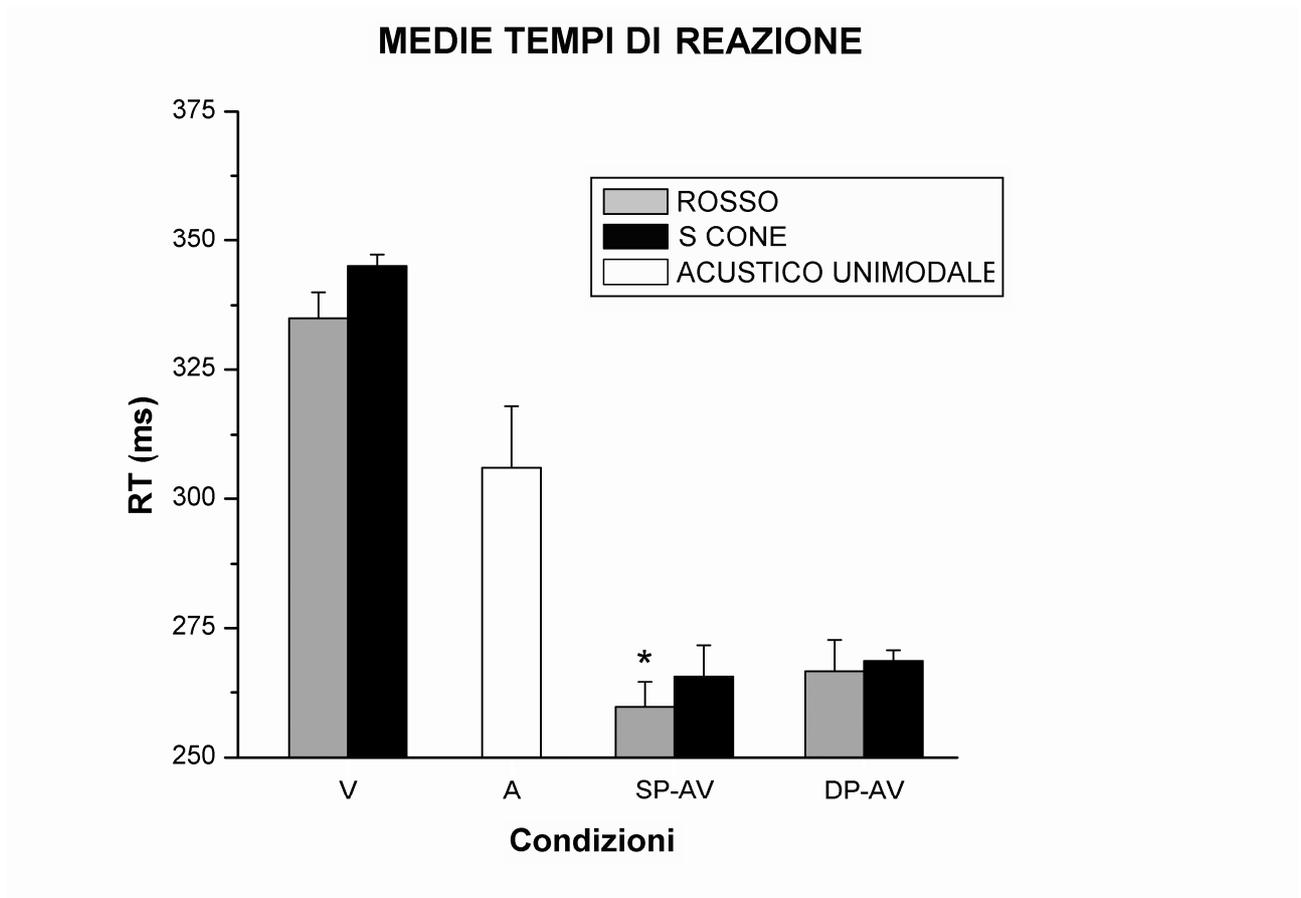


Figura 3.2. RT medi (S.E.M. indicati) per ogni condizione sperimentale (V = visivo da solo, A = acustico da solo, SP-AV = bimodale *same-position*, DP-AV = bimodale *different-position*). Le barre grigie rappresentano le condizioni in cui lo stimolo visivo era rosso; la barra bianca rappresenta la condizione unimodale acustica; le barre nere rappresentano le condizioni in cui lo stimolo visivo era *S-cone*.

I dati sui RT sono stati poi analizzati con il test della *race inequality* di Miller per determinare se i guadagni della ridondanza osservati potessero essere spiegati in termini di un *race model* o di un modello di coattivazione neurale (Miller 1982; Ulrich et al. 2007). Abbiamo trovato una violazione significativa della *race inequality* solo nel caso di stimoli rossi, nella condizione AV spazialmente coincidente, sia nell'emicampo temporale che in quello nasale (Figura 3.3 e 3.4).

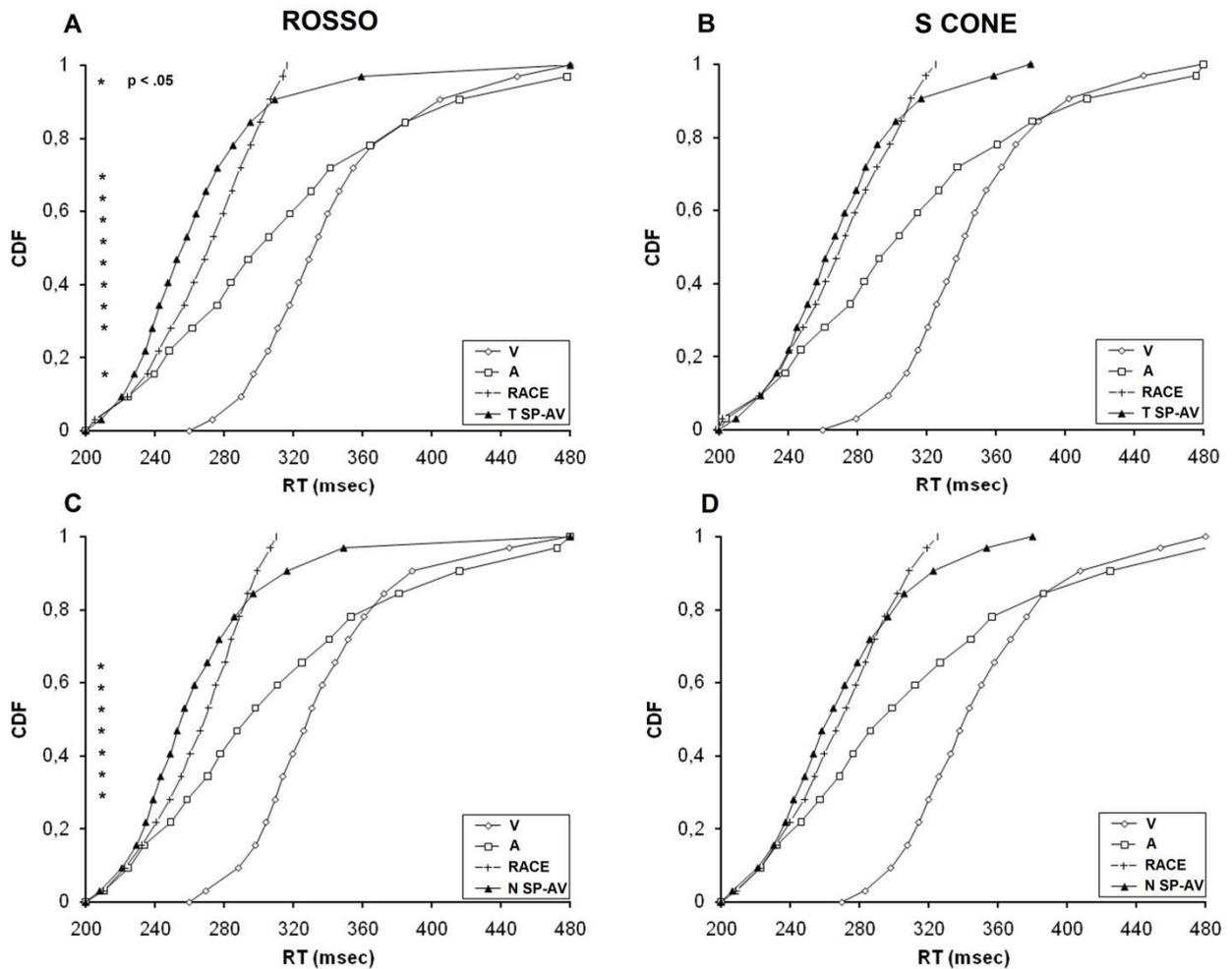


Figura 3.3. Tempi di reazione cumulativi. Funzioni di distribuzione cumulativa (CDF) dei tempi di reazione (RT) osservati nelle quattro condizioni bimodali spazialmente coincidenti e predizioni del *race model* dalle rispettive CDF dei RT per stimoli target unimodali. I due pannelli della prima colonna (A e C) mostrano le condizioni con stimoli AV rossi presentati nel campo visivo temporale (A) o nasale (C). I due pannelli della seconda colonna (B e D) mostrano le condizioni con stimoli AV *S-cone* presentati nel campo visivo temporale (B) o nasale (D). Le CDF per stimoli rossi presentati sia nell'emicampo temporale (T SP-AV) che in quello nasale (N SP-AV) sono significativamente più rapide delle distribuzioni unimodali sommate, violando così il *race model*. Gli asterischi indicano i percentili nei quali questa violazione è significativa.

I rettangoli grigi della Figura 3.4 indicano i percentili in cui la violazione era significativamente diversa da zero, come valutato da un *t*-test. Di conseguenza, l'RTE con stimoli rossi SP-AV viola la *race inequality*, e può quindi esser spiegato da coattivazione neurale. D'altro canto, con stimoli rossi DP-AV e con stimoli *S-cone* (sia SP-AV che DP-AV), non c'era una violazione della *race inequality*, e quindi l'RTE in questi casi è spiegato meglio da facilitazione statistica.

## Violazione della Race Inequality

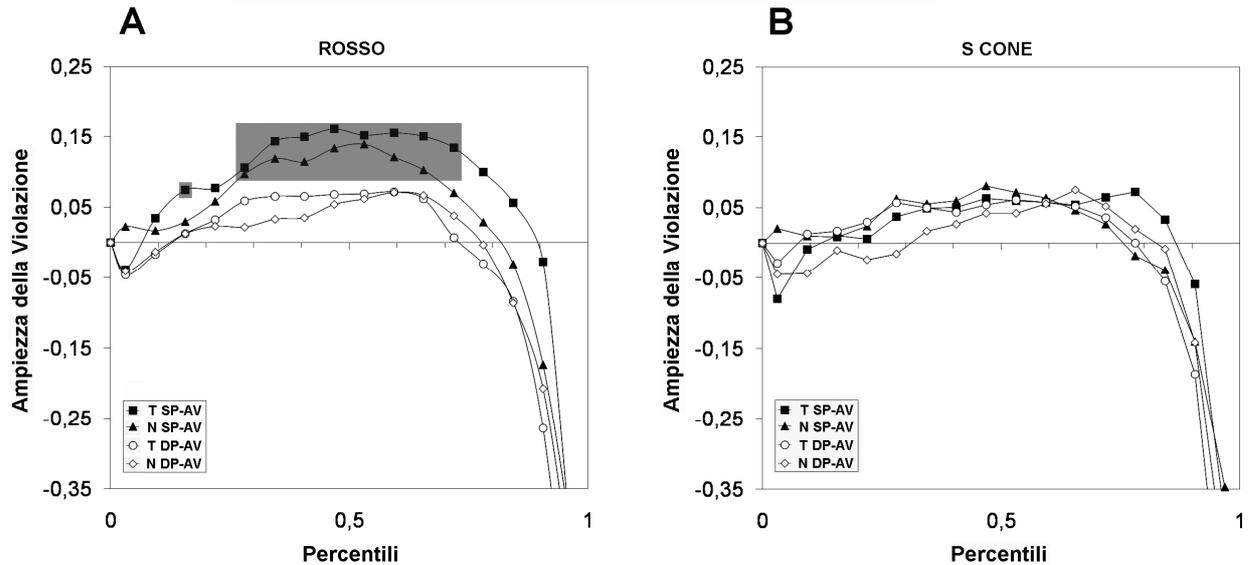


Figura 3.4. Violazione del test della *race inequality* nelle quattro condizioni AV bimodali per stimoli rossi (Pannello A) e S-cone (Pannello B) dell'esperimento. I rettangoli grigi nella condizione rosso rappresentano le aree nelle quali la violazione è significativamente diversa da zero (T SP-AV; N SP-AV), come dimostrato da un t-test a una coda.

Dal momento che si ha violazione della *race inequality* con stimoli rossi SP-AV sia nell'emicampo nasale che in quello temporale, abbiamo valutato se l'ampiezza della violazione era significativamente più grande nella condizione temporale rispetto a quella nasale. A questo scopo, abbiamo calcolato le differenze tra le funzioni di distribuzione cumulate (CDF) e le CDF predette dalla *race model inequality* di Miller, in entrambe le condizioni (T SP-AV e N SP-AV), per tutti i percentili inclusi nelle aree di violazione, e poi abbiamo eseguito un'analisi inferenziale non parametrica (Wilcoxon matched pairs test). Il risultato ha mostrato che l'ampiezza della violazione era significativamente più grande nella condizione SP-AV temporale (mediana = 14.63) che in quella nasale (mediana = 10.83;  $z = 2.80$ ,  $p < .006$ ) (Figura 3.5).

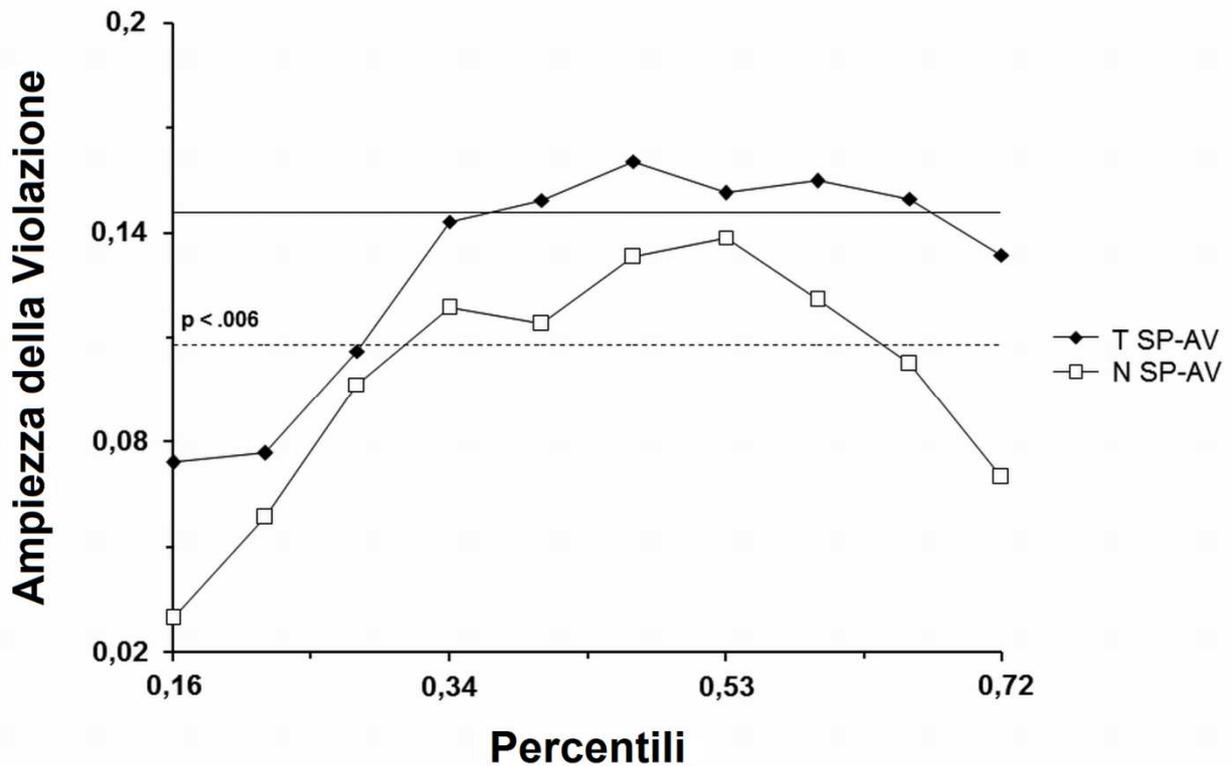


Figura 3.5. Violazione della *race inequality* per emicampo. Comparazione dell'ampiezza delle violazioni delle condizioni rosso SP-AV temporali e nasali, per tutti i percentili inclusi nelle aree di violazione. La linea continua indica la mediana della distribuzione T SP-AV. La linea tratteggiata indica la mediana della distribuzione N SP-AV.

Inoltre, abbiamo calcolato le medie delle differenze tra la CDF osservata e predetta per ciascuna condizione (T SP-AV e N SP-AV; rispettivamente, 13 e 9.83). Il rapporto tra la media della condizione temporale e la media della condizione nasale (1.32) è stato confrontato con il rapporto temporo-nasale neurofisiologico (1.57) riportato da Williams (Williams et al. 1995). Il risultato di un test di Fisher (esatto, a due code) ha dimostrato che i due rapporti non differiscono in modo significativo ( $p = .403$ ).

### 3.3 Discussione.

Evidenze neurofisiologiche negli animali e nell'uomo hanno evidenziato consistentemente il coinvolgimento critico del CS nei comportamenti di orientamento visivo. Scoperte precedenti nelle scimmie hanno dimostrato come la preparazione delle saccadi e gli spostamenti dell'attenzione condividano la stessa rete neurale, in cui il CS può assumere un ruolo cardine determinando comportamenti di orientamento verso posizioni visive periferiche (Kustov and Robinson 1996; Ignashchenkova et al. 2004). Lo studio comportamentale presentato nel capitolo precedente (Leo et al. 2008), ha fornito una prova ulteriore del coinvolgimento del collicolo nelle risposte di orientamento visivo. Questo studio ha sfruttato la mancanza di un input dei coni S al CS (Marrocco and Li 1977; Schiller and Malpeli 1977; de Monasterio 1978; Sumner et al. 2002) e la rilevanza di questa struttura neurale nell'integrazione di input sensoriali diversi (Stein and Meredith 1993). I risultati di questo studio mostrano come, quando ai soggetti erano presentati stimoli visivi periferici, si avevano effetti di integrazione multisensoriale solo con stimoli visibili al CS; questo importante risultato suggerisce che l'attività del CS è assolutamente necessaria quando è richiesta una risposta di orientamento spaziale.

Il presente studio indaga l'asimmetria temporo-nasale nel CS, sfruttando la tecnica comportamentale proposta nello studio presentato nel capitolo precedente, la quale costituisce un modo diretto per studiare le risposte mediate dal CS. A tal fine, è stato usato un paradigma a segnali ridondanti per tempi di reazione semplici, e sono stati presentati sia stimoli AV spazialmente coincidenti che spazialmente separati. Gli stimoli visivi potevano essere rossi (visibili al CS) oppure *S-cone* (invisibili al CS).

Innanzitutto, i nostri risultati rivelano un effetto di congruenza spaziale nei RT dipendente dal colore dello stimolo visivo: i RT per stimoli AV spazialmente coincidenti sono risultati significativamente più rapidi dei RT per stimoli AV spazialmente separati solo nel caso in cui gli stimoli visivi erano rossi (visibili al CS), ma non nel caso di stimoli visivi *S-cone* (invisibili al CS).

Per chiarire il meccanismo sottostante la riduzione dei RT nel caso di stimoli doppi, i dati sono stati analizzati con il test della *race inequality* di Miller (Miller 1982; Miller 1986). I risultati hanno mostrato una violazione significativa del *race model* nel caso di stimoli AV spazialmente coincidenti solo nel caso in cui fosse usato uno stimolo rosso; l'effetto era presente sia nell'emicampo temporale che in quello nasale. Questa violazione significativa, nonostante non escluda la possibilità di una gara probabilistica tra segnali trasmessi attraverso canali diversi (facilitazione statistica; (Colonius and Diederich 2006)), suggerisce che la riduzione dei RT nel caso si abbiano stimoli doppi possa essere dovuta a un meccanismo di coattivazione neurale, risultante dalla convergenza dei segnali in arrivo in uno o più centri cerebrali (integrazione multisensoriale).

Nel complesso, questi risultati sono consistenti con i risultati presentati nel capitolo precedente e rivelano la presenza di un effetto di integrazione multisensoriale in un compito richiedente una risposta di orientamento visivo, solo quando l'informazione visiva raggiunge il CS e quando le diverse modalità sensoriali originano dalla stessa posizione spaziale.

Per caratterizzare l'asimmetria temporo-nasale nell'integrazione multisensoriale, è stata eseguita una ulteriore analisi dell'ampiezza della violazione del *race model* coi risultati ottenuti nelle condizioni temporali e nasali. Questa analisi ha dimostrato una violazione della *race inequality* significativamente maggiore nell'emicampo temporale rispetto a quello nasale quando era presentato uno stimolo rosso contemporaneamente con uno stimolo acustico nella stessa posizione spaziale. Inoltre, il rapporto tra l'ampiezza della violazione delle due condizioni sembra riflettere il rapporto delle fibre che proiettano al CS osservato a livello neurale: uno studio elettrofisiologico che ha indagato le cellule gangliari retiniche, marcate retrogradamente nel CS di quattro scimmie macaco, ha rilevato un rapporto temporo-nasale medio nella proiezione al CS di 1.57 (Williams et al. 1995). Il nostro studio descrive un'asimmetria negli effetti multisensoriali che sembra esser correlata linearmente all'asimmetria delle fibre afferenti al CS.

Questi risultati confermano la presenza di un *bias* anatomico in favore dell'emicampo temporale nel CS. I dati sono inoltre in accordo con i risultati di un recente studio di fMRI nel quale si è visto

come le risposte del CS a stimoli visivi dell'emicampo temporale fossero più ampie di quelle a stimoli dell'emicampo nasale; per contro, non è stato rilevato alcun *bias* nelle strutture della via genicolo-striata come il NGL e le aree corticali V1 e V3 (Sylvester et al. 2007).

L'idea che la stimolazione dell'emicampo temporale induca un maggior incremento della risposta multisensoriale rispetto a quanto avviene in seguito alla stimolazione dell'emicampo nasale, e la rilevanza del CS nel comportamento di orientamento visivo, suggeriscono una funzione adattiva di questa struttura mesencefalica. Sia la capacità di integrare modalità sensoriali diverse in una mappa multisensoriale unitaria dell'ambiente esterno, che il *bias* nell'orientamento verso stimoli nella periferia del campo visivo, potrebbero essersi evoluti grazie al vantaggio significativo in termini di sopravvivenza derivante dal sapersi orientare in modo rapido verso stimoli visivi salienti periferici.

I risultati di questo studio hanno diverse implicazioni operative. Recenti studi clinici sui pazienti emianoptici (Bolognini et al. 2005) hanno dimostrato che la stimolazione multisensoriale può attivare sistematicamente il CS e, quindi, può costituire uno strumento terapeutico per il recupero dei disturbi della rappresentazione dello spazio. Da questo punto di vista, l'asimmetria temporo-nasale osservata supporta la nozione in base alla quale la stimolazione dell'emicampo temporale dovrebbe migliorare l'efficacia terapeutica dei trattamenti riabilitativi basati sull'integrazione multisensoriale.

Per riassumere, questo studio fornisce prova di un'asimmetria temporo-nasale in un effetto di integrazione multisensoriale in compiti in cui è richiesto un orientamento di tipo *covert* mediato dal CS. Sfruttando l'assenza dell'input retinico al CS da parte dei coni S, abbiamo mostrato la presenza di un effetto di integrazione multisensoriale presente solo con stimoli visibili al CS. In aggiunta, abbiamo dimostrato che questo effetto è più forte per stimoli presentati nell'emicampo temporale rispetto a quello nasale.

### **Esperimento 3 – Il ruolo del collicolo superiore nella selezione del target**

Nel corso degli ultimi anni, una nuova linea di ricerca ha affiancato quella relativa all'integrazione multisensoriale nelle risposte di orientamento, indagando il ruolo di alcune aree cerebrali nella selezione dei target visivi. Anche la selezione di un target visivo all'interno di una scena percettivamente complessa richiede una risposta di orientamento, ed una conseguente programmazione di movimenti oculari diretti verso quel target. In questo caso, però, la risposta di orientamento è di tipo *overt*, dal momento che la selezione di un target visivo implica una conseguente programmazione di movimenti oculari atti a spostare lo sguardo su di esso.

Un modello tipico di selezione del target prevede che la selezione sia il risultato di interazioni competitive tra stimoli potenziali, con lo stimolo visivo più saliente o rilevante dal punto di vista comportamentale ad esser selezionato come target (Koch and Ullman 1985; Wolfe 1994; Clark 1999; Findlay and Walker 1999; Itti and Koch 2000).

Il CS è stato studiato come possibile area cerebrale della selezione finale di un *goal* saccadico. Per esempio, la ricerca comparata ha testato direttamente il ruolo del CS nella selezione del target sia in registrazioni da singole unità (McPeck and Keller 2002; Kim and Basso 2008) che dopo inattivazione farmacologica del CS (McPeck and Keller 2004), nelle scimmie *rhesus*. Il quadro complessivo che emerge è che il CS contiene segnali che discriminano il target dai distrattori. Infatti, i neuroni visuo-motori del CS mostrano un pattern di attività bifasico in cui la seconda scarica di attività visiva è più ampia quando è il target e non un distrattore a cadere nel campo recettivo (McPeck and Keller 2002; Kim and Basso 2008). Per di più, è stato scoperto come in seguito a inattivazione farmacologica del CS, le saccadi fossero spesso dirette erroneamente verso i

distrattori quando il target appariva nel campo inattivato e le latenze saccadiche durante la ricerca erano più lunghe nel caso di movimenti fatti verso locazioni del target nella porzione inattivata del campo visivo (McPeck and Keller 2004).

Nonostante il ruolo del CS nella selezione del target negli animali sembri ormai un dato assodato, resta ancora una questione aperta se anche negli uomini questa regione giochi un ruolo diretto nella selezione del target, o se questa funzione dipenda in modo critico da altre aree cerebrali, come i *frontal eye field* (FEF) e l'area parietale LIP. Infatti, il CS è fortemente interconnesso con aree corticali probabilmente implicate nella selezione del target, come FEF e l'area parietale LIP (Leichnetz et al. 1981; Fries 1984; Lynch et al. 1985; Stanton et al. 1988; Lynch et al. 1994). Così, una possibilità è che il CS, al fine di preparare saccadi, riceva segnali relativi alla selezione del target da queste strutture cerebrali. Da questo punto di vista, il CS convertirebbe semplicemente questo *goal* in un comando motorio appropriato.

Lo scopo di questo studio è quindi quello di verificare se il CS ha un ruolo diretto nella selezione del target nell'uomo. Per far ciò, ci siamo serviti nuovamente della nozione in base alla quale studi neurofisiologici hanno consistentemente riportato la mancanza di un input retinico al CS da parte dei coni retinici di tipo S (Marrocco and Li 1977; Schiller and Malpeli 1977; de Monasterio 1978; Sumner et al. 2002). Se il CS ha un ruolo diretto nella selezione del target, allora ci dovremmo attendere un decremento significativo della performance in un compito di localizzazione quando il target è circondato da distrattori visibili al CS rispetto ad una condizione senza distrattori. Al contrario, impiegando distrattori invisibili al CS, la performance di localizzazione non dovrebbe differire dalla performance ottenuta nella condizione senza distrattori.

Per verificare queste ipotesi, i soggetti eseguono l'Esperimento A, nel quale era loro richiesto di fare una saccade verso un target presentato in posizione casuale, che può esser visibile o invisibile al CS (rosso o *S-cone*). Gli stimoli potevano esser presentati da soli (condizione senza distrattori) o circondati da distrattori di altro colore (*S-cone*, invisibili al CS, o rossi, visibili al CS).

Il confronto tra una condizione con stimolo singolo, nella quale abbiamo valutato l'accuratezza della localizzazione saccadica in assenza di una effettiva selezione del target ed una condizione con distrattori, nella quale abbiamo valutato l'accuratezza della localizzazione saccadica ottenuta quando il target era presentato con distrattori visibili o invisibili al CS, ci darà informazioni sul ruolo del CS nella selezione del target.

Se il CS è un substrato neurale critico nella mediazione della selezione del target, allora ci attenderemo un effetto del colore dei distrattori (errori di localizzazione saccadici più grandi per distrattori rossi che per distrattori *S-cone*). Infatti, l'impiego di distrattori visibili al CS comporterà la presenza di una competizione più forte tra potenziali *goal* saccadici. Inoltre, ci aspetteremo che l'accuratezza saccadica tra la condizione senza distrattori e la condizione con distrattori *S-cone* non differisca, dal momento che in questo caso non ci sarà competizione tra target e distrattori a livello dei singoli neuroni del CS.

## **4.1 Esperimento A.**

### **4.1.1 Metodo.**

#### **Soggetti.**

Un gruppo di 13 soggetti sani (*range* di età: 19-30 anni; tre maschi e dieci femmine) ha partecipato allo studio. I soggetti erano tutti studenti dell'Università di Bologna ed hanno ricevuto dei crediti per la loro partecipazione all'esperimento. Tutti i soggetti avevano una vista normale o corretta in modo da renderla tale e non erano a conoscenza delle finalità dello studio.

#### **Stimoli e procedura.**

Tutti gli stimoli sono stati generati con un PC con MATLAB 6.1 e PsychToolbox 2.50 (Brainard 1997; Pelli 1997) e presentati su un monitor Samsung SyncMaster 153B 17 ad una distanza di 70

cm. Ai soggetti era richiesto di fissare costantemente un punto bianco centrale disegnato su uno sfondo nero ( $0.05 \text{ cd/m}^2$ ). In ogni trial (vedi Fig.4.1 per la sequenza di eventi in un trial) il punto di fissazione durava 500 ms e poi, dopo un intervallo la cui durata era randomizzata in una finestra temporale di 100-1100 ms, una *guide box* quadrata di  $3^\circ$  era presentata casualmente in una finestra circolare ( $3^\circ$ - $7^\circ$  dal punto di fissazione centrale) con una durata di esposizione compresa fra 750 e 1000 ms. Il *box* era costituito da nove piccoli quadrati che cambiavano luminanza ogni 67 ms in un valore casuale estratto dal range  $4.05$ - $6.75 \text{ cd/m}^2$ . Questo *noise* di luminanza assicura che il cambiamento di colore descritto oltre possa esser rilevato solo da un canale cromatico (Mollon 1982; Birch et al. 1992; Sumner et al. 2002; Savazzi and Marzi 2004; Leo et al. 2008). Lo stimolo visivo era un quadrato di  $1^\circ$  casualmente presentato al centro della *guide box*, negli ultimi 100 ms di presentazione della stessa. Lo stimolo visivo poteva essere sia *S-cone* (visibile solo ai coni S) che a lunghezza d'onda lunga (rosso, visibile al CS). Le cromaticità e le luminanze erano calcolate per ogni stimolo e misurate direttamente con un colorimetro Minolta CL-200. La durata della presentazione di ogni stimolo era di 100 ms.

L'Esperimento A era somministrato in due sessioni controbilanciate, una per le condizioni senza distrattori e una per le condizioni con distrattori (*color oddity search task*).

La sessione senza distrattori (vedi Figura 4.1A), prevedeva tre condizioni presentate in modo casuale:

1. Target rosso senza distrattori (R): il target rosso era presentato da solo
2. Target *S-cone* senza distrattori (S): il target *S-cone* era presentato da solo
3. *Catch* trial: la *guide box* era presentata da sola

Ogni soggetto eseguiva 2 blocchi di 55 trial (40 per ogni condizione con target senza distrattori e 30 per la condizione con *catch* trial). I movimenti oculari erano monitorati e registrati con un Eye-Tracker ASL 6000 a infrarossi (60 Hz). L'occhio destro e il sinistro erano controbilanciati tra

soggetti. La risposta richiesta ai soggetti era una saccade verso il target (R o S). Per ogni soggetto, è stato calcolato<sup>1</sup> e registrato l'errore dell'*endpoint* (ossia il punto di arrivo) saccadico medio, per ogni condizione dello stimolo. Gli errori di localizzazione saccadica maggiori o minori di 2-std dalla media erano considerati *outlier* e scartati (<5% dei trial). I dati riportati sono basati sulla prima saccade di ogni trial, a prescindere dal fatto che ci fossero o meno saccadi successive. Nella sessione con distrattori, ai soggetti era richiesto di eseguire un *odd-color search task* in cui il target era presentato simultaneamente con tre distrattori (vedi Fig. 4.1B). I distrattori erano presentati nella stessa finestra circolare ed erano sempre circondati da una *guide box*. In questa sessione c'erano quattro condizioni dello stimolo presentate in ordine casuale:

1. Target rosso + tre distrattori *S-cone* (R/S)
2. Target *S-cone* + tre distrattori rossi (S/R)
3. *Catch trial S-cone*: una *guide box* e tre distrattori *S-cone* (S-CT)
4. *Catch trial rosso*: una *guide box* e tre distrattori rossi (R-CT)

---

$$^1 \sqrt{(X_e - X_t)^2 + (Y_e - Y_t)^2}$$

dove  $X_e$  and  $Y_e$  sono rispettivamente le coordinate orizzontali e verticali dell'*endpoint* della prima saccade sul target, mentre  $X_t$  and  $Y_t$  sono le coordinate orizzontali e verticali del target.

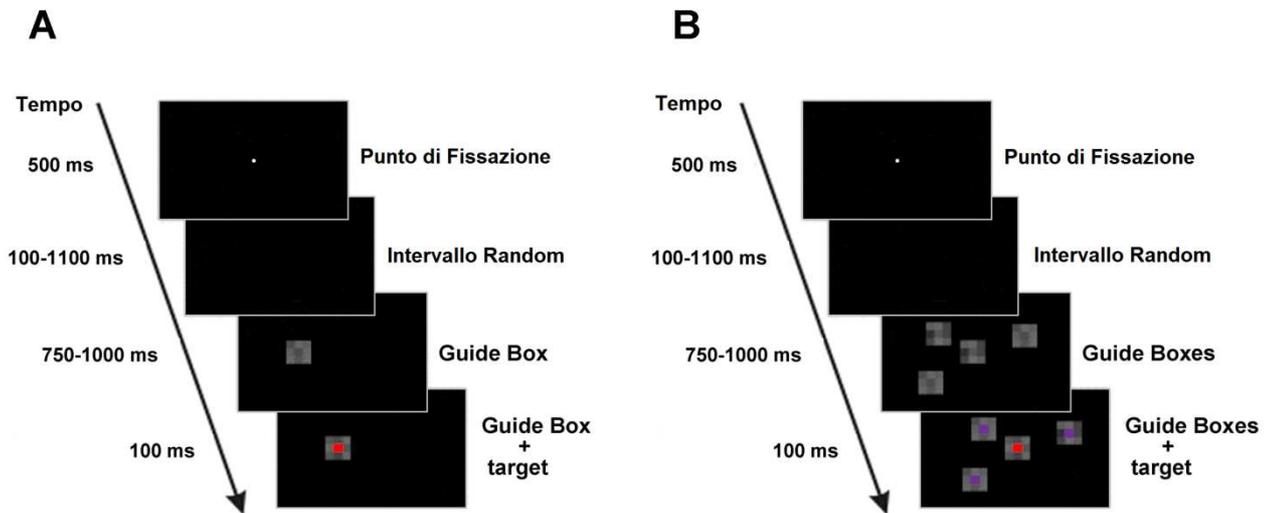


Figura 4.1. Diagramma schematico di un tipico trial senza distrattori (Pannello A) e di un trial con distrattori (Pannello B). Il target visivo mostrato in entrambi i diagrammi è uno stimolo a lunghezza d'onda lunga (rosso).

Ogni soggetto eseguiva 2 blocchi di 60 trial (40 per ogni condizione con distrattori e 20 per ogni condizione con singolo target). I movimenti oculari erano monitorati e registrati con un Eye-Tracker ASL 6000 a infrarossi (60 Hz). Ai soggetti era richiesto di ignorare i distrattori e fare una saccade verso l'odd color (rosso o *S-cone*). Per ogni soggetto, abbiamo calcolato e registrato l'errore dell'*endpoint* saccadico medio di ogni condizione. Gli errori di localizzazione saccadica maggiori o minori di 2-std dalla media erano considerati *outlier* e scartati (<4% dei trial).

I dati riportati sono basati sulla prima saccade di ogni trial, a prescindere dalla presenza di saccadi successive.

#### 4.1.2 Risultati.

Gli errori dell'*endpoint* saccadico ( $^{\circ}$ ) sono stati analizzati con un'analisi della Varianza (ANOVA) a due vie. I fattori principali che abbiamo considerato sono il Target (rosso, *S-cone*) e la Condizione (target senza distrattori, target + distrattori). Quando necessario, le analisi sono state sviluppate utilizzando il test di Newman-Keuls per i confronti post-hoc.

L'analisi ha rilevato una interazione significativa tra Target e Condizione [ $F(1, 12) = 5.81, p < .033$ ]. In particolare, quando i distrattori erano visibili al CS (S/R), l'errore dell'*endpoint* saccadico era maggiore dell'errore della condizione R/S (5.06 e 4.72°, rispettivamente,  $p < .012$ ) e della condizione S (4.64°,  $p < .014$ ). Inoltre, non c'era una differenza significativa tra le condizioni R/S (4.72°) e R (4.69°) ( $p = .76$ ) (vedi Figura 4.2).

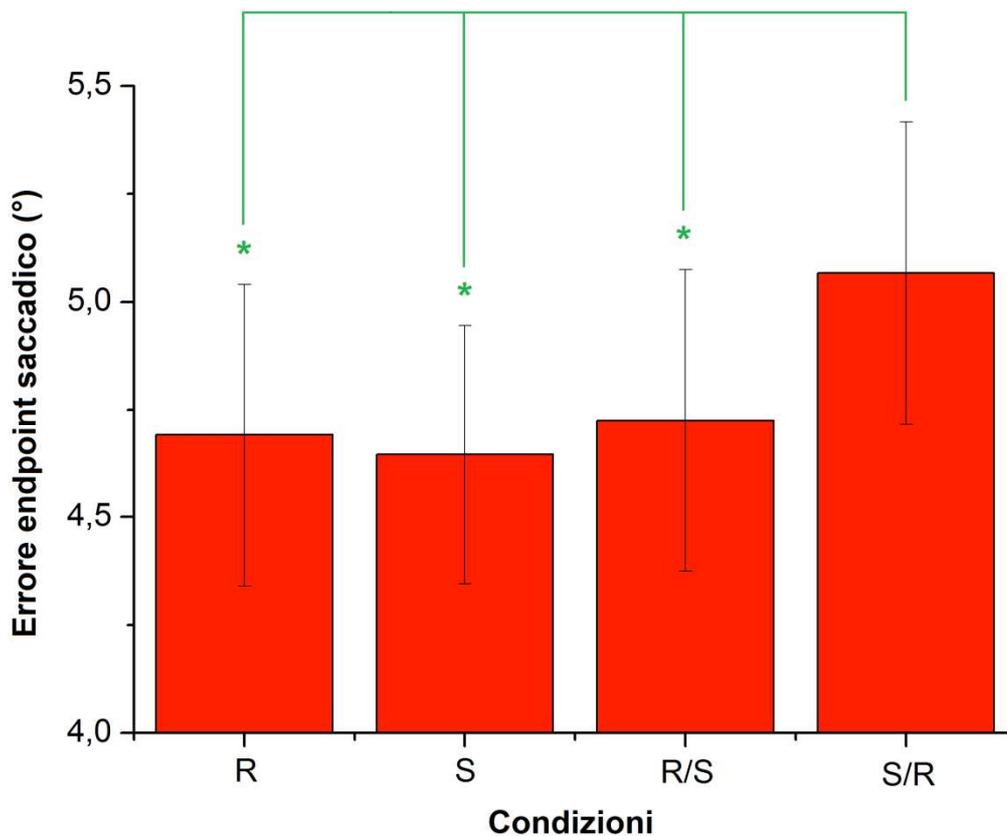


Figura 4.2. Errore dell'*endpoint* saccadico medio (S.E.M. indicati) per ogni condizione (R = rosso senza distrattori; S = *S-cone* senza distrattori; R/S = rosso con distrattori *S-cone*; S/R = *S-cone* con distrattori rossi). Gli asterischi indicano la significatività dei confronti post-hoc.

Abbiamo anche verificato se le condizioni sperimentali differivano fra loro nella variabilità della risposta, misurando le deviazioni standard (SD) dell'errore dell'*endpoint* saccadico, per ogni condizione. Le SD dell'errore dell'*endpoint* saccadico sono state poi analizzate con un'ANOVA a due vie con fattori Target (rosso, *S-cone*) e Condizione (target senza distrattori, target + distrattori).

Quando necessario, le analisi sono state sviluppate utilizzando il test di Newman-Keuls per i confronti post-hoc. Anche in questo caso, c'era un'interazione significativa tra Target e Condizione [F (1, 12) = 7.10,  $p < .021$ ]. Così, quando i distrattori erano visibili al CS, la SD dell'errore dell'*endpoint* saccadico era maggiore della SD sia della condizione R/S (2.27 e 1.84, rispettivamente,  $p < .026$ ) che della condizione S (1.83,  $p < .036$ ). In aggiunta, non c'era una differenza significativa tra le condizioni R/S (1.84) e R (1.93) ( $p = .55$ ) (vedi Figura 4.3).

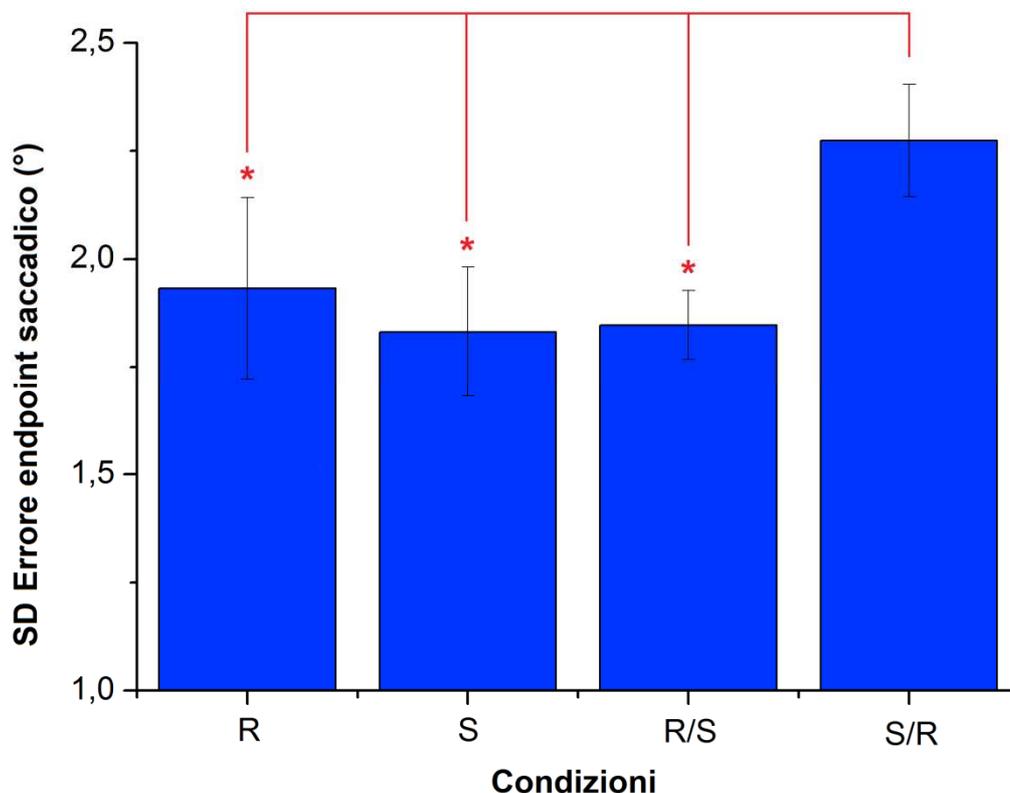


Figura 4.3. Deviazione standard (SD) dell'errore dell'*endpoint* saccadico medio (S.E.M. indicati) per ogni condizione (R = rosso senza distrattori; S = S-cone senza distrattori; R/S = rosso con distrattori S-cone; S/R = S-cone con distrattori rossi). Gli asterischi indicano la significatività dei confronti post-hoc.

La Figura 4.4 mostra l'errore dell'*endpoint* saccadico medio di ogni soggetto in funzione della SD dello stesso errore. I dati del grafico si riferiscono alla condizione con distrattori. Sia gli errori che la SD sono stati normalizzati rispetto alle condizioni senza distrattori. Le frecce in basso mostrano

l'errore dell'*endpoint* saccadico medio di ogni condizione. L'errore normalizzato dell'*endpoint* saccadico nella condizione S/R era maggiore dell'errore della condizione R/S [t(13) = 2.20, p = 0.047 (una coda)]. Le frecce di sinistra mostrano la SD media dell'errore dell'*endpoint* saccadico di ogni condizione. Anche in questo caso, la SD normalizzata dell'errore dell'*endpoint* saccadico è risultata significativamente maggiore nella condizione S/R che nella condizione R/S [t(13) = 3.50, p = 0.004 (una coda)].

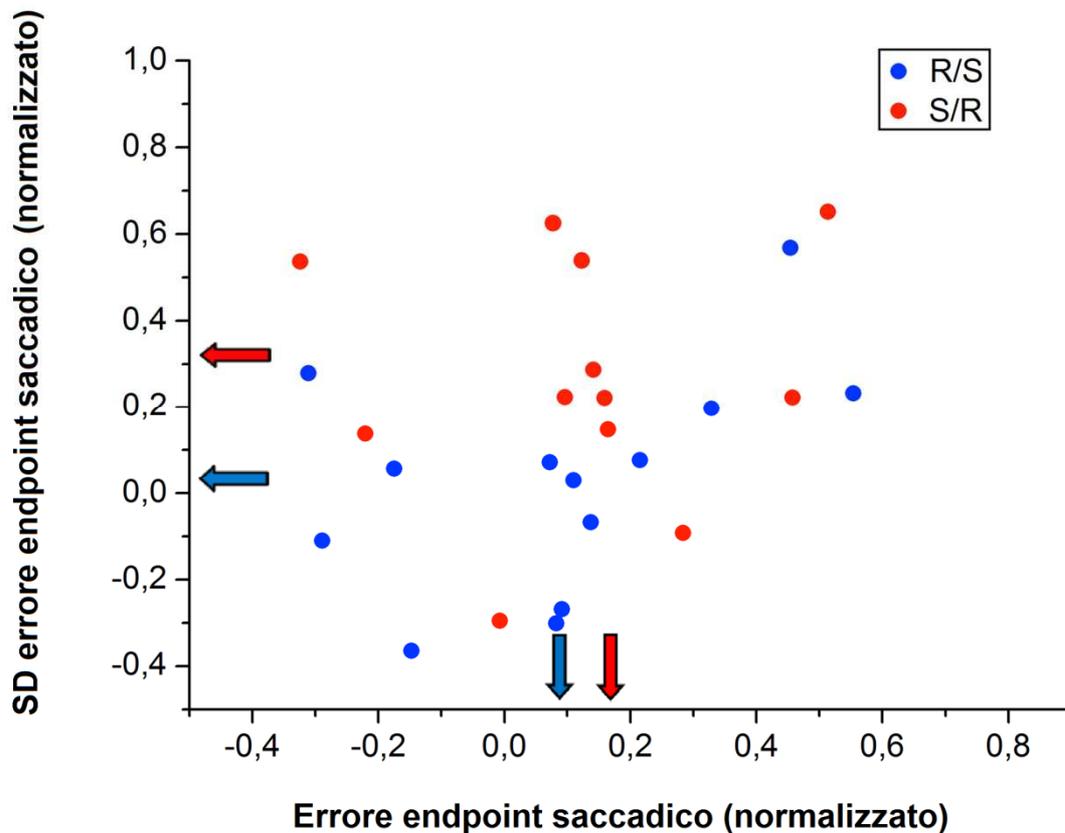


Figura 4.4. Scatterplot rappresentante gli errori medi dell'*endpoint* saccadico (normalizzati rispetto alla condizione senza distrattori) versus le deviazioni standard degli errori dell'*endpoint* saccadico (normalizzati rispetto alla condizione senza distrattori) per ogni condizione (R/S in blu; S/R in rosso). Le frecce colorate a sinistra mostrano la media delle deviazioni standard dell'errore dell'*endpoint* saccadico per ogni condizione. Le frecce colorate in basso rappresentano la media dell'errore dell'*endpoint* saccadico per ogni condizione.

Dal momento che è stato riportato come l'eccentricità del target ed il *crowding* influenzino parametri saccadici come l'accuratezza dell'*endpoint*, l'ampiezza e la latenza (Kalesnykas and Hallett 1994; Vlaskamp and Hooge 2006), abbiamo verificato che tutte le condizioni si

equivalessero per quanto concerne queste variabili. Le eccentricità dei target ( $^{\circ}$ ) sono state analizzate con un'analisi della varianza (ANOVA) a una via, con la Condizione (R; S; S/R; R/S) come fattore. L'analisi ha indicato come le condizioni non differiscano nell'eccentricità dei target ( $p = .82$ ).

Abbiamo poi misurato il *crowding* delle condizioni con distrattori facendo la media della distanza di ogni distrattore dal target, per ogni trial e ogni condizione. Le condizioni S/R e R/S non differivano nel *crowding* [ $t(13) = -.69$ ,  $p = .49$  (due code)].

## **4.2 Esperimento B.**

A causa del possibile effetto confondente del colore del target, che variava in funzione del colore dei distrattori, è stato eseguito un altro esperimento (Esperimento B) nel quale il target era sempre visibile al CS (rosso) ed in cui abbiamo variato la visibilità dei distrattori alla via retinotettale e magnocellulare. Quindi, nell'Esperimento B, i distrattori potevano essere verdi (visibili al CS) o *S-cone* (invisibili al CS). In questo caso, ci attenderemo un errore di localizzazione saccadica significativamente più alto nella condizione con distrattori verdi che nella condizione con distrattori *S-cone*.

### **4.2.1 Metodo.**

#### **Soggetti**

Un nuovo gruppo di 13 soggetti sani (range di età: 23-30 anni; quattro maschi e nove femmine) ha preso parte all'esperimento.

## Stimoli e procedura.

Il setup sperimentale era identico a quello dell'Esperimento A, ma con condizioni diverse. I soggetti hanno eseguito due sessioni controbilanciate, una per le condizioni senza distrattori ed una per le condizioni con distrattori (*color-oddity search task*).

Nella sessione senza distrattori c'erano tre condizioni presentate in modo casuale:

1. Target rosso senza distrattori (R): il target rosso era presentato da solo
2. Target verde senza distrattori (G): il target verde era presentato da solo
3. *Catch trial*: la *guide box* era presentata da sola

Ogni soggetto eseguiva due blocchi di 55 trial (40 per ogni condizione senza distrattori e 30 *catch trial*). I movimenti oculari erano monitorati e registrati con un Eye-Tracker ASL 6000 a infrarossi (60 Hz). L'occhio destro ed il sinistro erano controbilanciati fra soggetti. La risposta richiesta era una saccade verso il target (R o G). Per ogni soggetto, è stato calcolato e registrato l'errore medio dell'*endpoint* saccadico. Gli errori dell'*endpoint* saccadico maggiori o minori di 2-std dalla media sono stati considerati *outlier* e scartati (< 4% dei trial). I dati riportati sono basati sulla prima saccade di ogni trial, a prescindere dalla presenza di saccadi successive.

Nella sessione con distrattori, c'erano quattro condizioni presentate in modo casuale:

1. Target rosso + tre distrattori *S-cone* (R/S)
2. Target rosso + tre distrattori verdi (R/G)
3. *Catch trial S-cone*: una *guide box* e tre distrattori *S-cone* (S-CT)
4. *Catch trial verde*: una *guide box* e tre distrattori verdi (S-CT)

Ogni soggetto eseguiva due blocchi di 60 trial (40 per ogni condizione con distrattori e 20 per ogni tipo di *catch trial*). I movimenti oculari erano monitorati e registrati con un Eye-Tracker ASL 6000

a infrarossi (60 Hz). L'occhio destro ed il sinistro erano controbilanciati fra soggetti. I soggetti erano istruiti a ignorare i distrattori e a fare una saccade verso il colore isolato (rosso). Per ogni soggetto, è stato calcolato e registrato l'errore medio dell'*endpoint* saccadico. Gli errori dell'*endpoint* saccadico maggiori o minori di 2-std dalla media sono stati considerati *outlier* e scartati (< 3% dei trial). I dati riportati sono basati sulla prima saccade di ogni trial, a prescindere dalla presenza di saccadi successive.

#### **4.2.2 Risultati.**

Gli errori dell'*endpoint* saccadico ( $^{\circ}$ ) sono stati analizzati con un'analisi della Varianza (ANOVA) a una via, con la Condizione (R; G; R/S; R/G) come fattore. Quando necessario, le analisi sono state sviluppate utilizzando il test di Newman-Keuls per i confronti post-hoc.

Il fattore Condizione era significativo [ $F(3, 36) = 3.97, p < .016$ ]. Così, quando i distrattori erano visibili al CS (R/G), l'errore dell'*endpoint* saccadico era maggiore dell'errore delle condizioni R/S ( $5.58$  and  $4.85^{\circ}$ , rispettivamente,  $p < .043$ ) e R ( $4.45^{\circ}$ ,  $p < .014$ ). Inoltre, non c'era una differenza significativa fra le condizioni R/S ( $4.85^{\circ}$ ) e R ( $4.45^{\circ}$ ) ( $p = .49$ ) (vedi Figura 4.5).

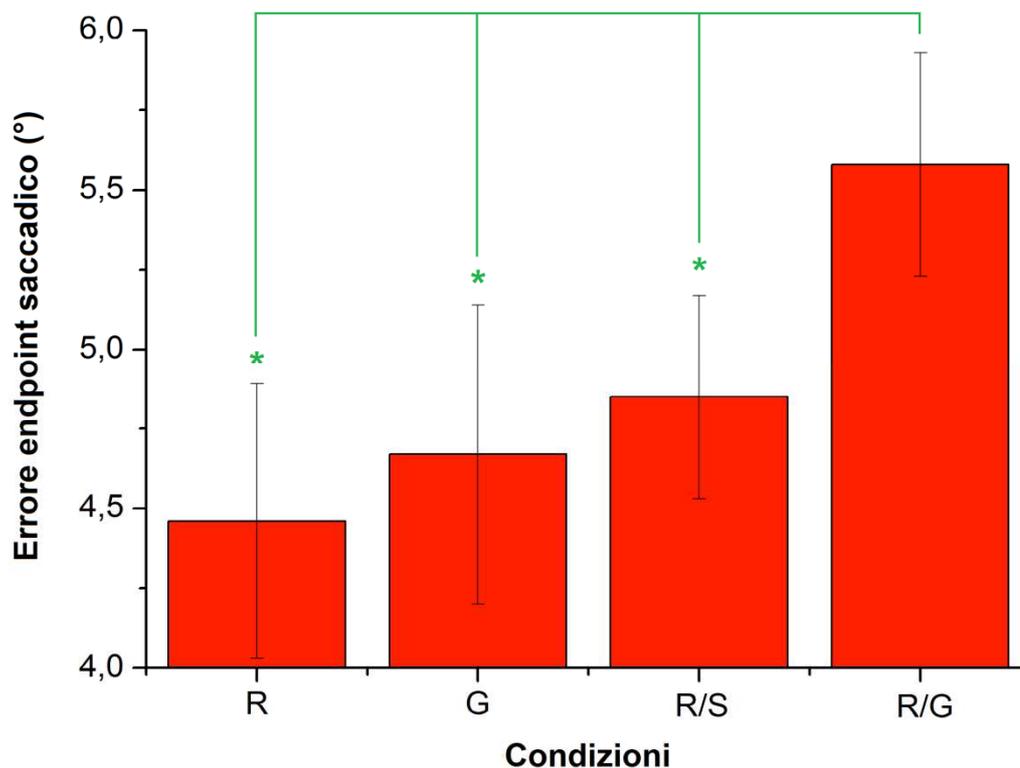


Figura 4.5. Errore dell'*endpoint* saccadico medio (S.E.M. indicati) per ogni condizione (R = rosso senza distrattori; G = verde senza distrattori; R/S = rosso con distrattori *S-cone*; R/G = rosso con distrattori verdi). Gli asterischi indicano la significatività dei confronti post-hoc.

Anche in questo caso, abbiamo verificato se le condizioni differissero l'una dall'altra nella variabilità di risposta misurando le deviazioni standard (SD) dell'errore dell'*endpoint* saccadico, per ogni condizione. Le SD dell'errore dell'*endpoint* saccadico sono state poi analizzate con un'ANOVA a una via con la Condizione (R; G; R/S; R/G) come fattore. Quando necessario, le analisi sono state sviluppate utilizzando il test di Newman-Keuls per i confronti post-hoc. Il fattore Condizione era significativo [ $F(3, 36) = 4.76, p < .007$ ]. In particolare, quando i distrattori erano visibili al CS, la SD dell'errore dell'*endpoint* saccadico era maggiore della SD sia della condizione R/S (2.27 and 1.73, rispettivamente,  $p < .007$ ) che della condizione R (1.64,  $p < .011$ ). In aggiunta, non c'era una differenza significativa tra le condizioni R/S (1.73) e R (1.64) ( $p = .88$ ) (vedi Figura 4.6).

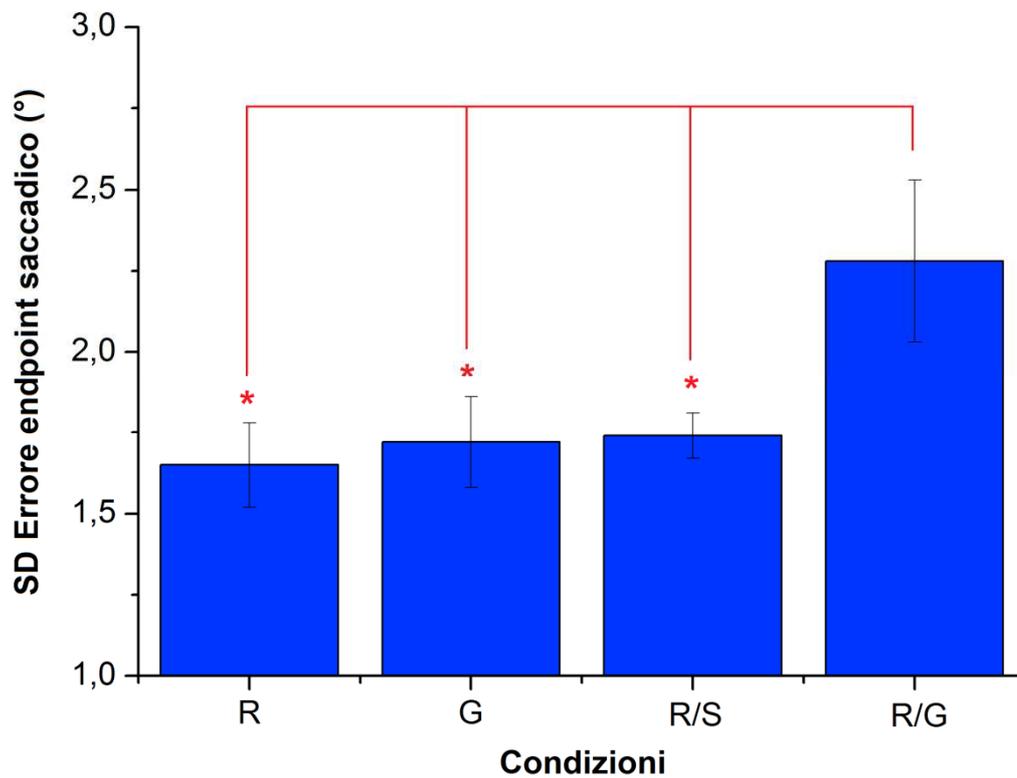


Figura 4.6. Deviazione standard (SD) dell'errore dell'*endpoint* saccadico medio (S.E.M. indicati) per ogni condizione (R = rosso senza distrattori; G = verde senza distrattori; R/S = rosso con distrattori *S-cone*; R/G = rosso con distrattori verdi). Gli asterischi indicano la significatività dei confronti post-hoc.

Le eccentricità dei target sono state analizzate con un'ANOVA a una via con la Condizione (R; G; R/S; R/G) come fattore. Abbiamo rilevato come le condizioni non differissero per quanto riguarda l'eccentricità dei target ( $p = .77$ ).

Abbiamo poi misurato il *crowding* delle condizioni con distrattori facendo la media delle distanze tra ogni distrattore e il target, per ogni trial e condizione. Le condizioni R/G e R/S non differivano nel *crowding* [ $t(13) = 1.10$ ,  $p = .29$  (due code)].

### 4.3 Discussione.

Studi neurofisiologici sugli animali hanno ripetutamente messo in luce il ruolo critico del CS nella selezione del target (McPeck and Keller 2002; McPeck and Keller 2002; McPeck and Keller 2004; Kim and Basso 2008). Tuttavia, altri studi sui macachi e di TMS nell'uomo hanno identificato diverse aree corticali (*frontal eye field* e area parietale LIP; (Schall et al. 1995; Wardak et al. 2002; Muggleton et al. 2003; Thomas and Paré 2007)) implicate nella selezione del target. Il *frontal eye field* ha due connessioni principali con il CS: un tratto frontotettale diretto e una via indiretta che trasmette attraverso il nucleo caudato e la substantia nigra, e una connessione diretta con il circuito del tronco dell'encefalo (Stanton et al. 1988; Stanton et al. 1988; Leichnetz and Goldberg 1989). Si è visto come i neuroni dei FEF codifichino la posizione del target nel periodo latente prima dell'inizio di una saccade (Schall et al. 1995). L'altro sito corticale implicato nella selezione del target è l'area parietale LIP, la quale ha due output principali: verso il lobo frontale (in particolare il *frontal eye field*) e verso gli strati intermedi e profondi del CS (Lynch et al. 1985). L'inattivazione dell'area LIP nelle scimmie indotta dal muscimolo danneggia la selezione saccadica del target, mentre la programmazione e l'esecuzione delle saccadi di per sé restano normali (Wardak et al. 2002). Dal momento che l'analisi dei pattern di attività indica che i neuroni di queste aree hanno un'estesa sovrapposizione nelle risposte agli stimoli visivi (Paré and Wurtz 2001; McPeck and Keller 2002), resta ancora una domanda aperta, cioè quale sia il ruolo giocato da queste strutture cerebrali nella selezione del target nell'uomo. In particolare, è ancora ignoto se il CS giochi un ruolo diretto nella selezione del target oppure se questo riceva semplicemente dei segnali corticali codificanti la selezione del target, da convertire poi in un programma oculomotorio. In questo studio, testiamo direttamente l'ipotesi che il CS abbia un ruolo critico nella mediazione della selezione del target, nell'uomo. Per far ciò, impieghiamo stimoli visibili o invisibili alla via collicolare e magnocellulare, in un *color-oddity search task*. In un primo esperimento, chiediamo ai soggetti di localizzare un target visivo (rosso o *S-cone*) presentato da solo o circondato da distrattori

che possono essere *S-cone* (invisibili al CS) o rossi (visibili al CS). In un secondo esperimento, è richiesto ai soggetti di localizzare un target rosso che può essere presentato da solo o con distrattori verdi (visibili al CS) o *S-cone*.

I risultati di questo studio mostrano come i distrattori influenzino l'accuratezza della localizzazione saccadica solo quando visibili al CS. In questo caso, l'errore dell'*endpoint* saccadico era significativamente più grande dell'errore delle condizioni con distrattori *S-cone* e delle condizioni senza distrattori. Al contrario, quando i distrattori erano invisibili al CS l'errore dell'*endpoint* saccadico non era diverso rispetto alle condizioni senza distrattori. Allo stesso modo, la variabilità (deviazione standard) dell'errore dell'*endpoint* saccadico era significativamente maggiore quando i distrattori erano visibili al CS, suggerendo un effetto di interferenza dei distrattori più rilevante nella selezione del target. Impiegando distrattori *S-cone*, la variabilità dell'errore dell'*endpoint* della saccade era simile alla condizione senza distrattori. Quindi, i distrattori invisibili al CS non generano un effetto di interferenza nella selezione del target.

Questi risultati sono in accordo con evidenze neurofisiologiche in base alle quali i neuroni del CS partecipano al processo di selezione del target (McPeck and Keller 2002). Infatti, i primi studi sull'argomento suggerivano che alcuni neuroni del CS potessero essere implicati nella selezione del target dal momento che, in un task con stimolo-singolo, questi neuroni mostravano un incremento della risposta visiva quando il campo recettivo era usato come *goal* della saccade (Goldberg and Wurtz 1972; Wurtz and Mohler 1976; Wurtz et al. 1980). Più recentemente, uno studio ha mostrato come le saccadi che terminano vicino al target ma che hanno curvato verso un distrattore erano accompagnate da un incremento dell'attività pre-saccadica dei neuroni del CS codificanti il sito del distrattore. In aggiunta, l'ampiezza dell'incremento dell'attività presso il sito del distrattore era correlata con il grado con cui la saccade curvava verso il distrattore (McPeck et al. 2003).

Questa perturbazione della traiettoria saccadica è stata interpretata come il risultato di una competizione tra stimolo target e distrattori (McPeck and Keller 2001; Theeuwes and Godijn 2004; Van der Stigchel et al. 2006; Walker et al. 2006). Infatti, registrazioni neurali del CS hanno

mostrato la presenza di popolazioni di neuroni alcune delle quali rappresentanti il target e le altre rappresentanti i distrattori (McPeck et al. 2003; Port and Wurtz 2003). Quindi, è possibile che ciascuna popolazione codifichi il movimento verso ogni target potenziale come un vettore. Quando due o più target potenziali sono posizionati in stretta prossimità, le popolazioni corrispondenti a questi target saranno combinate in una popolazione media il cui vettore punterà verso una posizione intermedia (Tipper et al. 1997; Tipper et al. 2000).

Questa teoria della codifica da parte di popolazioni, ci dà una spiegazione plausibile dell'incremento dell'errore saccadico osservato in questo studio quando i distrattori erano visibili al CS. Al contrario, quando i distrattori erano invisibili al CS l'accuratezza della localizzazione non era diversa rispetto alle condizioni senza distrattori, dal momento che, in questo caso, non c'era competizione tra il target (visibile al CS) e i distrattori (invisibili al CS).

I nostri dati sono compatibili con un modello di selezione del target in cui il CS costituisca il *gateway* di un network composto dai FEF e dall'area parietale LIP. Si potrebbe speculare che il CS integri segnali relativi alla selezione del target di provenienza corticale coi propri, per generare il comando motorio finale rilasciato al tronco dell'encefalo. Questo ruolo del CS è consistente con scoperte neurofisiologiche in base alle quali il CS contiene sia neuroni implicati nel processo di selezione del target di più alto livello che nell'iniziazione del movimento (McPeck and Keller 2002). Al contrario, la maggior parte dei neuroni visivi dei FEF sembra discriminare il target dai distrattori in una fase indipendente dalla latenza saccadica, ossia a un livello più alto rispetto all'esecuzione del movimento (Thompson et al. 1996). Per quanto riguarda il ruolo dell'area LIP, è stato osservato come questa area corticale abbia un ruolo importante in compiti richiedenti uno spostamento dell'attenzione, in particolare quando è necessario un *binding* di *feature* visive. Per esempio, è stato osservato come LIP giochi un ruolo chiave in un *conjunction visual search task*, in cui il target è definito da una specifica combinazione di attributi (per esempio, forma e colore) che lo differenzia dai distrattori (Wardak et al. 2002). Al contrario, l'inattivazione di questa area non ha

alcun effetto in un *single-feature visual search*, come quello impiegato in questo studio (Treisman and Gelade 1980).

Per riassumere, i nostri dati forniscono la prima evidenza che il CS giochi un ruolo diretto nella selezione del target nell'uomo. Sfruttando l'assenza dell'input retinico al CS dai coni a bassa lunghezza d'onda, abbiamo impiegato un metodo psicofisico che minimizza, se non annulla, gli input visivi al CS ed alla via magnocellulare. Abbiamo dimostrato che sia l'errore dell'*endpoint* saccadico che la deviazione standard dello stesso errore non sono influenzate dalla presenza di distrattori *S-cone*. Infatti, quando i distrattori non hanno accesso al CS, l'accuratezza dei soggetti era la stessa di quella osservata nella condizione senza distrattori. Al contrario, sia l'errore di localizzazione che la deviazione standard dell'errore di localizzazione aumentano in modo significativo quando i distrattori sono visibili al CS.

### Conclusioni

Lo scopo della presente tesi è quello di indagare il ruolo del CS in compiti di orientamento spaziale nell'uomo, attraverso un approccio psicofisico. In particolare, è stato indagato direttamente il ruolo del CS nel mediare l'integrazione multisensoriale in compiti di orientamento di tipo *covert*, e nel mediare la selezione di un target fra distrattori di altra cromaticità in compiti di orientamento di tipo *overt*.

Studi neurofisiologici sugli animali hanno infatti dimostrato come questa struttura mesencefalica abbia un ruolo chiave nel mediare l'integrazione dell'informazione proveniente da diversi sensi (Stein and Meredith 1993) e nel selezionare target visivi fra distrattori (McPeck and Keller 2004), così come nella programmazione dei movimenti oculari successivi, diretti verso l'emicampo controlaterale rispetto al CS indagato.

Dal momento che i neuroni multisensoriali del CS costituiscono la maggior componente del circuito d'output diretto al tronco dell'encefalo ed ai nervi spinali (Stein and Meredith 1993), è sensato attendersi che le stesse leggi integrative che regolano i processi di sintesi neurale siano generalizzabili al comportamento di risposta a stimolazioni multisensoriali.

L'Esperimento 1 (Capitolo II) fornisce la prima evidenza psicofisica nell'uomo del ruolo cardine operato dal CS nel mediare l'integrazione multisensoriale visuo-acustica in compiti di orientamento spaziale di tipo *covert*. E' stato possibile testare direttamente il ruolo del CS sfruttando la nozione neurofisiologica in base alla quale questa struttura sottocorticale non riceve proiezioni dirette da parte dei coni retinici di tipo S (*S-cone*). Di conseguenza, stimoli visibili solo agli *S-cone* saranno invisibili al CS. I risultati di questo esperimento dimostrano la presenza di un

effetto di integrazione multisensoriale (violazione del *race model*) specifico per stimoli visibili al CS presentati simultaneamente a stimoli acustici nella stessa posizione spaziale. Se, invece, gli stimoli erano invisibili al CS, non si osservava alcuna violazione del *race model*, cioè nessun effetto di integrazione multisensoriale. Cosa importante, questo effetto integrativo è risultato esser specifico nel caso di un task nel quale fosse richiesta una risposta di orientamento di tipo *covert*. Se, invece, lo stimolo target era presentato presso la fissazione centrale, riducendo così, se non annullando, l'orientamento spaziale, allora la violazione del *race model* era osservabile anche se presentati stimoli *S-cone* e probabilmente mediata, in questo caso, da aree corticali di integrazione multisensoriale.

L'Esperimento 2 (Capitolo III) dimostra la presenza di un effetto di asimmetria temporo-nasale nell'integrazione multisensoriale in compiti di orientamento spaziale di tipo *covert*. Il paradigma sperimentale impiegato è lo stesso dell'Esperimento 1, con la differenza che i soggetti hanno eseguito il compito monocolarmente, in modo da dissociare i contributi dell'emiretina nasale e dell'emiretina temporale. Così, è stato possibile osservare una violazione del *race model* (cioè, integrazione multisensoriale), nel caso in cui uno stimolo rosso (visibile al CS) fosse presentato con uno stimolo acustico spazialmente e temporalmente coincidente, sia che il primo fosse elaborato dall'emiretina nasale che temporale. Nessuna violazione del *race model* è stata invece rilevata nel caso di stimoli *S-cone* (invisibili al CS). Tuttavia, l'ampiezza della violazione del *race model*, cioè la quantità di *enhancement* multisensoriale, è risultata significativamente maggiore nel caso di stimoli rossi presentati nell'emiretina temporale ed elaborati quindi dall'emiretina nasale. Questo risultato è in accordo con il dato neurofisiologico in base al quale la maggior parte delle fibre che proiettano al CS derivano dall'emiretina temporale (con un rapporto di 1.5:1 rispetto a quelle provenienti dall'emiretina nasale), ed è un ulteriore dato a sostegno del ruolo del CS nel mediare l'integrazione visuo-acustica in compiti di orientamento spaziale di tipo *covert*.

Infine, l'Esperimento 3 (Capitolo IV) fornisce un'evidenza del ruolo del CS nella selezione del target in compiti di orientamento di tipo *overt*, nell'uomo. Anche in questo caso sono stati impiegati

stimoli visibili (rossi) o invisibili (*S-cone*) al CS. I risultati hanno mostrato come, in un compito di localizzazione saccadica di target presentati con distrattori *S-cone*, l'accuratezza della localizzazione saccadica non fosse significativamente diversa dall'accuratezza della condizione con un target presentato senza distrattori. Al contrario, l'accuratezza della localizzazione di un target presentato con distrattori visibili (rossi) al CS è risultata significativamente ridotta rispetto sia alla condizione con target senza distrattori che alla condizione con distrattori *S-cone*. Quindi, la presentazione di distrattori visibili al CS fa sì che si crei una maggior interferenza a livello del processo di selezione del target, risultando in una saccade meno accurata verso quest'ultimo. Nell'insieme, questi dati mostrano come il CS giochi un ruolo nella selezione di un target.

Nel loro insieme, i risultati descritti in questa tesi dimostrano come il CS sia una struttura implicata nell'orientamento spaziale nell'uomo, così come avviene in altre specie. In particolare, è stato indagato l'orientamento spaziale in due diversi tipi di paradigmi: un paradigma di integrazione multisensoriale ed un paradigma di selezione di target in compiti di *visual search*. Infatti, è già stato dimostrato, in studi neurofisiologici sugli animali, come questa struttura sottocorticale abbia un ruolo diretto nella mediazione di questi processi (Stein and Meredith 1993; McPeck and Keller 2002; McPeck and Keller 2004).

Tuttavia, nonostante studi di lesioni nell'uomo abbiano mostrato come una lesione cerebrale che interessi separatamente aree frontotemporoparietali (nei pazienti con neglect) o aree occipitali (nei pazienti emianoptici) non alteri l'integrazione di stimoli visuo-acustici spazialmente coincidenti (Frassinetti 2005), suggerendo l'ipotesi che queste ultime non siano strettamente necessarie nel mediare gli effetti comportamentali dell'integrazione multisensoriale, una lesione di entrambe queste aree abolisce l'integrazione multisensoriale, dimostrando l'influenza di queste aree sul CS. In linea con questi risultati, uno studio nel gatto ha mostrato come la de-attivazione della corteccia associativa elimini il caratteristico *enhancement* multisensoriale nel CS (Jiang et al. 2007). Così, nonostante il CS sia essenziale per l'*enhancement* della performance in risposta a stimoli cross-modalmente spazialmente coincidenti, potrebbe richiedere influenze modulatorie da parte di altre

strutture corticali. Futuri studi dovranno chiarire la natura dell'influenza delle aree corticali nella modulazione dell'attività del CS nell'uomo.

Allo stesso modo, ulteriori studi dovranno stabilire in modo più puntuale il ruolo del circuito FEF-LIP-CS nella mediazione della selezione del target nell'uomo.

Nel complesso, gli studi presentati in questa tesi supportano la possibilità che una stimolazione sistematica del CS, spesso risparmiato dalle lesioni che causano neglect ed emianopsia, possa rappresentare un'importante modalità di trattamento terapeutico di questi disturbi (Ladavas 2008). Così, una stimolazione bimodale sistematica, influenzando l'orientamento verso l'emicampo cieco e modulando l'elaborazione degli eventi visivi, può migliorare l'esplorazione visiva, con effetti potenziali a lungo termine (Passamonti et al. 2008). Un training di stimolazione cross-modale potrebbe rinforzare l'abilità innata del nostro cervello di percepire eventi multisensoriali, una capacità solitamente celata quando l'elaborazione unimodale degli eventi sensoriali è sufficiente per la loro percezione.

## Bibliografia

---

- Alvarado, JC, Stanford, TR, Vaughan, JW and Stein, BE (2007). Cortex mediates multisensory but not unisensory integration in superior colliculus. *J Neurosci* 27(47): 12775-12786.
- Alvarado, JC, Vaughan, JW, Stanford, TR and Stein, BE (2007). Multisensory versus unisensory integration: contrasting modes in the superior colliculus. *J Neurophysiol* 97(5): 3193-3205.
- Ansorge, U (2003). Asymmetric influences of temporally vs. nasally presented masked visual information: Evidence for collicular contributions to nonconscious priming effects. *Brain and Cognition* 51: 317-325.
- Avillac, M, Ben Hamed, S and Duhamel, JR (2007). Multisensory integration in the ventral intraparietal area of the macaque monkey. *J Neurosci* 27(8): 1922-1932.
- Avillac, M, Deneve, S, Olivier, E, Pouget, A and Duhamel, JR (2005). Reference frames for representing visual and tactile locations in parietal cortex. *Nat Neurosci* 8(7): 941-949.
- Bell, AH, Meredith, MA, Van Opstal, AJ and Munoz, DP (2005). Crossmodal integration in the primate superior colliculus underlying the preparation and initiation of saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 93(6): 3659-3673.
- Birch, J, Barbur, JL and Harlow, AJ (1992). New method based on random luminance masking for measuring isochromatic zones using high resolution colour displays. *Ophthalmic and Physiological Optics* 12: 133-136.
- Bolognini, N, Frassinetti, F, Serino, A and Ladavas, E (2005). Acoustical vision of below threshold stimuli. Interaction among spatially converging stimuli. *Experimental Brain Research* 160: 273-282.
- Bolognini, N, Leo, F, Passamonti, C, Stein, BE and Ladavas, E (2007). Multisensory-mediated auditory localization. *Perception* 36(10): 1477-1485.
- Bolognini, N, Rasi, F, Coccia, M and Ladavas, E (2005). Visual search improvement in hemianopic patients after audio-visual stimulation. *Brain* 128: 2830-2842.
- Brainard, DH (1997). The Psychophysics toolbox. *Spatial Vision* 10: 433-436.
- Burnett, LR, Stein, BE, Perrault, JTJ and Wallace, MT (2007). Excitotoxic lesions of the superior colliculus preferentially impact multisensory neurons and multisensory integration. *Experimental Brain Research* 179: 325-338.
- Burr, D and Alais, D (2006). Combining visual and auditory information. *Prog Brain Res* 155: 243-258.
- Bushara, KO, Hanakawa, T, Immisch, I, Toma, K, Kansaku, K and Hallett, M (2003). Neural correlates of cross-modal binding. *Nature Neuroscience* 6: 190-195.

- Calkins, DJ (2001). Seeing with S cones. *Progress in Retinal and Eye Research* 20: 255-287.
- Calvert, GA (2001). Crossmodal processing in the human brain: insights from functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex* 11: 1110-1123.
- Calvert, GA and Thesen, T (2004). Multisensory integration: methodological approaches and emerging principles in the human brain. *Journal of Physiology-Paris* 98: 191-202.
- Casagrande, VA, Harting, JK, Hall, WC, Diamond, IT and Martin, GF (1972). Superior colliculus of the tree shrew: a structural and functional subdivision into superficial and deep layers. *Science* 177(47): 444-447.
- Clark, JJ (1999). Spatial attention and latencies of saccadic eye movements. *Vision Research* 39: 585-602.
- Colonus, H and Diederich, A (2006). The race model inequality: interpreting a geometric measure of the amount of violation. *Psychological Review* 113: 148-154.
- Dacey, DM and Lee, BB (1994). The "blue on" opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. *Nature* 367: 731-735.
- de Monasterio, FM (1978). Properties of ganglion cells with atypical receptive-field organisation in the retina of macaques. *Journal of Neurophysiology* 41: 1435-1449.
- Diederich, A and Colonius, H (2004). Bimodal and trimodal multisensory enhancement: effects of stimulus onset and intensity on reaction time. *Percept Psychophys* 66(8): 1388-1404.
- Dodds, C, Machado, L, Rafal, R and Ro, T (2002). A temporal/nasal asymmetry for blindsight in a localisation task: evidence for extrageniculate mediation. *Neuroreport* 13(5): 655-658.
- Ernst, MO and Banks, MS (2002). Humans integrate visual and haptic information in a statistically optimal fashion. *Nature* 415: 429-433.
- Findlay, JM and Walker, R (1999). A model of saccade generation based on parallel processing and competitive inhibition. *Behavioral and Brain Sciences* 22: 661-674.
- Frassinetti, F, Bolognini, N and Làdavas, E (2002). Enhancement of visual perception by crossmodal audio-visual interaction. *Experimental Brain Research* 147: 332-342.
- Frassinetti, F, Bolognini, N., Bottari, D., Bonora, A., Làdavas, E. (2005). Audiovisual integration in patients with visual deficit. *Journal of Cognitive Neuroscience* 17: 1442-1452.
- Frassinetti, F, Pavani, F and Làdavas, E (2002). Acoustical vision of neglected stimuli: interaction among spatially converging audiovisual inputs in neglect patients. *Journal of Cognitive Neuroscience* 14: 62-69.
- Frens, MA, Van Opstal, AJ and Van der Willigen, RF (1995). Spatial and temporal factors determine auditory-visual interactions in human saccadic eye movements. *Perception & Psychophysics* 57: 802-816.
- Fries, W (1984). Cortical projections to the superior colliculus in the macaque monkey: a retrograde study using horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology* 230: 55-76.

- Goldberg, ME and Wurtz, RH (1972). Activity of superior colliculus in behaving monkey: II. Effect of attention on neuronal responses. *Journal of Neurophysiology* 35: 560-574.
- Groh, JM and Sparks, DL (1996). Saccades to somatosensory targets. III. eye-position-dependent somatosensory activity in primate superior colliculus. *J Neurophysiol* 75(1): 439-453.
- Hartline, PH, Vimal, RL, King, AJ, Kurylo, DD and Northmore, DP (1995). Effects of eye position on auditory localization and neural representation of space in superior colliculus of cats. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung* 104(3): 402-408.
- Heron, J, Whitaker, D and McGraw, PV (2004). Sensory uncertainty governs the extent of audio-visual interaction. *Vision Research* 44: 2875-2884.
- Holmes, NP and Spence, C (2005). Multisensory integration: space, time and superadditivity. *Current Biology* 15: 762-764.
- Hubel, DH, LeVay, S and Wiesel, TN (1975). Mode of termination of retinotectal fibers in macaque monkey: an autoradiographic study. *Brain Research* 96(1): 25-40.
- Hughes, HC, Reuter-Lorenz, PA, Nozawa, G and Fendrich, R (1994). Visual-auditory interactions in sensorimotor processing: Saccades versus manual responses. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance* 20: 131-153.
- Ignashchenkova, A, Dicke, PW, Haarmeier, T and Their, P (2004). Neuron specific contribution of the superior colliculus to overt and covert shifts of attention. *Nature Neuroscience* 7: 56-64.
- Itti, L and Koch, C (2000). A saliency-based search mechanism for overt and covert shifts of visual attention. *Vision Research* 40: 1489-1506.
- Jay, MF and Sparks, DL (1984). Auditory receptive fields in primate superior colliculus shift with changes in eye position. *Nature* 309(5966): 345-347.
- Jiang, W, Jiang, H, Rowland, BA and Stein, BE (2007). Multisensory orientation behavior is disrupted by neonatal cortical ablation. *Journal of Neurophysiology* 97: 557-562.
- Jiang, W, Jiang, H and Stein, BE (2002). Two corticotectal areas facilitate multisensory orientation behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience* 14: 1240-1255.
- Jiang, W, Jiang, H and Stein, BE (2006). Neonatal cortical ablation disrupts multisensory development in superior colliculus. *J Neurophysiol* 95(3): 1380-1396.
- Jiang, W, Wallace, MT, Jiang, H, Vaughan, JW and Stein, BE (2001). Two cortical areas mediate multisensory integration in superior colliculus neurons. *Journal of Neurophysiology* 85: 506-522.
- Johnson, MH (1990). Cortical maturation and the development of visual attention in early infancy. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2: 81-95.
- Kadunce, DC, Vaughan, JW, Wallace, MT, Benedek, G and Stein, BE (1997). Mechanisms of within- and cross-modality suppression in the superior colliculus. *J Neurophysiol* 78(6): 2834-2847.

- Kadunce, DC, Vaughan, JW, Wallace, MT and Stein, BE (2001). The influence of visual and auditory receptive field organization on multisensory integration in the superior colliculus. *Experimental Brain Research* 139: 303-310.
- Kalesnykas, R and Hallett, P (1994). Retinal eccentricity and the latency of eye saccades. *Vision Research* 34(4): 517-531.
- Kim, B and Basso, MA (2008). Saccade Target Selection in the Superior Colliculus: A Signal Detection Theory Approach. *Journal of Neuroscience* 28(12): 2991-3007.
- Koch, C and Ullman, S (1985). Shifts in selective visual attention: towards the underlying neural circuitry. *Human Neurobiology* 4: 219-227.
- Kristjansson, A, Vandenbroucke, MW and Driver, J (2004). When pros become cons for anti- versus prosaccades: factors with opposite or common effects on different saccade types. *Experimental Brain Research* 155: 231-244.
- Kustov, AA and Robinson, DL (1996). Shared neural control of attentional shifts and eye movements. *Nature* 384: 74-77.
- Ladavas, E (2008). Multisensory-based approach to the recovery of unisensory deficit. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124: 98-110.
- Leh, SE, Johansen-Berg, H and Ptito, A (2006). Unconscious vision: new insights into the neuronal correlate of blindsight using diffusion tractography. *Brain* 129: 1822-1832.
- Leichnetz, GR and Goldberg, ME (1989). Higher centers concerned with eye movement and visual attention: cerebral cortex and thalamus. *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements*. RH Wurtz and ME Goldberg. Amsterdam, Elsevier: 365-429.
- Leichnetz, GR, Spancer, RF, Hardy, SGP and Astruc, J (1981). The prefrontal corticotectal projection in the monkey: an anterograde and retrograde horseradish peroxidase study. *Neuroscience* 6: 1023-1041.
- Leo, F, Bertini, C, Di Pellegrino, G and Ladavas, E (2008). Multisensory integration for orienting responses in humans requires the activation of the superior colliculus. *Experimental Brain Research* 186(1): 67-77.
- Leo, F, Bolognini, N, Passamonti, C, Stein, BE and Ladavas, E (2008). Cross-modal localization in hemianopia: new insights on multisensory integration. *Brain* 131(Pt 3): 855-865.
- Lewis, TL and Maurer, D (1992). The development of the temporal and nasal visual fields during infancy. *Vision Research* 32: 903-911.
- Lynch, JC, Graybiel, AM and Lobeck, LJ (1985). The differential projection of two cytoarchitectural subregions of the inferior parietal lobule of macaques upon the deep layers of the superior colliculus. *Journal of Comparative Neurology* 235: 241-254.
- Lynch, JC, Hoover, JE and Strick, PL (1994). Input to the primate frontal eye field from the substantia nigra, superior colliculus and dentate nucleus demonstrated by transneuronal transport. *Experimental Brain Research* 100: 181-186.

- Macaluso, E and Driver, J (2005). Multisensory spatial interactions: a window onto functional integration in the human brain. *Trends in Neurosciences* 28: 264-271.
- Marrocco, RT and Li, RH (1977). Monkey superior colliculus: properties of single cells and their afferent inputs. *Journal of Neurophysiology* 40: 844-860.
- McGurk, H and MacDonald, J (1976). Hearing lips and seeing voices. *Nature* 264: 746-748.
- McPeck, RM, Han, JH and Keller, EL (2003). Competition between saccade goals in the superior colliculus produces saccade curvature. *Journal of Neurophysiology* 89: 2577-2590.
- McPeck, RM and Keller, EL (2001). Short-term priming, concurrent processing, and saccade curvature during a target selection task in the monkey. *Vision Research*(41): 785-800.
- McPeck, RM and Keller, EL (2002). Saccade target selection in the superior colliculus during a visual search task. *Journal of Neurophysiology* 88: 2019-2034.
- McPeck, RM and Keller, EL (2002). Superior colliculus activity related to concurrent processing of saccade goals in a visual search task. *Journal of Neurophysiology*(87): 1805-1815.
- McPeck, RM and Keller, EL (2004). Deficits in saccade target selection after inactivation of superior colliculus. *Nature Neuroscience* 7(7): 757-763.
- Meredith, MA, Nemitz, JW and Stein, BE (1987). Determinants of multisensory integration in superior colliculus neurons. I. Temporal factors. *J Neurosci* 7(10): 3215-3229.
- Meredith, MA and Stein, BE (1985). Descending efferents from the superior colliculus relay integrated multisensory information. *Science* 227(4687): 657-659.
- Meredith, MA and Stein, BE (1986). Spatial factors determine the activity of multisensory neurons in cat superior colliculus. *Brain Research* 365: 350-354.
- Meredith, MA and Stein, BE (1986). Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *Journal of Neurophysiology* 56: 640-662.
- Meredith, MA and Stein, BE (1996). Spatial determinants of multisensory integration in cat superior colliculus neurons. *J Neurophysiol* 75(5): 1843-1857.
- Miller, J (1982). Divided attention: evidence for coactivation with redundant signals. *Cognitive Psychology* 14: 247-279.
- Miller, J (1986). Time course of coactivation in bimodal divided attention. *Perception & Psychophysics* 40: 331-343.
- Miller, JO and Ulrich, R (2003). Simple reaction time and statistical facilitation: a parallel gains model. *Cognitive Psychology* 46: 101-151.
- Miller, LM and D'Esposito, M (2005). Perceptual fusion and stimulus coincidence in the cross-modal integration of speech. *Journal of Neuroscience* 25: 5884-5893.
- Mollon, JD (1982). Color vision. *Annual Review of Psychology* 33: 41-85.

- Mollon, JD (1989). "Two she kneel'd in that place where they grew." The uses and origins of primate colour vision. *Journal of Experimental Biology* 146: 21-38.
- Muggleton, NG, Juan, CH, Cowey, A and Walsh, V (2003). Human frontal eye fields and visual search. *Journal of Neurophysiology* 89: 3340–3343.
- Mullen, KT, Dumoulin, SO, McMahon, KL, de Zubicaray, GI and Hess, RF (2007). Selectivity of human retinotopic visual cortex to S-cone-opponent, L/M-cone-opponent and achromatic stimulation. *European Journal of Neuroscience* 25: 491-502.
- Mullette-Gillman, OA, Cohen, YE and Groh, JM (2005). Eye-centered, head-centered, and complex coding of visual and auditory targets in the intraparietal sulcus. *J Neurophysiol* 94(4): 2331-2352.
- Murray, MM, Foxe, JJ, Higgins, BA, Javitt, DC and Schroeder, CE (2001). Visuo-spatial neural response interactions in early cortical processing during a simple reaction time task: a high-density electrical mapping study. *Neuropsychologia* 39: 828-844.
- Nozawa, G, Reuter-Lorenz, PA and Hughes, HC (1994). Parallel and serial processes in the human oculomotor system: bimodal integration and express saccades. *Biological cybernetics* 72(1): 19-34.
- Paré, M and Wurtz, RH (2001). Progression in neuronal processing for saccadic eye movements from parietal cortex area LIP to superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 85(6): 2545-2562.
- Passamonti, C, Bertini, C and Ladavas, E (2008). Audio-visual stimulation improves oculomotor patterns in patients with hemianopia. *Neuropsychologia*.
- Peck, CK, Baro, JA and Warder, SM (1995). Effects of eye position on saccadic eye movements and on the neuronal responses to auditory and visual stimuli in cat superior colliculus. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung* 103(2): 227-242.
- Pelli, DG (1997). The Video Toolbox software for visual psychophysics: transforming numbers into movies. *Spatial Vision* 10: 437-442.
- Perrault, TJJ, Vaughan, JW, Stein, BE and Wallace, MT (2005). Superior colliculus neurons use distinct operational modes in the integration of multisensory stimuli. *Journal of Neurophysiology* 93: 2575-2586.
- Plat, FM, Praamstra, P and Horstink, MW (2000). Redundant-signals effects on reaction time, response force, and movement-related potentials in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research* 130: 533-539.
- Port, NL and Wurtz, RH (2003). Sequential activity of simultaneously recorded neurons in the superior colliculus during curved saccades. *Journal of Neurophysiology* 90: 1887-1903.
- Posner, MI and Cohen, Y (1980). Attention and the control of eye movements. Stelmach, G.E., Requin, J., *Tutorials in Motor Behavior*. Amsterdam: North Holland: 243-258.
- Pouget, A, Deneve, S and Duhamel, JR (2002). A computational perspective on the neural basis of multisensory spatial representations. *Nature reviews* 3(9): 741-747.
- Raab, DH (1962). Statistical facilitation of simple reaction times. *Transactions of the New York Academy of Sciences* 24: 574-590.

- Rafal, R, Henik, A and Smith, J (1991). Extrageniculate contributions to reflex visual orientating in normal humans: a temporal hemifield advantage. *Journal of Cognitive Neuroscience* 3: 322-328.
- Rafal, R, Smith, J, Krantz, J, Cohen, A and Brennan, C (1990). Extrageniculate vision in hemianopic humans: saccade inhibition by signals in the blind field. *Science* 250: 118-121.
- Recanzone, GH (2003). Auditory influences on visual temporal rate perception. *J Neurophysiol* 89(2): 1078-1093.
- Ro, T, Shelton, D, Lee, OL and Chang, E (2004). Extrageniculate mediation of unconscious vision in transcranial magnetic stimulation-induced blindsight. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101: 9933-9935.
- Robinson, DL and Kertzman, C (1995). Covert orienting of attention in macaques. III. Contributions of the superior colliculus. *J Neurophysiol* 74(2): 713-721.
- Rowland, BA, Quessy, S, Stanford, TR and Stein, BE (2007). Multisensory integration shortens physiological response latencies. *J Neurosci* 27(22): 5879-5884.
- Savazzi, S and Marzi, CA (2002). Speeding up reaction time with invisible stimuli. *Current Biology* 12: 403-407.
- Savazzi, S and Marzi, CA (2004). The superior colliculus subserves interhemispheric neural summation in both normals and patients with a total section or agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia* 42: 1608-1618.
- Schall, JD, Hanes, DP, Thompson, KG and King, DJ (1995). Saccade target selection in frontal eye field of macaque. I. Visual and premovement activation. *The Journal of Neuroscience* 15: 6905-6918.
- Schiller, PH and Malpeli, JG (1977). Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *Journal of Neurophysiology* 40: 428-445.
- Schlack, A, Sterbing-D'Angelo, SJ, Hartung, K, Hoffmann, KP and Bremmer, F (2005). Multisensory space representations in the macaque ventral intraparietal area. *J Neurosci* 25(18): 4616-4625.
- Schneider, GE (1967). Contrasting visuomotor functions of tectum and cortex in the golden hamster. *Psychologische Forschung* 31(1): 52-62.
- Shams, L, Ma, WJ and Beierholm, U (2005). Sound-induced flash illusion as an optimal percept. *Neuroreport* 16(17): 1923-1927.
- Sherman, SM (1974). Visual fields of cats with cortical and tectal lesions. *Science* 185: 355-357.
- Snyder, LH (2005). Frame-up. Focus on "eye-centered, head-centered, and complex coding of visual and auditory targets in the intraparietal sulcus". *J Neurophysiol* 94(4): 2259-2260.
- Spence, C and Driver, J (2004). *Crossmodal Space and Crossmodal Attention*. Oxford, Oxford University Press.
- Sprague, JM and Meikle, TH, Jr. (1965). The Role of the Superior Colliculus in Visually Guided Behavior. *Experimental neurology* 11: 115-146.

- Stanford, TR, Quessy, S and Stein, BE (2005). Evaluating the operations underlying multisensory integration in the cat superior colliculus. *Journal of Neuroscience* 25: 6499-6508.
- Stanton, GB, Bruce, CJ and Goldberg, ME (1988). Frontal eye field efferents in the macaque monkey. II. Topography of terminal fields in midbrain and pons. *Journal of Comparative Neurology* 271: 493-506.
- Stanton, GB, Goldberg, ME and Bruce, CJ (1988). Frontal eye field efferents in the macaque monkey. I. Subcortical pathways and topography of striatal and thalamic terminal fields. *Journal of Comparative Neurology* 271: 473-492.
- Stein, BE, Huneycutt, WS and Meredith, MA (1988). Neurons and behavior: the same rules of multisensory integration apply. *Brain Research* 448: 355-358.
- Stein, BE and Meredith, MA (1993). *Merging of the senses*. Cambridge, MA, MIT Press.
- Stein, BE, Meredith, MA, Huneycutt, WS and McDade, LW (1989). Behavioral indices of multisensory integration: orientation to visual cues is affected by auditory stimuli. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1: 12-24.
- Stein, BE, Spencer, RF and Edwards, SB (1983). Corticotectal and corticothalamic efferent projections of SIV somatosensory cortex in cat. *J Neurophysiol* 50(4): 896-909.
- Stein, BE and Stanford, TR (2008). Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nature reviews* 9(4): 255-266.
- Stein, BE and Wallace, MT (1996). Comparisons of cross-modality integration in midbrain and cortex. *Prog Brain Res* 112: 289-299.
- Stockman, AS, MacLeod, DIA and DePriest, DD (1991). The temporal properties of the human short-wave photoreceptors and their associated pathways. *Vision Research* 31: 189-208.
- Stricanne, B, Andersen, RA and Mazzoni, P (1996). Eye-centered, head-centered, and intermediate coding of remembered sound locations in area LIP. *J Neurophysiol* 76(3): 2071-2076.
- Sumner, P, Adamjee, T and Mollon, JD (2002). Signals invisible to the collicular and magnocellular pathways can capture visual attention. *Current Biology* 12: 1312-1316.
- Sumner, P, Nachev, P, Castor-Perry, S, Isenman, H and Kennard, C (2005). Which visual pathways cause fixation-related inhibition? *Journal of Neurophysiology* 95: 1527-1536.
- Sumner, P, Nachev, P, Vora, N, Husain, M and Kennard, C (2004). Distinct cortical and collicular mechanisms of inhibition of return revealed with S cone stimuli. *Current Biology* 14: 2259-2263.
- Sylvester, R, Josephs, O, Driver, J and Rees, G (2007). Visual fMRI responses in human superior colliculus show a temporal-nasal asymmetry that is absent in lateral geniculate and visual cortex. *Journal of Neurophysiology* 97(2): 1495-1502.
- Theeuwes, J and Godijn, R (2004). Inhibition-of-return and oculomotor interference. *Vision Research* 44: 1485-1492.

- Thomas, NW and Paré, M (2007). Temporal processing of saccade targets in parietal cortex area LIP during visual search. *Journal of Neurophysiology* 97(1): 942-947.
- Thompson, KG, Hanes, DP, Bichot, NP and Schall, JD (1996). Perceptual and motor processing stages identified in the activity of macaque frontal eye field neurons during visual search. *Journal of Neurophysiology* 76: 4040-4055.
- Tipper, SP, Howard, LA and Houghton, G (2000). Behavioral consequences of selection from population codes. *Attention and Performance. SMJ Driver*. Cambridge, MIT Press. 18: 223-245.
- Tipper, SP, Howard, LA and Jackson, SR (1997). Selective reaching to grasp: evidence for distractor interference effects. *Visual Cognition* 4: 1-38.
- Todd, JW (1912). *Reaction to multiple stimuli*. Oxford, Science Press.
- Treisman, AM and Gelade, G (1980). A feature-integration theory of attention. *Cognitive Psychology* 12: 97-136.
- Ulrich, R, Miller, J and Schroter, H (2007). Testing the race model inequality: an algorithm and computer programs. *Behavior Research Methods* 39: 291-302.
- Valenza, N, Murray, MM, Ptak, R and Vuilleumier, P (2004). The space of senses: impaired crossmodal interactions in a patient with Balint syndrome after bilateral parietal damage. *Neuropsychologia* 42: 1737-1748.
- Vallar, G (2001). Extrapersonal visual unilateral spatial neglect and its neuroanatomy. *NeuroImage* 14(1 Pt 2): S52-58.
- Van der Stigchel, S, Meeter, M and Theeuwes, J (2006). Eye movement trajectories and what they tell us. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 30: 666-679.
- Vlaskamp, B and Hooge, I (2006). Crowding degrades saccadic search performance. *Vision Research* 46(3): 417-425.
- Walker, R, McSorley, E and Haggard, P (2006). The control of saccade trajectories: direction of curvature depends on prior knowledge of target location and saccade latency. *Perception & Psychophysics* 68: 129-138.
- Wallace, MT, Meredith, MA and Stein, BE (1992). Integration of multiple sensory modalities in cat cortex. *Experimental Brain Research* 91: 484-488.
- Wallace, MT, Meredith, MA and Stein, BE (1993). Converging influences from visual, auditory, and somatosensory cortices onto output neurons of the superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 69: 1797-1809.
- Wallace, MT and Stein, BE (1994). Cross-modal synthesis in the midbrain depends on input from cortex. *Journal of Neurophysiology* 71: 429-432.
- Wallace, MT, Wilkinson, LK and Stein, BE (1996). Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 76: 1246-1266.

- Wardak, C, Olivier, E and Duhamel, JR (2002). Saccadic target selection deficits after lateral intraparietal area inactivation in monkeys. *The Journal of Neuroscience* 22(22): 9877–9884.
- Weiskrantz, L (1986). *Blindsight: a case study and implications*. Oxford, Clarendon Press.
- White, AJR, Wilder, HD, Goodchild, AK, Sefton, AJ and Martin, R (1998). Segregation of receptive field properties in the lateral geniculate nucleus of a New-World monkey, the marmoset *Callithrix jacchus*. *Journal of Neurophysiology* 80: 2063-2076.
- Wilkinson, LK, Meredith, MA and Stein, BE (1996). The role of anterior ectosylvian cortex in cross-modality orientation and approach behavior. *Experimental Brain Research* 112: 1-10.
- Williams, C, Azzopardi, P and Cowey, A (1995). Nasal and temporal retinal ganglion cells projecting to the midbrain: implications for "blindsight". *Neuroscience* 65: 577-586.
- Wolfe, JM (1994). Guided search 2.0: a revised model of visual search. *Psychonomic Bulletin & Review* 1: 202-238.
- Wurtz, RH, Goldberg, ME and Robinson, DL (1980). Behavioral modulation of visual responses in the monkey: stimulus selection for attention and movement. *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology* 16: 145-176.
- Wurtz, RH and Mohler, CW (1976). Organization of monkey superior colliculus: enhanced visual response of superficial layer cells. *Journal of Neurophysiology* 39: 745-765.
- Zampini, M, Torresan, D, Spence, C and Murray, MM (2007). Auditorysomatosensory multisensory interactions in front and rear space. *Neuropsychologia* 45: 1869-1877.