

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

Psicologia Generale e Clinica

Ciclo XXI

Settore scientifico disciplinare di afferenza: M-PSI/02

**EFFETTI DELL'INTEGRAZIONE VISUO-ACUSTICA
IN PAZIENTI CON DISTURBO DI CAMPO VISIVO**

Presentata da: Claudia Passamonti

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Bruno Baldaro

Prof.ssa Elisabetta Ladavas

Esame finale anno 2009

INDICE

INTRODUZIONE	5
---------------------------	---

PARTE I

*Un approccio multisensoriale allo studio dei Disturbi di Campo Visivo:
basi neurali, teorie e metodi*

Capitolo I- Un sistema visuo-acustico integrato per l'orientamento spaziale	11
1.1- Convergenza multisensoriale: basi neurali e meccanismi funzionali.....	12
1.2- Effetti dell'integrazione multisensoriale sull'orientamento spaziale.....	23
1.3- Integrazione multisensoriale e unisensoriale.....	31
1.4- Un modello probabilistico per lo studio dei processi integrativi.....	38
Capitolo II- I Disturbi di Campo Visivo: un approccio multisensoriale	43
2.1- I Disturbi di Campo Visivo (DCV): aspetti anatomo-lesionali e comportamentali.....	43
2.2- DCV e <i>blindsight</i> : ipotesi eziologiche e paradigmi di studio.....	46
2.3- Integrazione visuo-acustica in pazienti con DCV: il ruolo della via <i>collicolo-extrastrinata</i> ..	51
Capitolo III- La riabilitazione dei Disturbi di Campo Visivo: report dei trials clinici	55
3.1- Introduzione.....	55
3.1- Metodo.....	57
3.1- Risultati.....	57
3.1- Discussione.....	62
Considerazioni riassuntive	65

PARTE II

Effetti dell'integrazione visuo-acustica in pazienti con Disturbo di Campo Visivo: studi sperimentali

Capitolo IV- Esperimento 1. Integrazione Multisensoriale ed Unisensoriale nell'Emianopsia: effetti <i>immediati</i> sull'orientamento spaziale	
4.1- Introduzione.....	69
4.2- Metodo.....	72
4.3- Risultati.....	77
4.4- Discussione.....	83
Capitolo V- Esperimento 2. Apprendimento percettivo cross-modale in pazienti con emianopsia e neglect: effetti <i>a breve termine</i> sull'orientamento spaziale	
5.1- Introduzione.....	87
5.2- Metodo.....	89
5.3- Risultati Esperimento 2a.....	96
Risultati Esperimento 2b.....	99
5.4- Discussione.....	102
Capitolo VI- Esperimento 3. Effetti <i>a lungo termine</i> di un training Visuo-Acustico sul pattern oculomotorio di pazienti con emianopsia	
6.1- Introduzione.....	107
6.2- Metodo.....	110
6.3- Risultati.....	116
6.4- Discussione.....	125
CONCLUSIONI	131
Considerazioni finali	139
BIBLIOGRAFIA	141

INTRODUZIONE

La percezione unitaria della realtà è il risultato di un complesso processo di integrazione delle informazioni provenienti da differenti canali sensoriali. La capacità del sistema nervoso centrale di utilizzare sinergicamente queste multiple sorgenti sensoriali è definita Integrazione Multisensoriale (Stein & Meredith, 1993). Negli ultimi anni, lo studio dei processi d'integrazione multisensoriale è stato uno degli argomenti più proficuamente investigati nell'ambito delle Neuroscienze. Numerose evidenze sperimentali provenienti da studi comportamentali (Bertelson & De Gelder, 2004; Spence & Driver, 2004), neurofisiologici (Stein et al., 2004), elettrofisiologici (Eimer, 2004), e di neuroimmagine funzionale (Macaluso & Driver, 2005; Calvert et al., 2004a) hanno contribuito ad individuare i processi cognitivi e le aree cerebrali responsabili dei fenomeni integrativi. Tuttavia, l'estensione di queste conoscenze in ambito clinico sono divenute solo recentemente oggetto di interesse (Làdavas, 2008).

Un danno alla via *retino-genicolo-striata* determina un deficit nella capacità di elaborare consapevolmente stimoli visivi in una metà, o quadrante, del campo visivo, e concomitanti difficoltà di esplorazione spaziale e lettura (Zihl, 1995). Nonostante l'assenza di esperienza visiva consapevole, i pazienti con Disturbo di Campo Visivo (DCV) possono esibire un complesso di funzioni residue meglio note come *blindsight* (Weiskrantz, 1986). Alcuni aspetti del *blindsight* sono stati attribuiti al mantenimento di una via di elaborazione sensoriale secondaria, la *via retino-collicolo-extrastrciata*, coinvolta nell'analisi delle caratteristiche spaziali della scena visiva e nella generazione di risposte di orientamento accurate (Ro & Rafal., 2006). Questo circuito appare di cruciale importanza nel processo di sintesi multisensoriale di informazioni spaziali. Sia il Collicolo Superiore (SC) che le aree extrastriate, infatti, sono ricche di neuroni multisensoriali che rispondono in massima misura alla presentazione di stimoli visivi e acustici in coincidenza spazio-temporale (Stein & Meredith, 1993), operando una sintesi ottimale dei segnali unimodali (Rowland et al., 2007a).

Il mantenimento di questo circuito potrebbe permettere di compensare i disturbi visuo-spaziali indotti dalla lesione cerebrale. Una prova a sostegno di questa ipotesi deriva dalla dimostrazione che pazienti con DCV possono beneficiare della capacità di integrare segnali visuo-acustici per migliorare le abilità di orientamento ed esplorazione spaziale (Frassinetti et al.,

2005; Bolognini et al., 2005; Leo et al., 2008). Questi risultati suggeriscono il mantenimento di connessioni cross-modali visuo-acustiche dopo lesione o deafferentazione delle aree visive primarie. Ad oggi, tuttavia, gli studi condotti su pazienti con DCV hanno principalmente esaminato gli effetti immediati dell'integrazione di stimoli visuo-acustici sulle risposte di orientamento nel campo emianoptico, senza esplorare la possibilità di una riorganizzazione neurale a breve e lungo termine delle funzioni percettive e spaziali compromesse.

L'obiettivo generale della presente tesi, pertanto, è quello di indagare la possibilità che la via *collicolo-extrastrciata* rappresenti il correlato neurale responsabile di un recupero funzionale delle capacità visuo-spaziali in pazienti con DCV, con effetti non solo immediati, ma anche a breve e lungo termine. Questa ipotesi è stata sviluppata attraverso la revisione di teorie e modelli dell'integrazione spaziale visuo-acustica, e mediante la realizzazione di tre studi sperimentali in pazienti con DCV.

Nella prima parte della presente tesi saranno descritte le caratteristiche anatomo-funzionali di un sistema visuo-acustico per l'orientamento spaziale, e verranno discussi i principali studi comportamentali che hanno indagato, nell'animale e nell'uomo, il ruolo della via *collicolo-extrastrciata* nella sintesi cross-modale di informazioni spaziali (Capitolo I). Successivamente, saranno esaminati gli aspetti anatomo-lesionali e comportamentali dei DCV, e saranno discusse le prove che supportano un coinvolgimento della via *collicolo-extrastrciata* nel mediare alcune funzioni residue nei pazienti con questo disturbo (Capitolo II). Infine, saranno presi in esame i trials clinici presenti in letteratura in tema di riabilitazione dei DCV, tra i quali verrà discusso il contributo di un Training di stimolazione cross-modale Visuo-Acustica (Capitolo III).

Nella seconda parte della tesi saranno presentati i risultati di tre studi sperimentali volti ad esaminare gli effetti immediati, a breve e lungo termine dell'integrazione visuo-acustica in pazienti con DCV. Lo studio descritto nel Capitolo IV confronta gli *effetti immediati* dell'integrazione di stimoli provenienti da modalità sensoriali differenti e dalla stessa modalità sensoriale sulle risposte di orientamento spaziale *on-line*. Obiettivo dello studio è stato quello di verificare se la sintesi di stimoli cross-modali e intra-modali sia compatibile con un processo di integrazione ottimale, anche in assenza di un'elaborazione visiva consapevole. Lo studio presentato nel Capitolo V esamina la possibilità di indurre fenomeni di plasticità *a breve termine* della percezione spaziale acustica dopo limitata esposizione a una stimolazione cross-modale.

L'obiettivo è stato quello di indagare i processi cognitivi e i correlati neurali sottostanti l'apprendimento percettivo cross-modale in assenza di consapevolezza visiva. Infine, lo studio presentato nel Capitolo VI esamina gli *effetti a lungo termine* di un Training di stimolazione Visuo-Acustica sul pattern oculomotorio di pazienti con DCV. Lo studio, di carattere longitudinale, confronta l'impatto di una stimolazione cross-modale Visuo-Acustica e di una stimolazione unimodale Visiva sulle componenti spaziali e temporali dei movimenti oculari dei pazienti, e valuta il mantenimento a lungo termine degli effetti osservati su differenti abilità visuo-spaziali.

A conclusione della presente tesi verranno sintetizzati i contributi innovativi dei lavori prodotti e sarà fornita una cornice teorica interpretativa dei risultati osservati.

-PRIMA PARTE-

*Un approccio multisensoriale allo studio dei Disturbi di Campo Visivo:
basi neurali, teorie e metodi*

CAPITOLO I

UN SISTEMA VISUO-ACUSTICO INTEGRATO PER L'ORIENTAMENTO SPAZIALE

L'integrazione multisensoriale produce benefici su differenti aspetti del comportamento (Stein & Stanford, 2008). In primo luogo, migliora la capacità di rilevare eventi bimodali, aumentando la salienza degli stimoli e riducendo la latenza tra codifica sensoriale e comando motorio. In secondo luogo accresce l'accuratezza delle risposte di localizzazione spaziale. Infine, facilita la creazione di esperienze percettive unitarie, contribuendo a disambiguare l'identità degli stimoli.

Il presente capitolo descrive le basi anatomiche, i meccanismi funzionali e gli effetti comportamentali dell'integrazione visuo-acustica sull'orientamento spaziale. La capacità di localizzare stimoli nello spazio è frutto di un'interazione complessa tra processi *bottom-up*, rapidi e automatici, guidati da sistemi di elaborazione sensoriale di basso ordine, e processi *top-down*, controllati e volontari, mediati da funzioni cognitive di alto ordine (Bell & Munoz, 2008). L'influenza relativa di ciascun processo è modulata dalle caratteristiche del contesto, degli stimoli, e del compito richiesto. Di conseguenza, l'integrazione multisensoriale può operare a differenti livelli neurali, coinvolgendo in misura diversa circuiti sottocorticali e corticali.

A livello fisiologico, i meccanismi che regolano l'integrazione multisensoriale in compiti spaziali sono stati estesamente indagati nel Collicolo Superiore e nelle aree corticali del gatto e della scimmia. Il Collicolo Superiore, in particolare, è considerato un modello elettivo per la comprensione del funzionamento dei neuroni multisensoriali e delle loro interazioni con le aree corticali (Stein & Meredith, 1993). Nell'uomo, studi di brain imaging e potenziali evocati hanno permesso di identificare un complesso network di aree coinvolte nei processi multisensoriali, interne ed esterne ai circuiti sensoriali primari, confermando in buona parte i risultati provenienti dagli studi su animali (Calvert et al., 2001; Calvert & Thesen, 2004; Macaluso & Driver, 2005). Tuttavia, il ruolo delle strutture sottocorticali, e in particolare il coinvolgimento diretto del Collicolo Superiore in specifici aspetti del comportamento multisensoriale, resta ancora in gran parte inesplorato.

1.1 CONVERGENZA MULTISENSORIALE: BASI NEURALI E MECCANISMI FUNZIONALI

Anatomia funzionale del Collicolo Superiore. Il Collicolo Superiore (CS) è una struttura sottocorticale mesencefalica coinvolta nell'orientamento, l'attenzione, il controllo dei movimenti oculari e i processi di selezione del target (Stein e Meredith, 1993; Krauzlis et al., 2004). Ha un ruolo specifico nell'iniziazione e nel controllo dei movimenti di occhi e testa, funzione che svolge in virtù delle proiezioni ai neuroni del tronco cerebrale e del cordone spinale che governano l'attività muscolare. Nel CS sono stati riscontrati neuroni modalità-specifici e neuroni multisensoriali, principalmente rispondenti a due modalità sensoriali. La struttura è operazionalmente divisa in due parti, gli strati superficiali e gli strati profondi, sulla base di differenze nella morfologia neuronale, tipi di proiezioni afferenti ed efferenti, proprietà fisiologiche ed implicazioni a livello comportamentale. Gli strati profondi, sede dei neuroni multisensoriali, ricevono input da modalità sensoriali diverse e sono principalmente coinvolti nella trasformazione delle informazioni sensoriali in comandi motori.

Il CS riceve l'informazione di cui necessita per iniziare e guidare appropriatamente i movimenti da differenti strutture sensoriali coinvolte nella codifica dello spazio extrapersonale (visive ed uditive) e personale (sistema somatosensoriale), alcune localizzate nelle regioni cerebrali più orbitali, altre nel talamo e nella corteccia, molte delle quali contengono neuroni modalità-specifici. Le afferenze visive originano principalmente da aree visive extrastriate (area visiva soprasilviana laterale e area visiva ectosilviana anteriore). Gli input visivi provenienti direttamente dalla retina controlaterale terminano prevalentemente negli strati superficiali, e solo in misura minore negli strati profondi. Infine, il CS è raggiunto da informazioni visive provenienti dal nucleo genicolato laterale e dal pretetto. Le afferenze uditive corticotettali originano dalla regione FAES del solco anteriore ectosilviano, mentre le afferenze ascendenti, principalmente controlaterali, provengono in massima parte dal Collicolo Inferiore.

Le proiezioni efferenti degli strati profondi del CS del gatto sono di quattro tipi (Stein & Meredith, 1993): (1) proiezioni ascendenti al talamo, che hanno la funzione di allertare i centri corticali superiori dei cambiamenti funzionali dei neuroni collicolari; (2) proiezioni commisurali al CS controlaterale, che coordinano l'attività dei due CS; (3) due vie di proiezioni discendenti, una crociata con target il tronco dell'encefalo (via tetto-pontina) ed una ipsilaterale che raggiunge

i nervi spinali (via tetto-reticolo-spinale), che controllano gli spostamenti degli occhi, del capo e degli arti.

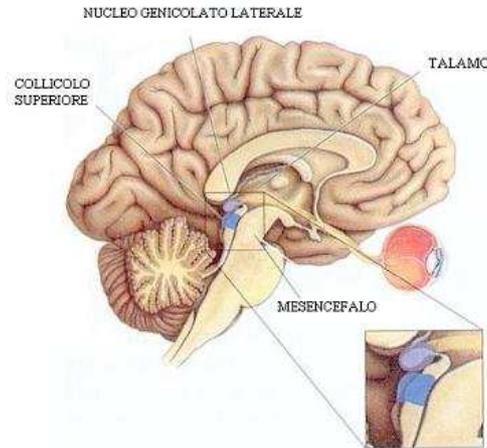


Figura 1. Visualizzazione topografica del collicolo superiore (CS)

Le rappresentazioni spaziali nel CS. Nel sistema nervoso la rappresentazione sensoriale è basata su regole organizzative sistematiche, il cui principio sottostante è la creazione di una mappa che rispecchi la diretta ricostruzione spaziale della superficie recettoriale, mantenendo le relazioni di vicinanza esistenti (per cui i recettori di parti adiacenti proiettano a neuroni disposti in parti adiacenti). Ciò è particolarmente evidente per la modalità visiva e per quella tattile, le quali presentano un'organizzazione neuronale *spaziotopica*, in quanto esiste una precisa corrispondenza tra stimoli dell'ambiente e distribuzione dell'attività neurale a livello delle rispettive superfici recettoriali; lo spazio acustico, diversamente, è organizzato in modo *tonotopico*: la superficie recettoriale del sistema uditivo, infatti, rappresenta in modo ordinato le bande di frequenza a cui l'orecchio è sensibile. Ad ogni livello del sistema nervoso centrale le rappresentazioni dello spazio uditivo, visivo e somatosensoriale occupano regioni spazialmente distinte, definite sia funzionalmente che anatomicamente. Al contrario, nel CS, le rappresentazioni dello spazio non seguono esattamente lo stesso pattern di organizzazione che caratterizza il resto del sistema nervoso centrale, dal momento che negli strati profondi, fra neuroni unimodali visivi, uditivi e somatosensoriali, sono collocati i neuroni multisensoriali. Nonostante la complessità e la diversità di afferenze convergenti nel CS, tutti gli input sensoriali che vi giungono si distribuiscono secondo una medesima mappa generale, costituita dalla

sovrapposizione delle rappresentazioni dello spazio visivo, acustico e somatosensoriale (Stein e Meredith, 1993). Le tre mappe sensoriali sono disposte in allineamento topografico con la mappa motoria, localizzata negli strati profondi, grazie alla quale le diverse informazioni sensoriali sono trasformate dal CS in comportamenti di orientamento appropriati. Nella scimmia e nel gatto, le rappresentazioni visive, acustiche e somatosensoriali nel CS sono state in parte trasformate dalla loro peculiare cornice di riferimento modalità-specifica in una comune cornice di riferimento “motoria” (Sparks e Nelson, 1987). Ciò assicura che indipendentemente dalla posizione relativa di occhi, testa e corpo, un cue visivo, acustico o somatosensoriale riesca ad attivare un comune sito nel CS, che rappresenta la posizione occupata dallo stimolo in relazione all’attuale direzione dello sguardo, così da determinare lo spostamento oculare necessario a foveare il target (Jay & Sparks, 1987; Groh & Sparks, 1996, Yao & Peck, 1997).

Accanto ad una rappresentazione dello spazio acustico di tipo tonotopico, coesiste una rappresentazione di tipo spaziotopico. L’informazione spaziale, visiva ed uditiva, afferente al CS, è sintetizzata mediante la traduzione dei segnali acustici in una rappresentazione topografica dello spazio, operazione che consente l’allineamento delle due mappe spaziali (Gutfreund & Knudsen, 2004). Tale trasformazione risulta modellata dall’esperienza; una rilevante componente di questa plasticità si attua nel Collicolo Inferiore (CI), un sito di formazione dei campi recettivi acustici e della la relativa mappa spaziale. La traduzione degli stimoli acustici nella corrispondente mappa spaziale è modellata dall’esperienza visiva in virtù di connessioni tra il CS e il CI. Il segnale istruttorio che controlla la plasticità è organizzato topograficamente: una stimolazione visuo-acustica esperita in una data regione dello spazio esterno induce plasticità nella corrispondente regione della mappa spaziale acustica. La fonte di questo segnale è il CS, che a sua volta riceve informazione visiva dalle strutture deputate alla sua elaborazione. L’informazione visiva pertanto, accedendo al CI, sembrerebbe operare da mediatore nel guidare gli aggiustamenti più adattivi alla formazione della mappa spaziale acustica.

Convergenza multimodale e neuroni multisensoriali. Al fine di determinare una sintesi delle informazioni provenienti da diverse modalità sensoriali due condizioni risultano necessarie: in primo luogo, la convergenza di informazioni modalità specifiche nella stessa regione, e secondo, la possibilità che si stabiliscano interazioni funzionali fra input di modalità sensoriali differenti. Nel definire l’ integrazione multisensoriale ci si riferisce, principalmente, alle conseguenze delle

interazioni funzionali che si stabiliscono in seguito alla convergenza di tipo eccitatorio-eccitatorio di input di modalità sensoriali differenti su un unico neurone multisensoriale (Meredith, 2002). Questo tipo di convergenza multimodale, caratteristica dei neuroni multisensoriali del SC, evoca una risposta del neurone multisensoriale significativamente maggiore rispetto alla più vigorosa risposta unimodale, chiamata “multisensory enhancement” (Stein & Meredith, 1993; Meredith, 2002). In misura minore, la convergenza di tipo eccitatorio-eccitatorio può anche determinare inibizione della risposta neurale a stimoli multimodali, un fenomeno che però risulta essere meno frequente rispetto all’incremento multisensoriale (Stein & Meredith, 1993). La funzione adattiva di questo pattern di convergenza è quella di aumentare la salienza degli eventi sensoriali al fine di facilitare comportamenti funzionali all’adattamento, quali risposte di orientamento, di fuga, di evitamento.

Le leggi dell’integrazione multisensoriale. Il principale vantaggio che deriva dalla presenza nel sistema nervoso di neuroni multisensoriali è la possibilità di integrare informazioni provenienti da fonti diverse. Affinché si realizzi una vera sintesi, la risposta ad uno stimolo multisensoriale deve differire da tutte quelle elicitate dalle sue componenti modalità-specifiche. Pertanto, l’integrazione multisensoriale viene definita a livello operativo come “la differenza statisticamente significativa tra il numero di impulsi evocati da una combinazione crossmodale di stimoli e il numero di impulsi evocati dal più efficace di questi stimoli preso individualmente” (Meredith & Stein, 1983). Descritta così, l’integrazione multisensoriale è una misura dell’efficacia relativa di una stimolazione multisensoriale rispetto ad una stimolazione modalità specifica, la cui conseguenza è un incremento della probabilità di rilevazione ed iniziazione della risposta verso la fonte del segnale multisensoriale. L’ aumento della risposta multisensoriale è rappresentato dalla formula:

$$(CM-SM_{max}) \times 100/SM_{max}$$

Dove

CM= numero di impulsi evocati dalla combinazione di stimoli sensoriali differenti

SM_{max}= risposta indotta dallo stimolo unimodale più efficace.

La maggior parte delle interazioni multisensoriali avviene mediante sommazione lineare delle influenze modalità-specifiche, ma è interessante notare che due stimoli modalità-specifici deboli

hanno una maggiore probabilità di produrre una risposta neuronale superadditiva, mentre due stimoli altamente salienti ed efficaci hanno una maggiore probabilità nel determinare una risposta subadditiva (Meredith e Stein, 1983). La conseguenza è che l'integrazione multisensoriale risulta più vantaggiosa per l'individuazione di fonti multisensoriali composte da stimoli modalità-specifici deboli. Una determinante delle conseguenze eccitatorie o inibitorie, infatti, è rappresentata dall'efficacia delle stimolazioni unimodali combinate. Inoltre, le differenti risposte multisensoriali, "enhancement" o depressione, possono essere evocate dagli stessi stimoli variando le relazioni spaziali e temporali tra di essi; manipolando sistematicamente i parametri spazio e tempo è stato dimostrato come la stessa combinazione di stimoli possa avere effetti drammaticamente differenti nel neurone multisensoriale. Gli studi neurofisiologici nell'animale hanno evidenziato come, a livello cellulare, gli input che efferiscono dalle diverse modalità vengono integrati dai neuroni multisensoriali sulla base di tre principi generali, noti come "leggi integrative" (Stein & Meredith, 1993).

La legge spaziale. In accordo con la prima legge, solo stimoli spazialmente coincidenti vengono integrati, aumentando in tal modo la risposta neuronale; al contrario, stimoli spazialmente distanti elicitano risposte di depressione, o non determinano integrazione, non producendo, pertanto, alcuna integrazione a livello cellulare (Stein & Meredith, 1993). La proprietà spaziale dipende dall'organizzazione dei campi recettivi dei neuroni multisensoriali in zone centrali, eccitatorie, e zone periferiche, inibitorie. I campi recettoriali acustici presentano regioni eccitatorie più ampie rispetto a quelli visivi, con confini laterali che possono estendersi ben oltre i corrispondenti campi recettivi visivi, mentre la discrepanza del campo recettivo visuo-acustico è minore all'altezza dei bordi mediali. L'estensione asimmetrica del bordo laterale è giustificata dal fatto che la rappresentazione dello spazio acustico si estende ben oltre la rappresentazione dello spazio visivo (il campo visivo si ferma a circa 100° , mentre lo spazio acustico corre tutto intorno alla testa); di conseguenza, uno stimolo visivo a 45° nello spazio visivo periferico può essere potenziato da uno stimolo acustico a 90° perché entrambi gli stimoli cadono all'interno dei rispettivi campi recettivi eccitatori degli stessi neuroni multisensoriali. Al contrario, se il cue acustico è in posizione centrale rispetto al target visivo (ad es., lo stimolo acustico è posizionato a 0° e il visivo a 45°), è probabile che esso cada oltre il confine mediale dei campi recettivi acustici di quei neuroni multisensoriali che sono attivati dallo stimolo visivo; è inoltre probabile che lo stimolo acustico cada entro la regione inibitoria che delimita molti di questi neuroni. Il risultato

sarà una depressione dell'attività del CS evocata visivamente, ed una minore probabilità di evocare chiare risposte. Poiché i campi recettivi acustici e visivi dei neuroni bimodali si sovrappongono in parte, stimoli visuo-acustici spazialmente coincidenti vengono a cadere all'interno delle zone eccitatorie, producendo l' "enhancement" della risposta multisensoriale. Se gli stimoli sono spazialmente distanti, uno potrebbe cadere all'interno della regione recettiva inibitoria e deprimere gli effetti dell'altro, oppure potrebbe essere processato come un evento separato (Stein & Meredith, 1993). Precisamente, quando uno dei due stimoli cade all'interno della regione inibitoria del suo campo recettivo, la risposta del neurone bimodale viene depressa, mentre quando entrambi gli stimoli cadono dentro la regione inibitoria dei loro rispettivi campi recettivi essi non vengono integrati, e la risposta bimodale del neurone non risulta differente da quella che verrebbe determinata da stimoli unimodali presentati isolatamente.

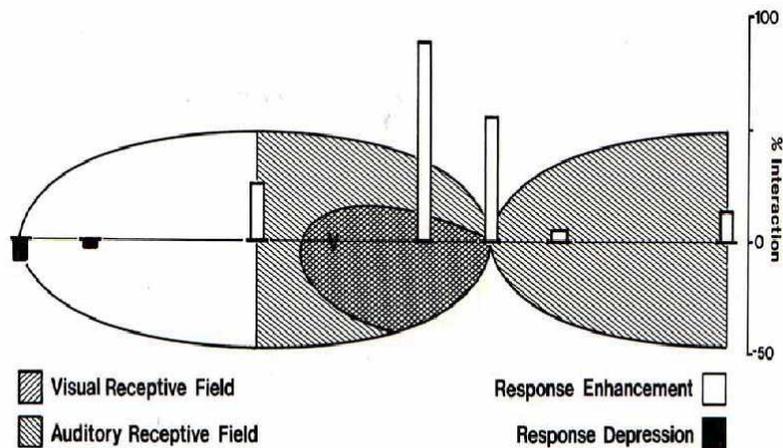


Figura 2- Legge spaziale. L'immagine illustra la sovrapposizione del campo recettivo visivo ed acustico nel neurone multisensoriale. Le barre bianche indicano la portata dell' "enhancement multisensoriale", le barre nere le risposte di depressione. Massima risposta neurale è ottenuta per stimoli visivi ed acustici spazialmente coincidenti, poiché entrambi cadono all'interno dei rispettivi campi recettivi eccitatori. (Fonte: Stein & Meredith, 1993. The Merging of the senses. MIT Press, Cambridge.)

La legge temporale. Massima interazione multisensoriale consegue alla presentazione di stimoli temporalmente coincidenti, mentre stimoli separati da intervallo temporale sono processati come eventi indipendenti (Stein & Meredith, 1993). In base alla regola temporale, livelli massimi di enhancement sono ottenuti qualora due input siano presentati simultaneamente, o nel caso in cui la loro disparità temporale sia ridotta al minimo. Sebbene sia stato rilevato che la coincidenza temporale rappresenti il periodo interattivo ottimale per la maggior parte dei neuroni

multisensoriali (Meredith et al.,1987), ciò non è da considerarsi una regola; in alcuni neuroni, ad esempio, la combinazione di stimoli unimodali acustici e visivi a determinati intervalli (50 e 150 ms) produce ugualmente un enhancement della risposta. Sembrerebbe che l'intervallo temporale ottimale per l'integrazione si aggiri attorno ai 100 ms. (Meredith et al., 1987). Ciò che induce l'aumento della risposta multisensoriale è la sovrapposizione dei picchi dei periodi di scarica indotti da ciascuno stimolo unimodale sulla membrana neuronale. Al contrario, per intervalli più lunghi (200 e 300 ms), la stimolazione visuo-acustica provoca una depressione della risposta dell'attività del neurone, o l'assenza di interazione (Stein & Meredith, 1993). Il sistema multisensoriale è dunque organizzato in modo tale che le risposte di eccitazione e depressione siano elicitate solo in virtù delle relazioni spaziali e temporali tra gli stimoli, e non della loro modalità di appartenenza.

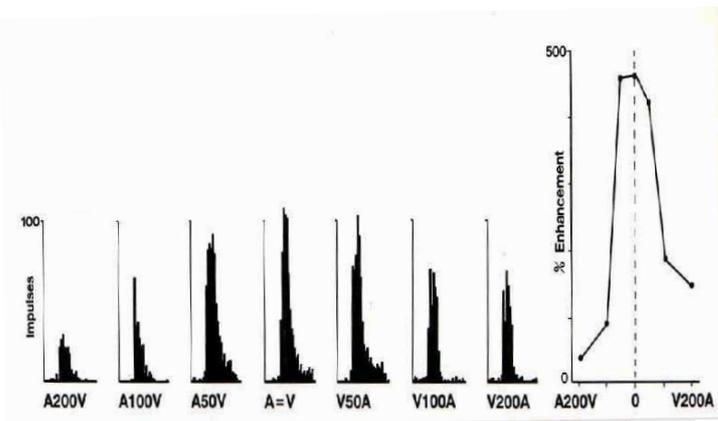


Figura 3- Legge temporale .Massimo incremento della risposta del neurone multisensoriale si verifica per stimoli unimodali presentati simultaneamente. (Fonte: Stein & Meredith, 1993. The Merging of the senses. MIT Press, Cambridge.)

La legge dell'efficacia inversa. “La risposta multisensoriale è massima combinando stimoli unimodali deboli, rispetto alla combinazione di stimoli unimodali potenti” (Stein & Meredith, 1993). In accordo con la terza legge si precisa una relazione inversa tra il livello di efficacia degli stimoli e la risposta neurale da loro evocata. La combinazione di stimoli unimodali deboli produce una risposta di “enhancement” maggiore rispetto alla combinazione di stimoli unimodali potenti; ciò significa che la combinazione di due stimoli unimodali, nessuno dei quali, singolarmente preso, è in grado di evocare un significativo effetto sull'attività del neurone, può aumentare drammaticamente la risposta nei neuroni multisensoriali (Meredith & Stein, 1986a,

1986b; Stein & Meredith, 1993). Come accennato precedentemente, due stimoli unimodali scarsamente salienti hanno una maggiore probabilità di produrre risposte di tipo superadditivo, mentre due stimoli unimodali altamente salienti hanno maggiore probabilità di generare una risposta neurale minore delle loro sommazione. La conseguenza adattiva della terza legge è che l'integrazione multisensoriale risulta maggiormente vantaggiosa per la detezione di fonti di stimolazione multimodale costituite da stimoli unimodali deboli. Nelle condizioni in cui è possibile rilevare la presenza di un evento sensoriale attraverso una sola modalità sensoriale la componente informativa multisensoriale è minima, in quanto superflua. Qualora, al contrario, l'informazione sensoriale proveniente da un sistema sensoriale risulta ambigua o degradata, la sua salienza è aumentata dalla presenza di informazioni provenienti da altri sistemi sensoriali.

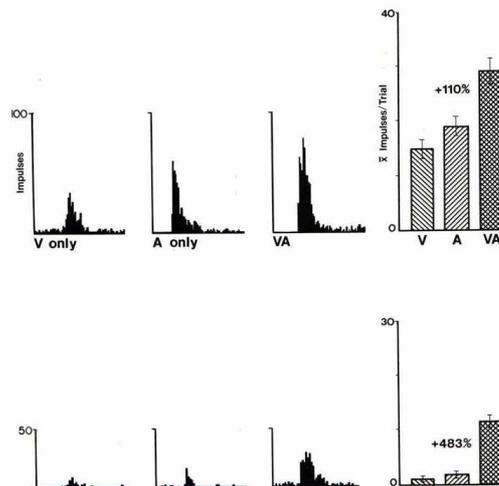


Figura 4- Legge dell'efficacia inversa. La combinazione di stimoli unimodali deboli produce una risposta di enhancement multisensoriale maggiore rispetto alla combinazione di stimoli forti. (Fonte: Stein & Meredith, 1993. *The Merging of the senses*. MIT Press, Cambridge.)

Aree corticali di convergenza multisensoriale. Nel gatto, due aree corticali contribuiscono in modo determinante ai processi integrativi che avvengono nel CS: il Solco Ectosilviano Anteriore (AES) e il Solco Soprasilviano Laterale rostrale (rLS). Queste aree, attraverso neuroni unisensoriali (Wallace et al., 1993), inviano numerose proiezioni agli strati multisensoriali del CS (Stein et al., 1983). Aree omologhe nei primati non sono state ancora individuate. Gli studi neurofisiologici a livello corticale si sono focalizzati sulla Corteccia Parietale Posteriore (PPC), un cruciale sito di convergenza di informazioni provenienti da differenti modalità (visive,

vestibolari, tattili ed acustiche). La PPC è composta di sottoregioni implicate in vari aspetti della consapevolezza spaziale. 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. I neuroni dell'area LIP, ad esempio, codificano gli stimoli visivi e acustici rispetto alla posizione attuale degli occhi, così da costituire 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).

Nell'uomo sono state identificate numerose aree di integrazione multisensoriale, nelle quali l'attività di risposta agli eventi cross-modali è governata dalle stesse leggi integrative che regolano la sintesi multisensoriale a livello neurale. In particolare, c'è consenso nell'indicare tra le strutture sottocorticali il CS e l'insula (Bushara et al., 2001; Calvert et al., 2001), mentre a livello corticale sono state individuate l'area STS (Solco Temporale Superiore), principalmente coinvolta nella percezione bimodale del linguaggio (Calvert et al., 2000), e l'area IPS (Solco Parietale Inferiore), implicata nei processi di attenzione spaziale (Meienbrock et al., 2007). Uno dei criteri condivisi per l'identificazione di una regione cerebrale come sito di convergenza multisensoriale è che la risposta BOLD (Blood-Oxygen-Level-Dependent) registrata per stimoli cross-modali ecceda la somma delle risposte BOLD delle singole componenti unimodali (Calvert et al., 2001). Il requisito della superadditività comporta che *enhancements* neurali di minor grandezza (per esempio la semplice sommazione) vengano interpretati come il contributo indipendente di neuroni unisensoriali limitrofi, e non come una reale convergenza multisensoriale. Questo criterio stringente elimina i falsi positivi ma inevitabilmente conduce a delle perdite nell'identificazione di alcune aree corticali. Nel tentativo di stabilire il ruolo dell'area STS nell'integrazione di stimoli non-linguistici, uno recente studio fMRI ha sfruttato la logica alla base del principio dell'efficacia inversa, utilizzando combinazioni cross-modali di stimoli costituite da componenti unimodali vicine alla soglia di detezione (Stevenson et al., 2007). Così facendo, è stata ridotta la possibilità che la combinazione cross-modale producesse una saturazione della risposta BOLD. Questo studio è stato il primo a dimostrare computazioni superadditive in STS per stimoli visuo-acustici (nello specifico oggetti comuni), suggerendo un ruolo fondamentale di questa regione anche nell'elaborazione di stimoli non linguistici. Oltre ad aree multisensoriali, sono state evidenziate influenze multisensoriali sull'attività interna di aree

classicamente definite unisensoriali, che includono regioni di basso ordine delle cortecce sensoriali (Ghazanfar & Schroeder, 2006). Un'interpretazione che ha ricevuto ampia evidenza è che queste influenze rappresentino dei feedback da regioni corticali di alto ordine (Foxy & Schroeder, 2005). Ciò suggerisce la possibilità di un' influenza top-down sulla codifica sensoriale precoce, responsabile dei documentati effetti di attenzione multisensoriale (Spence & Driver, 2004; Calvert, 2004b, 2004c). Un'altra interpretazione è che queste influenze multisensoriali siano veicolate da connessioni feedforward che supportano l'integrazione multisensoriale a stadi precoci della gerarchia di elaborazione corticale. Questa ipotesi è sostenuta da uno studio ERP (Giard & Peronnet, 1999), il quale ha documentato l'esistenza di interazioni visuo-acustiche precoci (presenti a 50 ms di latenza dalla comparsa dello stimolo) all'interno della corteccia visiva. Interazioni precoci sono state successivamente riportate anche in altre cortecce unisensoriali (Foxy & Schroeder, 2005; Macaluso & Driver, 2005).

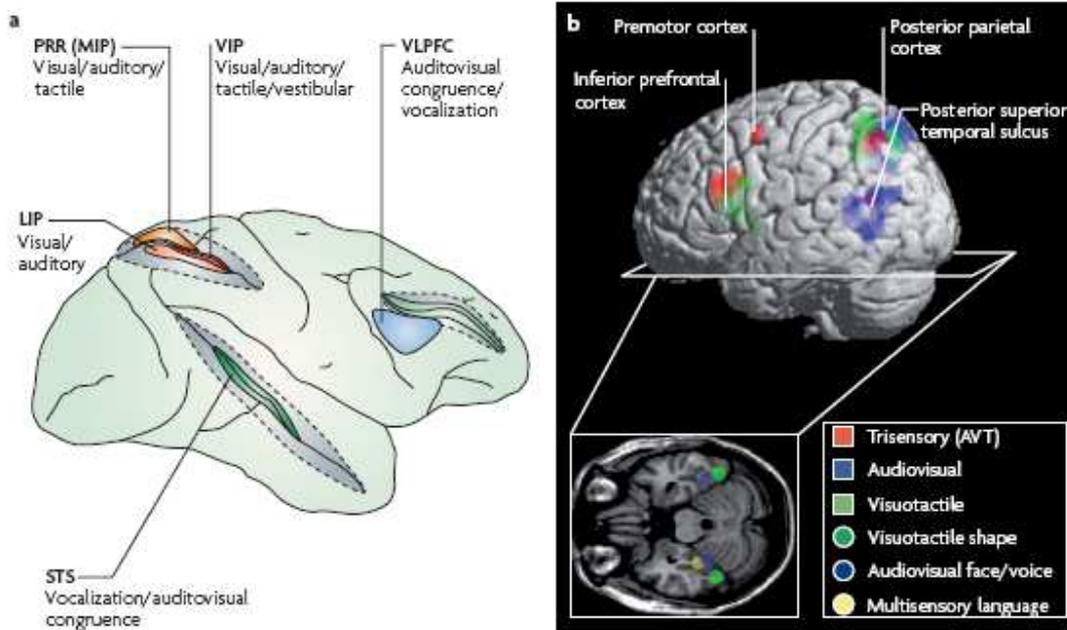


Figura 5. Regioni multisensoriali nella corteccia della scimmia e dell'uomo. (Adattato da: Stein & Stanford, 2008). **a)** Presunte regioni multisensoriali nella corteccia della scimmia. Le aree colorate rappresentano regioni nelle quali i neuroni sono stati identificati neuroni che rispondono a più di una modalità. LIP: Area intraparietale laterale; PRR: regione parietale di reaching; MIP: area intraparietale mediale; VIP: area intraparietale ventrale, localizzata nel fondo del solco intraparietale; VLPFC: corteccia prefrontale ventrolaterale; STS: solco temporale superiore. **b)** Ricostruzione tridimensionale del cervello umano con presunte aree multisensoriali, definite da criteri di imaging funzionale. Le aree di attività BOLD correlate a stimoli visivi, acustici e tattili sono misurate come mostrato. Il colore Rosso denota una sovrapposizione trisensoriale (visuo-acustico-tattile); il Blu denota regioni di sovrapposizione visuo-acustica; il Verde denota regioni di sovrapposizione visuo-tattile. La sezione orizzontale presente in basso identifica regioni di attivazione per stimoli multisensoriali complessi (oggetti, stimoli linguistici).

1.2 EFFETTI DELL'INTEGRAZIONE MULTISENSORIALE SULL' ORIENTAMENTO SPAZIALE

Come illustrato nel precedente paragrafo, l'attività integrativa espletata dai neuroni multisensoriali è governata da fattori spazio-temporali e modulata dalla salienza degli input sensoriali unimodali (Meredith & Stein 1983; Wallace et al., 1996, 1998; Jiang et al., 2001; Perrault et al., 2005; Stanford et al., 2005; Rowland et al., 2007a, b). Numerosi studi nell'animale e nell'uomo hanno evidenziato forti analogie tra le determinanti degli effetti crossmodali a livello comportamentale e le leggi integrative che regolano l'attività dei neuroni multisensoriali del CS (Engelken & Stevens, 1989; Perrott et al., 1990; Hughes et al., 1994; Frens et al., 1995; Corneil & Munoz, 1996; Goldring et al., 1996; Harrington and Peck, 1998; Lovelace et al., 2003; Laurienti et al., 2004). L'ipotesi di un coinvolgimento del CS nel comportamento multisensoriale è altamente plausibile, almeno per quei comportamenti mediati dal CS, come l'orientamento spaziale implicito ed esplicito (Stein & Meredith, 1993; Krauzlis et al., 2004). Nel paragrafo successivo saranno esaminati gli effetti indotti dalla stimolazione visiva sulla localizzazione di stimoli acustici, e i correlati neurali di queste interazioni cross-modali. Tali effetti sono stati osservati sia nel caso di risposte di orientamento *on-line* (i.e. immediate rispetto alla stimolazione cross-modale), sia per risposte di orientamento *off-line* (i.e. generate quando la stimolazione cross-modale non è più presente).

Effetti *on-line* della modalità visiva sull'orientamento verso stimoli acustici

L'effetto ventriloquismo. L'abilità di localizzare uno stimolo acustico nello spazio è un processo computazionale altamente complesso, meno accurato ed affidabile della localizzazione visiva. Di conseguenza, laddove il sistema visivo e quello acustico veicolano informazioni spaziali discordanti, il risultato percettivo che si crea è l'illusione che lo stimolo acustico provenga dalla posizione occupata dallo stimolo visivo, un fenomeno noto come "Effetto Ventriloquismo" (Howard & Templeton, 1996). Tale effetto testimonia come entro determinate condizioni, l'informazione acustica e quella visiva siano integrate in un percetto unificato: il conflitto spazio-temporale che nasce dalla presenza di stimoli temporalmente coincidenti ma spazialmente disparati, si risolve con l'apparente "cattura" del suono da parte dello stimolo visivo. L'Effetto Ventriloquismo è stato originariamente studiato in laboratorio chiedendo ai soggetti di effettuare

un movimento di *pointing* verso il target acustico mentre stimoli visivi irrilevanti erano inviati simultaneamente a breve distanza (Bermant & Welch, 1976; Bertelson & Radeau, 1981), o di esprimere un giudizio di “unicità” relativamente all’appartenenza dei due stimoli a uno stesso evento sensoriale (Choe et al., 1975). I fattori che determinano l’effetto, anche detti “fattori strutturali” (Bertelson, 1999), riguardano le proprietà fisiche degli stimoli, quali la sincronizzazione, la prossimità spaziale, e la salienza sensoriale degli input visuo-acustici (Thomas, 1941; Radeau, 1985; Radeau & Bertelson, 1987; Slutsky & Recanzone, 2001). Ampie disparità spaziali e temporali riducono la grandezza del *bias* visivo e annullano la percezione di unicità dei due eventi (Wallace et al., 2004). Inoltre, la forza dell’effetto si riduce progressivamente per stimoli visivi presentati alla periferia del campo visivo, laddove l’acuità spaziale decresce (Hairston et al., 2003). Oltre ad essere indipendente da fattori semantici, quali la familiarità degli stimoli e le informazioni contestuali (Bertelson et al., 1994), il ventriloquismo è la manifestazione di un cambiamento percettivo automatico, e non il risultato di aggiustamenti post-percettivi della risposta. E’ stato dimostrato, infatti, che l’effetto è dissociabile dall’orientamento attentivo volontario (i.e., endogeno) (Bertelson et al., 2000a) e da quello automatico (i.e., esogeno) (Vroomen et al., 2001). Piuttosto, questo effetto cross-modale sembra riorganizzare lo spazio visuo-acustico sul quale l’attenzione selettiva andrà successivamente ad operare.

L’enhancement multisensoriale. Nel loro insieme, gli studi sul ventriloquismo hanno dimostrato che uno stimolo visivo semplice, sotto determinate circostanze, è in grado di indurre un errore sistematico nel processo di localizzazione di un target acustico, indipendentemente dall’allocazione delle risorse attentive. Tuttavia, le interazioni cross-modali non si traducono esclusivamente in distorsioni percettive. Al contrario, numerose evidenze suggeriscono che il mantenimento dei sistemi di integrazione cross-modale risponda all’esigenza evolutiva di incrementare le possibilità offerte dai sistemi sensoriali unimodali. A livello fisiologico, stimoli cross-modali presentati in coincidenza spaziale e temporale evocano nei neuroni del CS risposte largamente maggiori di quelle generate dalle singole componenti unisensoriali (Meredith & Stein 1983; Wallace et al., 1996, 1998; Jiang et al., 2001; Perrault et al., 2005; Stanford et al., 2005; Rowland et al., 2007a, b). A livello comportamentale, è stato documentato un miglioramento nelle risposte di di orientamento spaziale in presenza di stimoli cross-modali spazialmente e

temporalmente coincidenti (Corneil & Munoz, 1996; Engelken & Stevens, 1989; Frens et al. 1995; Goldring et al., 1996; Harrington & Peck, 1998; Hughes et al., 1994; Laurienti et al., 2004; Lovelace et al., 2003; Perrott et al., 1990). L'*enhancement* multisensoriale, pertanto, facilita l'elaborazione dei segnali unisensoriali, producendo un effetto migliorativo sulla risposta comportamentale. Studi recenti hanno cercato di disambiguare gli effetti indotti da uno stimolo visivo sull'elaborazione spaziale di uno stimolo acustico, operando una distinzione tra *bias* visivo (i.e., ventriloquismo) ed *enhancement* della localizzazione cross-modale.

Bolognini, Leo, Passamonti et al. (2007) hanno esaminato la questione manipolando il livello di efficacia dell'informazione visiva e il grado di separazione spaziale degli stimoli cross-modali. L'obiettivo sperimentale era quello di verificare se *bias* visivo ed *enhancement* multisensoriale fossero fenomeni dissociabili, mediati da circuiti neurali differenti. In accordo con le proprietà funzionali dell'integrazione multisensoriale, l'ipotesi prevedeva che lo stimolo visivo esercitasse un effetto differente sul target acustico in relazione all'affidabilità dell'informazione sensoriale veicolata (alta salienza vs bassa salienza) e alla distanza spaziale tra i due stimoli (coincidenza spaziale vs separazione spaziale). Ai soggetti era chiesto di riportare verbalmente la posizione spaziale di target acustici, costituiti da brevi emissioni di rumore bianco (100 ms), e presentati simultaneamente a stimoli visivi spazialmente coincidenti (0°) o spazialmente separati (16°, 32°). Gli stimoli visivi (distrattori) potevano essere presentati al di sotto della soglia di rilevazione percettiva (<50% di detezioni corrette) o al di sopra (>50% di detezioni corrette). I risultati hanno mostrato che l'efficacia (i.e. la salienza) del distrattore visivo è un fattore critico nel determinare gli effetti dello stimolo stesso sul processo di localizzazione acustica. La cattura visiva, infatti, si verificava solo quando lo stimolo visivo era presentato sopra-soglia, indipendentemente dalla disparità spaziale rispetto al target acustico. Ciò non avveniva nel caso di stimoli visivi sotto-soglia. In questo caso, l'influenza dello stimolo visivo era rilevabile solo quando quest'ultimo era presentato nella stessa posizione spaziale del target acustico, e si manifestava come una riduzione dell'errore di localizzazione del target (*enhancement* di localizzazione acustica). Il fenomeno di cattura visiva, osservabile quando entrambi gli stimoli (visivo ed acustico) erano chiaramente percepiti dai rispettivi sistemi sensoriali, è consistente con la maggiore acuità di localizzazione del sistema visivo in condizioni normali (Heron et al., 2004). Laddove l'informazione visiva è sufficientemente affidabile per guidare una risposta di orientamento spaziale, la visione domina i giudizi di localizzazione

acustica. Al contrario, l'*enhancement* multisensoriale emerge quando almeno una delle due modalità sensoriali è debole, e dunque scarsamente affidabile. I risultati del presente esperimento suggeriscono come il sistema nervoso centrale utilizzi strategie flessibili per l'integrazione dell'informazione spaziale proveniente da differenti sensi, sulla base dell'efficacia degli stimoli sensoriali. Una possibile interpretazione per le differenze osservate tra le due condizioni di stimolazione visiva (sopra-soglia e sotto-soglia) è che bias visivo ed *enhancement* multisensoriale dipendano dall'attivazione di vie neurali differenti; il bias visivo sarebbe mediato da un network genicolo-striato, mentre l'*enhancement* da un network collicolo-estriato (Leh et al., 2006). Più specificamente, il secondo circuito sembra coinvolgere il Solco Intraparietale (IPS), un'area per la quale è stata dimostrata attivazione superadditiva durante la presentazione di stimoli visuo-acustici semplici in condizioni di coincidenza temporale (Calvert et al., 2001) e spaziale (Meienbrock et al, 2007).

Un recente studio di Bertini e collaboratori (Bertini et al., 2009) ha esaminato in modo più dettagliato gli aspetti neurali e funzionali di questi fenomeni. Ai soggetti era chiesto di localizzare mediante puntatore laser uno stimolo acustico presentato isolatamente, o congiuntamente a uno stimolo visivo debolmente efficace (i.e., vicino alla soglia di rilevazione percettiva), presentato nella stessa posizione spaziale o in posizioni diverse. Una sessione era eseguita al di fuori (*baseline*) e l'altra entro gli effetti inibitori creati da stimolazione inibitoria *Theta Burst* (iTBS), somministrata sulla Corteccia Visiva Primaria (V1) o sul Solco Intraparietale (IPS). I risultati hanno mostrato che l'attività di V1 è necessaria alla mediazione del *bias* visivo. L'inibizione di quest'area, infatti, produceva una riduzione significativa del *bias* visivo nell'emicampo controlaterale al sito stimolato. Tuttavia, l'*enhancement* multisensoriale osservato quando gli stimoli visuo-acustici erano presentati nella stessa posizione spaziale, risultava mantenuto. Al contrario, l'inibizione del Solco Intraparietale lasciava invariato l'effetto di *bias* visivo, ma riduceva sensibilmente l'effetto di *enhancement*, suggerendo il ruolo cardine di quest'area corticale nella mediazione dell'integrazione multisensoriale visuo-acustica.

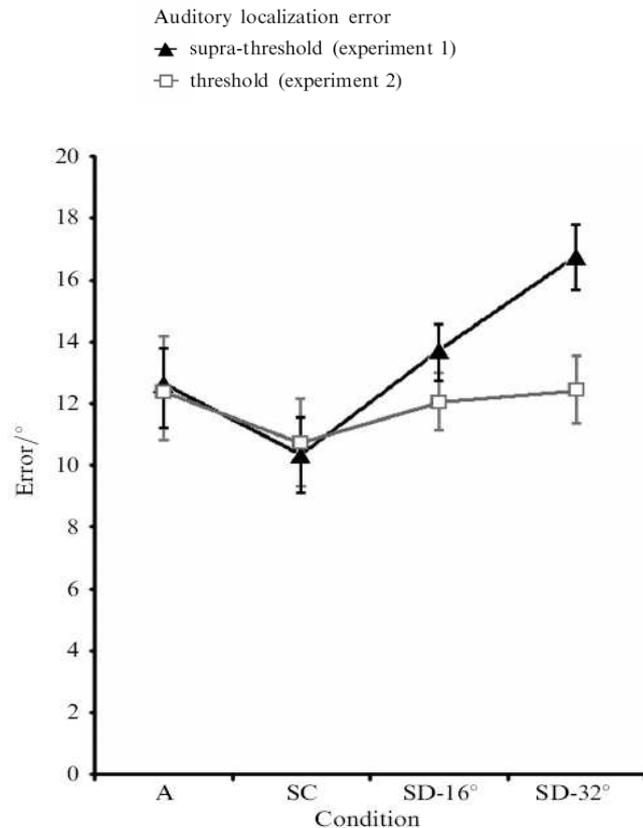


Figura 6. Bias visivo ed *enhancement* di localizzazione acustica. (Adattato da: Bolognini, Leo, Passamonti, Stein & Làdavias, 2007. Multisensory-mediated auditory localization. *Perception*, 36, 1477-1485).

Il grafico riporta media e deviazione standard dell'errore di localizzazione acustica per la condizione unimodale acustica (A) e per le condizioni cross-modali con stimoli visivi spazialmente coincidenti (SC) e spazialmente separati (SD), rispettivamente 16° e 32° di disparità (SD-16° e SD-32°). Triangoli neri: stimolo visivo sopra-soglia; quadrati bianchi: stimolo visivo sotto-soglia. La salienza dello stimolo visivo è un fattore critico nel determinare gli effetti dello stimolo stesso sul processo di localizzazione acustica. Uno stimolo visivo sopra-soglia (Esperimento 1) presentato in posizione spazialmente separata (SD-16°; SD-32°) induce un incremento dell'errore di localizzazione acustica (bias visivo) rispetto alla condizione unimodale (A). Uno stimolo visivo sotto-soglia influenza la posizione percepita dello stimolo acustico solo quando è presentato nella stessa posizione spaziale (SC), riducendo l'errore di localizzazione del target (*enhancement* della localizzazione). Nessuna differenza è osservata quando lo stesso stimolo visivo è presentato in posizione separata.

Effetti *off-line* della modalità visiva sull'orientamento verso stimoli acustici

Sotto particolari circostanze uno stimolo visivo può produrre cambiamenti di lunga durata nella percezione dello spazio acustico, un fenomeno noto come “*After-Effect* del Ventriloquismo” (Canon, 1970; Radeau & Bertelson, 1974). In questo caso, dopo un periodo di costante esposizione ad una coppia di stimoli visuo-acustici spazialmente separati, ma temporalmente coincidenti, lo stimolo acustico viene percepito come originante dalla posizione dello stimolo visivo precedentemente associato ad esso (Canon, 1970; Radeau & Bertelson, 1974; Frissen et al, 2003; Frissen et al, 2005; Lewald, 2002; Recanzone, 1998; Zwiers et al., 2003).

L’*After Effect* è stato generalmente considerato un indice di elaborazione percettiva più genuino rispetto a quello osservabile con risposte *on-line*. Gli *After Effect*, infatti, sono misurati confrontando le risposte a stimoli unimodali prima e dopo l’esposizione a coppie di stimoli cross-modali. Dal momento che nel test di localizzazione unimodale acustica lo stimolo visivo non è presente, esso non può nemmeno esercitare alcuna influenza sul sistema di risposta. La presenza dell’ *After Effect*, evidente negli animali e nell’uomo, suggerisce come un periodo relativamente breve di esposizione a stimoli acustici e visivi spazialmente separati, induca in entrambe le specie cambiamenti a lungo termine nella rappresentazione dello spazio acustico. Il fondamento di questa alterazione percettiva è certamente un meccanismo di rapida plasticità neuronale, conseguente ad un fenomeno di apprendimento percettivo (Welch & Warren, 1986). La rappresentazione di due stimoli spazialmente distanti nelle aree cerebrali polisensoriali è sovrapposta ma non perfettamente combaciante prima della sessione di training. Tale rappresentazione si adatta progressivamente ai nuovi input via via che la sessione di training va avanti, dando origine ad una nuova rappresentazione spaziale che persiste per tutto il tempo in cui si mantiene l’*aftereffect*. Come sottolineato da De Gelder e Bertelson (2003), questo fenomeno è un esempio di ricalibrazione della relazione tra input sensoriali e percetti, la quale potrebbe probabilmente rappresentare il meccanismo attraverso il quale le diverse modalità sensoriali vengono mantenute coordinate per far fronte ai cambiamenti dovuti a eventi di crescita, di privazione o di handicap sensoriale.

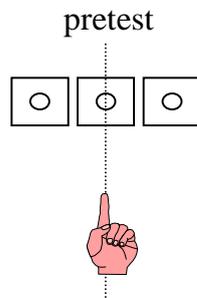
I meccanismi neurali di questo effetto non sono ancora del tutto chiari. Esperimenti condotti sui gufi, sottoposti a lenti prismatiche, hanno mostrato che sia le rappresentazioni dello spazio acustico presenti a livello mesencefalico, che il comportamento di localizzazione spaziale sono ricalibrate in direzione della stimolazione visiva (Knudsen & Knudsen, 1985; Hyde &

Knudsen, 2002). Studi di neuroimmagine nell'uomo hanno mostrato che l'informazione visiva può modulare direttamente l'attività della corteccia acustica primaria (A1) (Calvert et al., 1999; Laurienti et al., 2002; Bonath et al., 2007), sostenendo l'ipotesi che i neuroni della *corteccia acustica primaria* (A1) possano essere direttamente coinvolti nel fenomeno dell' After Effect (Lewald, 2002; Zwiers, Van Opstal, & Paige, 2003). L'ipotesi di un coinvolgimento diretto di A1 deriva dai risultati di studi comportamentali che hanno documentato una specificità dell'After Effect per le frequenze acustiche utilizzate nella fase di adattamento (Lewald, 2002; Recanzone, 1998). Tali risultati potrebbero sostenere l'ipotesi di un coinvolgimento diretto dei neuroni acustici presenti in A1, i quali rispondono selettivamente a specifiche frequenze temporali. Tuttavia, studi recenti (Frissen et al., 2003, 2005) hanno dimostrato una generalizzazione dell' After Effect a frequenze temporali diverse da quelle impiegate durante l'esposizione passiva, mettendo in discussione un possibile coinvolgimento di A1. Una possibilità è che l'After Effect sia generato in aree acustiche associative, come il giro temporale superiore, laddove è presente una rappresentazione distribuita dello spazio acustico tra differenti popolazioni neurali (Zatorre et al., 2002).

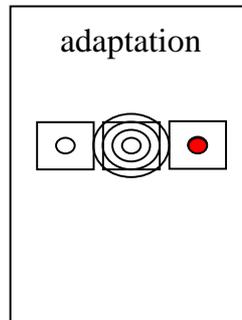
Altrettanto controversa è la questione che riguarda la generalizzazione spaziale dell' After Effect, ossia la possibilità che un tale apprendimento percettivo si trasferisca a posizioni spaziali non stimulate. Alcuni studi hanno mostrato una generalizzazione completa dell'After Effect nel campo visivo (Canon, 1970), mentre altri hanno evidenziato un gradiente di generalizzazione spaziale, che ha il suo picco in corrispondenza della posizione direttamente stimolata durante l'adattamento, e decresce progressivamente al crescere della distanza spaziale da quest'ultima (Frissen et al., 2003). Tale pattern di generalizzazione è stato interpretato come una prova del coinvolgimento di strutture neurali contenenti una rappresentazione topografica dello spazio acustico, quali ad esempio il CS o la corteccia parietale posteriore (PPC).

Simili After-Effects non sono stati documentati per il fenomeno dell' *enhancement* multisensoriale; non è noto, infatti, se è possibile ottenere un miglioramento a breve termine della localizzazione acustica dopo esposizione a stimoli visuo-acustici spazialmente coincidenti, in linea con quanto osservato nel caso di risposte *on-line* (Bolognini et al., 2007). Questo aspetto risulta di cruciale importanza, sia per la comprensione dei meccanismi sottostanti i fenomeni di plasticità cross-modale, che per la possibilità di ottenere un miglioramento a lungo termine dei processi di orientamento spaziale nella modalità acustica.

A



B



C

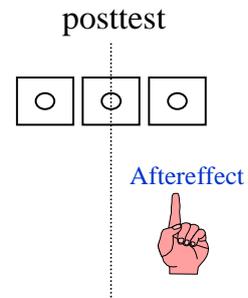


Figura 7. After Effect del Ventriloquismo. Nella fase di pre-test (A) il soggetto localizza stimoli acustici isolati. Il target acustico è correttamente localizzato. Nella fase di adattamento (B) il soggetto è sottoposto ad esposizione passiva di n -trials cross-modal, costituiti da stimoli visuo-acustici spazialmente separati. Nella fase di post-test (C) il soggetto localizza nuovamente stimoli acustici isolati. In questo caso, il target acustico è tipicamente percepito in direzione del precedente stimolo visivo.

1.3 INTEGRAZIONE MULTISENSORIALE E UNISENSORIALE

Gli studi fino ad ora presentati hanno dimostrato che l'integrazione di stimoli provenienti da modalità sensoriali differenti produce un evidente beneficio nell'interpretare la posizione spaziale di stimoli esterni e guidare le risposte di orientamento. Nonostante l'integrazione multisensoriale sia stata largamente studiata dal punto di vista neurofisiologico e comportamentale, una questione cruciale è ancora oggetto di indagine. La questione riguarda le possibili differenze tra l'integrazione di informazioni provenienti da sensi differenti (*integrazione multisensoriale*) e l'integrazione di informazioni provenienti da una stessa modalità sensoriale (*integrazione unisensoriale*).

Due ipotesi diametralmente opposte sono state delineate (Alvarado et al, 2007a). Una prima ipotesi prevede che i due tipi di integrazione siano il risultato di differenti processi computazionali. Poiché le informazioni sensoriali provenienti da modalità differenti sono indipendenti (i.e., non condividono lo stesso "rumore sensoriale" e producono stime sensoriali differenti) la loro combinazione produrrà un aumento della risposta superiore a quella elicitata dalla combinazione di stimoli provenienti dalla stessa modalità sensoriale (Ernst & Banks, 2002). Una seconda ipotesi, altrettanto plausibile, è che l'integrazione unisensoriale e multisensoriale siano il risultato di uno stesso processo, che utilizza strategie computazionali simili nell'elaborazione di stimoli sensoriali multipli, senza differenziarne l'origine sensoriale. Questa seconda ipotesi è in linea con quanto previsto da un Effetto di Ridondanza del Target (*redundant targets effects- RTE*) (Leo et al, 2008b). E' noto, infatti, come una stimolazione doppia (costituita da due componenti percettivamente distinte) produca tempi di risposta inferiori rispetto ad una singola stimolazione, in virtù di un processo di facilitazione statistica (*race model*) (Miller et al, 1982,1986). Pertanto, la combinazione di stimoli cross-modalità e intra-modalità potrebbe produrre risultati equivalenti. Solo recentemente la questione è stata indagata sistematicamente, sia da un punto vista fisiologico che comportamentale.

Studi neurofisiologici. Un recente studio neurofisiologico nel gatto (Alvarado et al, 2007a) ha esplorato la possibilità che stimoli cross-modalità producano risposte neurali differenti nei neuroni del CS rispetto a stimoli intra-modalità. A tal scopo, è stata registrata l'attività di 106 neuroni degli strati profondi del CS. In particolare, sono stati campionati neuroni multisensoriali visuo-acustici

(51%) e unisensoriali visivi (49%). L'attività dei neuroni multisensoriali è stata registrata durante la presentazione di quattro modalità di stimolazione: 1) condizione unimodale visiva (stimolo visivo singolo) 2) condizione unimodale uditiva (stimolo acustico singolo), 3) condizione cross-modale (stimolo visivo e stimolo acustico spazialmente coincidenti) 4) condizione intra-modale visiva-visiva (due stimoli visivi spazialmente allineati). Nelle ultime due condizioni gli stimoli componenti sono stati presentati simultaneamente. Per testare l'attività dei neuroni unisensoriali visivi sono state utilizzate due condizioni di stimolazione: 1) condizione unimodale visiva (uno stimolo visivo) 2) condizione intra-modale visiva-visiva (due stimoli visivi spazialmente coincidenti). I risultati hanno mostrato che stimoli cross-modali producono nei neuroni multisensoriali un'aumento della risposta superiore all'attività del più efficace degli stimoli componenti visivi o acustici, coerente con le evidenze provenienti da studi elettrofisiologici precedenti (Stein e Meredith, 1993). Tale *enhancement* multisensoriale è risultato inversamente proporzionale al livello di intensità della stimolazione, in accordo con la legge dell'efficacia inversa. Al contrario, la risposta dei neuroni multisensoriali nella condizione di stimolazione intra-modale non risultava maggiore di quella registrata nella condizione unimodale visiva. L'*enhancement* unisensoriale era quasi sempre inferiore (i.e. subadditivo) alla somma dell'attività elicitata dagli stimoli componenti. Inoltre, a differenza di quanto registrato per l'*enhancement* multisensoriale, la variazione del livello di intensità degli stimoli non modificava l'entità dell'aumento. I risultati relativi all'attività dei neuroni unisensoriali nella condizione intra-modale hanno mostrato un pattern simile a quello dei neuroni multisensoriali, con un *enhancement* subadditivo in risposta a combinazioni di stimoli intra-modali.

Questo pattern di risposta è stato registrato anche in aree corticali striate ed extrastriate del gatto. Studi precedenti hanno registrato un *enhancement* unisensoriale di tipo *subadditivo* in V1 (Carandini et al, 1997), V2 e V4 (Reynolds et al, 1999), MT (Britten & Heuer, 1999), e IT (Rolls & Tovee, 1995). Questi risultati suggeriscono come l'integrazione multisensoriale ed unisensoriale siano processi differenti dal punto di vista del singolo neurone. L'integrazione di stimoli cross-modali produce risposte maggiori rispetto all'integrazione di stimoli intra-modali. Gli effetti dell'integrazione multisensoriale sono stati rilevati solamente nei neuroni multisensoriali del CS, in accordo con evidenze precedenti (Stein & Meredith, 1993). Al contrario, il pattern di attività dell'integrazione unisensoriale è stato rilevato non solo nei neuroni multisensoriali, ma anche nei neuroni unisensoriali del CS ed in altre aree corticali. In

conclusione, questi dati suggeriscono che il CS utilizza differenti meccanismi computazionali per l'integrazione unisensoriale ed unisensoriale, in accordo con l'ipotesi che considera le due modalità integrative come prodotte da processi computazionali differenti (Alvarado et al, 2007a). Questa differenza tra i due processi integrativi sembra essere il risultato di un rapporto funzionale speciale che lega i neuroni multisensoriali del CS con alcune aree della corteccia.

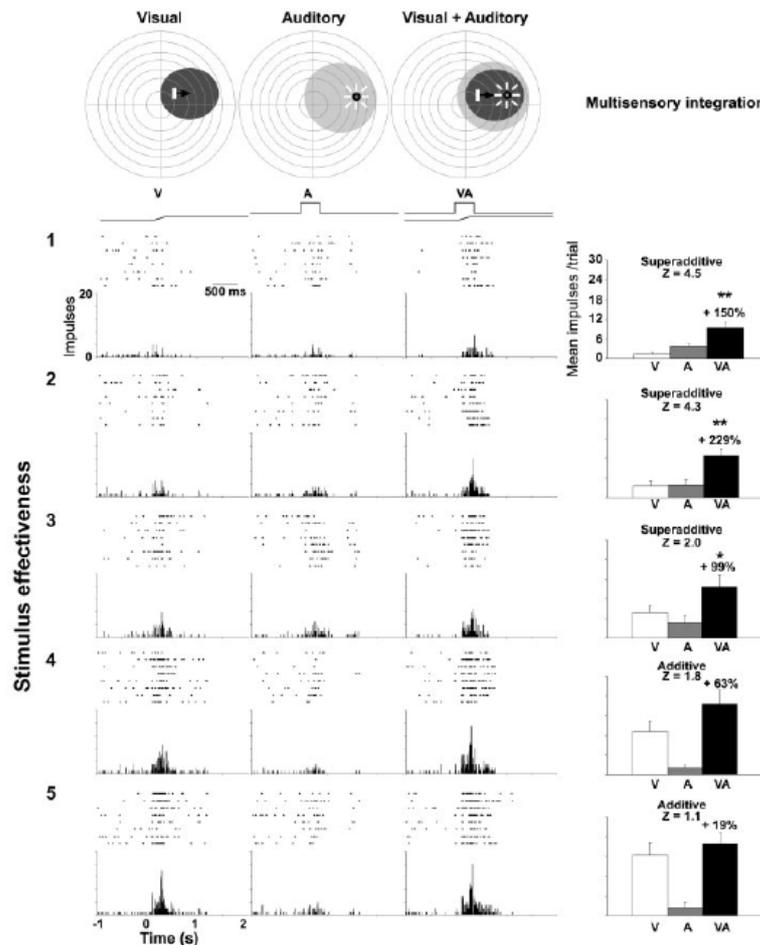


Figura 8 – Integrazione multisensoriale: nella parte inferiore del grafico sono riportate le risposte neurali alle diverse intensità degli stimoli. L'”enhancement” multisensoriale è evidente per tutti i livelli di intensità. “Enhancement” superadditivi sono stati registrati per i livelli di intensità 1,2 e 3, mentre ai livelli più alti 4 e 5 si registra un “enhancement” additivo (Fonte: Alvarado et al, 2007. Multisensory vs Unisensory integration: contrasting modes in the Superior Colliculus, Journal of Neurophysiology, 97, 3193–3205).

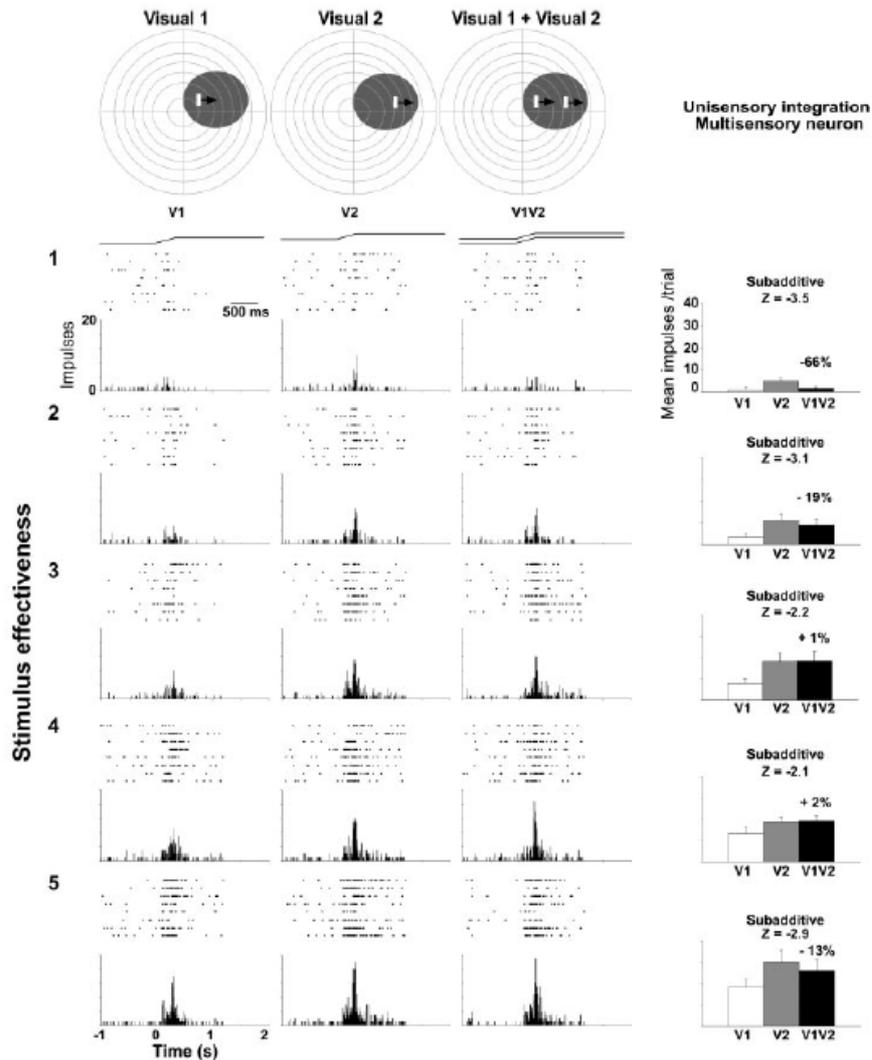


Figura 9 – Integrazione unisensoriale: l'integrazione di due stimoli visivi non produce risposte neurali statisticamente differenti da quelle prodotte da un singolo stimolo visivo. La risposta dei neuroni multisensoriali ed unisensoriali in seguito ad integrazione unisensoriale è di tipo subadditivo, ovvero inferiore alla somma dell'attività neurale elicitata dai due stimoli visivi componenti (Fonte: Alvarado et al, 2007. Multisensory vs Unisensory integration: contrasting modes in the Superior Colliculus, Journal of Neurophysiology, 97, 3193–3205).

Un successivo studio di Alvarado e colleghi (2007b) ha indagato l'influenza modulatoria delle proiezioni corticali di AES sui neuroni del CS, con lo scopo di evidenziare differenze nei circuiti cortico-subcorticali che sottendono le due modalità integrative. Studi precedenti (Wallace & Stein, 1994) hanno mostrato, infatti, che la disattivazione del solco ectosilviano anteriore (AES) e del solco soprasilviano rostro-laterale (rLS) del gatto priva il CS dell'input unisensoriale

corticale afferente, abolendo l'*enhancement* multisensoriale senza alterare la risposta agli stimoli unimodali. Il ruolo di queste proiezioni discendenti dalla corteccia sembra essere fondamentale per l'integrazione cross-modale dei neuroni multisensoriali, mentre non è responsabile della risposta unimodale. Nello studio in questione le aree AES e rLS sono state disattivate tramite raffreddamento criogenico in un campione di gatti anestetizzati. L'attività di 70 neuroni del CS è stata registrata in quattro condizioni di stimolazione (1-unimodale visiva, 2-unimodale acustica, 3-cross-modale visuo-acustica, 4- intra-modale visiva-visiva), prima della disattivazione di AES, dopo la disattivazione e successivamente alla riattivazione. I risultati hanno mostrato che la rimozione dell'influenza delle proiezioni corticali sui neuroni del CS abolisce l'*enhancement* multisensoriale dei neuroni multisensoriali nelle condizioni cross-modali. Inoltre, il ruolo della corteccia nel determinare l'*enhancement* multisensoriale è risultato inversamente proporzionale all'intensità della stimolazione, confermando la validità del principio dell'efficacia inversa. La riattivazione della corteccia ha prontamente ristabilito l'*enhancement* multisensoriale. Al contrario, la risposta dei neuroni multisensoriali ed unisensoriali a stimoli unimodali e intra-modali è rimasta inalterata. La deafferentazione corticale non ha provocato una diminuzione dell'*enhancement* unisensoriale. I risultati di questo studio hanno dimostrato che le aree corticali AES e rLS hanno un ruolo critico per l'integrazione di stimoli cross-modali nei neuroni del CS del gatto. Al contrario, la disattivazione di queste aree corticali non provoca una differenza significativa nella risposta a stimoli unimodali e nell'*enhancement* unisensoriale. I neuroni multisensoriali ed unisensoriali del CS ricevono, dunque, una parte degli input modalità specifici da aree differenti. Questa evidenza conferma l'esistenza di circuiti neurali diversi, almeno in parte, sottostanti alle due modalità integrative.

Nel loro insieme, i dati neurofisiologici documentano sostanziali differenze tra le due modalità integrative. Le risposte dei neuroni multisensoriali a stimoli cross-modali sono risultate superiori a quelle elicitate da stimoli intra-modali. Inoltre, l'*enhancement* multisensoriale è di tipo *additivo* o *superadditivo* quando gli stimoli componenti sono poco salienti, mentre l'*enhancement* unisensoriale è *subadditivo* indipendentemente dalla salienza della stimolazione. Anche i processi inibitori delle due modalità integrative sono differenti; la depressione multisensoriale, infatti, è la conseguenza di un circuito inibitorio specifico che ha come substrato neurale i neuroni multisensoriali del CS, mentre la depressione unisensoriale è un processo inibitorio generico riscontrato in molte aree cerebrali (Kadunce et al., 1997). Infine, è stato

dimostrato come le connessioni tra le aree corticali AES e rLS ed i neuroni multisensoriali del CS del gatto rappresentino un network neurale specifico per l'integrazione multisensoriale.

Studi comportamentali. Un recente studio di Gingras, Rowland e Stein (2009) ha indagato gli effetti della combinazione di stimoli cross-modali ed intra-modali sul comportamento di orientamento spaziale nel gatto. Nella fase di addestramento, il gatto era condizionato a localizzare stimoli visivi (accensione di LED) e stimoli acustici (scarica di rumore bianco) in posizioni spaziali differenti, fino al raggiungimento di un criterio di localizzazione corretta del 95%. Nella fase sperimentale, l'intensità degli stimoli unimodali (visivo e acustico) era ridotta fino al raggiungimento del 25% di localizzazione corretta. In questa fase, quattro condizioni di stimolazione venivano presentate in ordine randomizzato: 1) unisensoriale visiva, 2) unisensoriale uditiva, 3) intra-modale visiva-visiva, 4) cross-modale visuo-acustica. I risultati hanno evidenziato che combinazioni cross-modali e intra-modali aumentavano l'accuratezza della localizzazione rispetto a stimolazioni unimodali. Inoltre, tale miglioramento era significativamente maggiore per la combinazione cross-modale rispetto a quella intra-modale. In linea con i dati neurofisiologici (Alvarado, 2007a), stimoli sensoriali poco salienti determinavano un enhancement multisensoriale di tipo *superadditivo*, e un enhancement unimodale costantemente *subadditivo*. Un modello basato sull' RTE considera l'effetto facilitatorio prodotto dalla combinazione di stimoli cross-modali ed intra-modali come un semplice aumento della probabilità di risposta dovuta alla presentazione di informazioni sensoriali multiple, ridondanti ed egualmente informative. In altri termini, due stimoli, indipendentemente dalla modalità sensoriale, produrrebbero risposte maggiori rispetto ad uno stimolo singolo. I risultati di questo studio sono discordanti con quanto previsto da tale modello. Se i miglioramenti conseguenti ai due tipi di stimolazioni fossero dovuti ad una semplice facilitazione statistica, si osserverebbe un aumento della risposta nella condizione cross-modale comparabile alle condizioni intramodali. Al contrario, è stato rilevato che combinazioni di stimoli cross-modali producono un miglioramento dell'accuratezza di localizzazione maggiore rispetto a combinazioni intra-modali. Le evidenze comportamentali e neurofisiologiche provenienti da studi nell'animale suggeriscono che l'integrazione multisensoriale ed unisensoriale sono il risultato di processi computazionali differenti, con effetti diversi sul comportamento di orientamento spaziale.

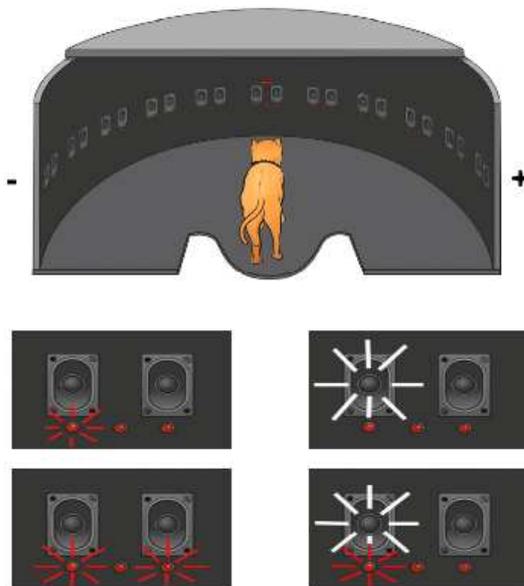


Figura 10 – Un'immagine dell'apparato utilizzato per il compito di localizzazione. In basso sono rappresentate le quattro condizioni di stimolazione utilizzate: unimodale visivo, unimodale uditivo, intra-modale visivo-visivo, e cross-modale visuo-acusico (Adattato da: Gingras, G., Rowland, B., & Stein, B.E. (2009) The Differing Impact of Multisensory and Unisensory Integration on Behavior. *Journal of Neuroscience*. *Epub ahead of print*).

1.4 UN MODELLO PROBABILISTICO PER LO STUDIO DEI PROCESSI INTEGRATIVI

Per diversi anni l'ipotesi della "Modality Appropriateness" (Welch & Warren, 1980) ha dominato lo studio dei processi di integrazione multisensoriale. Tale ipotesi prevede che la modalità sensoriale più appropriata e attendibile in relazione ad un compito guiderà il processo percettivo nel contesto di quel compito. Di conseguenza, la dominanza della modalità visiva in compiti spaziali, osservata nel fenomeno del Ventriloquismo, sarebbe attribuibile ad una maggiore risoluzione spaziale del sistema visivo rispetto all'acustico. Recenti studi, tuttavia, suggeriscono che il meccanismo proposto da questa ipotesi sia solo l'estremo di un continuum integrativo, lungo il quale l'estensione di ogni interazione cross-modale è governata dalla affidabilità relativa dei segnali unisensoriali (Heron et al., 2004). Quando il sistema nervoso giudica l'informazione spaziale visiva sufficientemente attendibile, esso mantiene le caratteristiche di un sistema modulare in cui l'informazione visiva assume la dominanza percettiva. Dall'altro lato, nelle condizioni in cui il grado di affidabilità sensoriale della modalità visiva è scarso, la risposta viene formulata sulla base di informazione derivante da fonti sensoriali più affidabili.

Recenti teorie computazionali affermano che l'integrazione multisensoriale di stimoli nello spazio sia il risultato di una combinazione statisticamente ottimale delle informazioni sensoriali disponibili (Ernst & Banks, 2002). Questa sintesi ottimale genera giudizi percettivi il più possibile accurati sulla base della stima migliore operata da ciascuna canale sensoriale. La percezione di un evento è fortemente dipendente dall'influenza di interferenze provenienti dal mondo esterno (*physical noise*) ed interne al sistema nervoso (*neural noise*). E' stato proposto che un tale processo di sintesi delle informazioni sensoriali operi in accordo ad un *modello della massima verosimiglianza* (maximum-likelihood estimation, MLE). Secondo questo modello, il sistema nervoso centrale adotterebbe una strategia probabilistica al fine di sintetizzare le informazioni sensoriali in un singolo giudizio percettivo. Il contributo di ogni modalità sensoriale nella formazione del giudizio percettivo sarebbe determinato dalla variabilità delle informazioni sensoriali. L'informazione sensoriale più affidabile, ossia quella che produce una stima migliore della posizione spaziale dello stimolo, domina il processo di localizzazione spaziale dello stimolo. Questa strategia flessibile consentirebbe di minimizzare l'effetto delle interferenze sensoriali sui giudizi percettivi.

Diversi studi comportamentali hanno verificato l'attendibilità del modello MLE, dimostrando una consistenza tra le previsioni del modello e i risultati empirici provenienti da compiti di orientamento spaziale (van Beers et al., 1999; Ernst & Banks 2002; van Beers et al. 2002; Gepstein & Banks, 2003; Alais & Burr, 2004). Da una prospettiva funzionale, l'utilizzo di un tale processo probabilistico risulta altamente adattivo. In primo luogo, riduce il conflitto prodotto dalle interferenze portate da informazioni sensoriali differenti, mediante la generazione di un percepito unificato degli eventi. In secondo luogo, aumenta l'accuratezza del giudizio percettivo, facilitando l'esecuzione di risposte comportamentali accurate (Clarke & Yuille, 1990; Ernst & Bühlhoff, 2004; Knill & Pouget, 2004; Witton & Knudsen, 2005). Classicamente, tale modello è stato utilizzato per lo studio dell'integrazione multisensoriale. Nonostante il modello preveda che le informazioni provenienti dalle diverse modalità siano indipendenti, recenti studi hanno dimostrato una possibile applicazione anche quando le informazioni sensoriali non sono indipendenti (correlazione > 0%) (Oruç, Maloney, & Landy, 2003).

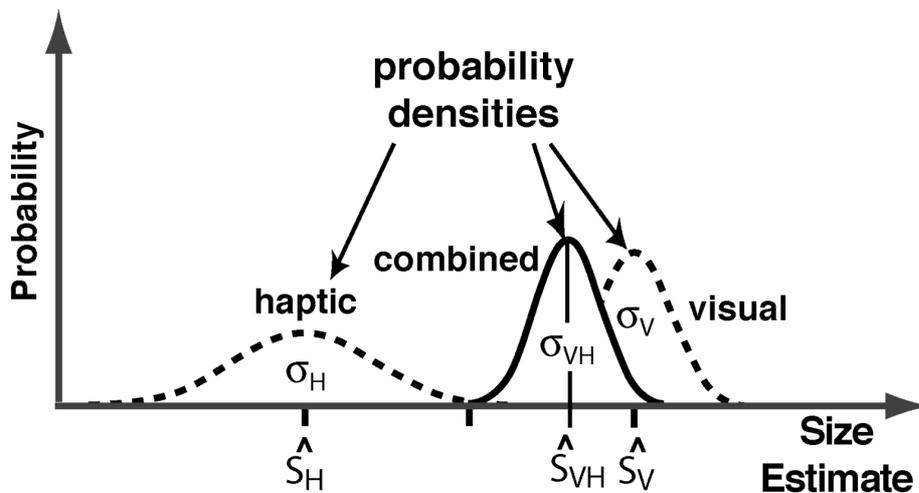


Figura 11 – Un processo statisticamente ottimale dell'integrazione multisensoriale secondo il modello MLE. La varianza della stima operata dalla modalità visiva è inversamente proporzionale al contributo apportato nel processo di sintesi cross-modale (Fonte: Ernst, 2005)

L'assunzione di base del modello MLE è che le informazioni provenienti dall'evento esterno siano sempre integrate, mentre è lecito pensare che il sistema nervoso utilizzi strategie più flessibili per mantenere un equilibrio tra l'esigenza di integrare e quella di segregare le informazioni, in compiti in cui ciò risulti più vantaggioso (Ernst, 2005). Un modello Bayesiano

per l'orientamento spaziale risulta accurato anche in queste situazioni non previste dal modello MLE. Il modello Bayesiano combina le stime sensoriali generate on-line con un filtro *a priori*, basato sulle aspettative che l'osservatore si è creato riguardo alle caratteristiche di stimoli coincidenti. Tale aspettativa *aprioristica* prevede che due stimoli percepiti come simultanei appartengano allo stesso evento sensoriale, e di conseguenza, abbiano origine dalla stessa posizione spaziale. L'inferenza probabilistica finale (*a posteriori*) è definita dal rapporto tra la distribuzione *a priori* e i giudizi percettivi elaborati secondo il modello della massima verosimiglianza (MLE).

Negli ultimi anni, numerosi esperimenti hanno mostrato che l'informazione proveniente da canali indipendenti è integrata grazie ad una strategia quasi-ottimale (o Bayesiana), in base alla quale la dimensione o posizione percepita di uno stimolo è il risultato della somma pesata di tutti i segnali sensoriali disponibili. In tale modello, il peso assegnato ad ogni modalità è proporzionale all'affidabilità di ciascun senso (Knill & Kersten, 1991; Ernst & Banks, 2002; Alais & Burr, 2004; Ernst & Bulthoff, 2004). In una prospettiva Bayesiana, l'effetto Ventriloquismo rappresenta un classico esempio di combinazione ottimale di informazioni spaziali multimodali (Alais & Burr, 2004), dove il contributo di ogni stimolo nella determinazione dell'effetto cross-modale è una stima inversa della variabilità dell'informazione spaziale che esso fornisce.

Recentemente, è stato dimostrato che il peso assegnato ad ogni modalità sensoriale non è fisso, ma viene dinamicamente e rapidamente aggiornato sulla base dell'affidabilità di quel senso in uno specifico momento (Binda et al., 2007). E' noto come stimoli presentati poco prima dell'esecuzione saccadica siano grossolanamente "traslocati" in direzione del movimento oculare. Nello studio di Binda e collaboratori è stato verificato se l'ipotesi Bayesiana potesse giustificare il *bias* percettivo. Ai soggetti era chiesto di localizzare stimoli visivi, acustici, e visuo-acustici presentati durante il mantenimento della fissazione centrale, o appena prima dell'esecuzione della saccade. Durante la fissazione, la localizzazione unimodale risultava accurata: l'accuratezza per stimoli visivi era maggiore rispetto a stimoli acustici, e gli stimoli bimodali spazialmente separati producevano il classico *bias* di dominanza visiva. Al contrario, per stimoli presentati prima dell'esecuzione saccadica (nell'intervallo tra 25 ms e 0 ms prima dell'inizio del movimento oculare), la localizzazione acustica rimaneva ugualmente accurata, mentre lo stimolo visivo era percepito nella direzione del movimento oculare. La precisione del processo di localizzazione

bimodale risultava di gran lunga migliore rispetto a stimoli visivi o acustici presentati isolatamente. Il miglioramento nell'accuratezza di localizzazione dei target bimodali riflette una combinazione statisticamente ottimale dei segnali visivi e acustici. Inoltre, anche l'evoluzione temporale del processo di localizzazione è in linea con un approccio Bayesiano. Il modello proposto dagli autori assume che la posizione percepita del target sia il risultato della somma della posizione retinica attuale e della posizione che l'occhio dovrà assumere per foveare il target. Ciò avviene grazie all'integrazione ottimale dell'output di due popolazioni neurali: una centrata sulla posizione attuale dello sguardo, l'altra sulla posizione finale del movimento saccadico. Un tale aggiornamento dinamico dei pesi sensoriali presuppone che il sistema nervoso abbia la capacità di misurare l'errore associato ad ogni stima sensoriale, sebbene non siano ancora chiari i meccanismi neurali responsabili di questo processo (Witten & Knudsen, 2005).

CAPITOLO II

I DISTURBI DI CAMPO VISIVO: UN APPROCCIO MULTISENSORIALE

2.1 I DISTURBI DI CAMPO VISIVO (DCV): ASPETTI ANATOMO-LESIONALI E COMPORTAMENTALI

Fenomenologia dei DCV. I Disturbi di Campo Visivo (DCV) sono deficit sensoriali elementari conseguenti a lesione della via neurale che trasporta ed elabora l'informazione visiva dal chiasma ottico alla corteccia visiva primaria, e si manifestano come perdita o alterazione del campo visivo in una porzione dell'emispazio controlesionale che corrisponde retinotopicamente all'area danneggiata (Zihl & Kennard, 1996). Deficit del campo visivo relativamente estesi vengono chiamati *anopsie*, mentre deficit circoscritti sono definiti con il termine di *scotomi*. In combinazione con vari prefissi, il termine anopsia indica la specifica regione del campo visivo interessata dalla perdita della funzione visiva. Il termine emianopsia (dal Greco "emi=metà + an=senza + opia= vista") identifica, nello specifico, la perdita della visione in una metà del campo visivo con interessamento di entrambi gli occhi. Ad oggi, in accordo con alcune fonti (Pambakian & Kennard, 1997), si può con sufficiente attendibilità affermare che circa il 70% delle emianopsie sono determinate da infarto ischemico, il 15% da tumori e il 5% da infarto emorragico. La natura primariamente vascolare del disturbo trova ulteriore riscontro dal fatto che i soggetti maggiormente colpiti sono di sesso maschile, e di età compresa tra i 50 e i 70 anni. La fenomenologia dei DCV è in parte dipendente dalla sede lesionale, sebbene non sia osservabile una chiara correlazione tra sito di compromissione e tipologia del deficit campimetrico (Zhang et al., 2006). Generalmente, una lesione prechiasmatica, conseguente a patologie della retina o del nervo ottico omolaterale, determina la perdita del visus e di una parte del campo visivo in un solo occhio. Una lesione centrale del chiasma ottico, che danneggia le fibre di provenienza nasale di entrambi gli occhi, determina la perdita delle due metà temporali del campo visivo (*emianopsia eteronima bitemporale*). Dal chiasma in avanti, i disturbi visivi e campimetrici riguardano entrambi gli occhi bilateralmente, e vengono pertanto definite *omonimi*. Una lesione infartuale o tumorale a livello del tratto ottico, che è la porzione della via visiva che va dal chiasma al corpo genicolato laterale, danneggia le fibre che provengono dalla metà nasale della retina dell'occhio

destro e quelle della metà temporale dell'occhio sinistro, determinando un' *emianopsia laterale omonima destra*. Una lesione parziale e non completa a livello delle radiazioni ottiche, che originano dal corpo genicolato laterale e proiettano alla corteccia visiva del lobo occipitale, può determinare una *quadrantopsia o emianopsia a quadrante*. La perdita del quadrante inferiore è la probabile conseguenza di una lesione delle fibre che decorrono nel lobo parietale e terminano a livello del labbro superiore della scissura calcarina, mentre lesioni a fibre che terminano a livello del labbro inferiore della scissura calcarina, producono *quadrantopsia omonima superiore* (vedi Figura 1).

Decorso e compromissioni funzionali. Le possibilità di recupero spontaneo del deficit sono massime entro i primi 3 mesi dall'evento morboso, con variazioni individuali che dipendono dall'eziologia e dalla sede lesionale (Gray et al., 1989; Zihl, 1980). L'entità del recupero del campo visivo, grazie al fenomeno della magnificazione corticale, interessa maggiormente la parte periferica (in media 7° di campo visivo) che la regione foveale (circa 3° di recupero) (Kerkhoff, 1999). Nella maggioranza dei casi (circa il 70%), il risparmio di campo visivo non supera i 5° (Zihl, 1989). Di conseguenza, i pazienti mostrano evidenti difficoltà nel rilevare gli stimoli e nel trovare gli oggetti nella porzione di spazio che corrisponde alla regione "cieca", e lamentano frequentemente i disagi dovuti alla limitata prospettiva visiva, come urtare gli ostacoli, leggere, camminare tra la folla. Tali difficoltà sono in parte dovute alla compromissione di un comune meccanismo di base, lo scanning visivo. Basandosi sulle registrazioni dei movimenti oculari, Zihl (1995) stimò che quasi il 60% dei pazienti con emianopsia omonima mostravano una compensazione oculomotoria inefficace. Utilizzando un semplice display costituito da stimoli spazialmente distribuiti (*dot counting task*), Zihl notò che i pazienti esibivano lunghi tempi di esplorazione, un lungo scanpath, un elevato numero di fissazioni e rifissazioni, e almeno in parte, fissazioni di lunga durata e saccadi ipometriche. Diversi studi hanno evidenziato differenze nel pattern oculomotorio tra i due emicampi, con un maggiore numero di fissazioni e saccadi ipometriche nel campo emianoptico rispetto a quello sano (Chedru et al., 1974; Ishiai et al., 1987; Kerkhoff, 1999; Meienberg et al., 1981; Neetens, 1994; Zangemeister et al., 1982; Zangemeister & Oechsner, 1996; Zihl, 1995, 1999, 2000; Tant et al., 2002a, 2002b). Oltre al deficit di esplorazione visiva, i pazienti emianoptici mostrano difficoltà di lettura, particolarmente evidenti nella lettura del testo. Le difficoltà osservate a tale compito riflettono la lateralità del disturbo di

campo visivo. La lettura del testo presuppone, infatti, l'interazione di processi percettivi e motori e richiede al lettore di spostare progressivamente il focus della fissazione lungo la linea, da sinistra a destra. I pazienti con emianopsia presentano difficoltà di lettura che riflettono la lateralità del deficit di campo visivo; pazienti con emianopsia destra (RH) presentano un livello di compromissione di gran lunga maggiore rispetto a pazienti con emianopsia sinistra (LH) (Ciuffreda, 1994; Eber et al., 1987; Gassel, & Williams, 1963; Meienberg, 1988; Meienberg et al., 1981; Remond et al., 1957; Schoepf & Zangemeister, 1993). Deficit di campo visivo sinistri provocano una difficoltà selettiva nel trovare l'inizio della riga, mentre l'emianopsia destra è responsabile di fissazioni prolungate, saccadi ipometriche verso destra ed un alto numero di saccadi regressive, principalmente dovuti alla perdita del processo di scanning parafoveale anticipatorio (Zihl, 1995; De Luca et al., 1996; Trauzettel-Klosinski & Rheinard, 1998; Leff et al., 2000; Leff et al., 2001; Wang, 2003).

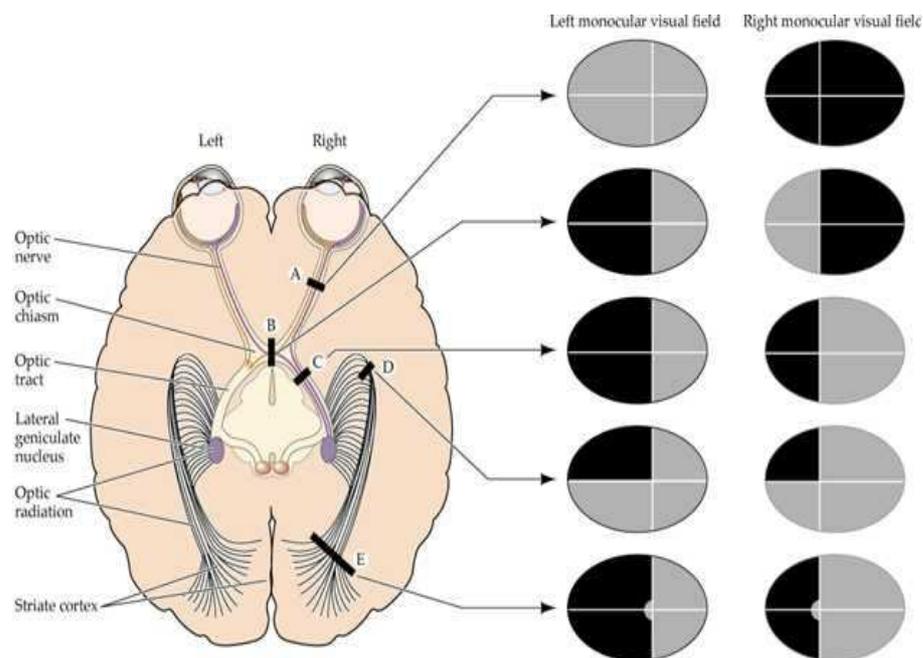


Figura 12: Percorso delle fibre visive e deficit di campo visivo.

I deficit campimetrici corrispondenti al sito leso sono rappresentati sulla destra della figura: cecità completa dell'occhio ipsilaterale (A), emianopsia bitemporale eteronima (B), emianopsia controlaterale omonima (C), quadrantopsia controlaterale superiore (emianopsia a quadrante) (D), emianopsia controlaterale omonima con risparmio maculare (E). (Fonte: Purves et al., 2001. Neuroscience. 2nd Edition, Sinauer Associates).

2.2 DCV e “BLINDSIGHT”: IPOTESI EZIOLOGICHE E PARADIGMI DI STUDIO

Il paradosso della visione “cieca”. Nonostante l’assenza di esperienza visiva consapevole, i pazienti con DCV possono presentare funzioni visive “cieche”, definite con il termine *blindsight*. Il blindsight si riferisce all’abilità residua dei pazienti con distruzione o deafferentazione della corteccia visiva primaria (V1) di rilevare, localizzare e discriminare stimoli visivi, statici o in movimento, presentati nelle aree cieche del campo visivo (Weiskrantz, 1996; Stoering & Cowey, 1997). Studi condotti nelle scimmie e successivamente in soggetti umani con lesioni alla corteccia striata o emisferectomia, hanno evidenziato il mantenimento di un’ampia varietà di competenze visive nell’emicampo cieco, esprimibili fino ad alti livelli di efficienza. Questi studi hanno documentato la possibilità di mantenere la sensibilità al contrasto cromatico e ai cambiamenti improvvisi di intensità luminosa (Stoering, 1987; Soering & Cowey, 1989), di localizzare gli stimoli attraverso movimenti di pointing manuale (Danchert, 2003) o movimenti oculari saccadici (Blythe, 1987), di discriminare la direzione e del verso del moto di uno stimolo visivo (Weiskrantz, 1995), fino alla capacità di elaborare il contenuto emotivo di volti non consapevolmente percepiti (De Gelder, 1999; De Gelder et al, 2002; Tamietto & De Gelder, 2008).

I metodi di studio. I paradigmi sperimentali tradizionalmente impiegati per lo studio di questi fenomeni si distinguono in paradigmi orientati all’indagine *implicita* e paradigmi orientati all’indagine *esplicita* degli effetti dello stimolo nel campo cieco, sulla base del tipo di risposta comportamentale richiesta al paziente (per una rassegna, Weiskrantz, 1986). Nel primo caso l’elaborazione dello stimolo visivo presentato nell’emicampo cieco è indagata indirettamente, valutando l’effetto di questo stimolo sulle risposte consapevoli a target presentati nell’emicampo sano. Grazie a questi paradigmi è stato osservato, ad esempio, che un distrattore visivo presentato nell’emicampo cieco è in grado di rallentare i tempi di reazione (Cowey et al, 1998) o inibire le saccadi verso uno stimolo nell’emicampo sano (Rafal et al, 1990). Il secondo gruppo di paradigmi esamina le risposte dirette allo stimolo visivo di cui il soggetto non ha percezione consapevole. Le risposte esplicite sono state classicamente indagate con svariati approcci sperimentali: mediante “paradigmi di scelta forzata”, nei quali il soggetto è invitato a indovinare se uno stimolo visivo nel campo cieco è stato o meno presentato (risposta di “guessing”);

mediante compiti di localizzazione su indicazione manuale (risposta di “pointing”) o esecuzione di movimenti oculari saccadici (Zihl & Werth, 1984); e ancora, attraverso metodi di registrazione delle risposte del sistema nervoso autonomo, come la misurazione del diametro pupillare (Brindley et al., 1969) e l’impiego dei Potenziali Evocati (Shefrin et al., 1988).

Correlati neurali del blindsight: ipotesi anatomiche. Numerose evidenze neurofisiologiche e neuropsicologiche mostrano come il fenomeno sia mediato sia da aree striate delle corteccia, risparmiate dalla lesione, sia da circuiti extrastriati che includono aree corticali extrastriate, strutture sottocorticali come il Collicolo Superiore, corpo genicolato laterale e pulvinar. Attualmente, il dibattito sui correlati neurali del blindsight si articola su due principali ipotesi (vedi Ro & Rafal, 2006, per una review). Un’ ipotesi prevede il coinvolgimento della via visiva *retino-collicolo-extrastriata*, implicata nella generazione di movimenti oculari saccadici. Una seconda ipotesi prevede che lesioni parziali dei lobi occipitali, o “isole” di corteccia risparmiate, possano mediare il fenomeno in alcuni pazienti (Fendrich et al., 1992; Wessinger et al., 1997). Nonostante sia stato osservato blindsight in presenza di frammenti di V1, questa evidenza non rappresenta ad oggi una spiegazione generale ed esaustiva, sia per i risultati contrastanti derivati dal modello animale, i quali hanno dimostrato blindsight in completa assenza di corteccia striata, che per risultati osservati su soggetti umani, nei quali non sono state rilevate “isole” corticali di funzionamento residuo (Kentridge et al, 1997).

Un tentativo di conciliare le ipotesi sui correlati anatomici del blindsight è stato avanzato recentemente da Danckert e Rossetti (2005). Gli autori hanno proposto una nuova tassonomia dei sottotipi di funzioni residue connotati come blindsight. La tassonomia distingue tra l’ “action blindsight”, che si riferisce all’abilità di agire sugli stimoli posti nel campo cieco (tramite pointing manuale o movimenti oculari saccadici) e l’ “attentional blindsight”, che si riferisce ad alcuni aspetti dell’orientamento spaziale implicito, come l’inibizione di ritorno o l’effetto interferente di compiti impliciti (i.e., il flanker task, con i flanker presentati nel campo cieco) (Danckert et al., 1998; Kentridge et al., 1999). Questi ultimi si basano su processi attenzionali, ma non sono necessariamente associati ad una specifica azione o a specifici effettori. Gli autori, inoltre, distinguono una terza forma di blindsight, l’agnosopsia’ (Zeki & Ffytche, 1998), che consiste nella mantenuta capacità di riportare correttamente le caratteristiche degli stimoli presentati nel campo cieco, in totale assenza di consapevolezza (i.e., discriminazione della forma

e della lunghezza degli stimoli visivi). In questa tipologia rientra il cosiddetto “fenomeno di Riddoch” (Morland et al., 1999; Zeki & Ffytche, 1998), una forma di ridotta consapevolezza in assenza di visione, che permette al paziente di “percepire” il movimento all’interno dello scotoma.

L’ action blindsight e l’ attentional blindsight sarebbero mediati da proiezioni che originano dal collicolo superiore (CS). Le aree della corteccia extrastriata dorsale e parietale posteriore, cruciali per il controllo delle azioni visivamente guidate (Danckert & Goodale, 2000), rappresenterebbero la stazione di arrivo della via che guida i fenomeni di action blindsight. C’è ancora poca chiarezza, invece, sulle aree che rappresentano la stazione terminale della via che media l’attention blindsight (Danckert & Rossetti, 2005). In un recente studio di neuroimmagine che ha impiegato un sistema di tractografia a diffusione di tensore (DTI), Leh e collaboratori (Leh et al., 2006) hanno ricostruito le proiezioni del CS in pazienti emisferectomizzati, che presentavano rimozione massiva o disconnessione completa di un intero emisfero cerebrale, compreso il lobo occipitale. Solo alcuni di questi pazienti mostravano attentional blindsight. In questo sottogruppo di pazienti erano risparmiate le connessioni controlaterali e ipsilaterali originanti dal CS e dirette verso aree della corteccia visiva e visuomotoria; al contrario, nei pazienti che non mostravano queste competenze residue, tali connessioni non sono state identificate. Infine, i soggetti di controllo mostravano principalmente connessioni ipsilaterali verso le aree corticali. La conclusione proposta dagli autori è che l’attentional blindsight potrebbe essere mediato dalle connessioni collicolo-corticali risparmiate, alcune delle quali possono aver subito processi di riorganizzazione neurale. È possibile che una tale riorganizzazione si verifichi anche dopo lesioni circoscritte alle aree visive primarie. I fenomeni riconducibili all’ ‘agnosopsia’ sarebbero mediati, invece, da proiezioni che derivano dai nuclei interlaminari del nucleo genicolato laterale del talamo (dLGN). Un ulteriore differente circuito sarebbe coinvolto nel fenomeno di Riddoch. Recenti evidenze suggeriscono come tale fenomeno sia mediato da proiezioni che vanno dal CS alle aree extrastriate responsabili dell’elaborazione del movimento (V5, o area MT nella scimmia) (vedi Figura 13).

Una quarta tipologia di risposte blindsight, non esaminata dal presente modello, è quella che vede coinvolta l’elaborazione di stimoli a contenuto emotivo. Pazienti con lesione di V1 possono discriminare la valenza affettiva di emozioni facciali nel campo cieco tramite risposte di *guessing*, nonostante la totale assenza di consapevolezza (de Gelder et al., 1999, 2000, 2002;

Pegna et al., 2005). Uno studio condotto in un noto paziente blindsight (GY), ha indagato la possibilità di elaborazione implicita di alcune emozioni espresse dal volto, utilizzando un paradigma di ridondanza del target (RTE) (Marzi et al., 1996). Lo studio ha dimostrato che le risposte del paziente alle espressioni di paura o tristezza erano più veloci se un volto con emozione congruente era presentato nel campo emianoptico, rispetto alla presentazione di un singolo volto nell'emicampo sano (de Gelder et al., 2001a, 2001b). Un simile pattern comportamentale è stato osservato in soggetti sani, nei quali la capacità di percepire consapevolmente uno dei due volti era sensibilmente ridotta da un masking percettivo (Tamietto et al., 2007). Inoltre, uno studio di fMRI ha dimostrato che l' RTE osservato per espressioni di paura congruenti è associato ad un incremento dell'attività del circuito sottocorticale che coinvolge CS e amigdala (de Gelder et al., 2005). Morris e colleghi (2001) hanno dimostrato grazie alla PET, covariazioni positive del flusso ematico cerebrale del paziente GY a livello del pulvinar, del CS e dell'amigdala, in risposta ad espressioni facciali di paura presentate nel campo cieco. Questi studi concordano nel riconoscere all'amigdala una funzione centrale nella discriminazione di emozioni facciali, in particolare la paura, in assenza di consapevolezza. Il CS riceve un segnale diretto dalla retina ed è coinvolto nell'elaborazione visiva precoce. L'amigdala è una struttura mesencefalica coinvolta nell'elaborazione emotiva, la quale riceve il segnale dal CS attraverso il pulvinar. Un recente studio EEG su caso singolo, tuttavia, ha messo in discussione la connessione diretta retino-CS-amigdala, dimostrando una precoce attivazione della corteccia extrastriata, nello specifico dell'area polisensoriale superiore temporale (STP), e delle aree anteriori, precedente all'attivazione dell'amigdala (Gonzales Andino et al., 2009).

In conclusione, gli studi riportati suggeriscono come il blindsight non sia un fenomeno univoco, ma un complesso di abilità differenti, mediate da circuiti prevalentemente sottocorticali che raggiungono regioni selettive della corteccia extrastriata. La variabilità e l'inconsistenza dei risultati sperimentali nel valutare la presenza di blindsight su pazienti emianoptici possono essere attribuiti a diversi fattori: la presenza di molteplici forme di elaborazione implicita (vedi le recenti tassonomie), le specificità dei metodi d'indagine impiegati (comportamentali, neurofisiologici, di neuroimmagine), il tipo di risposta richiesta ai pazienti (diretta vs indiretta; motoria vs non motoria), differenze nelle sede e nell'estensione delle lesioni dei pazienti, e una probabile differente riorganizzazione funzionale conseguente al danno cerebrale (Ro et al, 2004). Un'analisi retrospettiva suggerisce una maggiore sensibilità dei metodi indiretti nell'evidenziare

un'elaborazione implicita dello stimolo visivo, probabilmente dovuta alla mancanza di conflitto tra percezione soggettiva e sistema di risposta, solitamente presente quando ai pazienti è chiesto di fornire una risposta di *guessing*. Sulla base di queste considerazioni, un recente filone di studi ha esplorato la possibilità di indagare il fenomeno da una prospettiva multisensoriale.

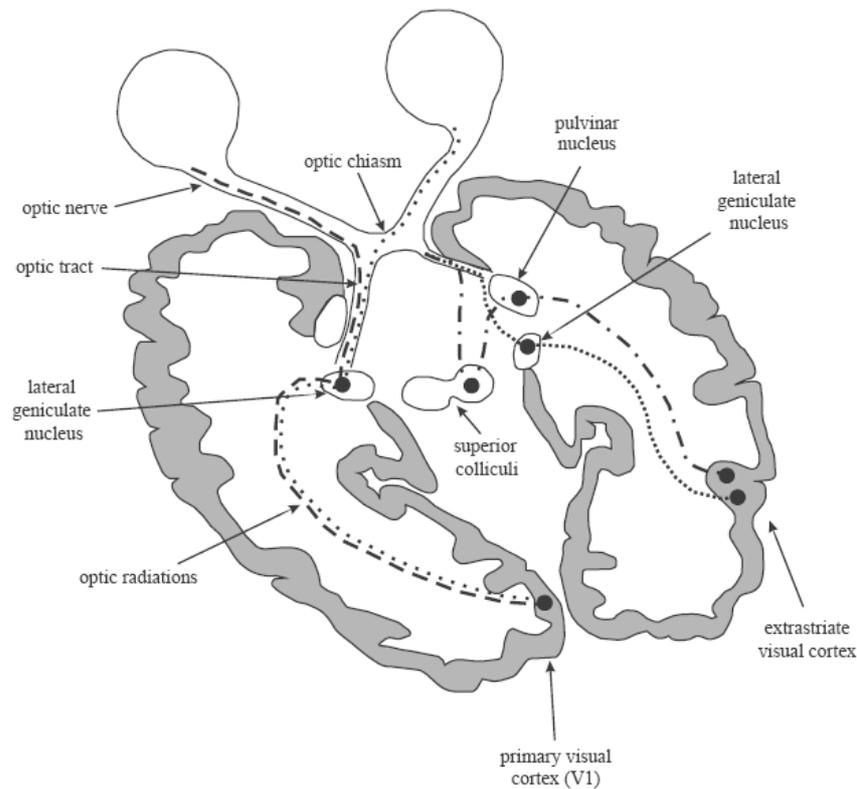


Figura 13. Rappresentazione schematica delle vie di elaborazione visiva responsabili dei fenomeni di blindsight (Adattato da: Danckert, J., & Rossetti, Y. (2005) Blindsight in action: what can the different sub-types of blindsight tell us about the control of visually guided actions? *Neuroscience Biobehavioral Review*, 29, 1035-46. Review). La via di elaborazione primaria è evidenziata nella parte sinistra della figura dalla linea tratteggiata e puntiforme. Le vie di elaborazione secondarie sono indicate nella parte destra della figura: la linea tratteggiata descrive il percorso Retina-Collicolo Superiore-Pulvinar-Corteccia Extrastriata, che media l'*Action* e l'*Attention blindsight*; la linea punteggiata descrive il percorso Retina-nucleo genicolato laterale del talamo- Corteccia Extrastriata, che media il fenomeno dell'*Agnosopsia*.

Tabella 1. Una classificazione dei fenomeni *blindsight* e dei possibili correlati neurali.

Classificazione	Definizione	Correlati neurali
1) <i>Agnosopsia</i>	Discriminazione forma, orientamento, lunghezza, colore, priming semantico (es. parole)	Retina-dLGN- corteccia extrastriata (porzione ventrale)
2) <i>Attention blindsight</i>	Orientamento spaziale implicito (effetti interferenti di flankers, inibizione di ritorno)	Retina-CS- corteccia extrastriata (porzione dorsale)
3) <i>Action blindsight</i>	Orientamento spaziale esplicito (Pointing manuale, movimenti oculari)	Retina-CS-corteccia extrastriata (porzione dorsale e parietale posteriore)
4) <i>Affective blindsight</i>	Discriminazione delle emozioni espresse da volti	Retina-CS- amigdala- corteccia extrastriata (porzione occipito-temporale)
5) <i>Sindrome di Riddoch</i>	Sensazione di movimento (consapevolezza residua senza visione)	Retina-CS- corteccia extrastriata (V5 -area MT)

2.3 INTEGRAZIONE VISUO-ACUSTICA IN PAZIENTI CON DCV: IL RUOLO DELLA VIA *COLLICOLO-EXTRASTRIATA*

I risultati emersi dagli studi sul blindsight hanno dimostrato il mantenimento di un circuito alternativo alla via che media la percezione consapevole, in conseguenza a lesione o deafferentazione della corteccia visiva primaria. La tassonomia presentata nel paragrafo precedente ha evidenziato come alcune forme di blindsight siano probabilmente mediate dal network del CS. Questo circuito sottocorticale, risparmiato nella maggior parte dei pazienti con DCV, è una struttura cruciale nella sintesi di informazioni spaziali provenienti da modalità sensoriali differenti al fine di guidare le risposte di orientamento verso eventi esterni (Stein & Meredith, 1993). In condizioni normali, la funzionalità di tale via risulta oscurata dalla prevalenza del sistema sensoriale primario. Tuttavia, il coinvolgimento di tale circuito è stato dimostrato in soggetti sani in condizioni di ridotta efficacia sensoriale (vedi Capitolo I). A partire da queste premesse, un recente studio di Leo, Bolognini, Passamonti, Stein e Ládavas (2008) ha indagato la possibilità che il network del CS potesse mediare gli effetti multisensoriali in assenza

di una elaborazione esplicita dello stimolo visivo. Nello specifico, lo studio ha esaminato la performance di localizzazione di stimoli unimodali acustici e cross-modali visuo-acustici in pazienti con DCV, confrontando gli effetti di stimoli visivi presentati nel campo cieco e nel campo visivo normale sulle risposte agli stimoli acustici. I pazienti erano sottoposti ad un compito di localizzazione di stimoli unimodali acustici e cross-modali visuo-acustici; nella condizione cross-modale gli stimoli acustici e visivi potevano essere presentati a differenti disparità spaziali ($0^\circ, 16^\circ, 32^\circ$) e temporali (0ms, 500ms), in entrambi gli emicampi. La performance osservata nell'emicampo visivo normale ha confermato i risultati di uno studio precedente condotto su soggetti sani (Bolognini et al, 2007): l'informazione spaziale veicolata dallo stimolo visivo determinava un forte bias percettivo della localizzazione acustica, il noto effetto Ventriloquismo. Laddove una disparità spaziale era introdotta tra stimolo acustico e visivo, l'accuratezza di localizzazione dello stimolo acustico diminuiva significativamente, in favore di uno slittamento della posizione percepita verso lo stimolo visivo. Al contrario, l'informazione visiva presentata nel campo cieco era in grado di migliorare sensibilmente la performance di localizzazione acustica, ma solo se lo stimolo visivo e quello acustico erano presentati in coincidenza spaziale e temporale. Tale dato, testimonia il mantenimento di una forma specifica di integrazione visuo-acustica (*enhancement multisensoriale*) nell'emicampo controlaterale. La grandezza del beneficio multisensoriale osservato nel campo cieco era pari a quella osservata nel campo normale. Tuttavia, i pazienti non avevano alcuna conoscenza esplicita dello stimolo visivo e dei suoi affetti sulle risposte agli stimoli acustici.

Una possibile spiegazione delle differenze osservate tra condizione di disparità e condizione di coincidenza spaziale è che *enhancement multisensoriale* e il *bias visivo* dipendano da circuiti neurali differenti. L'*enhancement multisensoriale* è la probabile conseguenza dell'attivazione di un circuito che vede coinvolto il CS, in grado di integrare informazioni sensoriali provenienti da diversi sensi per aumentare l'accuratezza dell'orientamento spaziale e della localizzazione. Il *bias visivo*, invece, richiederebbe il coinvolgimento del circuito genicolostriato, che media la percezione visiva consapevole, e l'analisi dettagliata delle informazioni visive. Questa interpretazione è supportata da un recente studio di neuro imaging, nel quale è stato mostrato come l'effetto Ventriloquismo sia correlato alle influenze delle aree visive primarie sulle risposte neurali generate nella corteccia acustica (Bonath et al. 2007). L'assenza di un effetto dominante della visione nel campo cieco supporta il ruolo chiave della corteccia visiva

nel mediare questo specifico fenomeno. Infatti, una lesione a livello della corteccia visiva abolisce l'effetto di dominanza visiva, ma non impedisce l'emergere di fenomeni di integrazione visuo-acustica, in presenza di stimoli spazialmente e temporalmente coincidenti (occorre notare che l'introduzione di un ritardo temporale di comparsa dello stimolo visivo di 500 ms aboliva il beneficio integrativo nel campo cieco). I risultati sono in linea con studi neurofisiologici condotti su animali con lesioni reversibili o permanenti della corteccia visiva associativa. Le proprietà integrative dei neuroni del CS di integrare stimoli cross-modali nel gatto sono modulate da input discendenti provenienti da specifiche regioni della corteccia associativa (AES e rSL), e non da cortecce primarie o secondarie. Probabilmente, qualunque siano le regioni omologhe nell'uomo, queste aree non dovrebbero corrispondere ai siti lesionali dei pazienti coinvolti in questo studio. Jiang e collaboratori (Jiang et al. 2002; Jiang & Stein 2003) hanno suggerito che, sebbene l'*enhancement* multisensoriale per stimoli spazialmente coincidenti sia abolito in seguito a resezioni delle aree AES e rLS nel gatto, la depressione tipicamente indotta da stimoli visuo-acustici spazialmente disparati è solo ridotta, poiché queste proprietà competitive o depressive dei neuroni del CS richiedono il contributo di altre aree cerebrali.

Pertanto, una probabile interpretazione per i risultati di questo studio è che l'*enhancement* della localizzazione acustica presente nell'emicampo emianoptico rifletta l'attivazione della *via collicolo-extrastraiata*, risparmiata nei pazienti con DCV, e coinvolta nei fenomeni di *Action* ed *Attention blindsight* (Dankert & Rossetti, 2005).

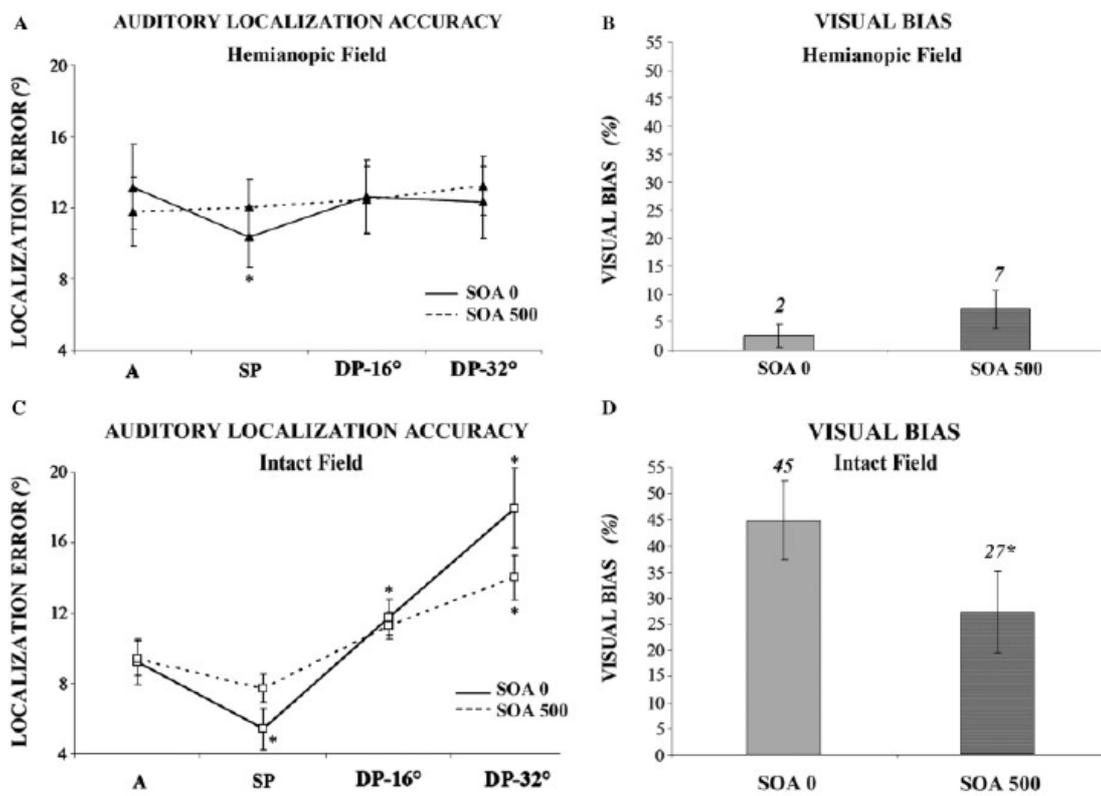


Figura 14. Enhancement della localizzazione acustica e bias visivo. (Adattato da: Leo, F., Bolognini, N., Passamonti, C., Stein, B.E. & Làdavas, E. 2008. Cross-modal localization in hemianopia: new insights on multisensory integration. *Brain*, 131, 855-865). I pannelli a sinistra rappresentano l'errore medio di localizzazione (SEM indicato) per ciascuna condizione di stimolazione nell'emicampo emianoptico (Pannello A) e in quello sano (Pannello C). Le linee continue rappresentano la condizione con stimoli simultanei (SOA 0). Le linee tratteggiate rappresentano la condizione con stimoli temporalmente separati (SOA 500). Gli asterischi indicano confronti significativi tra la condizione unimodale acustica e le condizioni cross-modali. I pannelli a destra rappresentano la percentuale di bias visivo (SEM indicato) nelle condizioni cross-modali con stimoli spazialmente separati presentati nel campo emianoptico (Pannello B) e in quello sano (Panel D). Gli asterischi indicano confronti significativi tra le due condizioni di disparità temporale.

CAPITOLO III

LA RIABILITAZIONE DEI DCV: REPORT DEI TRIALS CLINICI

3.1 INTRODUZIONE

Sebbene l'impiego di strategie riabilitative condivise sia ampiamente diffuso nella pratica clinica di molti deficit neuropsicologici, i trattamenti per i Disturbi di Campo Visivo non hanno ancora ottenuto generale consenso e uniforme approvazione. Una ricerca sistematica, in questo specifico settore di intervento, è ancora piuttosto limitata, a causa di un diffuso pregiudizio negativo nei confronti delle possibilità riabilitative di questi pazienti. Nonostante ciò, un crescente numero di osservazioni cliniche pubblicate negli ultimi anni ha generato ottimismo sulle possibilità di successo riabilitativo di questi disturbi, e sollevato un positivo interesse verso la definizione di trattamenti sempre più mirati e fondati su conoscenze neurofisiologiche documentate.

La riabilitazione dei soggetti con disturbi di campo visivo parte da osservazioni di natura fisiologica e comportamentale. Le possibilità di recupero spontaneo del deficit sono massime entro i primi 3 mesi dall'evento morboso, con variazioni individuali che dipendono dall'eziologia e dalla sede lesionale (Zihl, 1980); nel corso di questa fase di adattamento, e nei mesi a seguire, il paziente mette frequentemente in atto strategie di compenso disfunzionali, quali rotazioni del capo, posture distorte del collo, e movimenti oculari disorganizzati, responsabili di un'esplorazione visiva faticosa e inefficace (Zihl 1995, 2000; Pambakian et al., 2000). Numerosi studi, inoltre, hanno documentato la presenza di risposte comportamentali a stimoli del campo cieco non consapevolmente percepiti (fenomeno del *blindsight*). Questa evidenza, sebbene limitata ad un ristretto numero di casi, è considerata un indice del mantenimento di circuiti neurali alternativi di processamento visivo (per una review, Ro & Rafal., 2006).

A partire da queste osservazioni sono stati pianificati interventi riabilitativi volti a massimizzare le risorse residue possedute dai pazienti, al fine di ridurre le conseguenze disabilitanti del disturbo. I trattamenti sviluppati fino ad oggi, sebbene eterogenei negli strumenti, nei modi e nelle finalità specifiche, sono riconducibili a tre principali approcci: restituivo, compensativo, e di adattamento mediante ausili ottici.

L'approccio restituivo si fonda sulle evidenze sperimentali a sostegno dei fenomeni di plasticità del sistema visivo nell'animale e nell'uomo (Sabel, 1999) e punta all'allargamento del

campo visivo mediante il ripristino della funzionalità visiva compromessa. Tale obiettivo è stato perseguito con modalità differenti, a partire dalla stimolazione ripetitiva dei bordi dello scotoma (Zihl & Von Cramon, 1985, 1986), ricorrendo a paradigmi di localizzazione forzata di stimoli nel campo cieco (Zihl & Von Cramon, 1980), e più recentemente, mediante una intensiva e sistematica stimolazione visiva computerizzata della zona di transizione (*Vision Restoration Therapy*, Kasten 1999).

I training compensativi, al contrario, originano dall'osservazione delle disabilità quotidiane lamentate dai pazienti, che si riflettono in un'alterazione del comportamento esplorativo ed oculomotorio evidenziato ai test visuo-spaziali e di lettura (Zihl, 1995, 2000). Finalità comune a questa classe di training è migliorare lo scanning visivo dei pazienti, aumentando l'accuratezza nella ricerca di target e riducendo i tempi di esplorazione visiva e di lettura. Questo specifico obiettivo è stato perseguito attraverso due modalità: mediante un approccio di tipo "top-down", centrato sul rafforzamento dell'attenzione spaziale nel campo deficitario e sull'acquisizione di strategie esplorative efficaci (Kerkhoff, 1999; Zihl, 2000; Pambakian, 1997, 2000), e mediante approcci di tipo "bottom-up", finalizzati all'automatizzazione di processi prevalentemente involontari, quali i movimenti oculari di orientamento (Bolognini et al, 2005a) o il nistagmo optocinetico (Spitzyna et al., 2007).

Una terza alternativa riabilitativa, meno estesamente indagata, consiste nell'adattamento passivo del paziente all'ambiente circostante, grazie all'impiego di differenti tipi di ausili ottici (per una review, Cohen 1993). Le lenti prismatiche rappresentano ad oggi il sistema più esplorato. Alcune tipologie di prismi sono state utilizzate al fine di re-allocare le immagini dello scotoma nel campo visivo normale, con lo svantaggio di generare un nuovo scotoma nell'area prima visibile; altre, oggetto di maggiore interesse, sono state impiegate con lo scopo di espandere il campo visivo, senza perdita dell'informazione proveniente dal campo sano.

L'eterogeneità degli interventi attualmente presenti e la mancanza di una metodologia di indagine clinica condivisa rende difficile una scelta dell'intervento più efficace. Sulla base di tali premesse sono state prese in esame le evidenze finora disponibili in tema di riabilitazione dei deficit di campo visivo.

3.2 METODO

Gli articoli esaminati sono stati selezionati mediante una ricerca per parole chiave (“rehabilitation; visual field defects”) effettuata nella banca dati “Pubmed”. Ciascun articolo è stato classificato sulla base del livello di evidenza (SPREAD) riportato nelle linee guida stabilite della federazione Europea delle Società Neurologiche (Hughes et al., 2001; Cappa et al., 2003). Per tutti i lavori sono stati considerati i seguenti parametri di valutazione: autore/i; rivista; anno di pubblicazione; tipo di studio (prospettico, retrospettivo); numerosità del campione, eziologia del disturbo, area lesionale, età lesionale (rispetto alla prima valutazione clinica), criteri di esclusione ed inclusione nello studio; randomizzazione; cecità (valutatore, terapeuta, paziente); intervallo temporale tra esordio e valutazione e tra la valutazione e il trattamento; strumenti di valutazione impiegati; il tipo e le modalità di svolgimento del trattamento (obiettivi, durata, qualifica del riabilitatore); l’attività svolta dal gruppo di controllo (laddove presente); tipo di l’analisi statistica (parametrica o non parametrica), misure di variabilità, dimensione dell’effetto, limiti fiduciarci e significatività; outcome chiave ottenuto nell’85% dei casi, durata e risultati del follow up; analisi del drop out.

3.4 RISULTATI

Sono state individuate otto reviews che riportano trials di riabilitazione dei disturbi di campo visivo (Pambakian, 1997, 2005; Kerkhoff, 1999, 2000; Zihl, 2000; Kasten, 1999; Ro & Rafal, 2006; Tant et al, 2002b). Una review (Kasten, 1999) esamina esclusivamente lavori di tipo restitutivo, tutte le altre riportano i trials clinici appartenenti a ciascun approccio riabilitativo. La modalità di selezione degli studi inclusi nelle reviews non è specificata dagli autori, e le caratteristiche metodologiche di ogni studio non sempre adeguatamente commentate. Nessuna delle reviews riporta studi di metanalisi che abbiano confrontato gli effetti ottenuti dai differenti approcci riabilitativi, o da tecniche diverse appartenenti al medesimo approccio. Nel complesso sono stati esaminati diciassette lavori: cinque sono relativi all’ approccio restitutivo; sette appartengono all’ ambito compensativo; tre sono dedicati all’ utilizzo degli ausili ottici.

L'approccio restitutivo

La possibilità di ottenere un parziale recupero della funzionalità visiva compromessa è stata principalmente considerata dal gruppo di Magdeburgo alla fine degli anni '90 (Kasten, Strasburger, & Sabel, 1997) con la messa a punto di un intervento noto come Vision Restoration Therapy (VRT, Nova Vision). La VRT prevede la presentazione di stimoli visivi stazionari di varia salienza nella zona grigia del campo visivo (*transition zone*) compresa tra il campo visibile e l'area scotomica di deficit assoluto, mediante una speciale campimetria computerizzata ad alta risoluzione (*High Resolution Perimetry*, HRP). Il livello di difficoltà è aggiustato sulla performance ottenuta dal paziente: la salienza degli stimoli visivi decresce al raggiungimento del 90% di rilevazioni corrette in tutto il campo visivo. Il training è domiciliare, prevede un impegno quotidiano di 1 ora per una durata media di 6 mesi, e l'invio di feedback sulla performance ottenuta al termine di ogni giornata.

Nell'ambito di tale approccio sono stati riportati tre trials clinici di classe I (Kasten et al., 1998; Poggel et al., 2004; Kasten et al., 2007), e tre trials di classe IV (Julkunen et al., 2003; Schreiber et al., 2006; Kasten et al., 2006). Gli studi considerati mostrano che la VRT, o versioni analoghe (Julkunen et al., 2003) sono in grado di migliorare, in pazienti cronici (N>50), la detezione di stimoli presentati nell'intero campo visivo durante il compito specificatamente ideato ed utilizzato per il training (Kasten et al., 1998, Classe I; Julkunen et al., 2003, Classe IV; Kasten et al., 2006, Classe IV). Il beneficio ottenuto si riflette nella valutazione soggettiva del funzionamento quotidiano espressa dai soggetti. Tuttavia, i miglioramenti mostrano scarsa (Kasten et al., 1998; Julkunen et al., 2003) o nulla (Schreiber et al., 2006) generalizzazione ad altre misure campimetriche più controllate. Studi successivi hanno indagato la possibilità di aumentare l'efficacia della VRT, mediante l'utilizzo di *cue* attentivi (Poggel et al., 2004; Kasten et al., 2007): i risultati hanno confermato l'effetto della VRT, senza tuttavia dimostrare un apporto determinante dell'attenzione visiva. Infine, uno studio di Classe IV (Julkunen et al., 2003) suggerisce che il training abbia un effetto anche nella normalizzazione dei potenziali evocati visivi.

L'approccio compensativo

L'analisi dei trials di tipo compensativo ha fatto emergere una molteplicità di interventi differenti, caratterizzati dal comune obiettivo di potenziare le abilità di esplorazione

oculomotoria. Alcuni interventi hanno puntato all'attivazione di processi di esplorazione visiva di tipo *top-down*, quali l'attenzione spaziale e la pianificazione strategica di movimenti oculari di esplorazione. Altri approcci hanno sfruttato tecniche di tipo *bottom-up*, come la stimolazione cross-modale per promuovere movimenti oculari di orientamento, o il nistagmo optocinetico.

Tecniche " Top Down". Il primo training compensativo di tipo top down è stato proposto da Kerkhoff e colleghi (1992) sulla base delle osservazioni cliniche raccolte precedentemente da Zihl (1988). Il training proposto è strutturato in due fasi, di durata variabile. Nella prima fase il paziente è addestrato a generare, in seguito a presentazione di un *cue* acustico, ampi movimenti oculari verso stimoli visivi di durata progressivamente ridotta. La fase successiva prevede compiti di ricerca visiva di differenti tipi di target tra distrattori, durante i quali il paziente è scoraggiato dall'effettuare movimenti del capo, e invitato ad adottare una strategia di esplorazione oculare riga per riga. Al termine del training formale, il paziente è stimolato ad applicare le strategie apprese in specifiche attività della vita quotidiana, al fine di consolidare lo scanning oculare ed aumentare la consapevolezza nel campo cieco. Oltre al training compensativo di Kerkhoff-Zihl, altri gruppi di ricerca hanno progettato interventi di tipo top-down volti al miglioramento dell'esplorazione visiva, utilizzando paradigmi diversi di visual search (Nelles et al., 2001; Pambakian et al., 2004). L'approccio top-down è stato impiegato anche nel trattamento della dislessia da emianopsia (Kerkhoff et al.,1992; Zihl & Kennard, 1996), somministrando prove di lettura di difficoltà progressivamente crescente (liste di parole ad alta e bassa frequenza, e numeri) per una durata media di tre settimane.

In tale ambito sono stati evidenziati tre studi di classe III (Kerkhoff et al.,1994; Nelles et al.,2001; Pambakian et al., 2004) e uno studio di classe IV (Zihl 1995) rivolti alla compensazione dei deficit esplorativi; due studi di classe IV (Kerkhoff et al.,1992; Zihl & Kennard, 1996) rivolti al recupero della dislessia da emianopsia. Nonostante la varietà delle tecniche e degli strumenti di valutazione utilizzati, tutti gli studi esaminati hanno mostrato, in più 100 pazienti trattati, l'efficacia di interventi top-down nell'aumentare l'accuratezza della ricerca visiva e nel ridurre sensibilmente i tempi di esplorazione a differenti test visuo-spaziali e a prove di esecuzione delle attività quotidiane. Il miglioramento ha ricevuto supporto dalla registrazione dei movimenti oculari (Zihl 1995, Classe IV), e ottenuto un riscontro positivo anche nei report soggettivi. Studi di follow-up hanno dimostrato il mantenimento dei benefici per intervalli di tempo da 1 mese a 2

anni (Nelles et al., 2001, classe III) dalla conclusione del training. Due studi di Classe IV destinati al recupero della lettura (Kerkhoff et al.,1992; Zihl & Kennard, 1996) hanno mostrato, in seguito al training, un aumento dell'accuratezza e della velocità di lettura di parole e numeri, supportati da un pattern di movimenti oculari più organizzato (Zihl & Kennard, 1996). Il miglioramento si trasferiva alla lettura di testi, con un mantenimento dei benefici al follow up di due anni (Kerkhoff et al.,1992).

Approccio Bottom up. Sono stati evidenziati uno studio di classe II relativo al recupero dell'esplorazione visiva (Bolognini et al., 2005a) e uno studio di classe I per il recupero dei deficit di lettura (Spitzyna et al. 2007). L'idea di utilizzare un approccio bottom-up deriva dalle limitazioni insite nelle strategie di tipo top-down. Questi training, infatti, mirano allo sviluppo della consapevolezza del deficit e si basano su processi di attenzione endogena e pianificazione strategica. Pertanto, il miglioramento è risultato fortemente dipendente da fattori lesionali, quali il coinvolgimento del talamo, delle strutture parieto-occipitali e della sostanza bianca, oltre la corteccia striata (Zihl, 2000).

Il training proposto da Bolognini e collaboratori (2005a) prevede una stimolazione visuo-acustica intensiva del campo visivo per una durata media di 3 ore al giorno, lungo 2 settimane. Ai pazienti è chiesto di rilevare la presenza di stimoli visivi presentati all'interno del campo visivo, e in misura maggiore nel campo emianoptico, attraverso la generazione di movimenti oculari. Gli stimoli visivi sono costituiti dall'accensione di un LED monocromatico rosso per la durata di 100 ms. Ogni blocco di stimolazione comprende condizioni unimodali visive (i.e., solo target visivo), unimodali acustiche (i.e., catch-trials) e cross-modali visuo-acustiche. In quest'ultimo caso lo stimolo acustico può essere presentato nella stessa posizione spaziale dello stimolo visivo (i.e., 0°) o a differenti gradi di separazione spaziale (16°, 32°). I risultati, osservati in un gruppo di otto pazienti cronici trattati, hanno mostrato una progressiva automatizzazione dei movimenti oculari verso il campo emianoptico, che permettevano ai pazienti di migliorare la detezione di stimoli visivi al test specifico usato nel training. Il miglioramento osservato, inoltre, si generalizzava ad altri test di esplorazione e di ricerca visiva, e allo svolgimento delle attività quotidiane riportato alle ADL. Il beneficio, infine, si manteneva ad un mese dalla conclusione del training.

Lo studio di Spitzyna e collaboratori (2007), finalizzato al recupero della lettura, ha utilizzato, in 11 pazienti, un sistema di scorrimento del testo a differenti velocità in grado di indurre un

nistagmo-optocinetico involontario. I risultati hanno evidenziato un significativo aumento della velocità di lettura e un miglioramento dei parametri oculari in seguito a training optocinetico, ma non in un gruppo di controllo sottoposto ad un training di visual search aspecifico .

Adattamento mediante ausili ottici

Numerosi ausili ottici, principalmente lenti prismatiche, sono stati utilizzati a fini riabilitativi (per una rassegna, Cohen 1993) ma nessuno è stato oggetto di trial clinici sufficientemente controllati. Le lenti prismatiche sono state impiegate per rispondere a due finalità: spostare un parte di campo emianoptico in un'area del campo sano, con lo svantaggio di generare un nuovo scotoma nell'area prima visibile (effetto di sostituzione), oppure allargare il campo visibile affiancando le immagini provenienti dal campo cieco a quelle del campo sano, senza significativa perdita dell'informazione visiva (effetto di espansione).

In questo ambito sono stati individuati un solo studio di classe II, (Rossi et al., 1990), e due studi di classe IV (Gottlieb et al., 1998; Peli, 2000). L'efficacia di prismi binoculari, applicati sulla metà di ciascuna lente, è stata testata in un solo trial controllato (Rossi et al.,1990) condotto su pazienti con deficit di campo visivo e pazienti con visual neglect. Solo il gruppo sottoposto a training prismatico (4 settimane di adattamento all'uso dei prismi) ha riportato un miglioramento significativo della performance ai test visuo-spaziali impiegati in fase di assessment. Ciononostante, l'assenza di una ricaduta del beneficio nelle attività della vita quotidiana, associata al manifestarsi di fastidiosi fenomeni di diplopia centrale, hanno mosso verso una rapida modificazione di questo strumento. Gottlieb e colleghi (1998) hanno sviluppato un differente sistema di sostituzione, avvalendosi di un prisma montato monocolarmente in corrispondenza dell'occhio ipsilaterale al campo deficitario. Gli autori hanno testato l'efficacia del dispositivo in un gruppo di 14 pazienti con deficit di campo visivo e concomitante neglect , documentando un aumento della consapevolezza del campo emianoptico, e un incremento dell'indipendenza funzionale dei pazienti. Ciononostante, è stata osservata una limitata portata spaziale dell'effetto re-allocativo, strettamente dipendente dalla direzione dell'occhio attraverso la lente (l'effetto scompariva quando il soggetto muoveva lo sguardo in direzione opposta al campo visivo cieco). Inoltre, il concomitante verificarsi di fenomeni di diplopia centrale e di sovrapposizioni, e l'impegno temporale richiesto per l' adattamento (20 sessioni di almeno 3 h), hanno determinato una compliance negativa, in particolare nei soggetti anziani. A partire da tali

limitazioni, Peli (1999,2000a) ha progettato un sistema di espansione del CV (“Vision Multiplexing”) ricorrendo a prismi monoculari montati in corrispondenza del campo visivo superiore e/o inferiore, in grado di evitare la diplopia centrale e consentire al paziente una completa libertà di movimento oculare. Dodici pazienti con emianopsia e quadrantopsia sono stati valutati con tre differenti campimetrie (Goldmann Test, Humphreys, SLO) prima e dopo un training di addestramento all’uso dei prismi della durata media di tre settimane (Peli, 2000b). Undici pazienti hanno mostrato un’ espansione del campo visivo di 20°, e miglioramenti significativi nella deambulazione e nell’evitamento degli ostacoli, benefici mantenuti negli unici tre pazienti valutati al follow-up di un anno.

3.5 DISCUSSIONE

Dall’analisi complessiva delle reviews e degli articoli recentemente pubblicati, emerge la presenza di trials clinici di classe I (n=3), e IV (n=3) per *l’approccio restituivo*; classe I (n=1), II (n=1), III (n=3), IV (n=3) per quello *compensativo*; classe II (n=1) e IV (n=2) per gli *ausili ottici*.

L’approccio restituivo, rappresentato dalla Vision Restoration Therapy, è sostenuto da almeno tre studi randomizzati-controllati-doppio cieco che ne hanno documentato gli effetti positivi (Kasten et al., 1998; Poggel et al., 2004; Kasten et al., 2007). Nonostante il rigore metodologico adottato, le evidenze a sostegno di tale tecnica non risultano sufficientemente convincenti per diverse ragioni: l’ effetto osservato (da 1.8° a massimo 5° di espansione del campo visivo) non appare clinicamente rilevante in relazione all’ elevato impegno temporale richiesto (da tre a sei mesi di stimolazione quotidiana di 30 minuti); la trasferibilità del training a compiti visuo-spaziali e test di lettura, particolarmente sensibili ad evidenziare i deficit specifici dei pazienti con emianopsia, non è stata adeguatamente valutata; la genuinità dell’effetto restituivo è stata messa in dubbio da studi che hanno impiegato più rigorosi sistemi di controllo dei movimenti oculari (Schreiber et al., 2006; Rheinard et al, 2005); la tipologia di pazienti che potrebbe maggiormente beneficiarne è piuttosto limitata (vedi Kerkhoff, 1999). Nel complesso, l’approccio restituivo ottiene un grado di raccomandazione di tipo B.

Gli interventi di tipo compensativo risultano meno rigorosi sul piano metodologico: mancano studi controllati-randomizzati-doppio cieco (un solo trial, Spitzyna et al. 2007); i pazienti reclutati sono spesso eterogenei in termini di tempo dalla lesione; il mascheramento

dell'assessment (cecità del valutatore) non è quasi mai specificato. Tuttavia, gli interventi compensativi hanno ottenuto maggiori evidenze di successo; infatti, i benefici osservati sono consistenti, clinicamente rilevanti, e in alcuni casi supportati da misure dirette degli effetti indotti sul sistema oculomotore (Zihl et al., 1995; Spitzyna et al. 2007); l'*effect size* è testato con analisi statistiche di tipo parametrico; la trasferibilità dei benefici è generalmente valutata con prove non direttamente impiegate nella fase di training (Bolognini et al., 2005a); il mantenimento dell'outcome è stato quasi sempre valutato in follow-up da 1 a 12 mesi. Complessivamente, l'approccio compensativo ottiene un grado di raccomandazione di tipo B.

L'impiego di ausili ottici richiede una più chiara definizione degli effetti di tali sistemi per una serie di limitazioni che hanno caratterizzato gli studi presentati. Non sono presenti condizioni di controllo adeguate; gli effetti osservati sui pazienti sono eterogenei e i lavori si presentano come case series piuttosto che studi di coorte; la valutazione dei benefici funzionali nella vita quotidiana è di tipo aneddotico, affidata prevalentemente a report soggettivi; il follow up, laddove presente, è limitato ad un numero insufficiente di casi. Nonostante sia riportato uno studio di classe II sull'uso dei prismi in soggetti con emianopsia (Rossi et al., 1990), la presenza di effetti collaterali disturbanti non consente di stabilire un grado di raccomandazione per questo intervento.

Dall'analisi dei diversi lavori e dalla lettura delle reviews citate, è possibile trarre alcune osservazioni e indicazioni per lo sviluppo di studi futuri in questo specifico settore di intervento. In primo luogo, mancano studi di Metanalisi che confrontino i risultati di interventi differenti, in relazione alla durata dei training (intensivi vs estensivi) e alle caratteristiche cliniche dei pazienti (cronicità ed estensione della lesione). Inoltre, non sono stati individuati studi clinici in cui vengano confrontati gli effetti di differenti trattamenti con un metodo cross-over. La valutazione degli effetti del training è condotta con strumenti differenti da studio a studio, mentre sarebbe auspicabile una comune batteria di valutazione sufficientemente specifica e sensibile, che includa campimetrie standard, prove di esplorazione e ricerca visiva su ampie superfici, lettura di testi di vario formato, prove di localizzazione acustica. Non rientrano tra gli strumenti utilizzati i questionari sulla consapevolezza del deficit emianoptico in fase acuta (Celesia et al., 1997) e cronica (Sherer et al., 1998), i quali potrebbero risultare utili nel valutare l'idoneità del paziente ad iniziare un training riabilitativo. Inoltre, un'analisi del drop out è ancora raramente considerata, nonostante il suo valore informativo sul grado di *compliance* al trattamento. La valutazione della

validità ecologica del trattamento è spesso affidata alla mera compilazione di scale ADL; misure più dirette del funzionamento quotidiano e indicazioni sul reinserimento lavorativo del paziente risultano carenti. Ad esempio, la ripresa dell'attività di guida per soggetti con disturbo di campo visivo rappresenta una questione aperta, non ancora indagata nel panorama italiano, ma già largamente esplorata da gruppi europei (Tant et al. 2002c) ed extraeuropei (Racette & Casson, 2005) con la messa a punto di specifiche batterie di valutazione. Non è stata trovata alcuna correlazione, infatti, tra deficit di campo visivo e fallimento nella performance di guida su strada (per una review, North 1985).

Considerazioni riassuntive

Studi neurofisiologici e comportamentali hanno documentato gli effetti positivi dell'integrazione multisensoriale nel migliorare l'orientamento spaziale, stabilendo importanti connessioni tra le leggi che governano la sintesi multisensoriale a livello neurale e i fattori che modulano il comportamento manifesto nell'animale e nell'uomo.

Una prima questione aperta è se l'integrazione di stimoli di differenti modalità sensoriali produca effetti sostanzialmente diversi dall'integrazione di stimoli della stessa modalità. Questo aspetto, recentemente indagato su modello animale, non è ancora stato esplorato nell'uomo.

Una seconda questione riguarda il contributo dei circuiti corticali e sottocorticali nel mediare gli effetti multisensoriali nell'uomo. Il Collicolo Superiore (CS) sembra avere un ruolo chiave in questo processo, come suggerito dai risultati osservati in soggetti normali, nei quali l'informazione sensoriale è stata resa inefficace a livello percettivo, e in pazienti con Disturbo di Campo Visivo (DCV), nei quali la capacità di elaborare a livello consapevole l'informazione visiva è sensibilmente ridotta a causa di una lesione alla via genicolo-striata. Il circuito collicolo-extrastrariato, coinvolto in quei fenomeni di blindsight nei quali l'orientamento spaziale ha un ruolo rilevante, potrebbe mediare gli effetti multisensoriali osservati in condizione di ridotta o assente consapevolezza visiva. Tuttavia, non è chiaro se tali effetti siano il risultato di una combinazione ottimale dei segnali unimodali, come quella osservata in condizioni percettive normali.

Un'ulteriore questione riguarda la possibilità che gli effetti multisensoriali si mantengano nel tempo, anche quando la stimolazione cross-modale non è più presente. Fenomeni di plasticità a breve termine sono stati documentati in soggetti sani in seguito ad esposizione passiva a stimoli visuo-acustici spazialmente separati. Tuttavia, la possibilità di ottenere effetti multisensoriali off-line non è stata mai indagata in pazienti con deficit dell'elaborazione visiva consapevole.

Infine, da una revisione dei trial clinici è emerso come l'integrazione multisensoriale possa costituire un valido approccio per la compensazione delle disfunzioni visuo-spaziali. La presenza di un solo studio clinico, tuttavia, non permette di dare risposta ad alcune questioni teoriche ed applicative di rilievo. Questi interrogativi rappresentano la base di partenza degli studi sperimentali presentati nella seconda parte.

-SECONDA PARTE-

Studi Sperimentali

CAPITOLO IV

- Esperimento 1-

Integrazione Multisensoriale ed Unisensoriale in Pazienti con Emianopsia: Effetti Immediati sull'Orientamento Spaziale

4.1 INTRODUZIONE

La capacità del sistema nervoso di integrare informazioni visive ed acustiche per guidare le risposte di orientamento nello spazio dipende in larga misura dall'attività dei neuroni multisensoriali del Collicolo Superiore (CS) (Stein et al., 1988, 1989; Stein, 1998; Jiang et al., 2002). Stimoli cross-modali debolmente efficaci, presentati in coincidenza spaziale e temporale, evocano nei neuroni del CS risposte largamente maggiori di quelle generate dalle singole componenti unisensoriali (Meredith & Stein 1983; Wallace et al., 1996, 1998; Jiang et al., 2001; Perrault et al., 2005; Stanford et al., 2005; Rowland et al., 2007a, b). In accordo con le proprietà integrative osservate a livello fisiologico, studi comportamentali nei soggetti umani hanno dimostrato un sensibile miglioramento (i.e., un *enhancement*) della capacità di localizzare stimoli cross-modali quando l'informazione unimodale è scarsamente efficace (Hughes et al., 1994; Frens et al., 1995; Corneil & Munoz, 1996; Goldring et al., 1996; Harrington & Peck, 1998; Lovelace et al., 2003; Laurienti et al., 2004; Bolognini et al., 2007). Inoltre, un recente studio in pazienti con emianopsia (Leo et al., 2008b) ha riportato un una maggiore accuratezza nella localizzazione di stimoli cross-modali rispetto a stimoli unimodali acustici, nonostante l'elaborazione consapevole dello stimolo visivo nell'emicampo emianoptico fosse preclusa dalla lesione cerebrale. L'*enhancement* multisensoriale osservato è stato attribuito ad un fenomeno di *blindsight*, probabilmente mediato da un circuito sottocorticale che coinvolge il CS e le sue proiezioni alle aree extrastriate (per una review, vedi Dankert & Rossetti, 2005).

Nel loro insieme, questi risultati suggeriscono che l'integrazione di stimoli provenienti da modalità sensoriali differenti produce un beneficio unico nell'interpretare e guidare le risposte di

orientamento quando la capacità di elaborare consapevolmente l'informazione unimodale è ridotta o danneggiata da una lesione cerebrale. Tuttavia, due questioni cruciali restano aperte.

Una prima questione è se l'integrazione di informazioni provenienti dalla stessa modalità sensoriale (*integrazione unisensoriale*) produca effetti analoghi all'integrazione di informazioni originanti da differenti sensi (*integrazione multisensoriale*) sul comportamento di orientamento spaziale. Una seconda questione, è se gli effetti integrativi siano il risultato di un processo di sintesi ottimale, o piuttosto l'effetto di una facilitazione statistica guidata dallo stimolo sensoriale più efficace.

E' noto che la presentazione di un doppio stimolo migliora la performance comportamentale rispetto allo stimolo singolo, per un effetto di ridondanza del target (RTE) (Miller, 1982; Gondan et al., 2005; Lippert et al., 2007; Sinnet et al., 2008). Di conseguenza, è possibile che la semplice addizione di un secondo stimolo, indipendentemente dalla natura sensoriale, produca un sostanziale *enhancement* della performance. Un' alternativa opposta è che le due modalità integrative producano effetti quantitativamente differenti, come previsto da un modello Bayesiano dell'integrazione spaziale, secondo il quale una sintesi ottimale è possibile solo per stime sensoriali indipendenti (Battaglia & Aslin 2003; Alais & Burr 2004; Knill & Pouget 2004; Beierholm et al. 2005; Rowland et al., 2007). In linea con questa ipotesi, recenti studi neurofisiologici (Alvarado et al, 2007a,b) e comportamentali nel gatto (Gingras, Rowland & Stein, 2009) suggeriscono come i due processi integrativi siano mediati da circuiti neurali specifici e producano effetti differenti sull'orientamento: l'integrazione cross-modale evoca un maggior numero di impulsi neurali nel CS quando gli stimoli unimodali sono scarsamente salienti (i.e. computazione superadditiva), rispetto alla combinazione di stimoli intra-modali (i.e. computazione subadditiva). Di conseguenza, la performance di localizzazione migliora solo marginalmente per combinazioni di stimoli intra-modali rispetto a combinazioni cross-modali.

L' obiettivo del presente studio, pertanto, è stato quello di indagare gli effetti di una stimolazione cross-modale (visuo-acustica) e intra-modale (visivo-visivo) sul comportamento di orientamento spaziale, e valutare se il risultato dei due processi integrativi sia in linea con le previsioni di un modello Bayesiano di integrazione spaziale.

A tal fine, un gruppo di soggetti con disturbi di campo visivo è stato sottoposto ad un compito di localizzazione spaziale di stimoli visivi e acustici difficili da localizzare, presentati singolarmente (i.e condizione unimodale visiva e unimodale acustica), o in combinazione con

uno stimolo di diversa modalità sensoriale (i.e condizione cross-modale visuo-acustica) o della stessa modalità sensoriale (i.e condizione intra-modale visiva-visiva). I pazienti con emianopsia rappresentano un'opportunità unica per esaminare i processi di integrazione sensoriale in condizione di normale e assente elaborazione visiva consapevole (Frassinetti et al., 2005; Leo et al., 2008a). L'emianopsia, infatti, risulta da un danno unilaterale alla corteccia visiva e si manifesta con la perdita della visione nella regione di spazio che corrisponde retinotopicamente all'area lesionata (Zihl & Kennard, 1996). Pertanto, differenti previsioni possono essere formulate sulla base dell'emicampo stimolato.

Una prima ipotesi del presente studio prevede risultati comportamentali differenti tra i due processi integrativi, sia in condizione di un'elaborazione visiva normale che deficitaria. Relativamente al campo visivo normale, è atteso un miglioramento nell'accuratezza di localizzazione per entrambe le combinazioni sensoriali (cross-modale ed intra-modale) rispetto agli stimoli unimodali. Tuttavia, l'*enhancement* cross-modale dovrebbe risultare superiore a quello intramodale, in accordo con i dati neurofisiologici e comportamentali osservati nel gatto (Alvarado et al., 2007a-b; Gingras et al., 2009). Dall'altra parte, ci aspettiamo che una stimolazione intra-modale non abbia alcun effetto di rilievo sulle risposte di orientamento nel campo emianoptico, considerata la compromissione delle aree visive primarie. Ciononostante, attendiamo un significativo miglioramento delle localizzazione spaziale di stimoli cross-modali rispetto alla stimolazione unimodale acustica. Questa previsione sarebbe in linea con quanto documentato da uno studio precedente (Leo et al., 2008b), il quale ha dimostrato come uno stimolo visivo non consapevolmente percepito possa influenzare le risposte di orientamento a stimoli acustici.

Una seconda ipotesi è che le differenze osservate tra le due modalità integrative siano interpretabili sulla base di un modello probabilistico di tipo Bayesiano. Ci aspettiamo, pertanto, che le risposte di localizzazione di stimoli cross-modali siano compatibili con quanto previsto da una combinazione statistica ottimale, anche in assenza di un elaborazione visiva consapevole. Al fine di esaminare quest'ultimo aspetto, il contributo dell'informazione visiva nel campo emianoptico potrebbe essere stimato a partire dalle risposte osservate per stimoli cross-modali e unimodali acustici. Se l'*enhancement* multisensoriale è il risultato di una combinazione statisticamente ottimale, la predizione Bayesiana per le risposte a stimoli visivi nell'emicampo

emianoptico dovrebbe essere compatibile con le risposte realmente osservate nell'emicampo normale.

4.2 METODI

Partecipanti

Dieci soggetti con emianopsia omonima sono stati selezionati sulla base della prestazione ad un test campimetrico. Tutti i partecipanti hanno espresso consenso informato, in linea con la Dichiarazione di Helsinki (BMJ 1991; 302: 1194). I dettagli riguardanti genere, età, cronicità della lesione, sito lesionale e lato del deficit di campo visivo sono riportati in Tabella 1.

I pazienti sono stati sottoposti ad esame neuropsicologico per la valutazione dei deficit visivi ed acustici (Bolognini et al., 2005). Tutti i pazienti presentavano esiti di lesione cerebrale a carico di un solo emisfero, come confermato dalle indagini neuroradiologiche CT/MRI, e deficit campimetrico nell'emicampo controlesionale, con risparmio maculare $<5^\circ$. I pazienti sono stati reclutati in fase cronica (ad almeno cinque mesi dall'evento lesionale), quando il deficit campimetrico era ormai stabile. Tutti i pazienti erano destrimani, cooperativi e ben orientati nello spazio e nel tempo, come documentato nei risultati al Milan Overall Dementia Assessment (MODA) (Brazzelli et al., 1994). Pazienti con patologia dei movimenti oculari o altri deficit cognitivi sono stati esclusi. L'inclusione nello studio si basava, inoltre, sulla performance osservata ad un Test di Detezione di Stimoli Unimodali Visivi, implementato nello stesso apparato dell'esperimento (vedi sezione "apparato"). Tale test ha fornito una valutazione diretta della capacità dei pazienti di rilevare gli stimoli visivi e acustici utilizzati durante la prova sperimentale. Gli stimoli visivi venivano presentati per una durata di 50 ms in otto possibili posizioni spaziali (10 stimoli per ogni posizione spaziale, 16 "catch trials" in cui non era presente alcun stimolo, per un totale di 96 trials). I soggetti erano istruiti a rispondere premendo un pulsante all'apparire degli stimoli visivi. La media delle risposte corrette dei soggetti era del 100% per gli stimoli provenienti dall'emicampo ipsilaterale alla lesione, mentre la media di risposte corrette nel emicampo controlaterale era del 0,3% con 0% di falsi allarmi. I pazienti presentavano normali livelli di acuità acustica, misurati tramite esame audiometrico, e nessuna asimmetria interaurale.

Tutti i pazienti erano in grado di rilevare la totalità degli stimoli visivi presentati nell'emicampo controlaterale (media delle detezioni corrette = 100%), mentre risultavano altamente deficitari nella detezione di stimoli visivi nell'emicampo ipsilesionale (detezioni corrette = 0.3%, falsi allarmi = 0%). Inoltre, tutti i pazienti erano in grado di rilevare gli stimoli acustici con una performance pari al 100% di risposte corrette in entrambi gli emicampi.

Tabella 1. Dati clinici e demografici dei pazienti .

Caso	Genere	Età	Cronicità (mesi)	Eziologia	Lato emianopsia
P1	M	57	18	vascolare	sinistro
P2	F	36	40	vascolare	destro
P3	M	42	8	vascolare	destro
P4	M	22	30	vascolare	destro
P5	F	32	24	vascolare	sinistro
P6	M	52	36	vascolare	sinistro
P7	M	40	108	vascolare	destro
P8	M	75	5	vascolare	destro
P9	M	64	3	vascolare	destro
P10	M	39	13	vascolare	sinistro

Tabella 2. Riassunto dei dati lesionali: le aree anatomiche di interesse (X) sono rappresentate secondo il sistema di codifica di Damasio e Damasio (1989).

Caso	Lobo Frontale														Lobo Temporale												Lobo Parietale						Lobo Occipitale							Strutture sottocorticali							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	P1	P2	P3	P4	P5	P6	O1	O2	O3	O4	O5	O6	O7	BG	IC	Th	OT				
P1																	X		X									X												X							
P2											X						X		X			X				X							X	X	X								X				
P3	Non disponibile																																														
P4	X	X				X	X		X															X	X	X						X	X	X	X												
P5	X	X				X		X	X									X				X	X		X			X	X			X	X			X	X	X	X	X							
P6																	X		X									X										X	X								
P7																																X	X	X	X	X	X								X		
P8																															X	X	X	X	X												
P9																															X	X	X	X	X												
P10	Non disponibile																																														

Legenda: F: Frontale; T: Temporale; P: Parietale; O: Occipitale; BG: Gangli della Base; IC: Collicolo Inferiore; Th: Talamo; OT: Tratto ottico

Apparato

L'apparato (Figura 1) consisteva in una struttura semicircolare di 110-cm (radius) comprendente una serie di LEDs collocati ad una distanza di 2.5° l'uno dall'altro e una serie di altoparlanti separati da 10° . I LEDs erano posizionati a livello degli occhi, mentre gli altoparlanti and erano collocati 1.3 cm al di sopra. Ogni coppia di stimoli visivi era costituita da due LEDs allineati orizzontalmente ad una distanza di 2.5° . Per convenzione “ V_1 ” rappresenta lo stimolo più a sinistra e “ V_2 ” lo stimolo più a destra della coppia. I vincoli strutturali dell'apparato permettevano una disposizione verticale degli stimoli visuo-acustici, con V_1 allineato all'altoparlante al di sopra di esso. Un LED di fissazione era posizionato al centro dell'apparato, lungo la stessa linea degli altoparlanti. Al centro della perimetria era collocata una mentoniera regolabile. Un joystick ruotabile costituito da due maniglie laterali, due bottoni ed un puntatore laser era posizionato a 15 cm dal centro del semicerchio. L'intero apparato era collocato in una stanza buia e acusticamente isolata. L'esperimento era controllato da Pentium class personal computer.

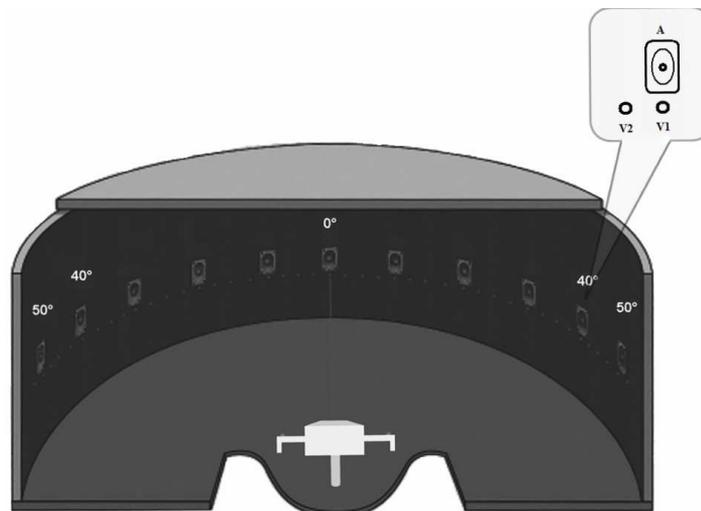


Figura 1. Apparato sperimentale. Le risposte di localizzazione acustica erano registrate mediante il dispositivo mostrato al centro dell'apparato, consistente di un laser pointer montato su di un joystick ruotabile. Il fumetto in alto a destra rappresenta in ingrandimento la disposizione degli stimoli cross-modali e intra-modali. A=altoparlante; V1=LED spazialmente coincidente all'altoparlante; V2=LED disposto a 2.5° da V1.

Stimoli

Gli stimoli visivi consistevano nell'accensione di LED (660 nm l at 0.003 ft cd), gli stimoli acustici da emissioni di rumore bianco tramite altoparlanti. Gli stimoli acustici erano

presentati ad una intensità di 64.4 dB SPL (A scale), misurata dalla mentoniera posta al centro dell'apparato. L'intensità degli stimoli visivi ed acustici era mantenuta fissa per tutti i soggetti. I livelli di intensità erano stati scelti sulla base di uno studio pilota, al fine di ottenere un errore medio di localizzazione $> 5^\circ$.

Quattro condizioni di stimolazione erano presentate in ordine randomizzato:

- 1) Condizione Unimodale Acustica (A), i.e. uno stimolo acustico isolato;
- 2) Condizione Unimodale Visiva (V), i.e. uno stimolo visivo isolato;
- 3) Condizione Cross-modale Acustico-Visiva (AV), i.e. una coppia di stimoli visuo-acustici spazialmente e temporalmente coincidenti.
- 4) Condizione Intra-modale Visiva-visiva (VV), i.e. una coppia di stimoli visivi spazialmente allineati e temporalmente coincidenti.
- 5) Condizione Catch-Trial (CT), i.e. assenza di stimolazione.

Le coppie di stimoli visivi erano costituiti da due LED allineati orizzontalmente ad una distanza di 2.5° , aventi lo stesso livello di intensità. Questa disposizione spaziale assicurava che i soggetti potessero chiaramente percepire ogni componente visiva della coppia. La durata di tutti gli stimoli, presentati sia individualmente che in coppia, era di 50 msec. Gli stimoli potevano essere presentati in ciascuna di otto possibili posizioni spaziali: $\pm 20^\circ$, $\pm 30^\circ$, $\pm 40^\circ$, $\pm 50^\circ$ dal punto di fissazione centrale. Per convenzione, il segno negativo si riferisce a stimoli presentati alla sinistra della fissazione, il segno positivo a stimoli presentati alla destra.

Procedura

Test di Localizzazione

I pazienti venivano adattati al buio per 10 minuti prima dell'inizio di ogni blocco di trial. L'accensione del LED di fissazione segnalava al soggetto di allineare il puntatore laser con la fissazione, all'interno di un margine di errore $< \pm 2^\circ$. Il protocollo sperimentale richiedeva al soggetto di mantenere questo allineamento fino alla comparsa dello stimolo target, che poteva essere presentato tra i 500 e i 1000 ms dallo spegnimento del LED di fissazione. Nella condizione di Catch Trial nessuno stimolo era presentato dopo lo spegnimento della fissazione. Una volta percepito lo stimolo, il soggetto era istruito a ruotare il joystick verso la posizione percepita e premere il bottone per segnalare la posizione finale del puntatore. Quest'ultima azione costituisce la risposta di localizzazione e segnala la fine di ciascun trial. I soggetti erano istruiti a localizzare stimoli acustici isolati (A), stimoli visivi isolati (V), stimoli cross-modal (AV) e stimoli intra-modal (VV), e di mantenere il puntatore laser allineato con la fissazione centrale qualora nessuno stimolo fosse percepito. Ai partecipanti

era chiesto di allineare occhi, testa e tronco con la fissazione centrale all'inizio di ogni trial. Ogni combinazione di stimoli era ripetuta 10 volte in successione randomizzata, in 2 sessioni, per un totale di 20 trials per ogni condizione di stimolazione¹ e posizione spaziale.

4.3 RISULTATI

Accuratezza di localizzazione

L'errore di localizzazione è stato calcolato per ogni condizione di stimolazione come la differenza assoluta, espressa in gradi visivi, tra la risposta di localizzazione fornita dal soggetto e l'effettiva posizione del target. Laddove due stimoli visivi erano presentati (VV), l'errore di localizzazione era calcolato in relazione allo stimolo visivo più vicino alla posizione segnalata. Sia la media che la deviazione standard dell'errore sono state considerate come misure dell'accuratezza di localizzazione. Inoltre, è stato calcolato un indice di accuratezza, prendendo in considerazione le risposte con un errore di localizzazione $\leq 5^\circ$. Ciò è stato fatto al fine di ottenere uno score (%) di risposte corrette per ogni condizione di stimolazione, così da calcolare l' *enhancement* in condizione cross-modale (AV) e intra-modale (VV). L'indice di *Enhancement* (Meredith & Stein, 1983) è stato calcolato applicando la seguente formula:

$$[(CR-MSR_{max}) / MSR_{max} * 100],$$

dove CR è la percentuale media di risposte corrette evocate dalla combinazione di stimoli acustico-visivi o visivi-visivi, e MSR_{max} è la percentuale media di risposte corrette evocate dal più efficace degli stimoli modalità specifici (visivi o acustici).

Prima di effettuare l'analisi statistica, l'assunzione di normalità per la distribuzione delle risposte di localizzazione è stata testata mediante Shapiro-Wilk's test. Il Test ha confermato che la distribuzione delle risposte era Gaussiana per ogni condizione di stimolazione in ogni posizione spaziale. Sono stati analizzati solo i dati relativi alle posizioni più periferiche ($\pm 40^\circ$ and $\pm 50^\circ$), dal momento che solo le risposte di localizzazione per queste posizioni spaziali raggiungevano il criterio di accuratezza richiesto (errore $> 5^\circ$). Al contrario, le risposte di localizzazione per le posizioni più centrali erano estremamente accurate, e non consentivano di esplorare i benefici dell'integrazione multisensoriale e unisensoriale. I dati relativi alle

¹ Nella condizione unimodale visiva (V), il numero totale di trials è stato equamente suddiviso tra V₁ e V₂ (i.e. 10 trials per ogni componente visiva della coppia)

posizioni spaziali considerate sono stati mediati per l'analisi generale, poiché non sono state osservate differenze significative nella performance osservata alle posizioni 40° e 50°.

I tre parametri di accuratezza (media, deviazione standard e score di accuratezza) sono stati analizzati separatamente per emicampi mediante ANOVA unifattoriale, con Condizione (V,A,VV,AV per il campo ipsilesionale; A e AV per il campo controlesionale) come fattore principale. L'analisi relative al campo controlesionale (emicampo cieco) è stata condotta esclusivamente sulle risposte osservate agli stimoli acustici (A) e acustico-visivi (AV) dal momento che non sono state osservate risposte di localizzazione a stimoli visivi (V) o a coppie di stimoli visivi (VV) (0% di detezioni visive). Occorre notare che le risposte ai trials AV sono sempre state confrontate con quelle osservate ai trials V₁. Laddove il fattore principale fosse risultato significativo, i confronti post-hoc sono stati effettuati con il Test di Newman-Keuls.

Emicampo Normale

L'ANOVA ha evidenziato un effetto significativo del fattore Condizione per tutti i parametri considerati. [F(3,27)=14.49, p<.0001]. Relativamente all'errore medio, nessuna differenza significativa è emersa tra le risposte a stimoli visivi (7,94°; 38% di accuratezza) e acustici (9,37°; 31%, all p>.1). Tuttavia, gli stimoli acustici determinavano una variabilità maggiore nella risposta di localizzazione (dev.st: 6,78°) rispetto agli stimoli visivi (dev.st 3,89°, p<.001). Al confronto con ciascuna condizione unimodale, sia combinazioni cross-modali che intra-modali riducevano la media dell'errore (AV=4,50°, p<.001; VV=6,22°, p<.05) e incrementavano, di conseguenza, lo score di accuratezza (AV= 63%, p<.001; VV= 49%, p<.02). Inoltre, solo stimoli cross-modali riducevano significativamente la deviazione standard dell'errore, (2,79°) rispetto ad ogni altra condizione di stimolazione (VV=3,67°; V=3,89°; A=6,78°, all p<.05). Nel complesso, la prestazione risultava di gran lunga migliore per combinazioni cross-modali di stimoli rispetto a combinazioni intra-modali, per ogni parametro considerato (all p<.05). Di conseguenza, l'*enhancement* medio risultava largamente maggiore per coppie di stimoli cross-modali (51%) rispetto a quelle intra-modali (31%, p<.001) (vedi Tabella 3 e Figura 2).

Emicampo Cieco

Un effetto significativo del fattore principale è stato osservato per tutti i parametri di accuratezza [smallest F-value: (1,9), 13.15, p<.006]. Occorre notare che nessuna risposta di orientamento è stata osservata per stimoli unimodali visivi (V) o intra-modali visivi-vivivi

(VV). Rispetto alla condizione unimodale acustica (media: 8,22°; dev.st: 6,10°; score: 31%) la coppia di stimoli cross-modali riduceva significativamente sia la media (6,42°, $p < .001$) che la deviazione standard dell'errore (4,22°, $p < .001$), e aumentava lo score di accuratezza (46%, $p < .001$) (vedi Tabella 3 e Figura 3).

Tabella 3. Medie e deviazioni standard dell'errore assoluto di localizzazione per ciascun paziente in ciascuna condizione di stimolazione (V= Unimodale Visiva; A= Unimodale Acustica; VV= intra-modale Visiva-Visiva; VA= cross-modale Visuo-Acustica).

<i>Caso</i>	Emicampo normale				Emicampo Cieco	
	V	A	VV	VA	A	VA
<i>P1</i>	6.07 (3.52)	7.63 (5.57)	5.43 (3.92)	3.80 (2.68)	9.03 (7.12)	7.25 (3.11)
<i>P2</i>	5.88 (3.56)	4.66 (3.36)	5.51 (2.87)	3.90 (2.61)	6.95 (4.71)	4.35 (3.18)
<i>P3</i>	6.67 (3.55)	18.25 (7.29)	5.03 (2.83)	4.09 (2.62)	8.18 (5.16)	4.66 (3.59)
<i>P4</i>	11.92 (3.40)	18.20 (7.71)	9.76 (3.17)	6.21 (2.87)	6.71 (4.95)	4.97 (4.20)
<i>P5</i>	8.60 (4.93)	13.95 (7.33)	7.84 (4.54)	6.03 (4.13)	10.93 (6.41)	8.06 (4.35)
<i>P6</i>	7.58 (2.98)	9.28 (7.24)	4.30 (2.41)	3.27 (1.90)	7.46 (5.07)	5.76 (3.90)
<i>P7</i>	11.81 (3.63)	8.34 (5.91)	9.31 (3.39)	6.69 (3.06)	7.08 (5.12)	5.25 (3.91)
<i>P8</i>	6.91 (3.90)	12.64 (8.28)	5.15 (3.22)	3.89 (3.02)	10.41 (8.80)	8.07 (4.92)
<i>P9</i>	9.69 (5.45)	5.58 (7.11)	6.18 (6.45)	4.18 (2.29)	5.98 (6.71)	6.66 (4.22)
<i>P10</i>	4.29 (4.07)	7.22 (8.06)	3.73 (3.98)	2.96 (2.78)	9.52 (9.73)	9.22 (7.17)
Media (Dev.St)	7.94 (3.90)	10.57 (6.78)	6.22 (3.68)	4.50 (2.79)	8.23 (6.11)	6.42 (4.26)

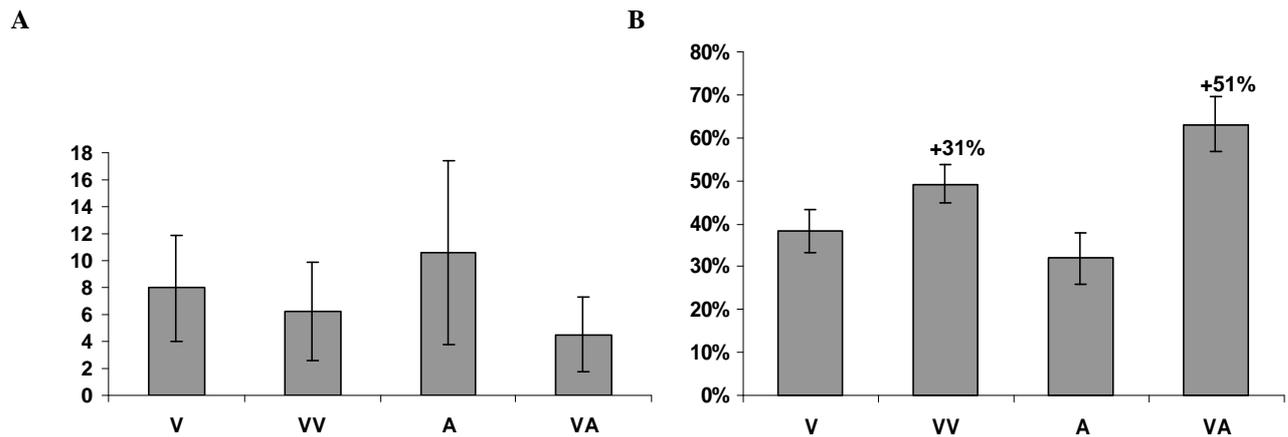


Figura 2. Accuratezza di localizzazione (Emicampo Normale). Il pannello A riporta media e deviazione standard dell'errore assoluto (deg °) per ciascuna condizione di stimolazione. Il pannello B rappresenta il punteggio di accuratezza (%) per ciascuna condizione, e l'*enhancement* (i.e. la percentuale di miglioramento rispetto alla migliore condizione unimodale) per la condizione intra-modale visiva-visiva (VV) e cross-modale visuo-acustica (VA)

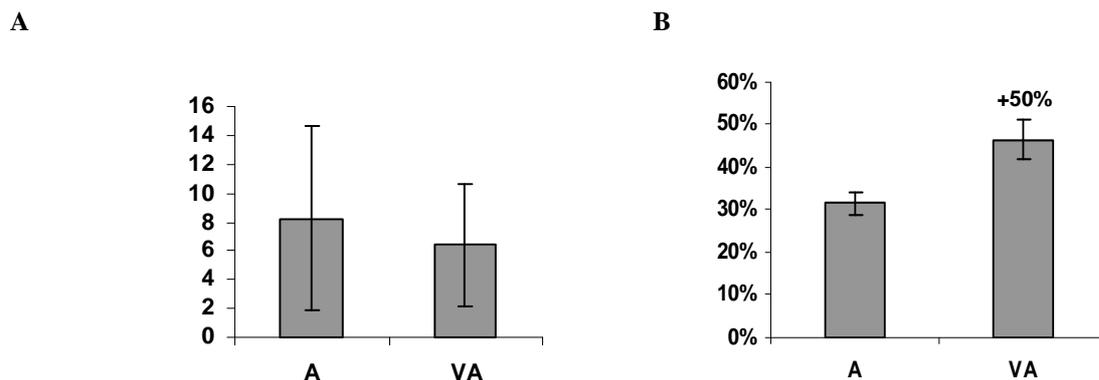


Figura 3. Accuratezza di localizzazione (Emicampo Cieco). Pannello A: media e deviazione standard dell'errore assoluto (deg °) per ciascuna condizione di stimolazione. Pannello B: punteggio di accuratezza (%) per ciascuna condizione, ed *enhancement* (i.e. la percentuale di miglioramento rispetto alla migliore condizione unimodale) per la condizione cross-modale visuo-acustica (VA)

Predizioni Bayesiane

I giudizi di localizzazione sono basati sulle informazioni trasmesse dai canali sensoriali (sensory reports), che possono essere più o meno accurate a causa del “rumore neurale” e delle aspettative a priori. Il modello bayesiano descrive come un evento ambientale che fornisce un segnale visivo e/o acustico è trasformato in un giudizio sensoriale sulla posizione

spaziale di tale evento, giudizio che viene successivamente utilizzato per la selezione di un pattern motorio di orientamento.

La predizione bayesiana è che la varianza delle risposte Visuo-Acustiche (VA) sia inversamente proporzionale alla somma delle varianze inverse delle risposte allo stimolo visivo (V) e acustico (A), come descritto dalla seguente formula:

$$\text{Varianza VA} = 1 / (1/\text{VarianzaV} + 1/\text{VarianzaA})$$

Se i due segnali visivi fossero indipendenti l'uno dall'altro e combinati in modo ottimale, la varianza prevista per la condizione intra-modale Visiva-Visiva (VV) sarebbe la seguente:

$$\text{Varianza VV} = 1 / (1/\text{VarianzaV} + 1/\text{VarianzaV})$$

Al fine di definire il valore di varianza prevista per le risposte agli stimoli visivi (V) è stata applicata la seguente formula inversa:

$$\text{Varianza V} = \text{VA} / (1 - [\text{VA} * (1/\text{A})])$$

Relativamente all'emicampo normale, la varianza attesa per combinazioni intra-modali (7,84°) è risultata inferiore della varianza osservata (10,46°; $p < .05$). Al contrario, nessuna differenza significativa è emersa tra varianza osservata (8,12°) e varianza attesa (9,19°) per la condizione di stimolazione cross-modale ($p > .1$) (vedi Figura 4). Relativamente all'emicampo cieco, il confronto tra i valori di varianza previsti (18,56°) e quelli osservati nel campo sano (15,69°, $p > .35$) non è risultato significativo (vedi Figura 5).

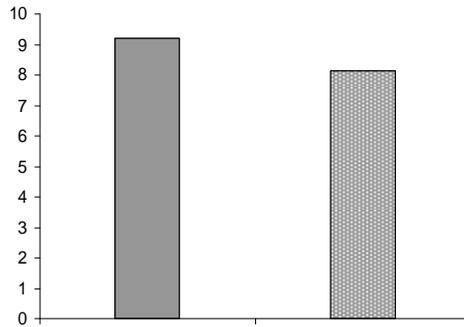
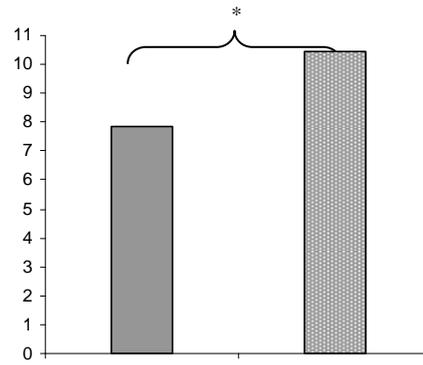
A**B**

Figura 4. Varianza prevista e Varianza osservata (Emicampo Normale). è indicata sull'asse delle ordinate. Il grafico rappresenta la varianza media dell'errore di localizzazione ($^{\circ}$) per la condizione cross-modale visuo-acustica (Pannello A) e la condizione intra-modale visiva-visiva (Pannello B) rispettivamente. Le barre grigie rappresentano la varianza prevista, le barre a punti rappresentano la varianza osservata. I valori si riferiscono alla media del gruppo. L'asterisco indica una differenza significativa ($p < .05$)

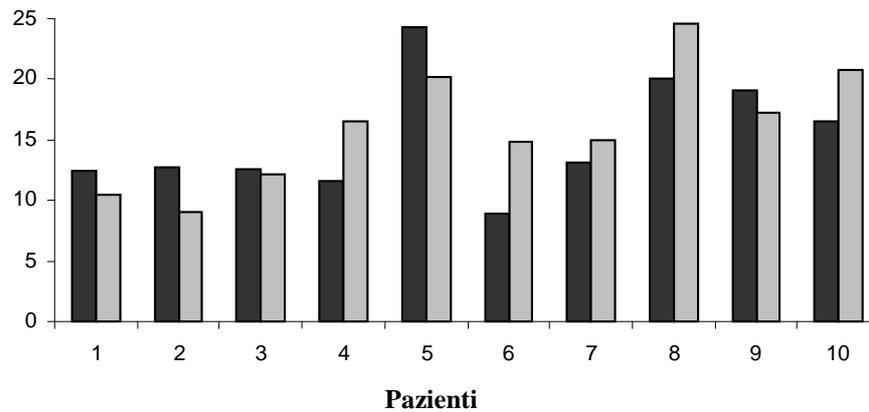


Figura 5. Varianza prevista (Emicampo Cieco) e Varianza osservata (Emicampo Normale). Il grafico rappresenta la varianza media dell'errore di localizzazione ($^{\circ}$) per la condizione unimodale visiva (asse delle ordinate), in ciascuno dei dieci pazienti (asse delle ascisse). Le barre nere rappresentano la varianza osservata per le risposte a stimoli visivi nell'emicampo sano; le barre grigie rappresentano la varianza prevista per le risposte a stimoli visivi nell'emicampo cieco.

4.4 DISCUSSIONE

L'obiettivo del presente studio era quello di esplorare gli effetti dell'integrazione multisensoriale ed unisensoriale sul comportamento di localizzazione spaziale, e di valutare se tali effetti fossero compatibili con un modello Bayesiano di integrazione spaziale, o con un modello RTE. Nello specifico, è stata avanzata l'ipotesi che l'integrazione multisensoriale ed unisensoriale producano effetti comportamentali differenti, sia nell'attivare le risposte di orientamento esplicito verso target di interesse, che nel migliorare l'accuratezza della localizzazione spaziale; inoltre, è stato ipotizzato che l'effetto di *enhancement* multisensoriale sia il risultato di una combinazione statisticamente ottimale (i.e., Bayesiana) anche in assenza di un'elaborazione visiva esplicita.

Al fine di verificare tali ipotesi, un gruppo di dieci pazienti con emianopsia omonima è stato sottoposto ad un compito di localizzazione spaziale, che comprendeva stimoli modalità-specifici (visivi o acustici), coppie di stimoli cross-modali (visuo-acustici) e coppie di stimoli intra-modali (visivi-visivi), presentati nel campo visivo controlesionale (emicampo cieco) e ipsilesionale (emicampo normale). I soggetti con emianopsia hanno permesso di esplorare gli effetti delle due forme di integrazione sensoriale in condizione di normale e deficitaria consapevolezza dello stimolo visivo. I risultati hanno mostrato effetti comportamentali sostanzialmente differenti sulle risposte di localizzazione dei pazienti in seguito a stimolazioni cross-modali e intra-modali.

In condizione di normale elaborazione visiva (emicampo ipsilesionale), l'aggiunta di un secondo stimolo spazialmente e temporalmente coincidente determinava un generale incremento dell'accuratezza di localizzazione. In altri termini, sia stimoli cross-modali che stimoli intra-modali generavano risposte di localizzazione più accurate rispetto ad uno stimolo presentato isolatamente. Tuttavia, solo le combinazioni cross-modali riducevano sensibilmente la variabilità delle risposte. Nel complesso, gli stimoli cross-modali determinavano risposte significativamente più accurate rispetto a stimoli intra-modali. Ciò è risultato evidente per ogni parametro considerato (i.e., errore medio, deviazione standard, score di accuratezza) e consistente tra pazienti. Le presenti osservazioni, pertanto, escludono la possibilità che l'integrazione multisensoriale ed unisensoriale siano attribuibili ad un semplice effetto di ridondanza del target (RTE) (Miller, 1982; Gondan et al., 2005; Lippert et al., 2007; Sinnet et al., 2008). Se questo fosse il caso, entrambe le forme di integrazione dovrebbero produrre effetti comportamentali equivalenti. Al contrario, le risposte di

localizzazione osservate sono in linea con l'ipotesi che i processi sottostanti l'integrazione multisensoriale e unisensoriale siano sostanzialmente distinti (Alvarado et al., 2007a,b).

A livello di singolo neurone, l'integrazione multisensoriale produce un incremento della risposta neurale che è uguale o maggiore alla somma delle componenti modalità specifiche (*computazione speradditiva*) (Meredith & Stein, 1983; King & Palmer, 1985; Peck, 1987; Wallace et al., 1996; Kadunce et al., 1997; Jiang et al., 2001; Diederich & Colonius, 2004; Perrault et al., 2005; Stanford et al., 2005). Al contrario, quando segnali provenienti dalla stessa modalità sensoriale devono essere integrati la maggior parte delle risposte neurali a coppie di stimoli intra-modalità appaiono sostanzialmente ridotte rispetto alla somma delle singole componenti (*computazione subadditiva*) (Alvarado et al., 2007a, 2007b). Circuiti neurali differenziano i due processi integrativi. Nel gatto, la disattivazione delle aree corticali AES (solco ectosilviano anteriore) e rLS (solco soprasilviano rostro-laterale) che proiettano al CS, abolisce l'*enhancement* della risposta a stimoli cross-modalità nei neuroni multisensoriali, ma mantiene inalterata la risposta alle componenti unimodali e a combinazioni di stimoli intra-modalità. Le differenze tra le due modalità integrative emergono anche nel meccanismo di depressione della risposta (Kadunce et al., 1997), confermando il coinvolgimento di un circuito inibitorio specifico del CS per stimoli cross-modalità.

In condizione di elaborazione visiva deficitaria (emicampo controlesionale), la combinazione di stimoli cross-modalità era in grado di elicitare un significativo miglioramento nell'accuratezza della localizzazione spaziale rispetto al singolo stimolo acustico, riducendo la media dell'errore e la varianza delle risposte. Al contrario, l'aggiunta di un secondo stimolo visivo non era sufficiente per l'attivazione di risposte di orientamento esplicito. Occorre notare, inoltre, che l'*enhancement* multisensoriale non risultava differente dal quello osservato nell'emicampo ipsilesionale. Le presenti osservazioni sono in linea con i risultati di studi precedenti in pazienti con emianopsia e supportano il ruolo del circuito collicolo-extrastriato nel comportamento di orientamento multisensoriale (Leo et al., 2008b).

L'osservazione che stimoli intra-modalità non migliorano sensibilmente la prestazione oltre la singola stimolazione potrebbe risultare sorprendente, dal momento che due stimoli hanno il doppio dell'energia e dovrebbero pertanto aumentare il rapporto segnale/rumore. Una possibile spiegazione, supportata dai presenti risultati, è che i prodotti dell'integrazione multisensoriale e unisensoriale riflettano la sintesi di informazioni veicolate da canali sensoriali indipendenti, nel primo caso, e la covarianza tra segnali che viaggiano nello stesso canale, nel secondo caso. Le differenze osservate tra i due processi integrativi, pertanto, sono interpretabili in un'ottica Bayesiana (Ernst & Banks, 2002). Il modello Bayesiano, infatti,

prevede che stimoli spazialmente e temporalmente coincidenti provenienti da modalità sensoriali differenti, migliorino il processo di localizzazione spaziale più di stimoli provenienti dalla stessa modalità sensoriale. I presenti risultati offrono una prova convincente che l'integrazione multisensoriale è un processo statisticamente ottimale (i.e., Bayesiano). Al contrario, l'integrazione unisensoriale non risulta il prodotto di una combinazione ottimale, a causa del "rumore" condiviso che contamina stimoli elaborati dalla stessa modalità sensoriale. L'applicazione di un modello Bayesiano inverso ha permesso di quantificare il peso dell'informazione visiva nel determinare l'*enhancement* multisensoriale in condizione di elaborazione visiva deficitaria. I risultati suggeriscono che il beneficio ottenuto dalla combinazione di stimoli cross-modali è il prodotto di inferenze statisticamente ottimali, anche quando l'informazione visiva non è elaborata a livello consapevole.

La presenza di effetti comportamentali differenti tra i due processi integrativi potrebbe essere adattiva da una prospettiva funzionale. L'integrazione di stimoli intra-modali produce risposte neurali minori a causa di un effetto di soppressione della risposta, (Alvarado et al, 2007a), il quale potrebbe facilitare il processo di selezione di un target, quando il target è costituito da due componenti della stessa modalità (Li & Basso, 2005). Al contrario, stimoli cross-modali spazialmente e temporalmente coincidenti migliorano la localizzazione del target, poiché i due stimoli sono considerati come appartenenti ad un singolo evento.

In conclusione, il presente lavoro ha prodotto due importanti conclusioni. In primo luogo, è stato documentato come l'integrazione di stimoli provenienti da diverse modalità sensoriali e dalla stessa modalità sensoriale producano effetti differenti sul comportamento di localizzazione spaziale, sulla base di processi computazionali distinti. Tali differenze suggeriscono che l'integrazione multisensoriale possiede delle caratteristiche speciali, che determinano un contributo unico nel comportamento di orientamento spaziale. In secondo luogo, è stato dimostrato come l'integrazione multisensoriale sia un processo statisticamente ottimale anche in presenza di un deficit della percezione unisensoriale. Questo dato conferma il ruolo del circuito collicolo-extrastriato nel mediare gli effetti multisensoriali in assenza di input dalla corteccia visiva.

CAPITOLO V

- Esperimento 2-

Apprendimento Percettivo Cross-Modale in Pazienti con Emianopsia e Neglect: Effetti a Breve Termine sull'Orientamento Spaziale

5.1 INTRODUZIONE

L'abilità di localizzare uno stimolo acustico nello spazio è un processo computazionale altamente complesso, meno accurato ed affidabile della localizzazione visiva. Di conseguenza, un segnale visivo è spesso in grado di aumentare (es.: ventriloquismo) o ridurre (es.: *enhancement* multisensoriale) l'errore di localizzazione acustica. L'effetto ventriloquismo è osservabile quando lo stimolo visivo e acustico sono spazialmente separati (Bertelson & Radeau, 1981; Howard & Templeton, 1966; Slutsky & Recanzone, 2001), mentre l'*enhancement* multisensoriale è il risultato dell'integrazione di stimoli visuo-acustici spazialmente coincidenti (Stein, Huneycutt, & Meredith, 1988; Bolognini, Leo, Passamonti, Stein & Làdavas, 2007).

Studi neuropsicologici hanno permesso di comprendere i meccanismi corticali sottostanti a questi fenomeni. Questi studi hanno dimostrato come stimoli visivi, sebbene non consapevolmente percepiti, siano in grado di esercitare sotto determinate circostanze un effetto immediato, *on-line*, sull'elaborazione dello spazio acustico (Bertelson, Pavani, Làdavas, Vroomen, & de Gelder, 2000; Leo, Bolognini, Passamonti, Stein, & Làdavas, 2008). Un recente studio su pazienti con danno alla corteccia visiva (i.e. pazienti con emianopsia) ha dimostrato come una lesione delle aree striate abolisca il *bias* visivo, suggerendo un ruolo cruciale delle aree visive primarie in questo fenomeno (Leo, Bolognini, Passamonti, Stein, & Làdavas, 2008). Quando lo stimolo visivo era presentato nell'emicampo affetto in una posizione spazialmente separata dal target acustico, l'effetto percettivo di "traslocazione" del suono verso lo stimolo visivo risultava abolito. Tuttavia, un miglioramento nella performance di localizzazione acustica (il cosiddetto *enhancement* multisensoriale) era ancora evidente negli stessi pazienti quando gli stimoli visivi e acustici erano presentati in coincidenza spaziale. Questi risultati suggeriscono come il *bias* visivo e l'*enhancement* multisensoriale siano probabilmente mediati da circuiti neurali diversi; il primo, dipendente da circuiti

genicolo-striati e il secondo da circuiti collicolo-extrastrinati. Più specificamente, il secondo circuito sembra coinvolgere il Solco Intraparietale (IPS), un'area per la quale è stata dimostrata attivazione superadditiva durante la presentazione di stimoli visuo-acustici semplici in condizioni di coincidenza temporale (Calvert et al., 2001) e spaziale (Meienbrock et al, 2007).

Tuttavia, non è ancora noto se una stimolazione cross-modale ripetuta possa indurre un cambiamento adattivo rapido nell'elaborazione spaziale acustica, così da riflettere un fenomeno di plasticità a breve termine. Gli effetti documentati in precedenza, infatti, sono stati osservati esclusivamente per stimolazioni cross-modalità *on-line*.

Un chiaro esempio di ricalibrazione visiva a breve termine è l'*After Effect* del Ventriloquismo, un fenomeno per il quale la posizione di un suono, presentato isolatamente dopo un periodo di esposizione passiva a coppie di stimoli visuo-acustici spazialmente separati, è percepito come originante dalla posizione dello stimolo visivo precedentemente presentato (Canon, 1970; Radeau & Bertelson, 1974; Frissen, Vroomen, de Gelder, & Bertelson, 2003; Frissen, Vroomen, de Gelder, & Bertelson, 2005; Lewald, 2002; Recanzone, 1998; Zwiers, Van Opstal, & Paige, 2003).

L'*After Effect* è stato generalmente considerato un fenomeno di apprendimento percettivo rapido (Welch & Warren, 1986). I meccanismi neurali di questo effetto non sono ancora del tutto chiari. Esperimenti condotti sui gufi, sottoposti a lenti prismatiche, hanno mostrato come le rappresentazioni dello spazio acustico presenti a livello mesencefalico, siano calibrate in direzione della stimolazione visiva (Knudsen & Knudsen, 1985; Hyde & Knudsen, 2002). Inoltre, studi di *neuroimaging* nell'uomo hanno mostrato che l'informazione visiva può modulare direttamente l'attività della corteccia acustica primaria (A1) (Calvert, Brammer, Bullmore, Campbell, Iversen, & David, 1999; Laurienti, Burdette, Wallace, Yen, Field, & Stein, 2002; Bonath, Noesselt, Martinez, Mishra, Schwiecker, Heinze, & Hillyard, 2007). Ciò sostiene l'ipotesi che i neuroni di A1 possano essere direttamente coinvolti nel fenomeno dell'AE (Lewald, 2002; Zwiers, Van Opstal, & Paige, 2003). Simili *After-Effect* non sono stati documentati per il fenomeno dell'*enhancement* multisensoriale; non è noto, infatti, se è possibile ottenere un miglioramento a breve termine della localizzazione acustica dopo esposizione a stimoli visuo-acustici spazialmente coincidenti, anziché separati. Un approccio neuropsicologico può risultare estremamente utile nel comprendere i correlati neurali che mediano i fenomeni di plasticità indotta dall'esperienza nel sistema di localizzazione acustica.

Pertanto, l'obiettivo del presente esperimento è stato quello di indagare la possibilità di ottenere fenomeni di *After-Effect* (AEs) dello stimolo visivo sulla percezione spaziale acustica in assenza di un'elaborazione esplicita dello stimolo visivo, e i correlati neurali degli AE.

L'ipotesi sostenuta è che gli AEs siano mediati dagli stessi circuiti che agiscono alla base degli effetti on-line, i.e. un circuito genicolo-striato (per l'adattamento a stimoli spazialmente separati), e un circuito collicolo-extrastriato (per l'adattamento a stimoli spazialmente coincidenti). Di conseguenza, gli AEs del *bias* visivo non dovrebbero essere presenti in seguito ad adattamento a stimoli spazialmente separati presentati nel campo affetto dei pazienti con emianopsia, a causa di una lesione al circuito genicolo-striato. Al contrario, questi AEs dovrebbero essere ancora evidenti in pazienti con neglect, i quali presentano un risparmio della corteccia visiva. Dall'altra parte, quando l'adattamento include stimoli spazialmente coincidenti, gli AEs dell' *enhancement* multisensoriale dovrebbero essere mantenuti sia nei pazienti con neglect che in quelli con emianopsia, grazie all'attivazione del circuito collicolo-extrastriato risparmiato (Leo et al., 2008).

Inoltre, nel presente studio è stata valutata la generalizzazione spaziale dell' AE, ossia la possibilità che l'apprendimento percettivo si trasferisca a posizioni spaziali non stimulate durante la fase di adattamento. Studi su soggetti sani hanno indagato la generalizzazione spaziale dell'AE, con risultati contraddittori (Bertelson, Frissen, Vroomen, & de Gelder, 2006; Sarlat, Warusfel, & Viaud-Delmon, 2006; Zwiers et al., 2003). Nel presente studio, l'emergere di differenti pattern di generalizzazione spaziale potrebbe riflettere il coinvolgimento di differenti substrati neurali. La generalizzazione dell'AE a posizioni spaziali non stimulate potrebbe indicare che l'adattamento è avvenuto ad alti livelli di elaborazione della rappresentazione spaziale acustica; al contrario, AEs limitati alla posizione spaziale sottoposta ad adattamento potrebbero indicare un livello precoce di elaborazione spaziale, che contiene una rappresentazione topografica dello spazio acustico (Stecker, Harrington, & Middlebrooks, 2005).

5.2 METODI

Apparato sperimentale

L'apparato (Figura 1) consisteva in una struttura semicircolare di 110-cm (radius) comprendente una serie di LED collocati ad una distanza di 2.5° l'uno dall'altro e una serie di altoparlanti separati da 10° . I LED erano posizionati a livello degli occhi, mentre gli

altoparlanti erano collocati 1.3 cm al di sopra. Un LED di fissazione era posizionato al centro dell'apparato, lungo la stessa linea degli altoparlanti. Sette altoparlanti sono stati utilizzati nel presente studio, disposti a 0° (i.e., fissazione centrale), a 10°, 20°, e 30° alla sinistra e alla destra rispetto alla posizione centrale. Al centro della perimetria era collocata una mentoniera regolabile. Un joystick ruotabile costituito da due maniglie laterali, due bottoni ed un puntatore laser era posizionato a 15 cm dal centro del semicerchio. L'intero apparato era collocato in una stanza buia e acusticamente isolata. L'esperimento era controllato da Pentium class personal computer.

Gli stimoli acustici erano costituiti da singole emissioni di rumore bianco della durata di 100 ms. Prima dell'inizio dell'esperimento, gli stimoli acustici sono stati calibrati su ogni paziente così da risultare difficili da localizzare. Il criterio per la selezione dell'intensità dello stimolo era un errore di localizzazione $>5^\circ$ in almeno il 50% dei trials; in caso di errore inferiore, l'intensità del suono veniva progressivamente ridotta fino al raggiungimento del criterio (range di intensità applicato = 78.5–68.5 dB) (Leo, Bolognini, Passamonti, Stein, & Làdavas, 2008). Gli stimoli visivi avevano una durata di 100 ms con una luminanza fissa di 3.5 cd/m²; gli stessi stimoli visivi venivano impiegati nel compito di detezione unimodale visivo, nel test di scelta forzata e nelle fasi di adattamento cross-modale.

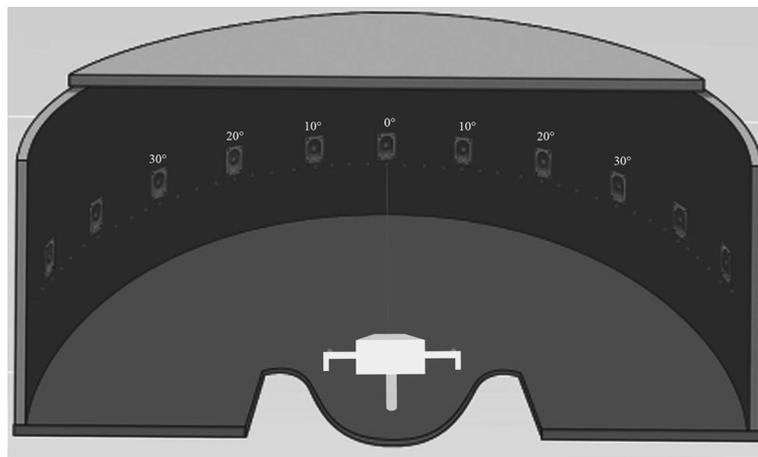


Figura 1. Visione dall'alto dell'apparato sperimentale visuo-acustico. Il puntatore laser mostrato in figura era usato per il test di localizzazione acustica. Gli altoparlanti usati nell'esperimento sono contrassegnati dall'etichetta. Nel compito di detezione e in quello di scelta forzata, i pazienti utilizzavano i due bottoni presenti ai lati del dispositivo.

Pazienti

Nove pazienti con emianopsia omonima e sei pazienti con neglect visivo sinistro sono stati inclusi nello studio. Tutti i pazienti hanno espresso consenso informato, e sono stati testati in accordo con la Dichiarazione di Helsinki (BMJ 1991; 302: 1194). I dettagli riguardanti genere, età, cronicità della lesione, sito lesionale e lato del deficit di campo visivo sono riportati in Tabella 1 e Tabella 2. Tutti i pazienti hanno partecipato all'Esperimento 1 e all'Esperimento 2; sette dei 15 pazienti (P2, P4, P6, P8, P10, P12, P14) hanno svolto l'Esperimento 2a per primo, e hanno poi preso parte all'Esperimento 2b.

I pazienti presentavano normali livelli di acuità acustica, misurati tramite esame audiometrico, con nessuna asimmetria interaurale, e normale acuità visiva.

I pazienti del gruppo Emianopsia sono stati selezionati sulla base della prestazione ottenuta ad un test campimetrico e ad una valutazione neuropsicologica (Bolognini, Rasi, Coccia, & Làdavvas, 2005). I pazienti sono stati reclutati in fase cronica (ad almeno cinque mesi dall'evento lesionale), quando il deficit campimetrico era ormai stabile. Tutti mostravano un' emianopsia omonima completa, con risparmio maculare $<5^\circ$, e nessun'altra compromissione cognitiva. I pazienti con neglect sono stati selezionati sulla base della prestazione osservata in una batteria standardizzata di test per l'esame dei deficit visuo-spaziali, la Behavioural Inattention Test (BIT: Wilson, Cockburn, & Halligan, 1987), ed un classico test di cancellazione di stimoli spazialmente distribuiti (Bells test: Gauthier, Dehaut, & Joanne, 1989) (see Table 3). I pazienti di questo secondo gruppo sono stati reclutati ad almeno otto mesi dall'insorgenza della lesione. Nessuno di loro presentava un concomitante deficit di campo visivo, nè altre compromissioni cognitive.

Per entrambi i gruppi di pazienti, inoltre, l'inclusione nello studio si basava sulla performance deficitaria osservata ad un Test di Detezione di Stimoli Unimodali Visivi ed un compito di Scelta Forzata tra due alternative. Questi test, infatti, forniscono una valutazione diretta della capacità di rilevare lo stimolo visivo usato durante le fasi di adattamento (Leo et al., 2008) (vedi Tabella 4).

Tabella 1 Dati clinici di tutti i pazienti

Pazienti	Età/Genere	Eziologia	Cronicità della lesione (mesi)	Deficit di Campo Visivo
P1	37/F	vascolare	54	Emianopsia destra
P2	60/M	vascolare	18	Emianopsia sinistra
P3	64/M	vascolare	5	Emianopsia destra
P4	42/M	vascolare	8	Emianopsia destra
P5	23/M	trauma	60	Emianopsia destra
P6	40/M	vascolare	108	Emianopsia destra
P7	52/M	vascolare	54	Emianopsia sinistra
P8	56/M	vascolare	18	Emianopsia sinistra
P9	75/M	vascolare	5	Emianopsia destra
P10	57/M	vascolare	18	Neglect sinistro
P11	66/M	meningioma	48	Neglect sinistro
P12	60/F	vascolare	39	Neglect sinistro
P13	34/F	vascolare	42	Neglect sinistro
P14	70/F	vascolare	36	Neglect sinistro
P15	72/F	vascolare	8	Neglect sinistro

Valutazione della Detezione di Stimoli Visivi

Test di Detezione di Stimoli Unimodali Visivi

Un target visivo della durata di 100 ms veniva presentato in una di quattro possibili posizioni spaziali (7.5° e 20°, a sinistra e a destra del punto di fissazione). Nel complesso, sono stati presentati in ordine randomizzato 80 trials così distribuiti: 10 trials per ogni posizione spaziale e 40 trials catch trials (i.e., nessuna stimolazione). I pazienti erano istruiti a premere il tasto di risposta del joystick per indicare la presenza del target visivo, mantenendo la fissazione su un LED collocato centralmente. Al fine di controllare il mantenimento della

fissazione i pazienti eseguivano un compito aggiuntivo, consistente nel monitorare ed indicare verbalmente i cambiamenti di luminosità del LED centrale (Bertelson, Pavani, Ladavas, Vroomen, & de Gelder, 2000b). Tutti i pazienti erano in grado di rilevare la presenza degli stimoli ipsilesionali (% media delle detezioni corrette: neglect= 100%, emianopsia=100%), ma erano severamente compromessi nella detezione degli stimoli visivi controlesionali (% media delle detezioni corrette: neglect=18%, emianopsia = 2%; falsi allarmi: neglect=0%, emianopsia = 0%) (vedi Tabella 3). Inoltre, tutti i pazienti erano in grado di mantenere costantemente lo sguardo sulla fissazione centrale durante il compito. La % di detezioni medie dei cambiamenti di luminosità centrale era del 98%.

Test di Scelta Forzata

Complessivamente, 80 trials sono stati presentati nel campo controlesionale: il 50% dei trials consisteva in una condizione di target-presente (20 trials in ciascuna delle due posizioni spaziali: 7.5° e 20°), il restante 50% era una condizione di target-assente. Ai pazienti era chiesto di premere uno di due bottoni di risposta per indicare la presenza o l'assenza del target visivo. Anche in questo caso era richiesto il mantenimento costante della fissazione centrale al fine di rilevare cambiamenti occasionali delle luminosità. Come previsto, le risposte dei pazienti si distribuivano a livello di casualità (Fisher test a due code: tutti i valori di $p > .1$) (vedi Tabella 3).

Tabella 2. Dati lesionali: le aree anatomiche di interesse (X) sono state ricostruite in accordo con il sistema di codifica introdotto da Damasio e Damasio (*Lesion analysis in neuropsychology*. New York: Oxford University Press 1989).

	Lobo Frontale														Lobo temporale												Lobo parietale						Lobo Occipitale							Strutture sotto-corticali				Insula						
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	P1	P2	P3	P4	P5	P6	O1	O2	O3	O4	O5	O6	O7	BG	IC	Th	OT							
P1											X						X		X			X			X										X	X	X					X					X			
P2			X		X		X	X	X								X		X	X	X	X	X	X	X		X	X			X	X					X	X												
P3																																					X			X	X									
P4	<i>Non disponibile</i>																																																	
P5	X	X				X	X		X															X	X	X						X	X	X	X															
P6																																		X	X	X	X	X	X									X		
P7																	X		X								X										X	X												
P8																																	X	X		X	X										X			
P9																																	X	X	X	X	X													
P10																	X		X									X							X							X							X	
P11	X					X	X				X									X				X	X								X														X			
P12	<i>Non disponibile</i>																																																	
P13	X	X				X		X	X									X				X	X		X		X	X		X	X	X																		
P14	<i>Non disponibile</i>																																																	
P15	X																			X	X	X					X	X	X																					

Legenda: F: Frontale; T: Temporale; P: Parietale; O: Occipitale; BG: Gangli della Base; IC: Collicolo Inferiore; Th: Talamo; OT: Tratto ottico

Tabella 3. Test di Cancellazione (Bells Test); BIT (Behavioural Inattention Test)

Neglect	Bells test		BIT
	Sinistra	Destra	Punteggio
P10	56%*	81%	107*
P11	73%*	93%	105*
P12	67%*	100%	124*
P13	67%*	100%	121*
P14	67%*	88%	124*
P15	7%*	93%	107*

Bells Test: percentuale di stimoli cancellati; gli asterischi indicano una prestazione patologica.

BIT: gli asterischi indicano una prestazione patologica (cut-off: 129)

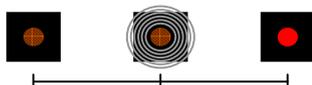
Tabella 4. Test di Detezione di Stimoli Unimodali Visivi (A); Test di Scelta Forzata a Due Alternative (B)

A- Test di Detezione di Stimoli Unimodali Visivi (%)					B- Test di Scelta Forzata a Due Alternative (%)			
	Sinistra		Destra		Target Presente		Target Assente	
	20°	7.5°	7.5°	20°	20°	7.5°	7.5°	20°
Emianopsia								
P1	100	100	0	0	45	50	45	55
P2	0	0	100	100	60	45	40	45
P3	100	100	20	0	45	40	55	55
P4	100	100	0	0	50	55	60	50
P5	100	100	0	0	50	45	40	45
P6	100	100	0	0	55	55	50	45
P7	0	0	100	100	50	45	50	45
P8	0	0	100	100	55	45	45	60
P9	100	100	20	0	45	40	45	50
Neglect								
P10	0	0	100	100	50	40	55	40
P11	0	0	100	100	40	50	45	55
P12	0	0	100	100	45	55	50	55
P13	20	30	100	100	55	65	40	45
P14	30	50	100	100	55	65	45	40
P15	40	50	100	100	55	65	40	40

A- Le percentuali rappresentano le detezioni visive per ogni paziente.

B- Le percentuali rappresentano le risposte “target-presente” per ogni paziente nelle condizioni in cui il target era presente (Condizione Target-present), e assente (Condizione Target-Assente)

ESPERIMENTO 2a: Adattamento a stimoli cross-modali *Spazialmente Separati*



In questo esperimento la fase di adattamento comprendeva la presentazione di un suono proveniente dalla posizione centrale (0°) e di uno stimolo visivo a 7.5° alla sua destra o sinistra. L'obiettivo era verificare la presenza dell'AE in condizione di elaborazione visiva normale o deficitaria, presentando gli stimoli cross-modali rispettivamente nell'emicampo sano e in quello affetto dei pazienti.

Procedura Sperimentale

Test di localizzazione acustica

Questo test è stato eseguito prima e dopo ciascuna sessione di adattamento visuo-acustico e consisteva nella presentazione di 105 stimoli acustici, 15 da ciascuno dei 7 altoparlanti, presentati in ordine randomizzato. All'inizio di ogni trial, ai pazienti era chiesto di allineare il puntatore laser con il punto di fissazione centrale. Dopo un intervallo di durata variabile (tra 250 e 750 ms) lo stimolo acustico era presentato per 100 ms. I pazienti dovevano indicare la posizione percepita del target più accuratamente possibile, ruotando il dispositivo laser con l'uso di entrambe le mani. Il trial si concludeva non appena il soggetto approvava la posizione finale del puntatore premendo un tasto collocato ai lati del dispositivo.

Adattamento Visuo-Acustico

Gli stimoli utilizzati durante l'adattamento consistevano in un suono, proveniente dall'altoparlante centrale, e uno stimolo visivo presentato ad una distanza di 7.5° a destra o a sinistra del suono, in blocchi separati. Ogni blocco di adattamento comprendeva 240 stimoli cross-modali della durata di 100 ms ciascuno, seguiti da un intervallo di 900 ms (per una durata totale della fase di esposizione di 4 minuti). Ai pazienti era richiesto di guardare costantemente il LED di fissazione centrale per tutta la durata dell'esposizione, e di riportare verbalmente cambiamenti occasionali dell'intensità luminosa.

5.3.1 RISULTATI

After Effects (AEs) della Localizzazione Acustica

Gli AEs sono stati calcolati per ciascun paziente sottraendo la media delle risposte di localizzazione acustica ottenute alla baseline da quelle osservate dopo l'adattamento. Gli AEs risultano di segno positivo quando lo shift è nella direzione dello stimolo visivo, e negativo quando lo shift è in direzione opposta. Gli AEs così ottenuti sono stati analizzati tramite ANOVA a tre vie, con Gruppo (Emianopsia vs. Neglect) come fattore *Between*, Lato dell'adattamento (Campo normale vs. Campo compromesso) e Posizione del Suono (7 posizioni: 0°, 10°, 20°, 30° nel lato dell'adattamento, 10°, 20°, 30° nel lato non adattato) come fattori *Within*. I confronti post-hoc sono stati eseguiti con il test di Newman-Keuls. L'ANOVA ha evidenziato un effetto significativo del fattore Gruppo [F (1,182)=30,52, p<.0001] e del fattore Lato dell'adattamento [F (1,182)=11,52, p<.0001]. Inoltre, è emersa un'interazione significativa tra Gruppo e Lato dell'adattamento [F(1,182)=18,35, p<.0001]. I pazienti con Emianopsia esibivano AEs più ampi dopo adattamento nel campo normale (3,43°) rispetto a quello emianoptico (-1,24°, p<.0001). Al contrario, gli AEs osservati nei pazienti neglect dopo adattamento nel campo normale (4,18°) non differivano da quelli osservati nel campo emianoptico (4,72°, p=.53). In entrambi i gruppi, l'ampiezza degli AEs non variava sensibilmente tra posizioni spaziali di differente eccentricità (vedi Figura 2). Inoltre, non sono state rilevate differenze apprezzabili tra pazienti con emianopsia destra e pazienti con emianopsia sinistra (p>.3)

Inoltre, al fine di verificare gli effetti dell'adattamento sull'accuratezza delle risposte di localizzazione, è stato confrontato l'errore assoluto prima e dopo l'adattamento. Le medie dell'errore sono state analizzate con ANOVA a quattro vie, con Gruppo come fattore *Between*, Lato dell'adattamento, Sessione (pre vs. post adattamento) e Posizione del Suono come fattori *Within*. È emersa un'interazione significativa Lato dell'adattamento X Sessione [F(1,364) =3,77, p<.05]. I confronti post-hoc hanno rilevato un trend verso una riduzione dell'accuratezza (i.e., un aumento dell'errore medio) dopo adattamento nel campo normale (pre: 7,84°, post: 9,03°, p<.1), ma non nel campo affetto (pre: 7,79°, post: 6,70°, p>.1).

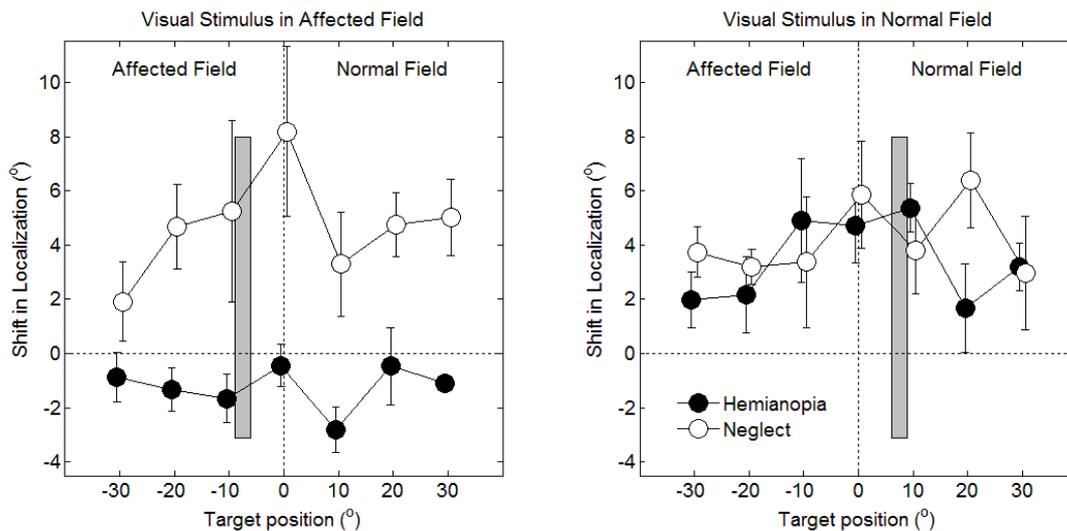


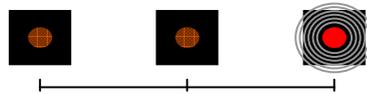
Figura 2. Risultati dell' Esperimento 2a (Adattamento a stimoli *Spazialmente Separati*). I grafici riportano medie ed errore standard degli After Effect nei pazienti con Emianopsia (cerchi neri) e nei pazienti Neglect (cerchi bianchi) dopo adattamento nel campo affetto (Pannello A), e dopo adattamento nel campo normale (Pannello B). Le posizioni occupate dallo stimolo acustico nel campo affetto e in quello normale sono indicate rispettivamente nella metà sinistra e destra di ciascun pannello. La banda grigia indica la posizione spaziale dello stimolo visivo durante l'adattamento cross-modale (7,5°). (Adattato da: Passamonti, C., Frissen, I. & Ladavas, E. (2009). Cross-modal perceptual learning in patients with neglect and hemianopia, submitted.)

DISCUSSIONE

Come previsto dall'ipotesi, l'adattamento a stimoli *spazialmente separati* ha generato pattern differenti di AEs tra i due gruppi di pazienti. Dopo un adattamento nel campo normale, tutti i pazienti mostravano significativi shift nelle risposte di localizzazione acustica nella direzione dello stimolo visivo precedentemente presentato. La grandezza di questo shift era circa la metà della disparità spaziale tra suono e luce, in linea con quanto precedentemente osservato in soggetti neurologicamente sani (Frissen et al., 2003; Lewald, 2002; Recanzone, 1998) Al contrario, quando l'adattamento era condotto nel campo visivo compromesso, uno shift consistente era ancora osservabile nelle risposte dei pazienti neglect, ma non in quelle dei pazienti emianoptici. Questo risultato suggerisce come la corteccia visiva, selettivamente compromessa nei pazienti con emianopsia, ma non in quelli con neglect, giochi un ruolo cruciale nella calibrazione della percezione spaziale acustica quando tale calibrazione implica una "correzione" del conflitto sensoriale elaborato dal sistema visivo e da quello acustico. Dall'analisi

del pattern di generalizzazione spaziale degli AEs, è osservabile un significativo shift per ogni posizione acustica esaminata. Questo risultato suggerisce un fenomeno di *remapping* generale dello spazio acustico, che include posizioni acustiche non stimolate durante la fase di adattamento.

ESPERIMENTO 2b: Adattamento a stimoli cross-modali *Spazialmente Coincidenti*



In questo Esperimento la fase di adattamento è stata eseguita presentando stimoli cross-modali nella stessa posizione spaziale. Sulla base dei principi che regolano i processi di integrazione multisensoriale a livello neurale (Stein & Meredith, 1993), la predizione per il presente esperimento era quella di osservare AEs dopo adattamento nel campo compromesso dei pazienti con emianopsia e neglect. In questa condizione, gli AEs possono essere definiti come una riduzione dell'errore di localizzazione dei suoni in seguito all'adattamento rispetto alla baseline. Nello specifico, ci aspettiamo di osservare un miglioramento della performance di localizzazione in entrambi i gruppi di pazienti, indipendentemente dal lato dell'adattamento.

Procedura Sperimentale

La procedura sperimentale era la stessa dell'Esperimento 1, con l'eccezione della fase di adattamento.

5.3.2 RISULTATI

After Effects (AEs) della Localizzazione Acustica

Gli AEs sono stati calcolati per ciascun paziente e in ciascuna posizione, confrontando i valori medi dell'errore di localizzazione assoluto prima e dopo l'adattamento. In questo caso, AEs negativi indicano una riduzione dell'errore (i.e., una risposta di localizzazione più accurata), mentre AEs positivi indicano un aumento dell'errore (vedi Figura 3). Come per l'Esperimento 2a,

gli AEs sono stati analizzati con ANOVA a 3 vie, con Gruppo (Hemianopsia vs. Neglect) come fattore *Between*, Lato dell'adattamento (Campo normale vs. Campo compromesso) e Posizione del Suono (7 posizioni) come fattori *Within*. Solo l'effetto Posizione del Suono è risultato significativo [F(6,182) =3,56, p<.003]. Dai confronti post-hoc è emerso un miglioramento più consistente per i suoni presentati nella posizione stimolata durante l'adattamento (20°: miglioramento medio = 4,17°) rispetto a posizioni non stimolate (posizioni spaziali dell'emicampo adattato: 0° =1,85°; 10° =1,75°; 30° =2,32°, tutti p<.05; posizioni spaziali nell'emicampo non adattato: 10°=0,67°; 20°= 0,73°; 30°=0,11°, tutti p<.05) (vedi Fig.3).

Inoltre, come per l'Esperimento 2a, le medie dell'errore assoluto osservato prima e dopo ciascuna fase di adattamento sono state analizzate con ANOVA a 4 vie, con Gruppo come fattore *Between*, Lato dell'adattamento, Sessione e Posizione del Suono come fattori *Within*. Ciò ha permesso di esaminare se la performance di localizzazione acustica fosse influenzata in senso migliorativo dall'adattamento cross-modale. Solo l'effetto principale Sessione è risultato significativo [F(1,364) =11,23,p<.001]. Entrambi i gruppi di pazienti mostravano una sensibile riduzione dell'errore di localizzazione acustica dopo l'adattamento (5,80°) rispetto alla baseline (7,44°, p<.001). Pertanto, un miglioramento della performance di localizzazione acustica è stato osservato in tutti i pazienti indipendentemente dall'emicampo adattato.

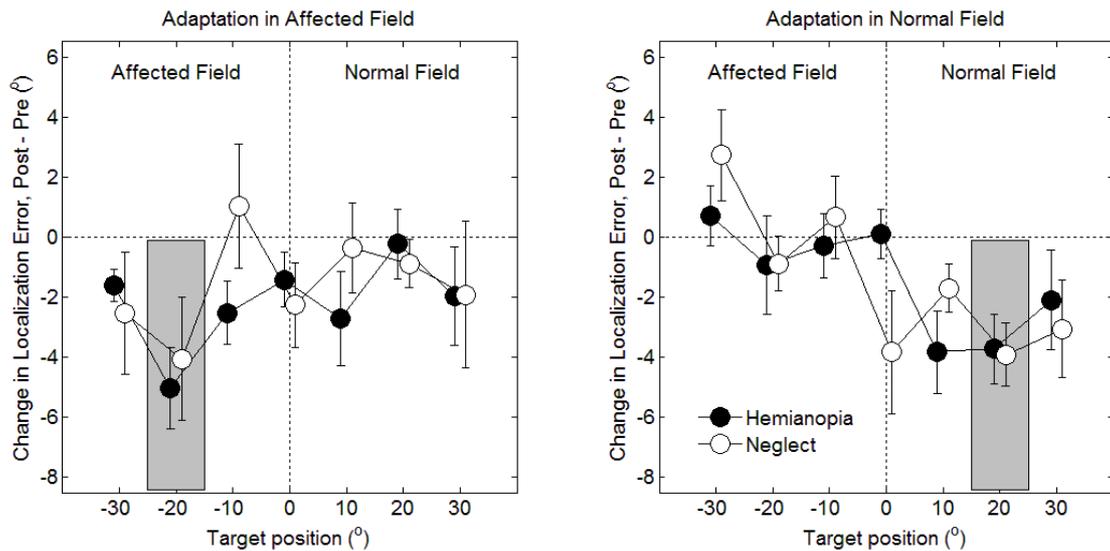


Figura 3. Risultati dell' Esperimento 2b (Adattamento a stimoli *Spazialmente Coincidenti*). I grafici riportano medie ed errore standard degli After Effect nei pazienti con Emianopsia (cerchi neri) e nei pazienti Neglect (cerchi bianchi) dopo adattamento nel campo affetto (Pannello A), e dopo adattamento nel campo normale (Pannello B). Le posizioni occupate dallo stimolo acustico nel campo affetto e in quello normale sono indicate rispettivamente nella metà sinistra e destra di ciascun pannello. La banda grigia indica la posizione spaziale dello stimolo visivo durante l'adattamento cross-modale (20°). (Adattato da: Passamonti, C., Frissen, I. & Ladavas, E. (2009). Cross-modal perceptual learning in patients with neglect and hemianopia, submitted.)

DISCUSSIONE

Come previsto, l'adattamento a stimoli spazialmente coincidenti induce una sensibile riduzione dell'errore di localizzazione acustica in entrambi i gruppi di pazienti, indipendentemente dal lato sottoposto ad adattamento. Pertanto, nonostante una lesione alle aree visive primarie, e una conseguente compromissione dell'elaborazione visiva consapevole, l'informazione visiva è ancora in grado di influenzare la percezione spaziale acustica quando lo stimolo visivo ed acustico sono spazialmente allineati. Il beneficio maggiore in termini di riduzione dell'errore è osservato per suoni presentati nella posizione adattata. Questo risultato indica che l'adattamento a stimoli spazialmente coincidenti può calibrare la mappa spaziale acustica in modo spazialmente specifico.

5.4 DISCUSSIONE GENERALE

L'obiettivo del presente studio era quello di esaminare la possibilità che un'elaborazione implicita dello stimolo visivo potesse indurre una ricalibrazione della percezione spaziale acustica. Gli After-Effect dell'influenza visiva (AEs), come osservato nel Ventriloquismo (Canon, 1970; Radeau & Bertelson, 1974), sono esempi di cambiamenti adattivi rapidi della rappresentazione spaziale acustica provocati da uno stimolo visivo irrilevante. Nel presente studio gli AEs sono stati indagati in pazienti con deficit della consapevolezza visiva, conseguente a cecità corticale (i.e., pazienti emianoptici) o ad una compromissione dei meccanismi che regolano l'attenzione spaziale (i.e., pazienti neglect). Il confronto tra due gruppi distinti di pazienti ha permesso di studiare il contributo di differenti circuiti neurali nella ricalibrazione cross-modale della percezione spaziale acustica; in particolare, il circuito genicolo-striato e il circuito collicolo-extrastrariato. Inoltre, il confronto tra gli effetti dell'adattamento nell'emicampo sano e in quello compromesso ha permesso di esaminare come l'adattamento ad uno stimolo visivo consapevolmente percepito (nell'emicampo ipsilesionale) e non consapevolmente percepito (nell'emicampo contralesionale) influenzi la plasticità del sistema spaziale acustico. Un ulteriore proposito dello studio era quello di verificare se l'AE si trasferisce a posizioni spaziali non direttamente stimulate nella fase di adattamento (e.g., Bertelson et al, 2006), e se il pattern di generalizzazione spaziale differisce in relazione al tipo di adattamento. Al fine di esaminare questi aspetti, ai pazienti è stato chiesto di localizzare suoni deboli e spazialmente ambigui prima e dopo una breve sessione di adattamento visuo-acustico della durata di 4 min; gli stimoli cross-modali potevano essere presentati in posizioni spazialmente separate (Esperimento 2a) o spazialmente coincidenti (Esperimento 2b).

L'esposizione a stimoli cross-modali spazialmente separati nel campo visivo normale induceva in tutti i pazienti significativi AEs; al contrario, quando la stessa condizione di adattamento era presentata nel campo visivo compromesso, consistenti AEs erano osservabile nei pazienti neglect, ma non in quelli con emianopsia. L'assenza di AEs dopo adattamento nel campo visivo emianoptico sostiene il ruolo cruciale del circuito genicolo-striato in questo specifico effetto. Questo risultato è in linea con recenti dati di neuroimaging, i quali dimostrano come l'effetto ventriloquismo sia correlato all'influenza di proiezioni visive sull'attività della corteccia acustica (Bonath et al., 2007). I presenti risultati dimostrano, inoltre, che il circuito neurale

coinvolto nell'attenzione spaziale visiva non ha un ruolo cruciale nella genesi degli AEs, dal momento che pazienti con neglect esibivano gli stessi AEs dopo adattamento nell'emicampo ipsilesionale e contralesionale. Questo risultato è in accordo con quanto osservato in un precedente studio su pazienti neglect, nei quali è stato dimostrato un effetto *on-line* del bias visivo nel campo compromesso (Bertelson et al., 2000), e supporta l'ipotesi che gli AEs siano generati in stadi elaborazione non direttamente accessibili alla consapevolezza (Radeau, 1992, 1994; Radeau & Bertelson, 1974). È interessante notare che gli AEs ottenuti nel presente studio sono molto più ampi rispetto agli effetti *on-line* riportati da Bertelson e colleghi (2000). Sebbene risulti difficile confrontare questi valori considerando le differenze metodologiche tra i due studi, essi potrebbero indicare che i paradigmi di adattamento sono misure più sensibili per lo studio degli effetti dell'elaborazione visiva residua sulla percezione spaziale acustica.

Quando l'adattamento comprendeva stimoli spazialmente coincidenti, sia i pazienti con neglect che quelli con emianopsia esibivano consistenti AEs, indipendentemente dall'emicampo adattato. Questi AEs risultavano in una riduzione dell'errore di localizzazione acustica rispetto alla baseline. In altri termini, la performance di localizzazione acustica era sensibilmente migliorata in seguito all'adattamento, anche quando gli stimoli visivi non erano consapevolmente percepiti. La presenza degli AEs in pazienti con emianopsia esclude ogni possibile coinvolgimento della corteccia striata nel mediare l' *enhancement* multisensoriale, e suggerisce un ruolo diretto del circuito collicolo-extrastrariato risparmiato (Leo et al., 2008). In conclusione, i risultati dell'Esperimento 2b evidenziano la possibilità di indurre un miglioramento a breve termine della localizzazione acustica quando l'adattamento comprende stimoli cross-modalmente spazialmente coincidenti. Un convincente corpus di risultati suggerisce come il Collicolo Superiore abbia un ruolo cruciale in specifica forma di *remapping* multisensoriale. Studi neurofisiologici nei mammiferi, infatti, hanno mostrato l'esistenza di neuroni che rispondono a stimoli provenienti da differenti modalità nel Collicolo Superiore e in aree della corteccia, che hanno un ruolo cruciale nel processo dell'attenzione spaziale e dei movimenti oculari saccadici (Stein & Meredith, 1993; Stein, 1998). In linea con il principio spaziale che regola l'integrazione multisensoriale a livello neurale, stimoli visivi debolmente efficaci sono in grado di migliorare la localizzazione di uno stimolo acustico spazialmente coincidente; al contrario, stimoli visuo-acustici spazialmente separati tipicamente riducono l'enhancement multisensoriale (Meredith & Stein, 1986a, 1986b; Kadunce et al., 2001). Studi comportamentali nell'uomo, hanno mostrato

l'esistenza di un sistema visuo-acustico integrato con simili proprietà funzionali (Frassinetti, Bolognini, & Ladavas, 2002; Frassinetti, Bolognini, Bottari, Bonora, & Ladavas, 2005; Ladavas, 2008).

Il coinvolgimento di due circuiti neurali è ulteriormente sostenuto dall'emergenza di due differenti pattern di generalizzazione spaziale dell' AEs, sulla base della distanza spaziale dei stimoli cross-modalità usati nell'adattamento. L'esposizione a stimoli spazialmente separati (Esperimento 1) induceva un *remapping* generalizzato a posizioni spaziali non stimolate (Canon, 1970; Sarlat et al., 2006). Questo risultato è consistente con la nozione che lo spazio acustico è rappresentato in maniera distribuita tra popolazioni neurali corticali, probabilmente a livello del giro temporale superiore (Zatorre, Bouffard, Ahad, & Belin, 2002). Dall'altro lato, l'adattamento a stimoli spazialmente coincidenti (Esperimento 2), induceva un miglioramento che era maggiore in corrispondenza della posizione adattata e diminuiva per posizioni più distanti. Ciò è consistente con l'attivazione di una rappresentazione topografica dello spazio acustico in condizione di coincidenza spazio-temporale degli eventi cross-modalità. Un probabile sito di questa ricalibrazione cross-modale è il Collicolo Inferiore, il quale contiene una popolazione di neuroni spazialmente selettivi (Konishi, 1987). Studi nel gufo hanno mostrato come questa struttura contenga una rappresentazione topografica dello spazio acustico che può essere calibrata da un segnale istruttoria di natura visiva, che origina nella mappa visiva del tetto ottico, il quale a sua volta riceve proiezioni topografiche dalla retina (Brainard & Knudsen, 1993; Knudsen, 1999; Luksch, Gauger, & Wagner, 2000).

Il presente studio getta luce sulla possibilità di ottenere un miglioramento della capacità di localizzazione acustica anche quando l'elaborazione dell'informazione visiva è compromessa; una possibilità che potrebbe avere importanti risvolti clinici (Ladavas, 2008).

In conclusione, il presente studio fornisce diversi contributi alla comprensione dei meccanismi di plasticità cross-modale a breve termine nel sistema di localizzazione acustica. In primo luogo, rivela la presenza di due distinti meccanismi di ricalibrazione, ciascuno mediato da un differente circuito neurale. Da un lato, l'adattamento a stimoli spazialmente separati induce un meccanismo di correzione sensoriale (Held, 1965; Welch, 1978) implementato dal circuito genicolo-striato. Dall'altro lato, l'adattamento a stimoli spazialmente coincidenti stimola un meccanismo implementato all'interno del circuito collicolo-extrastrariato. In secondo luogo, il presente studio suggerisce come gli effetti on-line ed off-line dello stimolo visivo sulla

percezione spaziale acustica siano mediati dagli stessi circuiti neurali. Terzo, dimostra come la consapevolezza visiva abbia un ruolo minimo nei meccanismi di ricalibrazione descritti. Infine, apre nuove vie per la progettazione di interventi riabilitativi per il recupero dei deficit spaziali acustici dopo lesione cerebrale.

CAPITOLO VI

- Esperimento 3-

Effetti a lungo termine di un training Visuo-Acustico sul pattern oculomotorio di pazienti con emianopsia

6.1 INTRODUZIONE

Pazienti con lesioni post-chiasmatiche possono sviluppare emianopsia omonima (HH), un deficit per il quale metà del campo visivo è cieco. Nella maggioranza dei casi (circa il 70%), il risparmio di campo visivo non supera i 5° (Zihl, 1989). Di conseguenza, questi pazienti mostrano evidenti difficoltà nel rilevare gli stimoli e nel trovare gli oggetti nella porzione di spazio che corrisponde alla regione “cieca”, dovute alla compromissione di un meccanismo di scanning visivo. La registrazione dei movimenti oculari è stata impiegata con successo nella valutazione dei deficit di scanning visivo e di lettura in questi pazienti (Zangemeister, Meienberg, Stark, & Hoyt, 1982; Zangemeister & Oechsner, 1996; Zihl, 1995, 2000; Tant, Cornelissen, Kooijman, & Brouwer, 2002; Trauzettel-Klosinski & Brendel, 1998; Behrmann, Shomstein, Black, & Barton, 2001). Basandosi sulle registrazioni dei movimenti oculari, Zihl (1995) stimò che quasi il 60% dei pazienti con emianopsia omonima mostravano una compensazione oculomotoria inefficace, caratterizzata da lunghi tempi di esplorazione, un elevato numero di fissazioni e rifissazioni, e saccadi ipometriche. Oltre al deficit di esplorazione visiva, i pazienti con emianopsia presentano difficoltà di lettura che riflettono la lateralità del deficit di campo visivo (Ciuffreda, 1994; Eber, Metz-Lutz, Bataillard, & Collard, 1987; Gassel, & Williams, 1963; Meienberg, 1988; Meienberg et al, 1981; Remond, Lesevre, & Gabersek, 1957; Schoepf & Zangemeister, 1993). Deficit di campo visivo sinistri provocano, infatti, una difficoltà selettiva nel trovare l’inizio della riga, mentre l’emianopsia destra è responsabile di fissazioni prolungate, saccadi ipometriche verso destra ed un alto numero di saccadi regressive, principalmente dovuti alla perdita del processo di scanning parafoveale anticipatorio (Zihl, 1995; De Luca, Spinelli, & Zoccolotti, 1996; Trauzettel-Klosinski & Rheinard, 1998; Leff et al., 2000; Leff, Scott, Rothwell & Wise, 2001; Wang, 2003).

Il miglioramento di queste disabilità è stato l'obiettivo centrale della riabilitazione di questi pazienti. Tale obiettivo è stato principalmente perseguito mediante esercizi di "sviluppo della consapevolezza", in grado di rendere il paziente consapevole del deficit e della possibilità di utilizzare movimenti oculari compensativi (Zihl, 1981, 1995, 1996, 2000; Kerkhoff, Munssinger, Haaf, Eberle-Strauss, & Stogerer, 1992; Kerkhoff, Munbinger, & Meier, 1994; Pambakian & Kennard, 1997; Kerkhoff, 1999, 2000; Nelles et al., 2001; Pambakian, Mannan, Hodgson, & Kennard, 2004). Tuttavia, considerata la natura "top-down" di tali procedure, il miglioramento conseguente a questi training è risultato fortemente dipendente da fattori lesionali, quali il coinvolgimento del talamo, delle strutture parieto-occipitali e della sostanza bianca, oltre alla corteccia striata (Zihl, 2000).

Considerando queste limitazioni, Bolognini, Rasi, Coccia, & Làdavas (2005) hanno sviluppato un nuovo approccio per la riabilitazione compensativa del disturbo di campo visivo, basato principalmente su un meccanismo bottom-up che coinvolge processi di integrazione visuo-acustica. Studi neurofisiologici sui gatti (Stein & Meredith, 1993; Stein, Jiang, & Standford, 2004) hanno mostrato nel collicolo superiore (CS) e regioni della corteccia l'esistenza di neuroni che rispondono agli stimoli provenienti da differenti modalità sensoriali, i quali giocano un ruolo cruciale nell'orientamento spaziale e nella generazione di movimenti oculari. Studi comportamentali sull'uomo hanno confermato l'esistenza di un sistema visuo-acustico integrato, che può essere attivato con successo al fine di migliorare la rilevazione di stimoli visivi nei soggetti sani (Frassinetti, Bolognini, & Làdavas, 2002) e nei pazienti con DCV (Frassinetti, Bolognini, Bottari, Bonora, & Làdavas, 2005), in conformità con le restrizioni spaziali e temporali osservate a livello neuronale (Stein & Meredith, 1993; Ladavas, 2008).

Sulla base di queste osservazioni, lo studio di Bolognini e collaboratori (2005a) ha dimostrato come l'integrazione multisensoriale rappresenti un valido approccio per la stimolazione del SC, e di conseguenza la generazione di movimenti oculari nel campo emianoptico. Nello studio in questione, i pazienti erano stati addestrati a rilevare la presenza di target visivi che potevano essere presentati isolati, o congiuntamente ad uno stimolo acustico. Il trattamento induceva una compensazione efficace del deficit campimetrico, migliorando sensibilmente l'abilità di ricerca visiva, e la rilevazione di stimoli in precedenza omessi. Tale miglioramento è stato attribuito alla stimolazione del Collicolo Superiore, una struttura

oculomotoria coinvolta nell'esecuzione di movimenti oculari saccadici e nella selezione del target (Krauzlis, Liston, & Carello, 2004).

Pertanto, alla luce delle precedenti evidenze in tema di riabilitazione, il presente studio è stato condotto con l'intento di indagare quattro nuove dimensioni. Il primo obiettivo è stato quello di verificare gli effetti del training visuo-acustico sul pattern di esplorazione oculomotoria dei pazienti sottoposti al trattamento. A tal fine, sono stati registrati i movimenti oculari di 12 pazienti con emianopsia in fase stabile durante l'esecuzione di compiti di ricerca visiva e lettura, effettuati prima e dopo il training sperimentale. Le variabili esaminate includevano numero e durata delle fissazioni e rifissazioni, ampiezza e durata dei movimenti oculari saccadici, lunghezza complessiva dello scanpath, per il test di ricerca visiva; numero di saccadi progressive e regressive, numero di saccadi di passaggio alla nuova linea, durata delle fissazioni e ampiezza delle saccadi di lettura, per il test di lettura del brano.

Nello studio precedente, (Bolognini et al., 2005a) gli effetti comportamentali del training visuo-acustico erano stati confrontati con una condizione sperimentale di controllo in assenza di training. Tuttavia, tale disegno sperimentale non consentiva di escludere la possibilità che un simile miglioramento potesse essere ottenuto mediante una stimolazione esclusivamente unimodale. Pertanto, il secondo obiettivo del presente studio è stato quello di verificare gli effetti specifici di una stimolazione bimodale (training sperimentale) rispetto ad una stimolazione unimodale (training di controllo). Il paradigma di valutazione comprendeva cinque diverse sessioni (S1, S2, S3, S4, S5): nel periodo tra S1 e S2 i pazienti erano sottoposti ad un Training di Controllo Visivo, che consisteva nella presentazione di stimoli unimodali visivi, mentre nel periodo tra S2 e S3 i pazienti eseguivano il Training sperimentale Visuo-Acustico, che prevedeva una stimolazione bimodale. L'ipotesi è che una sistematica stimolazione visuo-acustica, attraverso la stimolazione dei neuroni multisensoriali, sia in grado di attivare il sistema di orientamento verso l'emicampo affetto, e di conseguenza i processi di esplorazione oculomotoria. Al contrario, non è atteso alcun sensibile miglioramento in seguito al training di controllo, a causa della lesione della via retino-genicolo-striata. Un terzo obiettivo è stato quello di valutare gli effetti a lungo termine del Training Visuo-Acustico, estendendo il follow-up a tre mesi (S4) e ad un anno (S5) dalla conclusione del trattamento. In fine, un quarto obiettivo è stato quello di confrontare la prestazione dei pazienti con quella di un gruppo di controllo di soggetti sani, valutati agli stessi test sperimentali, e nelle medesime sessioni del gruppo di pazienti.

L'inclusione di un gruppo di soggetti neurologicamente sani ha permesso di verificare la possibilità di una normalizzazione del pattern oculomotorio dei pazienti, e di monitorare l'influenza di un effetto apprendimento ai test. In aggiunta alla registrazione dei parametri oculomotori, i pazienti sono stati sottoposti ad una esame neuropsicologico standard del DCV (Bolognini et al, 2005b), finalizzato a valutare gli effetti del training su un ampio range di abilità visuo-spaziali. La capacità di detezione visiva è stata misurata in due diverse condizioni, al fine di verificare l'estensione del deficit campimetrico (condizione "fissazione centrale"), e l'abilità di compensare la perdita di campo visivo mediante la generazione di movimenti oculari (condizione "movimenti oculari"). Sono state, inoltre, valutate, le capacità di esplorazione visiva e le compromissioni funzionali nelle attività della vita quotidiana (ADL).

6.2. METODO

Soggetti

Un gruppo di pazienti emianoptici e un gruppo di controllo di soggetti sani hanno preso parte allo studio. Tutti i partecipanti hanno espresso il loro consenso alla partecipazione, in linea con la Dichiarazione di Helsinki (BMJ 1991; 302: 1194).

Selezione dei pazienti: criteri di inclusione ed esclusione

I pazienti sono stati selezionati sulla base della prestazione ad un test campimetrico. Un totale di 12 pazienti con deficit di campo visivo cronico (>5 mesi) conseguente a lesione post-chiasmatica sono stati valutati e sottoposti al training. Pazienti con patologia dei movimenti oculari o altri deficit cognitivi sono stati esclusi. Tutti i pazienti presentavano normali livelli di acuità acustica, misurati tramite esame audiometrico, e nessuna asimmetria interaurale. Inoltre, erano in grado di indicare correttamente la provenienza spaziale di stimoli acustici. L'acuità visiva binoculare era nella norma o corretta mediante lenti a contatto. Le lesioni cerebrali di ciascun paziente erano documentata da TAC o RMI, e sono state successivamente codificate mediante il metodo introdotto da Damasio e Damasio (1989). I dettagli riguardanti genere, età, cronicità della lesione, sito lesionale, grado di risparmio maculare e lato del deficit di campo visivo sono riportati in Tabella 1.

Soggetti di controllo

Il gruppo di controllo comprendeva 12 soggetti destrimani, neurologicamente sani (7 femmine, 5 maschi; età media: 40; scolarità media: 13).

Training

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un Training di Controllo Visivo, e successivamente al Training Sperimentale Visuo-Acustico.

Entrambi i training sono stati implementati in una struttura semicircolare comprendente una serie di LED e altoparlanti spazialmente coincidenti, disposti ad 8 eccentricità equidistanti ($8^\circ, 24^\circ, 40^\circ, 56^\circ$ a destra e sinistra del punto di fissazione centrale) (Fig.1). Il Training Visuo-Acustico prevedeva una stimolazione visuo-acustica sistematica dell'intero campo visivo, per una durata giornaliera di 4 ore lungo un periodo di 2 settimane. Ai pazienti era chiesto di rilevare la presenza di target visivi, costituiti dall'accensione di un LED (100 ms), mediante l'esecuzione di movimenti oculari; i target visivi potevano essere presentati individualmente o in concomitanza di uno stimolo acustico della stessa durata, costituito da un'emissione di rumore bianco. Nelle condizioni visuo-acustiche, i due stimoli potevano essere presentati nella stessa posizione spaziale (0°) o in posizioni differenti (a 16° e 32°); inoltre, l'intervallo temporale tra la presentazione dei due stimoli veniva progressivamente ridotto da 300 ms (con lo stimolo acustico sempre precedente al visivo) a 0 ms (condizione di simultaneità) al raggiungimento di un criterio del 50% di detezioni corrette nella condizione unimodale visiva (per maggiori dettagli, si rimanda alla descrizione presente in Bolognini et al., 2005a). Durante il Training, l'emicampo cieco era maggiormente stimolato rispetto all'emicampo intatto. Il Training di Controllo Visivo consisteva in una stimolazione esclusivamente visiva del campo visivo, per la medesima durata temporale. Sia l'apparato che le istruzioni fornite erano le stesse del Training Visuo-Acustico.

Tabella 1 Prospetto dei dati clinici, demografici e lesionali dei pazienti inclusi nello studio. Le aree anatomiche di interesse (X) sono rappresentate secondo il sistema di codifica di Damasio e Damasio (1989).

Caso	Sesso	Età	Educazione (anni)	Cronicità (mesi)	Eziologia	Lato DCV	Grado di risp. maculare	Sito lesionale	Caso	Sesso	Età	Educazione (anni)	Cronicità (mesi)	Eziologia	Lato DCV	Grado di risp. maculare	Sito lesionale
P1	M	37	15	30 anni	craniotomia	sx	0°	Temporo-occipito-parietale dx	P7	M	42	18	6	vascolare	dx	<5°	Temporo-parieto-occipitale sx
P2	M	62	5	5	vascolare	sx	0°	Occipitale dx	P8	M	63	5	6	vascolare	dx	0°	Temporo-occipitale sx
P3	F	65	5	6	vascolare	sx	<5°	Occipitale dx	P9	M	35	13	16 years	vascolare	dx	0°	Tratto ottico sx
P4	M	41	8	7	vascolare	sx	0°	Non disponibile	P10	M	45	13	12	MAV	dx	0°	Parieto occipitale sx
P5	F	35	8	8	vascolare	sx	<5°	Occipitale dx	P11	M	22	13	30	vascolare	dx	0°	Fronto-temporo-occipitale sx
P6	F	32	18	24	vascolare	sx	<5°	Fronto-temporo-occipito-parietale dx	P12	M	33	13	42	vascolare	dx t	0°	Non disponibile

Caso	Lobo Frontale														Lobo temporale												Lobo parietale						Lobo occipitale							Strutture sottocorticali			
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	P1	P2	P3	P4	P5	P6	O1	O2	O3	O4	O5	O6	O7	BG	IC	Th	OT
P1																	X			X	X	X	X		X	X	X		X	X	X				X	X	X	X	X	X	X		
P2																																X	X	X	X			X	X				
P3																																X	X	X	X								
P5																																X	X		X	X							
P6	X	X				X		X	X									X				X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
P7																	X			X			X		X					X				X	X	X	X	X					
P8																	X			X				X	X							X		X	X		X	X					
P9																																										X	
P10																										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
P11	X	X				X	X	X															X	X	X							X	X	X	X								

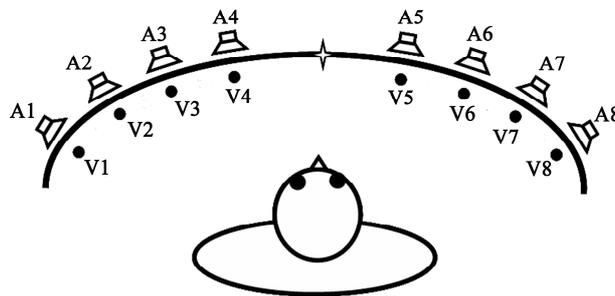


Figura 1: Visione dall'alto dell'Apparato sperimentale. V1-V8= Stimoli Visivi; A1-A8= Stimoli Acustici.

Procedura di Valutazione

La valutazione clinica e quella relativa ai movimenti oculari sono state condotte in cinque sessioni.

La Sessione 1 (S1) consisteva nella valutazione iniziale; la Sessione 2 (S2) era eseguita due settimane dopo. In questo arco temporale, i pazienti erano sottoposti al Training di Controllo Visivo. Dopo la seconda valutazione, i pazienti erano sottoposti al Training Visuo-Acustico e venivano successivamente valutati, al termine del training (S3), dopo tre mesi (S4) e di nuovo a 1 anno (S5). La valutazione era condotta ad ogni sessione da un professionista differente, il quale non era consapevole del tipo di trattamento a cui il paziente era stato sottoposto; ai pazienti, inoltre, non era stata data alcuna informazione circa il differente effetto dei due trattamenti sui deficit di campo visivo. I soggetti di Controllo eseguivano gli stessi compiti dei pazienti nelle stesse sessioni.

Valutazione clinica

I pazienti sono stati sottoposti ad un esame neuropsicologico dei disturbi di campo visivo in cinque differenti sessioni (vedi Procedura di Valutazione). La valutazione consisteva nell'esame delle abilità di detezione visiva (Campo Visivo Computerizzato, eseguito in due condizioni: con mantenimento della *fissazione centrale* e con possibilità di eseguire *movimenti oculari*), esplorazione visiva (Test di Ricerca dei Triangoli) e del livello di compromissione delle attività strumentali della quotidiana (ADL) (per ulteriori dettagli, si rimanda a Bolognini et al., 2005a) (vedi Figura 2).

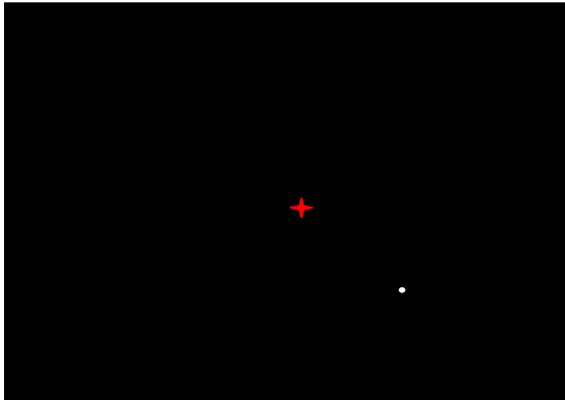
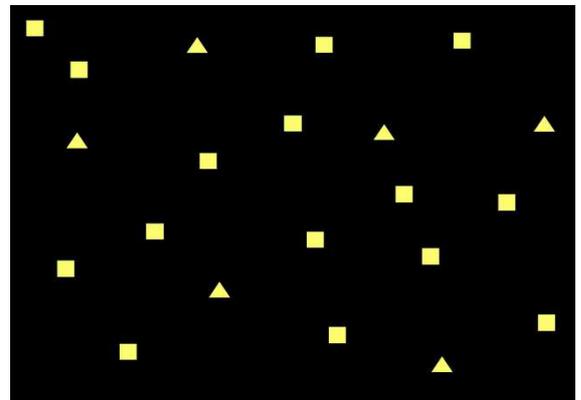
A**B**

Figura 2. Test del campo visivo computerizzato (A) e Test di ricerca dei triangoli (B)

Valutazione dei movimenti oculari

Apparato

I movimenti oculari sono stati registrati in una stanza debolmente illuminata mediante oculometro (Eye-Track ASL-6000) con campionatura a 60 Hz. L'occhio dominante del soggetto era illuminato da una luce a infra-rossi, e i riflessi registrati da una video-camera collocata a 60 cm dall'occhio. Durante l'esecuzione di compiti sperimentali, la posizione dell'occhio era monitorata on-line dallo sperimentatore. Prima della registrazione, il dispositivo era calibrato su ciascun soggetto mediante griglia a nove punti. Ai soggetti era chiesto di fissare in successione una serie di nove punti disposti su tre linee equidistanti. Il tempo di mantenimento della fissazione era di tre sec. per ogni target. Al fine di impedire movimenti del capo ai soggetti era chiesto di appoggiare il mento su di un apposito stabilizzatore.

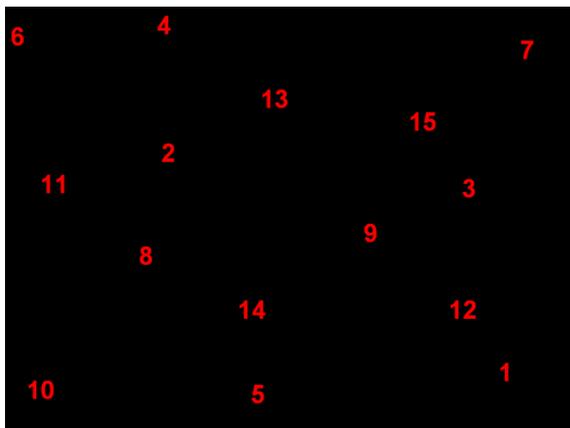
Stimoli e compiti sperimentali

Test dei Numeri (modificato da Bolognini et al., 2005a). In un questo compito di ricerca visiva erano presentate in successione otto slides (dimensioni: 56° orizzontali X 48° verticali), ciascuna contenente 15 stimoli target (dal numero 1 al numero 15, dimensioni 2° X 2°) distribuiti in ordine randomizzato sulla scena visiva. Ai soggetti era richiesto di ricercare mediante movimenti oculari i 15 stimoli target, e nominarli in ordine crescente non appena ciascun numero era identificato.

I dati relativi alle registrazioni dei movimenti oculari sono stati analizzati quantitativamente in relazione ai seguenti parametri: numero di fissazioni, durata media delle fissazioni, durata delle saccadi, ampiezza delle saccadi, lunghezza dello scanpath (corrispondente alla somma delle ampiezze saccadiche), e la percentuale di rifissazioni. Inoltre, è stato registrato il tempo medio di esplorazione per ciascuna presentazione (vedi Figura 3).

Test di Lettura del Brano. Il testo, in Italiano, consisteva in una breve storia (330 sillabe). Ai partecipanti erano presentati quattro possibili differenti racconti, controbilanciati tra soggetti e sessioni. I testi scelti erano equivalenti in relazione alle caratteristiche grafiche e lessicali (carattere: Arial 40; 6-8 righe per paragrafo; 5-6 parole per linea; distanza tra le linee: 1,5 cm) ed erano presentati su monitor a 17'' (dimensioni della scena visiva: 30° X 24°). Ai soggetti era chiesto di leggere i racconti a voce alta, così da registrare accuratezza e tempi di lettura. L'analisi è stata condotta in relazione alle seguenti variabili: numero di saccadi progressive (i.e., nella direzione di lettura) e regressive, numero di saccadi di passaggio alla nuova linea (oltre quella normalmente necessaria), durata media delle fissazioni, e ampiezza delle saccadi di lettura (vedi Fig.3).

A



B

Un lupo, sfinito dalla fame, incontrò per caso un cane ben pasciuto. Si fermarono a parlare: "Dimmi un po', cosa mangi per essere così lustro? Io, che sono molto più forte, muoio di fame". Il cane disse:.

Figura 3. Test dei Numeri (A) e Test di Lettura del Brano (B)

6.3 RISULTATI

Valutazione clinica

I dati relativi al Test del Campo Visivo Computerizzato, Test dei Triangoli e ADL sono stati analizzati con una serie di ANOVA a misure ripetute. Dove necessario, i confronti appaiati sono stati eseguiti con il Test di Newman–Keuls.

Analisi delle Detezioni Visive (Test del Campo Visivo Computerizzato)

Le analisi sono state condotte solo nell'emicampo compromesso, nelle due condizioni di esecuzione (*Fissazione* and *Movimenti oculari*). Sono state analizzate sia le percentuali di detezioni corrette che le misure di detezione del segnale. Quest'ultima analisi è stata condotta al fine di distinguere tra sensibilità percettiva (d') e bias di risposta post-percettivo (β). I fattori principali erano Gruppo (LH: pazienti con emianopsia sinistra, RH: pazienti con emianopsia destra) e Sessione (S1, S2, S3, S4, S5). Nessun effetto significativo è stato osservato nella condizione *Fissazione*. Al contrario, un effetto significativo del fattore Sessione è stato rilevato nella condizione *Movimenti oculari*, sia per la percentuale di risposte corrette [$F(4,50) = 6.33$, $p < .001$] che per la misura di sensibilità percettiva (d') [$F(4,50) = 8.05$, $p < .0001$], mentre il parametro β rimaneva stabile in tutte le sessioni e in entrambe le condizioni di esecuzione del compito. Un significativo incremento della sensibilità percettiva è stato osservato in S3 (67%; $d': 2.48$) rispetto a S2 (47%; $d': 1.84$; $p < .01$), mentre nessun cambiamento significativo è emerso dal confronto tra S3 e S4 (72%; $d': 2.65$; $p > .7$), S3 e S5 (71%; $d': 2.48$; $p > .7$). Inoltre, non sono emerse differenze significative nella performance tra S1 (42%; $d': 1.77$) e S2 ($p > .7$) (vedi Figura 4).

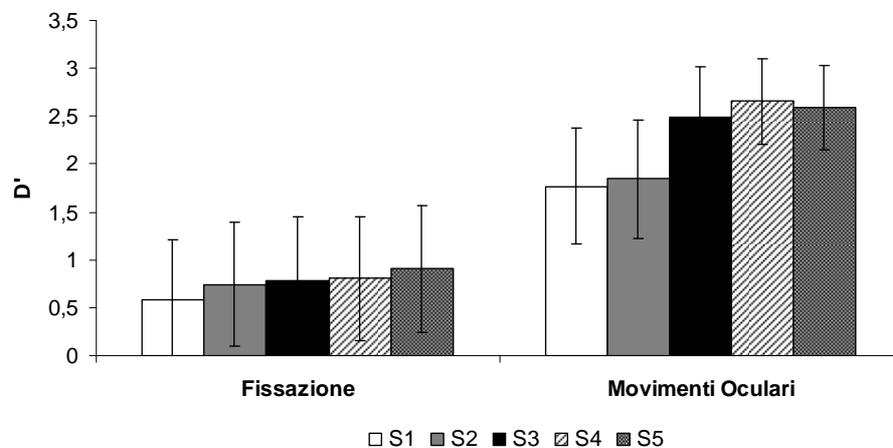


Figura 4. Test del Campo Visivo Computerizzato. Indice di sensibilità percettiva (d') per ciascuna sessione in relazione alla condizione di esecuzione del compito (Fissazione vs Movimenti oculari)

Analisi dell'Esplorazione Visiva (Test dei Triangoli)

Solo l'effetto principale Sessione è risultato significativo [$F(4,50) = 12.39, p < .0001$]. Al confronto con la baseline (S1: 71% di risposte corrette), non sono emerse significative differenze a S2 (70%; $p > .8$), mentre l'accuratezza subiva un sensibile incremento a S3 (93%), S4 (94%), e S5 (93%) ($p < .003$ in tutti i confronti) (vedi Figura 5).

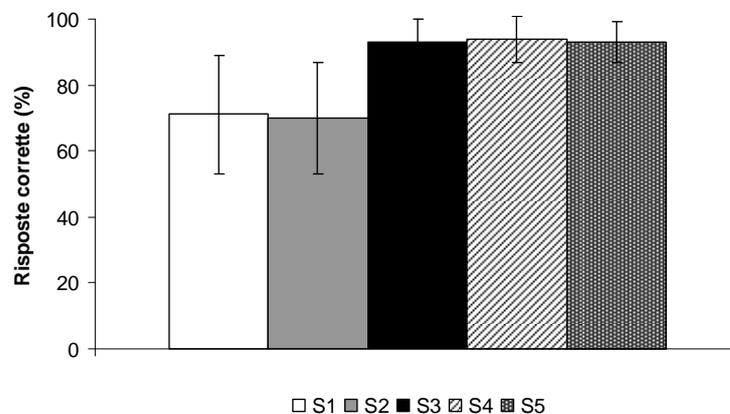


Figura 5. Test dei Triangoli. Percentuale di risposte corrette nelle cinque sessioni.

Analisi delle ADL

E' stato osservato un effetto significativo del fattore principale Sessione [$F(4,50) = 18.84, p < .0001$]. Al confronto con S1 (score:15), il punteggio relativo alla disabilità percepita dal paziente risultava significativamente ridotto a S3 (6; $p < .001$), mentre non sono state osservate apprezzabili differenze tra S1 e S2 (15; $p > .9$), né tra S3 e S4 (5; $p > .5$), S3 e S5 (4; $p > .7$).

Analisi dei movimenti oculari

Al fine di confrontare il pattern oculomotorio dei soggetti di controllo con quello dei pazienti, e di esaminare il differente impatto dei due Training (Visivo e Visuo-Acustico) sulle risposte del sistema oculomotore, i dati ottenuti dalle registrazioni durante il Test di Visual Search e di lettura del Brano sono stati analizzati mediante MANOVA (Wilks' multivariate test), con Gruppo

(Controlli, LH: pazienti con emianopsia sinistra, RH: pazienti con emianopsia destra) come fattore *between subjects* e Sessione (S1, S2, S3, S4, S5) come fattore *within subjects*.

Quando l'analisi multivariata ha evidenziato effetti significativi, gli effetti univariati sono stati esaminati con una serie di ANOVA.

Test di Visual Search (Test dei Numeri)

La MANOVA ha evidenziato un'interazione significativa Gruppo x Sessione [$F(56,538) = 1.40$, $p < .03$]. Le ANOVA hanno confermato la stessa interazione significativa per tutti i parametri considerati [il più piccolo valore $F(8,105) = 2.12$, $p < .04$], ad eccezione della durata delle fissazioni.

A S1, i pazienti impiegavano un tempo di gran lunga maggiore dei controlli per esplorare la scena visiva, producendo un più alto numero di fissazioni e rifissazioni, risultante in un lungo e disorganizzato scanpath. Inoltre, i movimenti saccadici erano particolarmente lenti e di ampiezza sensibilmente ridotta ($p < .05$ in tutti i confronti). Non sono emerse differenze significative tra S1 e S2 ($p > .4$ in tutti i confronti), suggerendo come il Training di Controllo Visivo non avesse un impatto significativo sul pattern oculomotorio. Al contrario, dal confronto tra S2 e S3, i.e. prima e dopo il Training Visuo-Acustico, è stata osservata un' apprezzabile riduzione del numero di fissazioni, e della durata delle saccadi, mentre l'ampiezza media del movimento oculare risultava aumentata. Di conseguenza, il pattern di scanning appariva maggiormente organizzato, a causa della sensibile riduzione della lunghezza dello scanpath, di una riduzione delle rifissazioni e del tempo di esplorazione totale ($p < .05$ in tutti i confronti). Non sono emerse, invece, apprezzabili differenze tra S3 e S4, S3 e S5 ($p > .2$ in tutti i confronti), suggerendo la stabilità dei risultati a tre mesi e 1 anno dal termine del Training. Inoltre, nelle sessioni successive al Training Visuo-Acustico, la performance dei pazienti non risultava sensibilmente diversa da quella dei soggetti di controllo nella maggior parte dei parametri oculari ($p > .2$ in tutti i confronti), con l'eccezione del numero di fissazioni, il tempo di esplorazione totale e la lunghezza dello scanpath, che rimanevano alterati rispetto alla prestazione del gruppo di controllo ($p < .05$ in tutti i confronti), nonostante il significativo miglioramento rispetto alla baseline. La performance del gruppo di controllo risultava stabile lungo le sessioni, suggerendo come la ripetizione del compito non avesse un apprezzabile effetto sulle risposte oculomotorie ($p > .8$ in tutti i confronti) (vedi Figura 6, Figura 8 e Tabella 2).

Tabella 2. Test di Visual Search

		S1	S2	S3	S4	S5
Numero di Fissazioni	C	47 (13)	45 (13)	42 (13)	43 (13)	46(13)
	LH	95 (24)	95 (19)	65 (15)	60 (16)	71 (18)
	RH	100 (32)	107 (30)	80 (26)	83 (29)	85 (26)
Durata delle fissazioni (ms)	C	185 (31)	188 (36)	178 (31)	188 (31)	181 (31)
	LH	195 (14)	192 (17)	188 (15)	183 (21)	188 (21)
	RH	206 (34)	208 (29)	210 (34)	202 (31)	192 (31)
Ampiezza saccadica (deg)	C	9.50 (0.6)	9.50 (0.8)	9.33 (0.3)	9.32 (0.2)	9.53 (0.9)
	LH	7.69 (0.7)	7.54 (0.8)	8.80 (0.5)	8.85 (0.3)	8.20 (1.4)
	RH	7.72 (0.4)	7.77 (0.5)	8.87 (0.5)	8.83 (0.4)	8.33 (0.5)
Durata saccadi (ms)	C	83 (9)	84 (9)	84 (11)	83 (10)	74 (10)
	LH	130 (30)	131 (30)	89 (13)	84 (15)	76 (17)
	RH	171 (60)	168 (62)	94 (27)	98 (18)	96 (28)
Lunghezza scanpath (deg)	C	428 (123)	400 (129)	408 (118)	404 (123)	415(124)
	LH	624 (90)	600 (76)	461 (76)	456 (72)	476 (70)
	RH	746 (165)	756 (169)	648 (153)	587 (198)	675 (183)
Pereentuale di Rifissazioni (%)	C	5 (2)	6 (1)	4 (2)	4 (2)	4 (3)
	LH	12 (3)	14 (3)	5 (1)	4 (2)	7 (2)
	RH	11 (2)	11 (2)	6 (3)	5 (2)	8 (2)
Tempo di Esplorazione (sec)	C	12 (3)	12 (4)	13 (3)	11 (2)	12 (3)
	LH	28 (5)	27 (4)	20 (3)	20 (3)	20 (4)
	RH	33 (7)	34 (4)	25 (5)	23 (5)	28 (6)

Valori medi per ogni sessione (S1, S2, S3, S4, S5) nei Controlli (C), pazienti con emianopsia sinistra (LH), e pazienti con emianopsia destra (RH). Errore Standard tra parentesi.

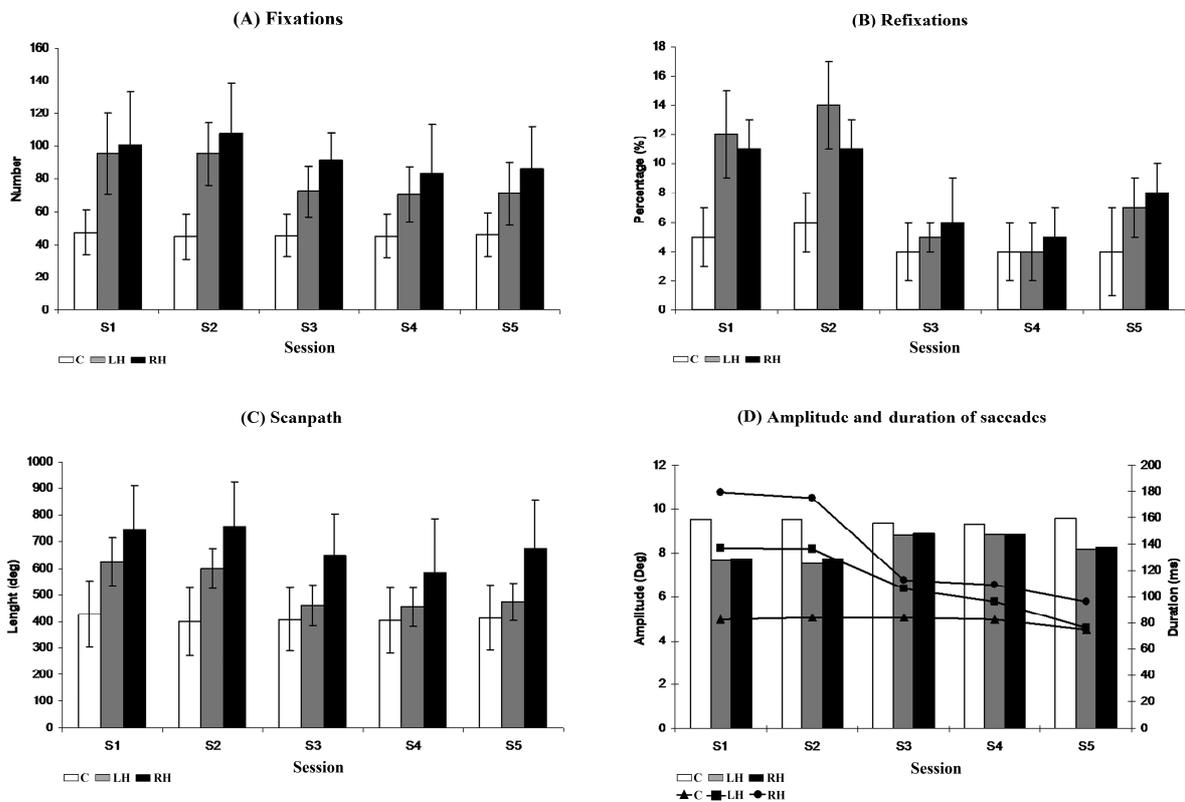


Figura 6: Test di Visual Search. Parametri relativi ai movimenti oculari (A – Numero di fissazioni; B – Percentuale di di rifissazioni; C – Lunghezza dello scanpath; D – Ampiezza e durata delle saccadi) nelle cinque Sessioni (S1 = Baseline; S2 = Dopo il Training Visivo; S3 = Dopo il Training Visuo-Acustico; S4 = Tre mesi dopo il Training Visuo-Acustico; S5= 1 anno dopo il Training Visuo-Acustico). Per i grafici A, B, C, D: colonne bianche = soggetti di controllo; colonne grigie = pazienti con emianopsia sinistra; colonne nere = pazienti con emianopsia destra. Per il grafico D: le colonne rappresentano l'ampiezza saccadica; le linee rappresentano la durata saccadica (triangoli = soggetti di controllo; quadrati = pazienti con emianopsia sinistra; circles = pazienti con emianopsia destra) (Adattato da: Passamonti et al., 2009).

Test di Lettura del Brano

La MANOVA ha evidenziato un'interazione significativa Gruppo x Sessione [$F(56,538) = 2.00$, $p < .0001$], replicata dalle ANOVA per tutte le variabili misurate [il più piccolo valore $F(8,105) = 2.00$, $p < .05$].

Al confronto con il gruppo di controllo a S1, entrambi i gruppi di pazienti mostravano una ridotta velocità di lettura (LH patients: $p < .0001$; RH patients: $p < .009$). I lettori con RH mostravano un pattern di lettura maggiormente compromesso nei seguenti parametri: numero di errori, numero e ampiezza delle saccadi progressive, numero di saccadi regressive per linea, durata delle fissazioni ($p < .001$ in tutti i confronti). Al contrario, i lettori LH avevano difficoltà nel passaggio alla linea successiva, producendo almeno una saccade in più rispetto a quella necessaria per trovare l'inizio della nuova linea ($p < .001$).

Non sono emerse differenze tra S1 e S2 ($p > .5$ in tutti i confronti), mentre un sensibile incremento della velocità di lettura, e una riduzione del numero di errori è stato osservato tra S2 e S3 (LH: $p < .01$; RH: $p < .02$). I pazienti RH producevano un minor numero di errori, e di saccadi progressive e regressive, presentavano tempi medi di fissazione sensibilmente ridotti, ed un chiaro ampliamento dell'ampiezza saccadica media ($p < .05$ in tutti i confronti). Al contrario, i pazienti LH mostravano una specifica riduzione del numero di saccadi di passaggio alla nuova linea ($p < .02$). Inoltre, non sono emerse differenze significative tra S3, S4 e S5 ($p > .3$ in tutti i confronti), risultato che conferma, anche in questo test, un effetto a lungo termine del Training Visuo-Acustico.

Infine, le risposte oculomotorie dei soggetti di controllo si mantenevano stabili tra le sessioni ($p > .7$ in tutti i confronti). Al confronto con entrambi i gruppi di pazienti a S3, S4 e S5, è stata rilevata una normalizzazione dei parametri solo per i pazienti LH ($p > .1$ in tutti i confronti); nonostante l'evidente miglioramento ottenuto, i pazienti RH mostravano ancora parametri alterati rispetto ai controlli e ai pazienti LH ($p < .05$ in tutti i confronti) (vedi Figura 7, Figura 9 e Tabella 3).

Tabella 3. Test di Lettura del Brano

		S1	S2	S3	S4	S5
Numero di saccadi progressive per linea	C	4.9 (1.1)	5.1 (1.2)	5.4 (1.0)	5.2 (1.1)	4.9 (1.1)
	LH	6.1 (0.5)	6.2 (0.5)	4.7 (1.9)	5.4 (0.0)	5.3 (0.0)
	RH	15.6 (0.7)	16.0 (0.8)	13.6 (0.8)	10.7 (0.6)	9.8 (2.2)
Numero di saccadi regressive per linea	C	0.9 (0.4)	1.0 (0.5)	0.8 (0.3)	0.7 (0.4)	0.8 (0.4)
	LH	2.0 (0.7)	1.9 (0.8)	1.7 (0.8)	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)
	RH	3.1 (1.6)	2.9 (1.4)	2.2 (1.1)	1.4 (0.4)	1.4 (0.4)
Durata delle fissazioni (ms)	C	205 (18)	205 (23)	202 (18)	202 (48)	204 (29)
	LH	233 (44)	244 (37)	221 (35)	229 (37)	230 (36)
	RH	306 (54)	308 (55)	278 (60)	262 (34)	280(34)
Ampiezza saccadica (deg)	C	4.89 (0.6)	4.80 (0.7)	4.62 (0.4)	4.71 (1.1)	4.80 (1.1)
	LH	4.65 (0.5)	4.61 (0.4)	5.16 (0.4)	5.01 (0.4)	5.00 (0.4)
	RH	1.87 (0.2)	1.90 (0.3)	2.75 (0.4)	2.79 (0.2)	2.32 (0.2)
Saccade di passaggio (n)	C	0.39 (0.2)	0.39 (0.7)	0.39 (0.2)	0.44 (0.2)	0.40 (0.1)
	LH	1.21 (0.2)	1.20 (0.2)	0.62 (0.2)	0.66 (0.2)	0.65 (0.2)
	RH	0.64 (0.1)	0.73 (0.2)	0.66 (0.2)	0.64 (0.2)	0.62 (0.2)
Velocità di lettura (syll/sec)	C	6.0 (0.9)	6.3 (1.1)	6.1 (0.9)	5.8 (2.0)	5.8 (1.2)
	LH	4.0 (0.7)	4.1 (0.8)	5.8 (0.4)	4.8 (0.6)	4.8 (0.5)
	RH	1.6 (0.7)	1.4 (0.6)	6.0 (0.6)	3.2 (0.7)	3.4 (0.7)
Errori (n)	C	0.2 (0.6)	0.2 (0.6)	0.2 (0.4)	0.1 (0.3)	0.0 (0.2)
	LH	1.8 (1.3)	1.2 (1.2)	0.3 (0.5)	0.5 (0.5)	0.5 (0.5)
	RH	5.6 (3.2)	4.7 (3.2)	2.7 (1.9)	1.8 (1.5)	1.8 (1.4)

Valori medi per ogni sessione (S1, S2, S3, S4, S5) nei Controlli (C), pazienti con emianopsia sinistra (LH), e pazienti con emianopsia destra (RH). Errore Standard tra parentesi.

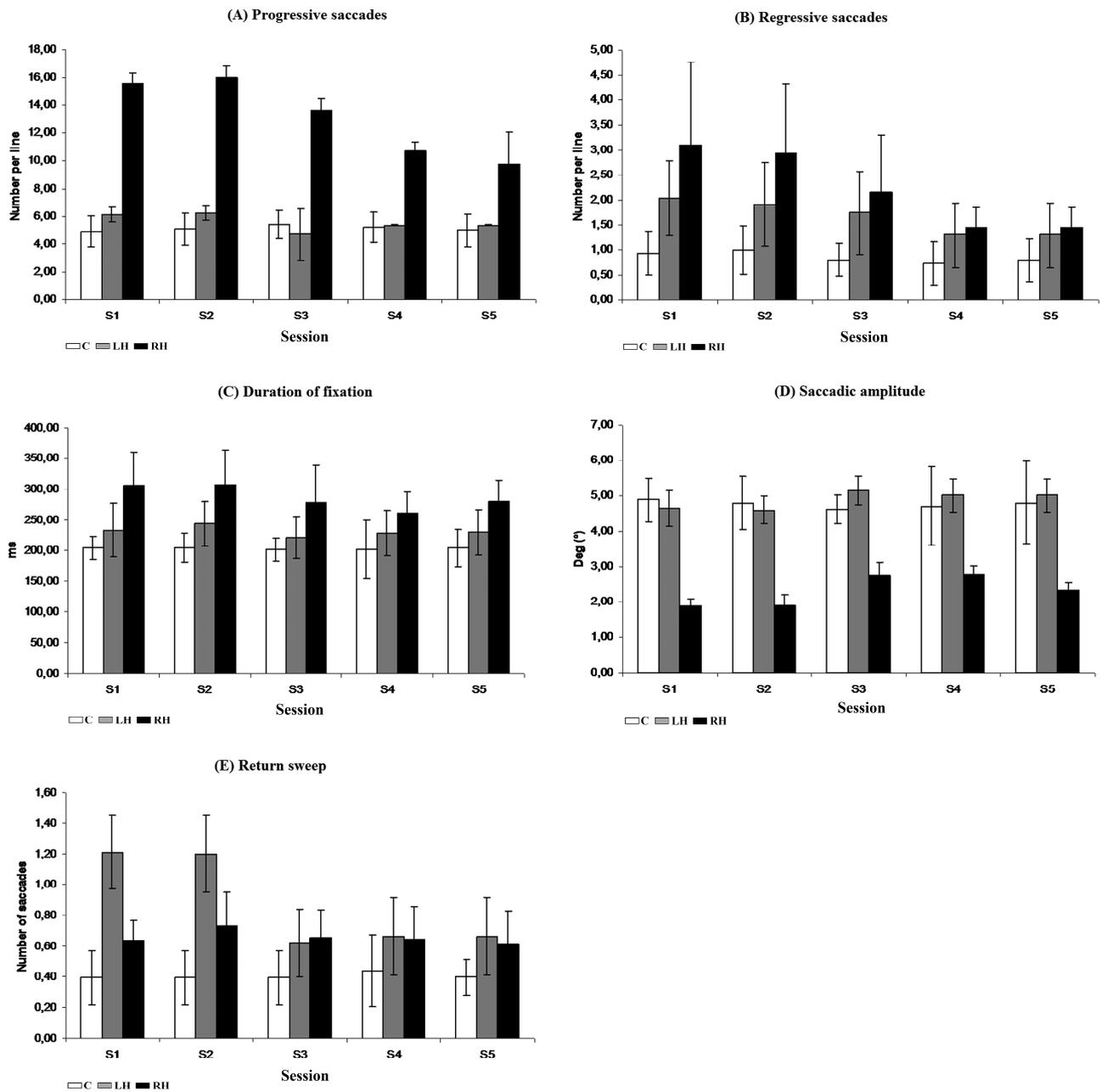


Figura 7: Test di Lettura del Brano. Parametri relativi ai movimenti oculari (A – Numero di saccadi progressive; B – Numero di saccadi regressive; C – Durata delle fissazioni; D – Ampiezza saccadica; E – Saccade di passaggio) nelle cinque sessioni (S1 = Baseline; S2 = Dopo il Training Visivo; S3 = Dopo il Training Visuo-Acustico; S4 = Tre mesi dopo il Training Visuo-Acustico; S5= 1 anno dopo il Training Visuo-Acustico). Colonne bianche = soggetti di controllo; colonne grigie = pazienti con emianopsia sinistra; colonne nere = pazienti con emianopsia destra (Adattato da: Passamonti, C., Bertini, C., & Ladavas, E., 2009. Audio-Visual training improves oculomotor patterns in hemianopia. *Neuropsychologia*, 47,546–555).

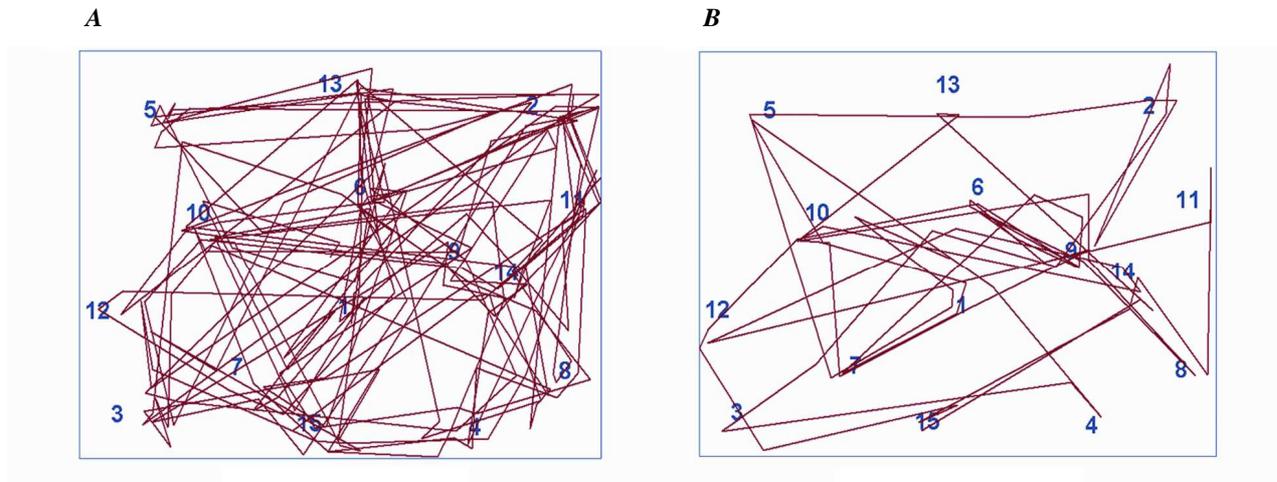


Figura 8. Pattern di esplorazione oculomotoria prima (A) e dopo il Training Visuo-Acustico (B).

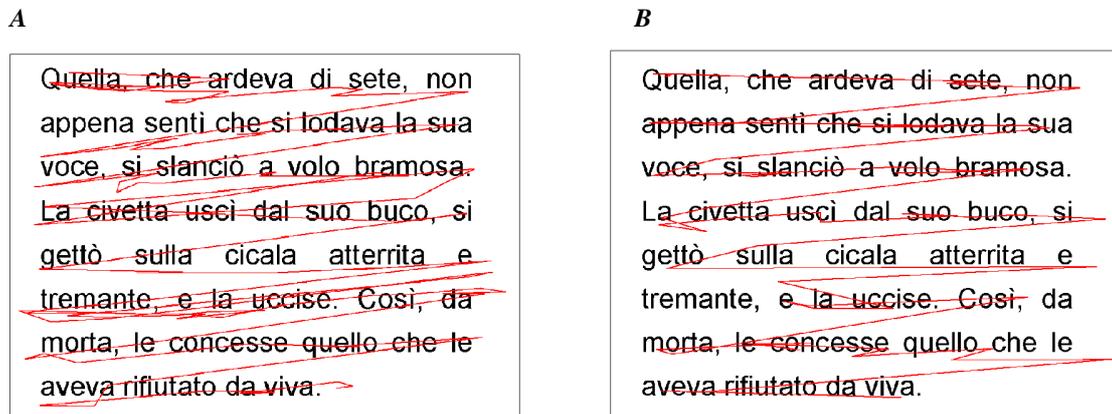


Figura 9. Pattern di lettura prima (A) e dopo il Training Visuo-Acustico (B).

6.4 DISCUSSIONE

Una lesione unilaterale alla via genicolo-striata rende i pazienti inconsapevoli dell'informazione visiva proveniente dall'emicampo controlesionale. Tuttavia, alcuni pazienti sono in grado di localizzare accuratamente stimoli visivi nell'emicampo affetto (Weiskrantz, 1986) e mostrare un beneficio nell'orientamento verso stimoli cross-modali (Leo, Bolognini, Passamonti, Stein, & Làdavvas, 2008a). In quest'ultimo studio, è stato dimostrato che l'informazione visiva proveniente dall'emicampo cieco è in grado di influenzare la localizzazione di stimoli acustici, nonostante i pazienti non siano consapevoli della presenza dello stimolo visivo e dei suoi effetti sulle risposte ai target acustici. Una possibile spiegazione per queste forme di elaborazione visiva implicita chiama in causa il coinvolgimento della via retino-extrastrinata, solitamente risparmiata in pazienti con emianopsia. L'informazione visiva può essere trasmessa dal circuito retino-collicolare o da altre vie sottocorticali, ad esempio quella retino-pulvinar (Williams, Azzopardi, & Cowey, 1995) alla corteccia visiva extrastrinata. Il contributo di questa informazione sembra sufficiente per guidare comportamenti di orientamento in assenza di consapevolezza. Inoltre, il Collicolo Superiore (CS), oltre a generare risposte di orientamento accurate, è una struttura neurale cruciale per l'integrazione multisensoriale. Studi recenti hanno fornito prove convincenti a sostegno del ruolo chiave del CS nel mediare i processi di integrazione multisensoriale nell'uomo in compiti di orientamento implicito ed esplicito (Leo, Bertini, di Pellegrino, & Làdavvas, 2008b; Bertini, Leo & Làdavvas, 2008). Grazie all'impiego di stimoli visibili (stimoli rossi) e invisibili (stimoli porpora) al CS, presentati nella periferia del campo visivo, è stato dimostrato che gli effetti di integrazione multisensoriale si verificano unicamente con stimoli visibili al CS. Questo importante risultato suggerisce che l'attività del CS è necessaria quando sono implicate risposte di orientamento spaziale. Inoltre, è stato osservato che la stimolazione dell'emicampo temporale produce un maggiore enhancement della risposta multisensoriale, rispetto alla stimolazione dell'emicampo nasale (Bertini, Leo, & Làdavvas, 2008), in analogia con le differenze anatomiche secondo le quali l'emiretina nasale (che riceve l'informazione relativa all'emicampo temporale) proietta un maggior numero di fibre afferenti al CS rispetto all'emiretina nasale (che elabora l'informazione relativa all'emicampo nasale).

Nel loro insieme, questi studi suggeriscono che il circuito collicolo-extrastrinato può avere un ruolo cruciale nel mediare alcune forme di elaborazione residua (Ro & Rafal, 2006) e che il

reclutamento di questo circuito da parte del training può facilitare il recupero delle funzioni visuo-spaziali dopo un danno alla corteccia visiva primaria. Un recente studio del nostro laboratorio ha dimostrato la validità di questa assunzione: un'intensiva stimolazione cross-modale permetteva ai pazienti di compensare efficacemente le conseguenze disabilitanti della perdita della visione, attraverso il miglioramento delle capacità di detezione visiva e di esplorazione spaziale (Bolognini et al., 2005a). Gli autori hanno interpretato questi risultati come l'evidenza di un'attivazione sinergica di aree multisensoriali corticali e sottocorticali, le quali giocano un ruolo cruciale nel mediare il comportamento oculomotorio nel campo visivo

Al fine di verificare l'ipotesi di un diretto coinvolgimento del sistema oculomotore, la funzionalità di questo sistema è stata testata direttamente nel presente studio confrontando gli effetti di due differenti tipologie di stimolazione (cross-modale Visuo-Acustica vs unimodale Visiva) sulle risposte oculomotorie dei pazienti. Sulla base delle registrazioni oculari ottenute prima del training (Baseline), i risultati evidenziano una chiara difficoltà dei pazienti nell'organizzare efficacemente lo scanning oculomotorio, sia in compiti di ricerca visiva che di lettura. Nel compito di *visual search*, sia i pazienti LH che quelli RH, in relazione ai soggetti di controllo, eseguivano un maggior numero di fissazioni e rifissazioni, saccadi ipometriche e di lunga durata, risultanti in un lungo scanpath e in un'esplorazione altamente dispendiosa in termini temporali (Chedru et al., 1974; Zangemeister et al., 1982; Zangemeister, & Oechsner, 1996; Meienberg et al., 1981; Ishiai et al., 1987; Neetens, 1994; Jahnke, Denzler, & Liebelt, 1995; Zihl, 1995; Pambakian et al., 2000; Tant et al., 2002). Al test di lettura del brano I due gruppi mostravano un differente pattern oculomotorio. Rispetto ai controlli, i pazienti RH producevano fissazioni di lunga durata, saccadi ipometriche verso destra, e numerose saccadi progressive e regressivo; di conseguenza, la lettura risultava altamente inaccurata e lenta. Di contro, i pazienti LH presentavano una specifica difficoltà nell'eseguire appropriati movimenti oculari per il passaggio alla riga successiva, responsabile di una lieve, seppur significativa, riduzione della velocità di lettura (Zihl 1995, De Luca et al 1996, Trauzettel-Klosinski & Rheinard, 1998, Leff et al 2000, Leff et al., 2001).

I risultati del presente studio hanno mostrato un differente impatto dei due protocolli di training sulle risposte oculomotorie e la prestazione complessiva dei pazienti. Il Training di Controllo Visivo è risultato inefficace nel migliorare i segni clinici dell'emianopsia e il pattern oculomotorio dei pazienti, probabilmente perché una stimolazione unimodale visiva di breve

durata (100 ms) è insufficiente nello stimolare l'attenzione spaziale e di conseguenza i movimenti oculari nel campo emianoptico. Ciò non implica che altre tipologie di "training unimodali", utilizzando stimoli visivi maggiormente salienti, e richiedendo al paziente un'esplorazione spaziale più attiva, possano essere efficaci nel migliorare i processi di ricerca visiva, come documentato da precedenti trials clinici (Zihl 1995, Pambakian et al., 2004). A differenza del Training di Controllo, la stimolazione multisensoriale fornita dal Training Visuo-Acustico ha indotto effetti positivi in ogni dimensione del comportamento valutata; i pazienti mostravano un sensibile miglioramento ai test clinici e nello scanning oculomotorio osservato al test di visual search. Inoltre, i pazienti con emianopsia destra (RH) mostravano una prestazione di lettura più accurata, caratterizzata da un minor numero di saccadi progressive e regressive, saccadi di ampiezza maggiore, e una riduzione della durata media della fissazione, mentre i pazienti con emianopsia sinistra (LH) ottenevano un guadagno nel passaggio alla riga successiva. Al termine del training, rispetto ai soggetti di controllo, solo i pazienti LH ottenevano una completa normalizzazione delle risposte oculomotorie, mentre i pazienti RH mostravano al test di lettura parametri oculomotori ancora laterati, nonostante gli evidenti benefici ottenuti. Inoltre, i miglioramenti osservati si sono rivelati di lunga durata, come documentato dal mantenimento dei risultati ad un anno dal termine del Training, e non possono essere ascritti ad effetti di apprendimento del compito. Infatti, la prestazione di soggetti di controllo rimaneva stabile attraverso le sessioni, nonostante la ripetizione dei compiti sperimentali.

E' fondamentale segnalare che il gli effetti del trattamento non si traducevano in un ampliamento del campo visivo, dal momento che non sono stati osservati cambiamenti significativi nella sensibilità percettiva in condizione di fissazione (campo Visivo Computerizzato *con mantenimento della fissazione*). Un sensibile miglioramento è stato osservato solo quando le condizioni del compito consentivano il rilascio di quei meccanismi oculomotori necessari per attivare risposte di orientamento riflesse nel campo emianoptico. Gli effetti migliorativi osservati, pertanto, possono essere ricondotti ad un meccanismo di compenso oculomotorio. Questa ipotesi è sostenuta dall' incremento della sensibilità percettiva nelle condizioni in cui i pazienti erano liberi di eseguire movimenti oculari (campo Visivo Computerizzato *con Movimenti Oculari*) e dal miglioramento osservato nella ricerca visiva (Test dei Triangoli). Questi dati dimostrano come le abilità visuo-spaziali, deficitarie in conseguenza di

una lesione al sistema visivo primario possano essere recuperate attivando la responsività del sistema oculomotore.

Studi neurofisiologici nell'animale e nell'uomo hanno mostrato che i neuroni multisensoriali formano il principale circuito di output del CS (see Stein & Meredith, 1993, per una review) e rivestono un ruolo cruciale nel comportamento di orientamento (Stein, Meredith, Huneycut, & McDade, 1989). Infatti, poichè nel CS le mappe sensoriali e motorie sono spazialmente sovrapposte, l'informazione visuo-acustica può essere direttamente tradotta in una risposta di orientamento appropriata. La rilevanza comportamentale dell'integrazione multisensoriale per l'orientamento è stata recentemente dimostrata nel sistema saccadico (vedi Colonius & Arndt, 2001, per una review). Corneil e collaboratori (2002) hanno riportato come le saccadi generate verso stimoli bimodali di bassa intensità, presentati in coincidenza spaziotemporale, siano il prodotto di una combinazione ottimale delle proprietà delle saccadi visive (i.e., elevata accuratezza) e delle saccadi acustiche (i.e., breve latenza). Pertanto, è possibile ipotizzare che una stimolazione bimodale intensiva, come quella fornita dal Training Visuo-Acustico abbia influenzato gli aspetti temporali e spaziali delle risposte oculari generate dai pazienti. Questo potrebbe spiegare, almeno in parte, l'ampliamento dell'ampiezza saccadica e la riduzione della durata saccadica osservata in seguito al training. E' possibile che il beneficio di una stimolazione bimodale possa essere ulteriormente accresciuto attraverso l'utilizzo di stimoli trimodali. Studi su soggetti neurologicamente sani, infatti, hanno mostrato come l'aggiunta di uno stimolo tattile riduca i tempi di risposta a stimoli sotto-soglia (Diederich & Colonius, 2004). Tuttavia, ad oggi nessuno studio ha esaminato gli effetti di un training di stimolazione trimodale sul comportamento dei pazienti con emianopsia.

Sebbene il CS sia una struttura cruciale nel mediare il processo di sintesi multisensoriale, altre aree potrebbero avere un'influenza specifica nel modulare questa attività integrativa. Studi neuroanatomici e neuropsicologici sugli animali hanno dimostrato forti connessioni tra il CS, la corteccia parietale posteriore e i campi oculari frontali (FEF) per il controllo dei movimenti oculari (Arikuni, Sakai, Hamada, & Kubota, 1980; Barbas & Mesulam, 1981). Inoltre, dati di neuroimmagine nell'uomo hanno riportato un'attivazione comune di queste aree durante compiti di visual search (Gitelman, Parrish, Friston, & Mesulam, 2002). Pertanto, il Training Visuo-Acustico potrebbe aver influenzato un complesso network neurale sottostante ai processi cognitivi di alto ordine, quali l'attenzione spaziale e la pianificazione oculomotoria, come

suggerito dalla riduzione del numero di fissazioni, rifissazioni e di conseguenza, della lunghezza dello scanpath. Il training potrebbe aver potenziato, inoltre, i meccanismi di preparazione ed esecuzione dei movimenti oculari, stimolando l'attività dei campi oculari frontali, che rappresentano la via afferente discendente al CS (per una review, vedi Liversedge & Findlay, 2000). I presenti risultati dimostrano che il training visuo-acustico è in grado di indurre un'efficiente compensazione oculomotoria, con effetti a lungo termine sul network sottostante i processi di esplorazione visiva, come evidenziato dal mantenimento degli effetti ad un anno dalla conclusione del training. Il pattern di esplorazione oculare osservato potrebbe giustificare i miglioramenti osservati in altri test comportamentali usati in ambito clinico e nelle attività della vita quotidiana. In conclusione, i risultati ottenuti grazie alla registrazione dei movimenti oculari offrono una convincente prova dell'efficacia del training visuo-acustico come valido metodo compensativo per i disturbi di campo visivo.

CONCLUSIONI

L'obiettivo della presente tesi è stato quello di indagare la possibilità che il sistema di integrazione visuo-acustica rappresenti il correlato neurale alla base dei processi di compensazione conseguenti ad un danno alla via *genicolo-striata*. Questa ipotesi è stata sviluppata attraverso la revisione di teorie e modelli presenti in letteratura, e mediante la realizzazione di tre studi sperimentali di approccio neuropsicologico. Nella prima parte della tesi è stato documentato il coinvolgimento del circuito *collicolo-extrastriato* nel mediare la sintesi multisensoriale nel comportamento di orientamento spaziale nell'uomo. Nella seconda parte è stata documentata la possibilità di attivare la funzionalità del circuito *collicolo-extrastriato* mediante stimolazione cross-modale, con effetti non solo immediati, ma anche a breve e lungo termine sulle funzioni di orientamento spaziale.

Implicazioni teoriche

1- Una prima questione teorica affrontata riguarda la specificità degli effetti dell'integrazione multisensoriale sul comportamento di orientamento spaziale (Capitolo IV). L'integrazione sensoriale non è un processo esclusivamente cross-modale. I singoli sistemi sensoriali operano costantemente una sintesi dei segnali unimodali per realizzare un percepito unificato. Tuttavia, almeno per quanto riguarda le risposte di orientamento, l'Esperimento 1 ha mostrato come la sintesi di informazioni cross-modali produca un beneficio unico nel migliorare la capacità di localizzazione. In presenza di stimoli spazialmente ambigui, ma comunque visibili (emicampo normale) l'integrazione unisensoriale è grado di incrementare solo marginalmente la performance, poiché stimoli della stessa modalità condividono la medesima fonte di "rumore" neurale. Al contrario, stimoli cross-modali sono elaborati da canali sensoriali indipendenti, e la loro sintesi è il risultato di una combinazione ottimale delle stime unisensoriali (Alais & Burr, 2004). Inoltre, quando l'elaborazione visiva consapevole è totalmente compromessa (emicampo cieco) stimoli della stessa modalità non sono sufficienti per attivare risposte di orientamento esplicito. Tuttavia, la maggiore accuratezza di localizzazione osservata per stimoli cross-modali documenta la possibilità di un'elaborazione implicita dell'informazione visiva, consistente con un processo di integrazione ottimale.

La presenza di differenze sostanziali tra i due processi integrativi non implica che in altri aspetti del comportamento il loro contributo sia differente. Occorre specificare, ad esempio, che le differenze osservate tendono a ridursi all'aumentare dell'efficacia sensoriale dei segnali unimodali. Entrambi i processi integrativi, sebbene in misura diversa, rispondono al principio dell'efficacia inversa. Laddove le componenti unimodali (visive ed acustiche) sono sufficientemente affidabili per generare una stima accurata della posizione spaziale, il contributo di un secondo stimolo, sia esso di diversa o medesima modalità, produce minimi effetti migliorativi.

In conclusione, l'Esperimento 1 ha prodotto tre importanti contributi. In primo luogo, è stato dimostrato come la sintesi di informazioni cross-modali produca un beneficio unico nelle risposte di orientamento spaziale *immediate*. In secondo luogo, è stato supportato il coinvolgimento della via *collicolo-extrastriata* nel mediare quei fenomeni di *blindsight* per i quali l'orientamento spaziale ha un ruolo rilevante (Dankert & Rossetti, 2005). Terzo, è stato dimostrato che la sintesi di stimoli cross-modali è un processo statisticamente ottimale (Alais & Burr, 2005), che si compie in stadi di elaborazione non direttamente accessibili alla consapevolezza visiva.

2- Una seconda questione esplorata è se gli effetti dell'integrazione multisensoriale osservati in assenza di elaborazione visiva consapevole si mantengano nel tempo (Capitolo V). L'Esperimento 2 ha dimostrato la possibilità di indurre fenomeni di plasticità a *breve termine* attraverso un paradigma di adattamento cross-modale passivo. La presenza di After Effect (AE) ha documentato il mantenimento di meccanismi di apprendimento percettivo a breve termine in pazienti con deficit della consapevolezza visiva (i.e. pazienti con DCV o neglect visivo). Questi meccanismi di plasticità cross-modale, oltre ad essere automatici ed indipendenti dall'elaborazione consapevole, sono modulati dall'allineamento spaziale degli stimoli visuo-acustici, come avviene per gli effetti on-line. E' probabile, pertanto, che i fenomeni di AE condividano in gran parte gli stessi circuiti che mediano gli effetti di *blindsight* osservati per risposte di orientamento immediate. Una questione non indagata nel presente lavoro riguarda il mantenimento temporale dell'AE, ossia quanto velocemente il processo di ricalibrazione decade. E' noto che tempi di esposizione maggiori inducono tempi di ritenzione più lunghi (Welch, 1978). Uno studio di Frissen e collaboratori (2005) ha esplorato le funzioni di dissipazione,

osservando AE per un periodo di 90 sec con periodi di esposizione di 60 sec. Un opposta questione è quanto velocemente la ricalibrazione si costruisce. Gli studi che hanno indagato questo aspetto (Bertelson, 1993; Frissen, 2005; Radeau & Bertelson, 1976) hanno rilevato tempi rapidi di formazione dell'AE, anche dopo brevissima esposizione (quattro trials) a stimoli cross-modalmente spazialmente separati. Simili funzioni di formazione e dissipazione non sono ancora state esplorate per un AE conseguente a stimoli spazialmente coincidenti. Questo aspetto, risulta particolarmente importante ai fini di una traduzione clinica dei risultati sperimentali.

In conclusione, l'Esperimento 2 ha prodotto risultati innovativi per la comprensione dei circuiti neurali che mediano i meccanismi di plasticità cross-modale a breve termine nel sistema di localizzazione acustica. In primo luogo, ha rivelato la presenza di due distinti meccanismi di ricalibrazione, ciascuno mediato da un differente circuito neurale. Da un lato, l'adattamento a stimoli spazialmente separati induce un meccanismo di correzione sensoriale implementato dal circuito genicolo-striato. Dall'altro lato, l'adattamento a stimoli spazialmente coincidenti stimola un meccanismo implementato all'interno del circuito collicolo-extrastrariato. In secondo luogo, ha dimostrato come la consapevolezza visiva abbia un ruolo minimo nei meccanismi di ricalibrazione descritti. Terzo, ha aperto la strada alla progettazione di interventi riabilitativi per il recupero dei deficit spaziali acustici dopo lesione cerebrale.

3- Una terza questione esaminata riguarda il mantenimento a *lungo termine* degli effetti dell'integrazione visuo-acustica nei pazienti con DCV (Capitolo VI). La possibilità di utilizzare una stimolazione cross-modale a fini riabilitativi è stata precedentemente esaminata da uno studio di Bolognini e collaboratori (2005a). Questo studio ha documentato un sensibile miglioramento delle abilità di esplorazione visiva in seguito al Training Visuo-Acustico, con effetti stabili a 1 mese. Il miglioramento osservato è stato interpretato come una diretta conseguenza dell'attivazione bottom-up di movimenti oculari esplorativi nel campo emianoptico. Tuttavia, la mancanza di un training di controllo, il periodo limitato di follow-up, e l'assenza di misure dirette del sistema oculomotore, non garantiva allo studio sufficiente attendibilità clinica. L'Esperimento 3 ha dimostrato come una stimolazione visuo-acustica continuativa sia in grado di esercitare effetti a lungo termine sul sistema oculomotore, influenzando il timing e l'accuratezza delle risposte oculari, e inducendo miglioramenti stabili sulla capacità di esplorazione, ricerca visiva e lettura. Rispetto allo studio precedente, il presente disegno sperimentale comprende una

condizione di controllo *within* (i.e., all'interno dei gruppi) e una condizione di controllo *between* (i.e., tra gruppi). Gli effetti del training sperimentale Visuo-Acustico, infatti, sono stati confrontati con quelli di un training di controllo Visivo, eseguito dallo stesso gruppo di pazienti in una sessione temporale differente. Inoltre, la prestazione dei pazienti è stata valutata in relazione a quella di un gruppo di soggetti neurologicamente sani. La valutazione degli effetti è stata estesa ad un ampio ventaglio di test diversi da quelli impiegati nella fase di training, incluse misure dirette del sistema oculomotore. L'assessment è stato condotto da professionisti differenti ad ogni sessione (doppio-cieco) ed il follow-up è stato esteso a 1 anno dal termine del training. Pertanto, nell'ambito del sistema di classificazione internazionale stabilito dalla federazione Europea delle Società Neurologiche (Hughes et al., 2001; Cappa et al., 2003) il presente studio si configura come trial clinico di classe I b.

In conclusione, l'Esperimento 3 ha dimostrato che il training Visuo-Acustico è in grado di indurre effetti a lungo termine sulle funzioni visuo-spaziali dei pazienti con DCV, grazie all'attivazione del sistema oculomotore. Inoltre, ha fornito una prova convincente dell'efficacia di una stimolazione cross-modale come valido metodo compensativo per i DCV.

Implicazioni applicative e direzioni future

Alla luce degli studi presentati è possibile trarre alcune indicazioni per lo sviluppo di future direzioni di ricerca.

1- In primo luogo, non è stato ancora chiarito quali siano nell'uomo le aree corticali responsabili dell'integrazione di informazioni spaziali. In particolare, è ancora dibattuta la localizzazione corticale dell'omologo dell'area AES del gatto, una regione cruciale per l'attivazione dei processi integrativi osservati nel CS. Studi neurofisiologici hanno documentato come la disattivazione dell'area AES abolisca l'*enhancement* della risposta a stimoli cross-modali nei neuroni multisensoriali del CS, ma mantenga inalterata la risposta alle componenti unimodali e a combinazioni di stimoli intra-modali. Una possibilità è che l'inibizione della area omologa ad AES nell'uomo, abolisca l'*enhancement* multisensoriale osservato nella localizzazione di stimoli cross-modali, ma mantenga inalterato l'*enhancement* unisensoriale per stimoli intra-modali. La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) potrebbe costituire un valido approccio per indagare questa ipotesi. La TMS, infatti, fornisce l'opportunità unica di inibire transitoriamente e

non invasivamente l'attività cerebrale di aree corticali specifiche e, quindi, di studiare la loro influenza sulle prestazioni comportamentali durante compiti sperimentali controllati. Recenti studi suggeriscono come possibile omologo dell'area AES il Solco Intraparietale (IPS), un'area per la quale è stata dimostrata attivazione superadditiva durante la presentazione di stimoli visuo-acustici semplici in condizioni di coincidenza temporale (Calvert et al., 2001) e spaziale (Meienbrock et al, 2007). Se ciò è vero, la localizzazione spaziale dovrebbe essere più accurata per stimoli intra-modalità rispetto a stimoli cross-modalità in seguito all'inibizione di IPS, a differenza di quanto osservato al di fuori degli effetti inibitori della TMS.

2- L'applicazione di paradigmi di stimolazione cross-modale in pazienti con DCV si è rivelata un valido metodo per l'indagine indiretta dei fenomeni di *blindsight*. Negli studi sperimentali realizzati, ai pazienti era chiesto di localizzare stimoli nella modalità sensoriale risparmiata (in questo caso quella acustica), durante (Esperimento 1) o successivamente (Esperimento 2) alla presentazione di stimoli visivi spazialmente coincidenti o separati. Questo approccio metodologico ha permesso di valutare l'effetto indiretto di uno stimolo visivo sulla risposta al target acustico. Tuttavia, negli studi in questione, è stata esaminata una particolare forma di *blindsight*, osservabile in quelle condizioni nelle quali l'orientamento spaziale, implicito o esplicito, ha un ruolo determinante nel contesto del compito. Queste forme di elaborazione implicita spaziale, meglio note come *Action* e *Attention blindsight* (Dankert & Rossetti, 2005) sembrano riflettere il coinvolgimento del circuito *retino-collicolo-extrastriato*. Numerosi studi suggeriscono come il *blindsight* non sia un fenomeno univoco, ma un complesso di abilità differenti, mediate da circuiti prevalentemente sottocorticali che raggiungono regioni selettive della corteccia extrastriate. Pertanto, una possibile direzione futura sarebbe quella di confrontare gli effetti di paradigmi sperimentali differenti sugli stessi pazienti, così da chiarire i correlati neurali delle differenti forme di elaborazione implicita. Un'interessante possibilità è quella di valutare l'elaborazione implicita del contenuto emotivo degli stimoli, in particolare quello espresso dai volti umani. Recenti studi (Pegna et al., 2005; Tamietto et al., 2008), infatti, suggeriscono il coinvolgimento di una via sottocorticale che dal CS, attraverso l'amigdala, proietta alle aree extrastriate temporo-occipitali.

3- La possibilità di osservare fenomeni di plasticità nel sistema spaziale acustico (Esperimento 2) rende plausibile la pianificazione di programmi riabilitativi per il trattamento dei deficit di localizzazione acustica in pazienti con lesione cerebrale. È noto che una lesione delle aree corticali acustiche danneggia la rappresentazione dello spazio acustico, producendo un deficit specifico nella localizzazione dei suoni (Bolognini et al., 2005b). Inoltre, pazienti con lesione fronto-parietale destra mostrano una tendenza a percepire gli stimoli acustici più a destra rispetto alla reale posizione (Pavani, Ladavas, & Driver, 2003). Pertanto, sia i pazienti con lesione alle aree corticali acustiche, che i pazienti con lesione al network fronto-parietale potrebbero beneficiare di un training basato sulla stimolazione cross-modale passiva. Un principio generale della neuroriabilitazione è che la stimolazione delle aree danneggiate è in grado di promuovere il recupero delle funzioni compromesse (Wilson, 1987). Inoltre, tale stimolazione potrebbe contribuire a riorganizzare i circuiti cerebrali parzialmente danneggiati e prevenire fenomeni di diaschisi dovuti a deafferentazione delle strutture adiacenti (Robertson & Murre, 1999; Taub et al., 2002). Questo processo potrebbe condurre ad un recupero funzionale della rappresentazione spaziale. In uno studio condotto su caso singolo, infatti, è stato dimostrato che la combinazione di uno stimolo visivo con un target acustico difficile da localizzare quando presentato isolatamente, era in grado di influenzare fortemente la prestazione del paziente: lo stimolo visivo migliorava sensibilmente l'abilità di localizzare la provenienza del suono, cosicché il paziente era in grado di localizzare quasi sempre correttamente i suoni accompagnati dallo stimolo visivo, rispetto ai suoni presentati isolatamente (Bolognini, Rasi & Ladavas, 2005b).

4- Il Training Visuo-Acustico si è dimostrato un valido approccio riabilitativo per la compensazione oculomotoria dei deficit di campo visivo, con effetti a lungo termine sul network sottostante i processi di attenzione spaziale ed esplorazione visiva (Esperimento 3). Nonostante la consistenza dei risultati osservati, tuttavia, i meccanismi neurali responsabili del miglioramento indotto da questo specifico trattamento non sono ancora del tutto noti. Un'analisi correlazionale tra prestazione comportamentale, registrazioni oculari e profilo lesionale dei pazienti potrebbe aiutare ad identificare i fattori predittivi di un miglioramento. La ricostruzione computerizzata delle lesioni cerebrali permetterebbe di quantificare, mediante un sistema voxel-based, l'estensione e il grado di compromissione corticale dei pazienti. Pertanto, un possibile sviluppo

per la ricerca clinica potrebbe essere un' analisi retrospettiva dei dati comportamentali e lesionali dei pazienti sottoposti a questo specifico trattamento.

5- E' stato a lungo discusso se l'integrazione multisensoriale richieda una maturazione postnatale. Studi sperimentali nel gatto hanno mostrato che i neuroni del Collicolo Superiore (CS) e del Solco Ectosilviano Anteriore (AES) non hanno proprietà multisensoriali alla nascita, e sono incapaci di generare risposte di *enhancement* multisensoriale (Stein et al., 1973; Wallace et al., 1997, 2006). Le capacità integrative del CS sembrano svilupparsi in parallelo con la maturazione funzionale delle corteccie associative (Wallace et al., 2000). E' stato documentato come un'interferenza a livello di questo processo, ad esempio precludendo la normale esperienza visiva, impedisca l'emergere di fenomeni integrativi. Ad esempio, i neuroni multisensoriali dei gatti cresciuti al buio, ed esposti quotidianamente a stimoli visuo-acustici spazialmente separati, mostrano un *enhancement* multisensoriale per configurazioni di stimoli spazialmente separati ma non per stimoli spazialmente coincidenti, all' opposto rispetto a quanto previsto dalla legge spaziale. I risultati di studi recenti confermano come l'esperienza precoce sia codificata nel gatto a livello delle proiezioni AES-CS. Ciò spiegherebbe perché tali influenze discendenti abbiano un ruolo chiave nel facilitare l'integrazione multisensoriale nel gatto adulto. Queste proiezioni, infatti, potrebbero mediare i cambiamenti della risposta multisensoriale in relazione al contesto.

Le applicazioni nell'uomo sono ancora piuttosto limitate. Uno studio nei bambini (Neil et al., 2006) ha evidenziato una ridotta capacità di integrazione di stimoli visivi ed acustici per la localizzazione spaziale, suggerendo un ruolo cruciale dell'esperienza post-natale per lo sviluppo dell'integrazione multisensoriale visuo-acustica. Inoltre, neonati deprivati della visione per i primi mesi di vita mostrano un deficit dell'integrazione multisensoriale dopo rimozione delle cataratte (Putzar et al., 2007). Questi risultati aprono stimolanti prospettive di ricerca. L'applicazione di paradigmi di stimolazione cross-modale in età evolutiva, infatti, permetterebbe di comprendere il ruolo dei fattori innati e di quelli acquisiti nella genesi dei processi di integrazione sensoriale. La principale difficoltà di questi studi consiste nell'adattamento di paradigmi tradizionalmente impiegati nell'adulto a soggetti molto piccoli. Tuttavia, l'applicazione congiunta di tecniche di misurazione comportamentale diretta e indiretta, quali ad esempio la registrazione dei movimenti oculari, potrebbe rappresentare un approccio efficace per

l'indagine dei meccanismi di maturazione dei circuiti integrativi in condizione di sviluppo normale e patologico.

Considerazioni finali

L'evoluzione ha dotato il cervello umano di un sistema visuo-acustico integrato in grado di interpretare e guidare con estrema flessibilità le risposte di orientamento verso stimoli esterni. Il mantenimento di questo sistema suggerisce un vantaggio evolutivo nell'integrare gli stimoli provenienti da differenti modalità per accrescere la risposta comportamentale oltre le possibilità fornite dai singoli sistemi sensoriali (Stein & Stanford, 2008).

Uno dei principali vantaggi dell'integrazione multisensoriale è la capacità di migliorare l'accuratezza delle risposte di orientamento verso target d'interesse. Studi comportamentali hanno evidenziato forti analogie tra le determinanti dell'integrazione multisensoriale a livello neurale e corticale, e i fattori che modulano gli effetti integrativi nel comportamento di orientamento nell'animale e nell'uomo (Stein et al., 1988).

A livello fisiologico, la salienza dell'informazione sensoriale rappresenta la determinante principale del vantaggio risultante dall'integrazione multisensoriale (Stein & Meredith, 1993). Le risposte neurali dei neuroni multisensoriali del CS mostrano un enhancement multisensoriale inversamente proporzionale all'efficacia delle singole componenti unimodali, un fenomeno noto come legge dell'efficacia inversa. Inoltre, l'enhancement multisensoriale risulta dipendente dall'allineamento spaziale e dalla sincronizzazione temporale degli stimoli cross-modali.

Nell'uomo, il coinvolgimento diretto del CS nei processi di integrazione multisensoriale è stato indagato solo in tempi recenti, grazie a paradigmi psicofisici formulati sulla base di specifiche evidenze anatomiche (Leo, Bertini, et al., 2008b; Bertini, Leo & Làdavas, 2008). Oltre al CS, le neuroimmagini hanno permesso di individuare numerosi siti neurali interni ed esterni ai circuiti sensoriali primari, contenenti neuroni che ricevono input convergenti da multiple modalità. In questi siti la sintesi multisensoriale produce un incremento della risposta neurale che segue le leggi osservate a livello di singolo neurone. Nonostante tali aree multisensoriali possano essere deprivate dell'input di una modalità sensoriale specifica, esse continueranno a rispondere agli stimoli provenienti dalle modalità sensoriali integre, impedendo la totale deprivazione sensoriale in quell'area. E' noto, inoltre, che anche le aree corticali modalità-specifiche possono essere influenzate da input sensoriali provenienti da altre modalità.

Nel loro insieme, i risultati della presente tesi hanno dimostrato che l'informazione aggiuntiva fornita dagli stimoli cross-modali può essere utilizzata a massimo vantaggio quando

l'informazione veicolata da una singola modalità non è elaborata a livello consapevole. L'utilizzo di paradigmi di stimolazione cross-modale si è rivelato un approccio estremamente efficace nel migliorare sensibilmente le capacità di orientamento spaziale ed esplorazione oculomotoria nei pazienti con Disturbo di Campo Visivo, grazie all'attivazione di un circuito di integrazione multisensoriale risparmiato dalla lesione cerebrale. Il risultato sorprendente è che gli effetti positivi dell'integrazione visuo-acustica sono osservabili non solo quando è richiesta una risposta di orientamento immediata, ma anche in seguito ad un adattamento a breve e lungo termine a stimoli cross-modali, dimostrando il mantenimento dei meccanismi che mediano l'apprendimento percettivo cross-modale in seguito a un danno del circuito genicolo-striato.

BIBLIOGRAFIA

- Alais, D., & Burr, D. (2004). The ventriloquism effect results from near-optimal integration. *Current Biology*, 14, 257-262.
- Alvarado, J.C., Stanford, T.R., Vaughan, J.W., & Stein, B.E. (2007a). Cortex mediates multisensory but not unisensory integration in superior colliculus. *Journal of Neuroscience*, 27, 12775-12786.
- Alvarado, J.C., Vaughan, J.W., Stanford, T.R., & Stein, B.E. (2007b). Multisensory versus unisensory integration: contrasting modes in the superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 97, 3193-3205.
- Arikuni, T., Sakai, M., Hamada, I., & Kubota, K. (1980). Topographical projections from the prefrontal cortex to the post-arcuate area in the Rhesus monkey, studied by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience Letters*, 19, 155-160.
- Battaglia, P., & Aslin, R.N. (2003). Bayesian integration of visual and auditory signals for spatial localization. *J Opt Soc Am A*, 20, 1391-1397.
- Barbas, H., & Mesulam, M. (1981). Organization of afferent input to subdivisions of area 8 in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 200, 407-431.
- Behrmann, M., Shomstein, S. S. Black, S. E., & Barton, J. J. (2001). The eye movements of pure alexic patients during reading and nonreading tasks. *Neuropsychologia*, 39, 983-1002.
- Beierholm, U.R., Quartz, S.R., & Shams, L. (2005). Bayesian inference as a unifying model of auditory-visual integration and segregation. Program No. 283.13, Abstract Viewer/Itinerary Planner. Society for Neuroscience, Washington, DC (Online).
- Bell, A.H., & Munoz, D.P. (2008). Activity in the superior colliculus reflects dynamic interactions between voluntary and involuntary influences on orienting behaviour. *European Journal of Neuroscience*, 28, 1654-60.
- Bermant, R.I. & Welch, R.B. (1976). The effect of degree of visual-auditory stimulus separation and eye position upon the spatial interaction of vision and audition. *Perceptual and motor skills* 43, 487-93.
- Bertelson, P. & Radeau, M. (1981). Cross-modal bias and perceptual fusion with auditory-visual spatial discordance. *Perception and Psychophysics* 29, 578-87.
- Bertelson, P. (1993). The time-course of adaptation to auditory-visual spatial discrepancy. Paper presented at the 6th conference of the European Society for Cognitive Psychology, Copenhagen, Denmark.
- Bertelson, P. (1994). The cognitive architecture behind auditory-visual interaction in scene analysis and speech identification. *Current Psychology of Cognition*, 13, 69-75.
- Bertelson, P. (1999). Ventriloquism: a case of crossmodal perceptual grouping. In: Aschersleben G, Bachmann T, Musseler J (eds) *Cognitive contributions to the perception of spatial and temporal events*. Elsevier, North-Holland, pp 347-363.
- Bertelson, P., & Aschersleben, G. (1998). Automatic visual bias of perceived auditory localization. *Psychonomic Bulletin Review*, 5, 482-489.
- Bertelson, P., Vroomen, J., de Gelder, B., & Driver, J. (2000a). The ventriloquist effect does not depend on the direction of deliberate visual attention. *Perception and Psychophysics*, 62, 321-32.

- Bertelson, P., Pavani, F., Ladavas, E., Vroomen J., & de Gelder, B. (2000b). Ventriloquism in patients with unilateral visual neglect. *Neuropsychologia*, 38, 1634–1642.
- Bertelson, P., & de Gelder, B. (2004). The psychology of multisensory perception. In: Spence C, Driver J (eds) *Crossmodal space and crossmodal attention*. Oxford University Press, Oxford, pp 141–177 .
- Bertelson, P., Frissen, I., Vroomen, J., & de Gelder, B. (2006). The aftereffects of ventriloquism: Patterns of spatial generalization. *Perception and Psychophysics*, 68, 428–436.
- Bertini, C., Leo, F. & Ladavas, E. (2008). Temporo-nasal asymmetry in multisensory integration mediated by the Superior Colliculus. *Brain Research*, 1242, 37–44.
- Binda, P., Bruno, A., Burr, D., & Morrone, M. (2007). Fusion of Visual and Auditory Stimuli during Saccades: A Bayesian Explanation for Perisaccadic Distortions. *The Journal of Neuroscience*, 27, 8525– 8532.
- Blythe, I.M., Kennard, C., & Ruddock, K.H. (1987). Residual vision in patients with retrogeniculate lesions of the visual pathways. *Brain*, 110, 887–905.
- Bolognini, N., Rasi F., Coccia M., & Ladavas E. (2005a). Visual search improvement in hemianopic patients after audio-visual stimulation. *Brain*, 128, 2830–2842.
- Bolognini, N., Rasi, F., & Ladavas, E. (2005b). Visual localization of sounds. *Neuropsychologia*, 43, 1655–1661.
- Bolognini, N., Leo, F., Passamonti, C., Stein, B.E., & Ladavas, E. (2007). Multisensory-mediated auditory localization. *Perception*, 36, 1477–1485.
- Bonath, B., Noesselt, T., Martinez, A., Mishra, J., Schwiecker, K., Heinze, H.J., & Hillyard, S.A. (2007). Neural basis of the ventriloquist illusion. *Current Biology*, 17, 1697–703.
- Brainard, M.S., & Knudsen, E.I. (1993). Experience-dependent plasticity in the inferior colliculus: A site for visual calibration of the neural representation of the barn owl. *Journal of Neuroscience*, 13, 4589–4608.
- Brindley, G.S., Gautier-Smith, P.C., & Lewin, W. (1969). Cortical blindness and the functions of the non-geniculate fibres of the optic tracts. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 32, 259–64.
- Britten, K.H., & Heuer, H.W. (1999). Spatial summation in the receptive fields of MT neurons. *Journal of Neuroscience* 15, 5074–84.
- Bushara, K.O., Grafman, J., & Hallet, M. (2001) Neural correlates of auditory-visual stimulus onset asynchrony detection. *Journal of cognitive neuroscience*, 21, 300–304.
- Calvert, G.A., Campbell, R. & Brammer, M. J. (2000). Evidence from functional magnetic resonance imaging of crossmodal binding in the human heteromodal cortex. *Current Biology* 10, 649–657.
- Calvert, G.A., Brammer, M., Bullmore, E., Campbell, R., Iversen, S.D., & David, A. (1999). Response amplification in sensory specific cortices during crossmodal binding. *Neuroreport*, 10, 649–657.
- Calvert, G.A., Hansen, P.C., Iversen, S.D., & Brammer, M., (2001). Detection of multisensory integration sites by application of electrophysiological criteria to BOLD response. *Neuroimage*, 14, 427–438.
- Calvert, G.A, Spence, C. & Stein, B.E. (2004a). *The Handbook of Multisensory Processing*. Cambridge, MA, MIT Press.
- Calvert, G.A. & Lewis, J.W. (2004b). Hemodynamic studies of audiovisual interactions. *The Handbook of Multisensory Processing*. GA Calvert, C Spence and BE Stein. Cambridge, MA, MIT Press.

- Calvert, G.A., & Thesen T. (2004c). Multisensory integration: methodological approaches and emerging principles in the human brain. *Journal of Physiology-Paris* 98, 191-202.
- Canon, L.K. (1970). Intermodality inconsistency of input and directed attention as determinants of the nature of adaptation. *Journal of Experimental Psychology* 84, 141-7.
- Cappa, S.F., Benke, S., Clarke, S., Rossi, B., Stemmer, B., & van Heugten, C.M. (2003). EFNS Guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS Task Force. *European Journal of Neurology*, 10, 11-23.
- Carandini, M., Heeger, D.J., & Movshon, J.A. (1997). Linearity and normalization in simple cells of the macaque primary visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 17, 8621– 8644.
- Celesia, G.G., Brigell, M., Vaphiades, M.S. (1997). Hemianopic anosognosia. *Neurology*, 49,88–97.
- Cohen, J. M. (1993). An overview of enhancement techniques for peripheral field loss. *Journal of the American Optometric Association*, 64, 60-70.
- Chedru, F., Leblanc, M., & Lhermitte, F. (1974). Visual searching in normal and brain damaged subjects (contribution to the study of unilateral inattention). *Cortex*, 9, 94–111.
- Choe, C.S., Welch, R.B., Gilford, R., & Juola, J.F. (1975). The ventriloquist effect: Visual dominance or response bias? *Perception and Psychophysics*, 18, 55-60.
- Ciaramitaro, V.M., Todd, W.E., & Rosenquist, A.C. (1997). Disinhibition of the superior colliculus restores orienting to visual stimuli in the hemianopic field of the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 387, 568–87.
- Ciuffreda, K. J. (1994). Reading eye movements in patients with oculomotor disturbances. In J. Ygge, & G. Lennerstrand, *Eye movements in reading* (pp.163-186). Oxford: Alden Press.
- Clark, J. J. & Yuille, A. L. (1990). *Data Fusion for Sensory Information Processing Systems*. Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA.
- Corneil, B.D., & Munoz, D.P. (1996). The influence of auditory and visual distractors on human orienting gaze shifts. *J Neurosci* 16: 8193-8207.
- Corneil, B. D., Van Wanrooij, M., Munoz, D., & Van Opstal, J. (2002). Auditory-visual interactions subserving goal-directed saccades in complex scene. *Journal of Neurophysiology*, 88, 438–54.
- Colonius, H., & Arndt, P. (2001). A two-stage model for visual-auditory interaction in saccadic latencies. *Perception and Psychophysics*, 63, 126–147.
- Cowey, A., Stoerig, P., & Le Mare, C. (1998). Effects of unseen stimuli on reaction times to seen stimuli in monkeys with blindsight. *Conscious Cognition*, 7, 312-23.
- Damasio, H., & Damasio, A. R. (1989). *Lesion analysis in neuropsychology*. New York: Oxford University Press
- Danckert, J., Revol, P., Pisella, L., Krolak-Salmon, P., Vighetto, A., Goodale, M.A., & Rossetti, Y. (2003). Measuring unconscious actions in action-blindsight: exploring the kinematics of pointing movements to targets in the blind field of two patients with cortical hemianopia. *Neuropsychologia*, 41, 1068-81.
- Danckert, J., & Goodale, M.A. (2000). A conscious route to unconscious vision. *Current Biology*. 27, 64-7.
- Danckert, J., & Rossetti, Y. (2005). Blindsight in action: what can the different sub-types of blindsight tell us about the control of visually guided actions? *Neuroscience Biobehavioral Review*, 29, 1035-46. Review.

- de Gelder, B., Vroomen, J., Pourtois, G., & Weiskrantz, L. (1999). Nonconscious recognition of affect in the absence of striate cortex. *Neuroreport*, 10, 3759–3763.
- de Gelder, B., Vroomen, J., Pourtois, G., & Weiskrantz, L. (2000). Affective blindsight: Are we blindly led by emotions? Response to Heywood and Kentridge (2000). *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 126–127.
- de Gelder, B., de Haan, E., & Heywood, C. (2001a). *Out of mind. Varieties of unconscious processes*. Oxford: Oxford University Press.
- de Gelder, B., Pourtois, G., van Raamsdonk, M., Vroomen, J., & Weiskrantz, L. (2001b). Unseen stimuli modulate conscious visual experience: Evidence from inter-hemispheric summation. *Neuroreport*, 12, 385–391.
- de Gelder, B., Pourtois, G., & Weiskrantz, L. (2002). Fear recognition in the voice is modulated by unconsciously recognized facial expressions but not by unconsciously recognized affective pictures. *Proceedings of the National Academy of Sciences United States of America*, 99, 4121–4126.
- de Gelder, B., & Bertelson, P. (2003). Multisensory integration, perception and ecological validity. *Trends in Cognitive Science*, 7, 460-467.
- de Gelder, B., Morris, J. S., & Dolan, R. J. (2005). Unconscious fear influences emotional awareness of faces and voices. *Proceedings of the National Academy of Sciences United States of America*, 102, 18682–18687.
- De Luca, M., Spinelli, D., & Zoccolotti, P. (1996). Eye movement patterns in reading as a function of visual field defects and contrast sensitivity loss. *Cortex*, 32, 491-502.
- Diederich, A., & Colonius, H. (2004a). Modeling the time course of multisensory interaction in manual and saccadic responses. In: *The handbook of multisensory processes* (Calvert GA, Spence C, Stein BE, eds), pp 395–408. Cambridge, MA: MIT.
- Diederich A., & Colonius, H. (2004b). Bimodal and trimodal multisensory enhancement: effects of stimulus onset and intensity on reaction time. *Perception and Psychophysics*, 66, 1388-1404.
- Eber, A. M., Metz-Lutz, M. N., Bataillard, M., & Collard, M. (1987). Reading eye movements of patients with homonymous hemianopia. In K. J. O'Regan, & A. Levy-Schoen. *Eye movements: from physiology to cognition* (pp. 544-545). North Holland: Elsevier.
- Eimer, M. (2004). Multisensory integration: how visual experience shapes spatial perception. *Current Biology*, 3, 115-7. Review.
- Engelken, E.J., & Stevens, K.W. (1989). Saccadic eye movements in response to visual, auditory, and bisensory stimuli. *Aviation, space, and environmental medicine*, 60, 762-768.
- Ernst, M.O., & Banks MS (2002). Humans integrate visual and haptic information in a statistically optimal fashion. *Nature*, 415, 429–33.
- Ernst, M.O., & Bühlhoff, H.H. (2004). Merging the senses into a robust percept. *Trends Cognitive Sciences*, 8, 162–169.
- Ersnt, M.O. (2005). A Bayesian view on multimodal cue integration. In: Knoblich G, Thornton I, Grosjean M, Shiffrar M. , editors. *Human body perception from the inside out*. Oxford University Press; New York, NY: 2005.
- Fendrich, R., Wessinger, C.M., & Gazzaniga, M.S. (1992) Residual vision in a scotoma: implications for blindsight. *Science*, 27, 1489-91.
- Frassinetti, F., Bolognini, N., & Ladavas, E. (2002). Enhancement of visual perception by crossmodal audio-visual interaction. *Experimental Brain Research*, 147, 332-343

- Frassinetti, F., Bolognini, N., Bottari, D., Bonora, A., & Ladavas, E. (2005). Audiovisual integration in patients with visual deficit. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 1442–1452.
- Frens, M.A., Van Opstal, A.J., & Van der Willigen, R.F. (1995). Spatial and temporal factors determine auditory-visual interactions in human saccadic eye movements. *Perception & Psychophysics*, 57, 802–816,
- Frissen, I., Vroomen, J., de Gelder, B., & Bertelson, P. (2003a). The after effects of ventriloquism: are they sound-frequency specific? *Acta Psychologica*, 113, 315–327.
- Frissen, I. (2005). Visual recalibration of auditory spatial perception. Unpublished PhD thesis. Tilburg, University, Tilburg, the Netherlands.
- Foxe, J. J. & Schroeder, C. E. (2005). The case for feedforward multisensory convergence during early cortical processing. *Neuroreport*, 16, 419–423.
- Gassel, M. M., & Williams, D. (1963). Visual function in patients with homonymous hemianopia. II. Oculomotor mechanisms. *Brain*, 86, 1–36.
- Gauthier, L., Dehaut, F., & Joanette, Y. (1989). The Bells test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 11, 49–54.
- Gepshtein S., & Banks, M.S. (2003). Viewing geometry determines how vision and haptics combine in size perception. *Current Biology*, 13, 483–488.
- Ghazanfar, A. A. & Schroeder, C. E. (2006). Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cognitive Sciences*. 10, 278–285.
- Gingras, G., Rowland, B., & Stein, B.E. (2009). The Differing Impact of Multisensory and Unisensory Integration on Behavior. *Journal of Neuroscience*. *Epub ahead of print*.
- Gitelman, D. R., Parrish, T. B., Friston, K. J., & Mesulam M. M. (2002). Functional Anatomy of Visual Search: Regional Segregations within the Frontal Eye Fields and Effective Connectivity of the Superior Colliculus. *NeuroImage*, 15, 970–982.
- Giard, M. H. & Peronnet, F. (1999). Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11, 473–490.
- Goldring J.E., Dorris, M.C., Corneil, B.D., Ballantyne, P.A., & Munoz, D.P. (1996). Combined eye-head gaze shifts to visual and auditory targets in humans. *Experimental Brain Research* *Experimentelle Hirnforschung*, 111, 68–78.
- Gondan, M., Niederhaus, B., Rösler, F., & Röder, B. (2005). Multisensory processing in the redundant target effect: a behavioral and event-related potential study. *Perception & Psychophysics*, 67, 713–726.
- Gonzalez Andino, S.L., Grave de Peralta Menendez, R., Khateb, A., Landis, T., Pegna A.J. (2009). Electrophysiological correlates of affective blindsight. *NeuroImage*, 44, 581–589
- Gottlieb, D. D., Fuhr, A., Hatch, W. V., & Wright, K. D. (1998). Neuro-optometric facilitation of vision recovery after acquired brain injury. *NeuroRehabilitation*, 11, 175–199.
- Gray CS, French JM, Bates D, Cartlidge NE, Venables GS, & James OF. (1989). Recovery of visual fields in acute stroke: homonymous hemianopia associated with adverse prognosis. *Age Ageing*, 18, 419–21.
- Groh, J.M., & Sparks, D.L. (1996). Saccades to somatosensory targets: III. Eye-position-dependent somatosensory activity in primate superior colliculus. *Journal of neurophysiology*, 75, 439–453.

- Gutfreund, Y., & Knudsen, E.I. (2004). Visual instruction of the auditory space map in the midbrain. In: *The Handbook of Multisensory Processes*, edited by Calvert G, Spence C, and Stein BE. Cambridge, MA: The MIT Press, p. 613–624.
- Hairston, W.D., Laurienti, P.J., Mishra, G., Burdette, J.H., & Wallace, M.T. (2003). Multisensory enhancement of localization under conditions of induced myopia. *Experimental Brain Research*, 152, 404-8.
- Harrington, L.K., & Peck, C.K. (1998). Spatial disparity affects visual-auditory interactions in human sensorimotor processing. *Experimental Brain Research*, 122, 247-252.
- Held, R. (1965). Plasticity in sensory-motor systems. *Scientific American*, 213, 84–94.
- Heron, J., Whitaker, D., & McGraw, P.W. (2004). Sensory uncertainty governs the extent of audio-visual interaction. *Visual Research*, 144, 2875-2884.
- Howard, I.P., & Templeton, W.B. (1966). *Human spatial orientation*. Wiley, London
- Hyde, P.S., & Knudsen, E.I. (2002). The optic tectum controls visually guided adaptive plasticity in the owl's auditory space map. *Nature*, 415, 73–76.
- Hughes, H.C., Reuter-Lorenz, P.A., Nozawa, G., & Fendrich, R. (1994). Visual-auditory interactions in sensorimotor processing: Saccades versus manual responses. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance* 20, 131-153.
- Hughes, R.A., Barnes, M.P., Baron, J.C., & Brainin, M. (2001). European Federation of Neurological Societies Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces. *European Journal of Neurology*, 8, 549–550.
- Ishiai, S., Furukawa, T., & Tsukagoshi, H. (1987). Eye-fixation patterns in homonymous hemianopia and unilateral spatial neglect. *Neuropsychologia*, 25, 675-679.
- Knill, D.C., & Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in Neuroscience*, 27, 712–719.
- Jahnke, M. T., Denzler, P., Liebelt, B., Reichert, H. & Mauritz, K. H. (1995). Eye movements and fixation characteristic in perception of stationary scenes: normal subjects as compared to patients with visual neglect or hemianopia. *European Journal of Neuroscience*, 2, 275-295.
- Jay, M.F., & Sparks, D.L. (1987). Sensorymotor integration in the primate superior colliculus: II. Coordinates of auditory-signals. *Journal of Neurophysiology*, 57, 35-55.
- Jiang, W., Wallace, M.T., Jiang, H., Vaughan, J.W., & Stein, B.E. (2001). Two cortical areas mediate multisensory integration in superior colliculus neurons. *Journal of Neurophysiology*, 85, 506–22.
- Jiang, W., Jiang, H., & Stein, B.E. (2002). Two corticotectal areas facilitate multisensory orientation behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 1240–55.
- Julkunen, L., Tenonuo, O., Jaaskelainen, S., & Hamalainen, H. (2003). Rehabilitation of chronic post-stroke visual field defect with computer-assisted training: a clinical and neurophysiological study. *Restorative Neurology Neuroscience*, 21, 19-28.
- Kasten, E., Strasburger, H., & Sabel, B.A. (1997). Programs for diagnosis and therapy of visual field deficit in vision rehabilitation. *Spatial Vision*, 10, 499-503.

- Kasten, E., Wust, S., Behrens-Baumann, W., & Sabel, B.A. (1998). Computer-based training for the treatment of partial blindness. *Nature Medicine*, 4, 1083-87.
- Kasten, E., Poggel, D.A., Müller-Oehring, E., Gothe, J., Schulte, T., & Sabel, B.A. (1999). Restoration of vision II: Residual functions and training-induced visual field enlargement in brain-damaged patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 15, 273-287.
- Kasten, E., Bunzenthall, U., & Sabel, B.A. (2006). Visual field recovery after vision restoration therapy (VRT) is independent of eye movements: an eye tracker study. *Behavioural Brain Research*, 175, 18-26
- Kasten, E., Ulrike, B. Müller-Oehring, E.M., Mueller, I., & Sabel, B.A. (2007). Vision restoration therapy does not benefit from costimulation: A pilot study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29, 569-584.
- Kadunce, D.C., Vaughan, J.W., Wallace, M.T., Benedek, G., & Stein BE (1997). Mechanisms of within- and cross-modality suppression in the superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 78, 2834–2847
- Kadunce, D.C., Vaughan, J.W., Wallace, M.T., & Stein, B.E. (2001). The influence of visual and auditory receptive field organization on multisensory integration in the superior colliculus. *Experimental Brain Research*, 139, 303-310.
- Kentridge, R.W., Heywood, C.A., & Weiskrantz, L. (1999). Effects of temporal cueing on residual visual discrimination in blindsight. *Neuropsychologia*, 37, 479-83.
- Kentridge, R.W. (1997). Dynamics and computational power in biologically plausible neural network models. in A. Browne (Ed.) *Perspectives in Neural Computing*. pp. 51-71. Bristol: Institute of Physics Press.
- Kerkhoff, G., Munssinger, U., Haaf, E., Eberle-Strauss, G., & Stogerer, E. (1992a). Rehabilitation of homonymous scotoma in patients with postgeniculate damage to the visual system: saccadic compensation training. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 4, 245–254.
- Kerkhoff, G., Münssinger, U., Haaf, E., Eberle-Strauss, & Stögener, E. (1992b). Rehabilitation of hemianopic dyslexia in patients with postgeniculate field disorders. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2, 21-42.
- Kerkhoff, G., Munbinger, U., & Meier, E.K. (1994). Neurovisual rehabilitation in cerebral blindness. *Archives of Neurology*, 51, 474–481.
- Kerkhoff, G., & Schindler, I. (1997). Hemineglect versus Hemianopsie. Hinweise zur Differentialdiagnose. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 65, 278-289.
- Kerkhoff, G. (1999). Restorative and compensatory therapy approaches in cerebral blindness - a review. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 1, 255–271.
- Kerkhoff, G. (2000). Neurovisual rehabilitation: recent developments and future directions. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 68, 691–706.
- Knill DC, & Pouget A (2004). The Bayesian brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in Neurosciences*, 27, 712–719.
- Knudsen, E.I., & Knudsen, P.F. (1985). Vision guides the adjustment of auditory localization in young barn owls. *Science*, 230, 545–548.
- Knudsen, E.I. (1999). Mechanisms of experience-dependent plasticity in the auditory localization pathway of the barn owl. *Journal of Comparative Physiology*, 185, 305–312.
- Konishi, M. (1986). Centrally synthesized maps of sensory space. *Trends in Neuroscience*, 9, 163-168.

- Krauzlis, R.J., Liston, D., & Carello C.D. (2004). Target selection and the superior colliculus: goals, choices and hypothesis. *Vision Research*, 44, 1445-1451.
- Ladavas, E. (2008). Multisensory-based approach to the recovery of unisensory deficit. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 98-110.
- Laurienti, P.J., Kraft, R.A., Maldjian, J.A., Burdette, J.H., & Wallace MT (2004). Semantic congruence is a critical factor in multisensory behavioral performance. *Experimental Brain Research*, 158, 405-414.
- Laurienti, P.J., Burdette, J.H., Wallace, M.T., Yen, Y.F., Field, A.S., & Stein, BE. (2002). Deactivation of sensory-specific cortex by cross-modal stimuli. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 420-429.
- Leff, A.P., Scott, S.K., Crewes, H., Hodgson, T.L., Cowey, A., Howard, D., & Wise, R.J.S. (2000). Impaired reading in patients with right hemianopia. *Annals of Neurology*, 47, 171-178.
- Leff, A.P., Scott, S.K., Rothwell, J.C., & Wise, R.J. (2001). The planning and guiding of reading saccades: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Cerebral Cortex*, 11, 918-923.
- Leh, S.E., Mullen, K.T., & Ptito, A. (2006). Absence of S-cone input in human blindsight following hemispherectomy. *European Journal of Neuroscience*, 24, 2954-60.
- Leo, F., Bolognini, N., Passamonti, C., Stein, B. E. & Ladavas, E. (2008a) Cross-modal localization in hemianopia: new insights on multisensory integration. *Brain*, 131, 855-865.
- Leo, F., Bertini, C., di Pellegrino, G., & Ladavas, E. (2008b). Multisensory integration for orienting responses in humans requires the activation of the superior colliculus. *Experimental Brain Research*, 186, 67-77.
- Lewald, J. (2002) Rapid adaptation to auditory-visual spatial disparity. *Learning & Memory*, 9, 268-678.
- Lippert, M., Logothetis, N.K., & Kayser, C. (2007). Improvement of visual contrast detection by a simultaneous sound. *Brain Research* 1173:102-109.
- Liversedge, S.P., & Findlay, J.M. (2000). Saccadic eye movements and cognition. *Trends in Cognitive Neuroscience*, 4, 6-14.
- Lovelace, C.T., Stein B.E., & Wallace, M.T. (2003). An irrelevant light enhances auditory detection in humans: a psychophysical analysis of multisensory integration in stimulus detection. *Cognitive Brain Research*, 17, 447-453.
- Luksch, H., Gauger, B., & Wagner, H. (2000). A candidate pathway for a visual instructional signal to the barn owl's auditory system. *Journal of Neuroscience*, 20, 1-4.
- Macaluso, E. & Driver, J. (2005). Multisensory spatial interactions: a window onto functional integration in the human brain. *Trends in Neuroscience*, 28, 264-271.
- Marzi, C.A., Smania, N., Martini, M.C., Gambina, G., Tomelleri, G., Palamara, A., Alessandrini, F., & Prior, M. (1996). Implicit redundant-targets effect in visual extinction. *Neuropsychologia*, 34, 9-22.
- Meienberg, O., Zangemeister, W. H., Rosenberg, M., Hoyt, W. F., & Stark, L. (1981). Saccadic eye movement strategies in patients with homonymous hemianopia. *Annals of Neurology*, 9, 537-544.
- Meinberg, O. (1988). Augenbewegungsmuster bei homonymer Hemianopsie und visuellem Hemineglekt. *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde*, 192, 108-112.
- Meienbrock, A., Naumer, M.J., Doehrmann, O., Singer, W., & Muckli, L. (2007). Retinotopic effects during spatial audio-visual integration. *Neuropsychologia*, 45, 531-9.

- Meredith, M.A., & Stein, B.E. (1983). Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science*, 221, 389-391.
- Meredith, M.A., & Stein, B.E. (1986a). Visual, auditory and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *Journal of Neurophysiology*, 156, 640-662.
- Meredith, M.A., & Stein, B.E. (1986b). Spatial factors determine the activity of multisensory neurons in cat superior colliculus. *Brain Research*, 19, 350-304.
- Meredith, M.A., Nemitz, J.W., & Stein, B.E. (1987). Determinants of multisensory integration in superior colliculus: temporal factors. *Journal of Neuroscience*, 10, 3215-3229.
- Meredith, M.A., & Stein, B.E. (1996). Spatial determinants of multisensory integration in cat superior colliculus neurons. *Journal of Neurophysiology*, 75, 1843-1857.
- Meredith, M.A. (2002). On the neural basis for multisensory convergence: a brief overview. *Cognitive Brain Research*, 14, 31-40.
- 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.
- Morland, A.B., Jones, S.R., Finlay, A.L., Deyzac, E., & Kemp, S. (1999). Visual perception of motion, luminance and colour in a human hemianope. *Brain*, 122, 1183-98.
- Morris, J.S., DeGelder, B.,Weiskrantz, L., & Dolan, R.J. (2001). Differential extrageniculostriate and amygdala responses to presentation of emotional faces in a cortically blind field. *Brain*, 124, 1241–1252.
- Neetens, A. (1994). Revalidation of homonymous hemianopic patients. In A. C. Kooijman, P. L. Looijestijn, J. A.Welling, & G. J. Van Der Wildt, *Low Vision. Research and new developments in rehabilitation* (pp. 296-300). Amsterdam: IOS Press.
- Neil, P. A., Chee-Ruiter, C., Scheier, C., Lewkowicz, D. J. & Shimojo, S. (2006). Development of multisensory spatial integration and perception in humans. *Dev. Sci.* 9, 454–464
- Nelles, G., Esser, J., Eckstein, A., Tiede, A., Gerhard, H., & Diener, H. C. (2001) Compensatory visual field training for patients with hemianopia after stroke. *Neuroscience Letters*, 306, 189–192.
- North, R.V. (1985). The relationship between the extent of visual field and driving performance—a review. *Ophthalmic Physiology*, 5, 205–10.
- Oruç, I., Maloney, T. M., & Landy, M. S. (2003). Weighted linear cue combination with possibly correlated error. *Vision Research*, 43, 2451- 2468.
- Pambakian, A.L., & Kennard, C. (1997). Can visual function be restored in patients with homonymous hemianopia? *British Journal of Ophthalmology*, 81, 324–328.
- Pambakian, A. L., Wooding, D. S., Patel, N., Morland, A. B., Kennard, C., & Mannan, S. K. (2000). Scanning the visual world: a study of patients with homonymous hemianopia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 69, 751–759.
- Pambakian, A. L., Mannan, S. K., Hodgson, T. L., & Kennard, C. (2004). Saccadic visual search training: a treatment for patients with homonymous hemianopia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 75, 1443–1448.

- Passamonti, C., Bertini, C., & Ladavas, E. (2009). Audio-Visual training improves oculomotor patterns in hemianopia. *Neuropsychologia*, 47, 546–555
- Passamonti, C., Frissen, I. & Ladavas, E. (2009). Cross-modal perceptual learning in patients with neglect and hemianopia (submitted).
- Pavani, F., Ladavas, E., & Driver, J. (2003). Auditory and multisensory aspects of visuospatial neglect. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 407–414.
- Pegna, A.J., Khateb, A., Lazeyras, F., & Seghier, M.L. (2005). Discriminating emotional faces without primary visual cortices involves the right amygdala. *Nature Neuroscience*, 8, 24–25.
- Pelak, V.S., Dubin, M., & Whitney, E. (2007). Homonymous hemianopia: a critical analysis of optical devices, compensatory training, and Nova Vision. *Current Treatment Options in Neurology*, 9, 41-47.
- Peli, E. (1999). Field Expansion for Homonymous Hemianopia using Prism and Peripheral Diplopia. *Technical Digest on Vision Science and it Applications, Technical Digest Series*, 74-77.
- Peli, E. (2000). Treating Hemianopia Using Prisms to Create Peripheral Diplopia In: Stuenkel, A., Ariditi, A., Horowitz, M. A., Lang, B., Rosenthal, & K. R. Seidman (eds). *Vision Rehabilitation: Assessment, Intervention and Outcomes. Selected papers from Vision: International Conference on Low Vision.*, (pp. 104-109) Swets & Zeitlinger, Lisse.
- Peli, E. (2000b). Field expansion for Homonymous Hemianopia by Optically Induced Peripheral Exotropia. *Optometry and Vision Science*, 77, 453-464.
- Pick, H.L., Warren, D.H., & Hay, J.C. (1969). Sensory conflict in judgments of spatial direction. *Perception & Psychophysics*, 6, 203–205.
- Perrault, T.J. Jr, Vaughan, J.W., Stein, B.E., & Wallace, M.T. (2005). Superior colliculus neurons use distinct operational modes in the integration of multisensory stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 93, 2575–86.
- Perrott, D.R., Saberi, K., Brown, K., & Strybel, T.Z. (1990). Auditory psychomotor coordination and visual search performance. *Perception and Psychophys*, 48, 214-226.
- Poggel, D.A., Kastner, E., & Sabel B.A. (2004). Attentional cueing improves vision restoration therapy in patients with visual field defects. *Neurology*, 63, 2069-2076.
- Putzar, L., Goerendt, I., Lange, K., Rosler, F. & Roder, B. (2007). Early visual deprivation impairs multisensory interactions in humans. *Nature Neuroscience*, 10, 1243–1245.
- Racette, L., & Casson, E.J. (2005). The impact of Visual Field Loss on Driving Performance: Evidence from On-Road Driving Assessments. *Optometry and Vision Science*, 82, 668-674.
- Radeau, M., & Bertelson, P. (1974). The after-effects of ventriloquism. *Quarter Journal of Experimental Psychology*, 26, 63-71.
- Radeau, M., & Bertelson, P. (1976). The effect of a textured field on modality dominance in a ventriloquism situation. *Perception & Psychophysics*, 20, 227-235.
- Radeau, M. (1985). Signal intensity, task context, and auditory-visual interaction. *Perception*, 14, 571-7.
- Radeau, M. & Bertelson, P. (1987) Auditory-visual interaction and the timing of inputs: Thomas (1941) revisited. *Psychological Research*, 49, 17-22.

- Radeau, M. (1992). Cognitive impenetrability in auditory-visual interaction. In J. Alegria, D. Holender, J. Morais, & M. Radeau (Eds.), *Analytic approaches to human cognition* (pp. 41-55). Amsterdam: Elsevier.
- Radeau, M. (1994). Auditory-visual spatial interaction and modularity. *Cahier de Psychology Cognitive/Current Psychology of Cognition*, 13, 3-51.
- Rafal, R., Smith, J., Krantz, J., Cohen, A., & Brennan, C. (1990). Extrageniculate vision in hemianopic humans: saccade inhibition by signals in the blind field. *Science*, 5, 118-21.
- Recanzone, G.H. (1998). Rapidly induced auditory plasticity: The ventriloquism aftereffect. *Proceedings of National Academy of Science U S A*, 95, 869-875.
- Reinhard, J., Schreiber, A., Schiefer, U., et al. (2005). Does visual restoration training change absolute homonymous visual fields defects? A fundus-controlled study. *British Journal of Ophthalmology*, 89, 30-35.
- Remond, A., Lesevre, N., & Gabersek, V. (1957). Approche d'une semiologie electrographique du regard. *Revue Neurologique*, 96, 536-546.
- Reynolds, J.H., Chelazzi, L., & Desimone, R. (1999). Competitive mechanisms subserve attention in macaque areas V2 and V4. *Journal of Neuroscience*, 19, 1736-1753.
- Ro, T., & Rafal, R. (2006). Visual restoration in cortical blindness: insights from natural and TMS-induced blindsight. *Neuropsychological Rehabilitation*, 16, 377-396.
- Rossi, P., W., Kheyfets, S., & Reding, M., J. (1990). Fresnel prisms improve visual perception in stroke patients with homonymous hemianopia or unilateral neglect. *Neurology*, 40, 1597-1599.
- Robertson, I.H., & Murre, J.M. (1999). Rehabilitation of brain damage: brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychological Bulletin*, 125, 544-75. Review.
- Rolls, E.T., & Tovee, M.J. (1995). The responses of single neurons in the temporal visual cortical areas of the macaque when more than one stimulus is present in the receptive field. *Experimental Brain Research*, 103, 409-420.
- Rowland, B.A., Stanford, T.R., & Stein, B.E. (2007a). A model of the neural mechanisms underlying multisensory integration in the superior colliculus. *Perception*, 36, 1431-1443.
- Rowland, B., Stanford, T., & Stein, B. (2007b). A Bayesian model unifies multisensory spatial localization with the physiological properties of the superior colliculus. *Experimental Brain Research*, 180, 153-161.
- Sabel, B.A. (1999). Restoration of vision I: Neurobiological mechanisms of restoration and plasticity after brain damage: a review. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 15, 177-200.
- Sarlat, L., Warusfel, O., & Viaud-Delmon, I. (2006). Ventriloquism aftereffects occur in the rear hemisphere. *Neuroscience Letters*, 404, 324-329.
- Schreiber, A., Vonthein, R., Reinhard, J., Trauzettel-Klosinski, S., Connert, C., & Schiefer, U. (2006). Effect of visual restitution training on absolute homonymous scotomas. *Neurology*, 67, 143-5.
- Scheier, C.R., Nijwahan, R., & Shimoio, S. (1999). Sound alters visual temporal resolution. Paper presented at the investigative Ophthalmology and Visual Science meeting, Fort Lauderdale, FL.
- Schoepf, D., & Zangemeister, W. H. (1993). Eye and head reading path in hemianopic patients. In S. E. Wright, & R. Groner, *Facets of dyslexia and its remediation*. Elsevier, Amsterdam.

- Shefrin, S.L., Goodin, D.S., & Aminoff, M.J. (1988). Visual evoked potentials in the investigation of "blindsight". *Neurology*, 38, 104-9.
- Sherer M, Oden K, Bergloff P, et al. (1998). Assessment and treatment of impaired awareness after brain injury: implications for community re-integration. *Neurorehabilitation*, 10, 25–37.
- Slutsky, D.A., & Recanzone, G.H. (2001). Temporal and spatial dependency of the ventriloquism effect. *Neuroreport*, 12, 7-10.
- Spitzyna, G.A., Wise, R.J.S., McDonald, S.A., Plant, G.T., Kidd, D., Crewes, H., & Leff, A.P. (2007). Optokinetics Therapy improves text reading in patients with hemianopic alexia. *Neurology*, 68, 1922-30
- Sparks, D.L., & Nelson, J.S. (1987). Sensory and motor maps in the mammalian superior colliculus. *Trends in Neurosciences*, 10, 312-317.
- Spence, C., & Driver, J. (2004). *Crossmodal Space and Crossmodal Attention*. Oxford University Press.
- Stecker, G.C., Harrington, I.A., & Middlebrooks, J.C. (2005). Location coding by opponent neural populations in the auditory cortex. *PLoS Biology*, 3, 520-528
- Stanford, T.R., Quessy, S., & Stein, B.E. (2005). Evaluating the operations underlying multisensory integration in the cat superior colliculus. *Journal of Neuroscience*, 25, 6499–508.
- Stein, B.E., Labos, E. & Kruger, L. (1973). Sequence of changes in properties of neurons of superior colliculus of the kitten during maturation. *Journal of Neurophysiology*, 36, 667–679.
- Stein, B.E., Huneycutt, W.S., & Meredith, M.A. (1988). Neurons and behavior: the same rules of multisensory integration apply. *Brain Research*, 448, 355–8.
- Stein, B. E., Meredith, M., Huneycutt, W. S., & McDade, L. W. (1989). Behavioural indices of multisensory integration: Orientation to visual cues is affected by auditory stimuli. *Journal of Cognitive Neurosciences*, 1, 12-24.
- Stein, B.E., & Meredith, M. (1991). Functional organization in the superior colliculus. In Leventhal. A.G. (Ed). *The neural basis of visual function* (pp. 85-110). Macmillian, Hampshire.
- Stein, B.E., & Meredith, M. A. (1993). *Merging of senses*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Stein, B.E., London, N., Wilkinson, L.K., & Price, D.D. (1996). Enhancement of perceived visual intensity by auditory stimuli: a psychophysical analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8, 497-506.
- Stein, B.E. (1998). Neural mechanism for synthesizing sensory information and producing adaptive behaviors. *Experimental Brain Research*, 123, 124–135.
- Stein, B.E., Jiang, W., & Stanford, T. R. (2004a). Multisensory integration in single neurons of the midbrain. In G. Calvert, C. Spence, & B. E. Stein (Eds.). *The handbook of multisensory processes*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Stein, B.E., Stanford, T.R., Wallace, M.T., Vaughan, J.W., & Jiang, W. (2004b). Crossmodal interaction in subcortical and cortical circuits. In Spence, C., & Driver, J., *Crossmodal space and crossmodal attention*. Oxford University press: Oxford.
- Stein, B.E., & Stanford, T. (2008). Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nature Reviews Neuroscience* 9, 255–266
- Stevenson, R.A., Geoghegan, M.L. & James, T.W. (2007). Superadditive BOLD activation in superior temporal sulcus with threshold non-speech objects. *Experimental Brain Research*, 179, 85–95.

- Stoerig, P., & Cowey, A. (1997). Blindsight in man and monkey. *Brain*, 120, 535–59.
- Stricanne, B., Andersen, R. A. & Mazzoni, P. (1996). Eyecentered, head-centered, and intermediate coding of remembered sound locations in area LIP. *Journal of Neurophysiology*, 76, 2071–2076
- Tamietto, M., Adenzato, M., Geminiani, G., & de Gelder, B. (2007). Fast recognition of social emotions takes the whole brain: Interhemispheric cooperation in the absence of cerebral asymmetry. *Neuropsychologia*, 45, 836–843.
- Tamietto, M., & de Gelder, B. (2008). Affective blindsight in the intact brain: neural interhemispheric summation for unseen fearful expressions. *Neuropsychologia*, 12, 820-8.
- Tant, M.L., Cornelissen, F.W., Kooijman, A.C., & Brouwer, W.H. (2002a). Hemianopic visual field defect elicit hemianopic scanning. *Vision Research*, 42, 1339–1348.
- Tant, M.L.M., Bouma, J.M., Kooijman, A.C., Cornelissen, F.W., & Brouwer, W.H. (2002b). Visual rehabilitation in Homonymous Hemianopia and related disorders. In W. H. Brouwer, A. H. van Zomeren, I. J. Berg, J. M. Bouma, & E. H. F. de Haan (Eds.), *Neuropsychological rehabilitation: a clinical approach*. Amsterdam: Boom.
- Tant, M.L.T., Brouwer, W.H., Cornelissen, F.W., & Kooijman, A.C. (2002c). Driving and visuospatial performance in people with hemianopia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 12, 419-437.
- Taub, E., Uswatte, G., & Elbert, T. (2002). New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nature Review Neuroscience*, 3, 228-36. Review.
- Thomas, G.J. (1941). Experimental study of the influence of vision of sound localization. *Journal of Experimental Psychology* 28, 167-77.
- Trauzettel-Klosinski, S. & Rheinard, J. (1998a). The vertical field border in hemianopia and its significance for fixation and reading. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 39, 2177-2186.
- Trauzettel-Klosinski, S., & Brendler, K. (1998b). Eye movements in reading with hemianopic field defects: the significance of clinical parameters. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 236, 91-102.
- Van Beers, R.J, Sittig, A.C., Denier van der Gon, J.J. (1999). Integration of proprioceptive and visual position-information: an experimentally supported model. *Journal of Neurophysiology*, 81, 1355–1364.
- Van Beers, R.J, Wolpert, D.M, & Haggard, P. (2002). When feeling is more important than seeing in sensorimotor adaptation. *Current Biology*, 12, 834–837.
- Vroomen, J., Bertelson, P., & de Gelder, B. (2001). The ventriloquist effect does not depend on the direction of automatic visual attention. *Perception and Psychophysics*, 63, 651-9.
- Wallace, M.T., Meredith, M. A. & Stein, B. E. (1993). Converging influences from visual, auditory, and somatosensory cortices onto output neurons of the superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 69, 1797–1809.
- Wallace, M.T., Wilkinson, L.K., & Stein, B.E. (1996). Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 76, 1246–66.
- Wallace, M.T. & Stein, B.E. (1997). Development of multisensory neurons and multisensory integration in cat superior colliculus. *Journal of Neuroscience*, 17, 2429–2444.
- Wallace, M.T, Meredith, M.A., Stein, B.E. (1998). Multisensory integration in the superior colliculus of the alert cat. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1006-1010.

- Wallace, M. T. & Stein, B. E. (2000). Onset of cross-modal synthesis in the neonatal superior colliculus is gated by the development of cortical influences. *Journal of Neurophysiology*, 83, 3578–3582.
- Wallace, M.T., Roberson, G.E., Hairston, W.D., Stein, B.E., Vaughan, J.W., & Schirillo, J.A. (2004). Unifying multisensory signals across time and space. *Experimental Brain Research*, 158, 258-2.
- Wallace, M.T., Carriere, B. N., Perrault, T. J. Jr, Vaughan, J. W. & Stein, B. E. (2006). The development of cortical multisensory integration. *Journal of Neuroscience*, 26, 11844–11849.
- Wang, M.K. (2003). Reading with a right homonymous haemianopia. *Lancet*, 361,1138.
- Warren, D.H., Welch, R.B., & McCarthy, T.J. (1981). The role of visual-auditory compellingness in the ventriloquism effect: implication for transitivity among the spatial senses. *Perception and Psychophysics*, 9, 557-64.
- Weiskrantz L. (1986). *Blindsight: a case study and implications*. Oxford: Clarendon Press; Oxford University Press.
- Welch, R. B. (1978). *Perceptual modification: Adapting to altered sensory environments*. New York: Academic Press.
- Welch, R.B. & Warren, D.H. (1986). Intersensory interactions. In: Kaufman KR, Boff L, and Thomas JP, eds. *Handbook of Perception and Human Performance*. New York: Wiley, 1–36.
- Welch, R.B. & Warren, D.H. (1980). Immediate perceptual response to intersensory discrepancy. *Psychological Bulletin*, 88, 638-67.
- Williams, C., Azzopardi, P., & Cowey, A. (1995). Nasal and temporal retinal ganglion cells projecting to the midbrain: implications for "blindsight". *Neuroscience*, 65, 577-586.
- Wilson, J.T. (1987). Interaction of simultaneous visual events. *Perception*, 16, 375-83.
- Wilson, B., Cockburn, J., & Halligan, P. (1987). Development of a behavioral test of visuospatial neglect. *Archives of Physical and Medical Rehabilitation*, 68, 98–108.
- Witton, I.B, Knudsen E.I.(2005). Why seeing is believing: merging auditory and visual worlds. *Neuron*, 48, 489–496.
- Yao, L., & Peck, C.K. (1997). Saccadic eye movements to visual and auditory targets. *Experimental Brain Research*, 115, 25-34.
- Zangemeister, W. H., Meienberg, O., Stark, L., & Hoyt, W. F. (1982). Eye-head coordination in homonymous hemianopia. *Journal of Neurology*, 226, 243–254.
- Zangemeister, W. H., & Oechsner, U. (1996). Evidence for scanpaths in hemianopic patients show through string editing methods. In W. H. Zangemeister, H. S. Stiehl, & C. Freksa (Eds.), *Visual attention and cognition* (pp.197–220). Amsterdam: Elsevier science.
- Zatorre, R.J., Bouffard, M., Ahad, P., & Belin, P. (2002). Where is “where” in the human auditory cortex? *Nature Neuroscience*, 5, 905–909.
- Zeki, S., & Ffytche, D.H. (1998). The Riddoch syndrome: insights into the neurobiology of conscious vision. *Brain*, 121, 25-45.
- Zhang, X., Kedar, S., Lynn, M.J., Newman, N.J., & Biousse, V. (2006). Homonymous Hemianopia in Stroke. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 26, 180–183.

- Zihl, J. (1980a). Recovery of visual functions in patients with cerebral blindness. Effect of specific practice with saccadic localization. *Experimental Brain Research*, 44, 159–69.
- Zihl, J. (1980b) “Blindsight’’: improvement of visually guided eye movements by systematic practice in patients with cerebral blindness. *Neuropsychologia*, 18, 71–7.
- Zihl, J., & Werth, R. (1984). Contributions to the study of "blindsight"--II. The role of specific practice for saccadic localization in patients with postgeniculate visual field defects. *Neuropsychologia*, 22, 13-22.
- Zihl, J., & von Cramon, D. (1985). Visual field recovery from scotoma in patients with postgeniculate damage. A review of 55 cases. *Brain*, 108, 335-365.
- Zihl, J. (1989). Cerebral disturbances of elementary visual function. In J. W. Brown, *Neuropsychology of Visual Perception* (pp.35-58). Lawrence Erlbaum, Hillsdale, NJ.
- Zihl, J. (1994). Rehabilitation of visual impairments in patients with brain damage. In A. C. Kooijman, P. L. Looijestijn, J. A. Welling and G. J. van der Wildt (Eds.) *Low vision. Research and New developments in Rehabilitation*. Amsterdam, IOS Press. (pp 287-295)
- Zihl, J. (1995). Visual scanning behaviour in patients with homonymous hemianopia. *Neuropsychologia*, 33, 287–303.
- Zihl, J. & Kennard, C. (1996). Disorders of higher visual function. In: T. Brandt, L. R. Caplan, J. Dichgans, H. C. Diener, C. Kennard (Eds), *Neurological disorders: course and treatment*. San Diego: Academic Press.
- Zihl, J. (2000). *Rehabilitation of visual disorders after brain injury*. UK: Psychological Press.
- Zwiers, M.P., Van Opstal, A.J., & Paige, G.D. (2003). Plasticity in human sound localization induced by compressed spatial vision. *Nature Neuroscience*, 6, 175–181.

