

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITA' DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA ED ARCHITETTURA
Corso di laurea in Ingegneria Biomedica

Analisi neurocomputazionale dell'integrazione
multisensoriale in soggetti neurotipici e
sofferenti di disturbi dello spettro autistico

Elaborato in
Strumentazione Biomedica

Relatore
Prof. Cristiano Cuppini

Presentato da
Enrico Cabri

Anno Accademico 2015/2016

A mia madre che mi ha
insegnato come tirare fuori
il meglio dal peggio.

Indice

I.	Introduzione	1
	a. Difficoltà nella integrazione multisensoriale del discorso nei bambini asd ad alto funzionamento	6
II.	Descrizione del modello	12
	a. Modello basale: descrizione qualitativa	12
	b. Addestramento della rete	18
	c. Valutazione delle performance della rete	19
	d. Assegnazione dei parametri	21
	e. Descrizione matematica	24
	i. Modello basale	24
	ii. Addestramento della rete	29
	iii. Tabelle dei parametri	31
III.	Risultati	33
	a. Influenza di un differente livello di plasticità sinaptica sulle capacità di integrazione multisensoriale	33
	b. Effetto di una ridotta esperienza multisensoriale sullo sviluppo della msi	37

IV. Discussione 43

V. Riferimenti bibliografici 49

Introduzione

La condivisione di un'emozione, il richiamo dell'attenzione, lo scambio di informazioni in generale, sono tutti scopi raggiunti grazie al linguaggio.

La produzione e la comprensione dell'eloquio sono abilità cognitive altamente specializzate, che hanno rappresentato un fattore fondamentale, probabilmente il fattore chiave, nell'evoluzione della cultura umana.

Secondo le neuroscienze cognitive il linguaggio è <<un sistema simbolico utilizzato per comunicare significati concreti o astratti, indipendentemente dalla modalità sensoriale impiegata o dalla particolare modalità di espressione>>[7].

Questa definizione include tra le altre forme di linguaggio anche quello parlato ed udito.

Sebbene tendiamo a considerare il discorso come un'esperienza uditiva, risulta evidente che visualizzare la gestualità ed il movimento delle labbra dell'interlocutore può migliorare sensibilmente la nostra percezione dell'atto stesso, basti pensare ad una situazione di un rumoroso ambiente circostante[22, 23].

Queste abilità dette di integrazione multisensoriale ci permettono di estrarre meglio non solo le informazioni di base del discorso, ma anche di arricchire queste ultime con dettagli riguardanti lo stato d'animo dell'interlocutore e di creare quindi un "contesto" mediante entrambi i canali: uditivo e visivo.

È oramai noto da decenni che individui che soffrono di disturbi dello spettro autistico presentano deficit proprio

nell'estrazione dei dettagli che esulano dalle informazioni di base trasmesse.

Con il termine autismo¹ si fa riferimento ad uno spettro di disturbi dello sviluppo neuropsichico caratterizzato da deficit funzionali della comunicazione e delle interazioni sociali e da comportamenti ripetitivi e stereotipati, più in generale definiti disturbi pervasivi dello sviluppo (DPS). Originalmente descritto nel 1943 dallo psichiatra Leo Kanner della Johns Hopkins University [3, 7], l'autismo si distingue dagli altri disturbi neuropsichiatrici per il fatto di avere come sintomo caratterizzante i deficit sociali. Questo ha suscitato nei ricercatori un grande interesse nello studio dei soggetti autistici al fine di identificare le regioni cerebrali specializzate per le funzioni cognitive sociali ed accrescere la conoscenza sulle stesse. Siccome questo disturbo è spesso accompagnato da ritardo mentale, gli studi neuroscientifici si sono tendenzialmente focalizzati su soggetti ad alto funzionamento, ovvero con punteggi QI uguali o superiori a 70, al fine di non creare ulteriori dubbi sui risultati.

Più in particolare i principali ostacoli per i soggetti autistici sono dunque la difficoltà nell'elaborazione dei volti, delle espressioni facciali e del movimento biologico. A sostegno di questa tesi è interessante analizzare i risultati conseguiti da Pelphrey et al. [5]. Durante le sperimentazioni due gruppi composti da 5 soggetti adulti non affetti da autismo (TD, Typical Development) e 5 soggetti autistici ad alto funzionamento, sono stati incaricati di osservare gruppi di immagini rappresentanti volti esprimenti una gamma di

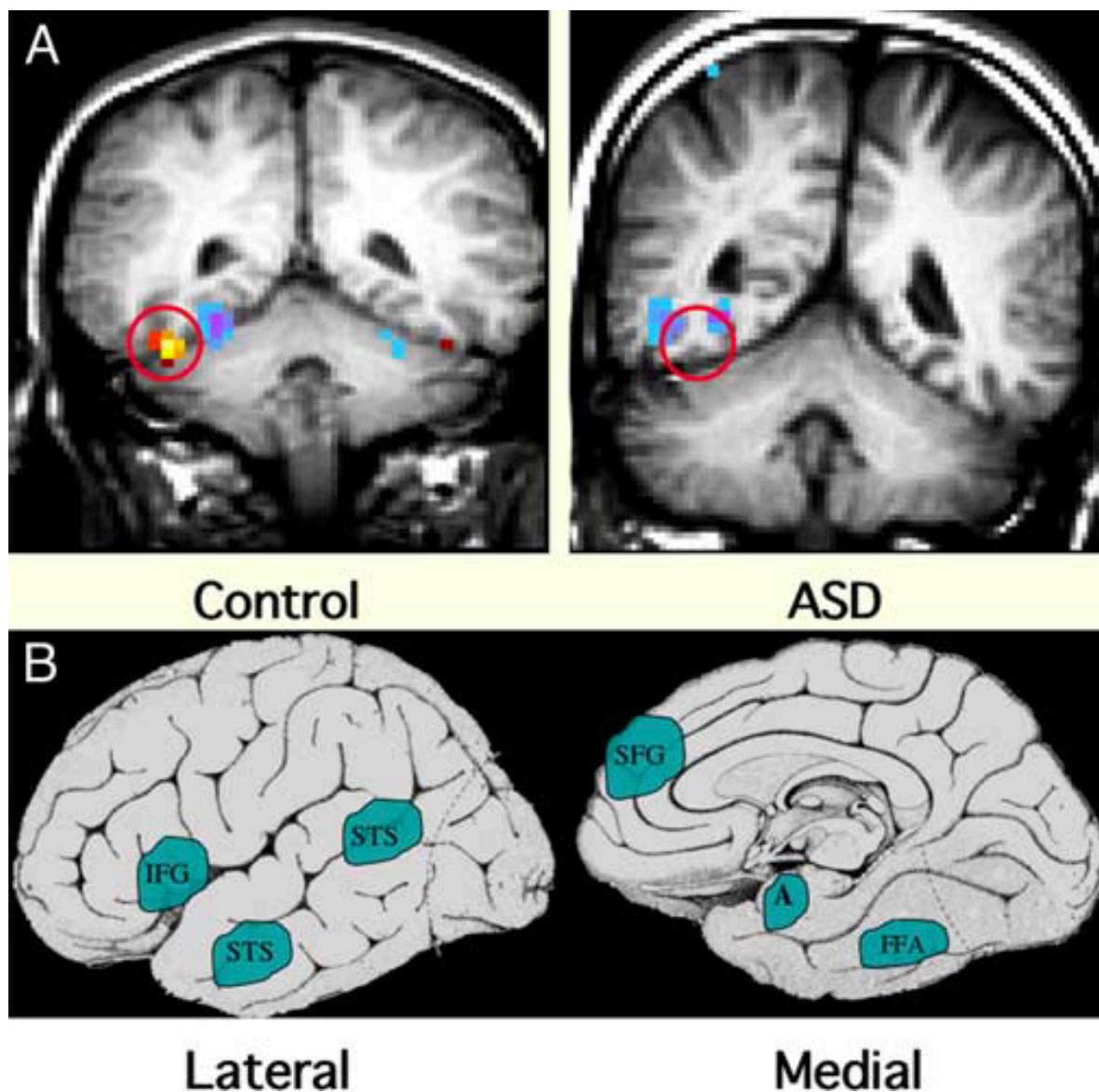
¹ Più precisamente, data la varietà di sintomatologie e la complessità nel fornirne una definizione clinica coerente e unitaria, è recentemente invalso l'uso di parlare, più correttamente, di *Disturbi dello Spettro Autistico* (DSA o, in inglese, ASD, *Autism Spectrum Disorders*), comprendendo tutta una serie di patologie o sindromi aventi come denominatore comune le suddette caratteristiche comportamentali, sebbene a vari gradi o livelli di intensità.

emozioni. È interessante osservare come i soggetti affetti da autismo tendessero a prestare attenzione a caratteristiche non canoniche dei volti come la fronte, le guance ed altri dettagli posti vicino al volto, ad esempio gli orecchini. Al contrario i soggetti normali hanno esplorato i volti con un caratteristico schema triangolare, muovendo lo sguardo avanti e indietro tra i due occhi e la bocca ovvero le regioni che convogliano le informazioni dinamiche utilizzate nella comunicazione sociale ed emotiva (come mostrato in figura 1). A livello emotivo inoltre i volti giudicati meno meritevoli di fiducia da parte dei soggetti di controllo sono invece giudicati favorevolmente dal gruppo ASD, mostrando quindi deficit nella percezione delle simulazioni facciali.

Gli studi di visualizzazione neurofunzionale indicano che, rispetto ai soggetti di controllo, le persone affette da autismo presentano un'attività ridotta in alcune regioni del cervello, come il giro fusiforme e l'amigdala, durante la visualizzazione di volti[1]. La diminuzione di attività in questi ultimi corrisponde ad una ridotta distribuzione dell'attenzione sui volti, così come misurato dalle fissazioni oculari. È inoltre dimostrato che individui affetti da autismo non presentano il normale aumento di attività di queste aree quando viene presentato loro un volto che esprime emozioni. Infine, diversamente dai soggetti TD, gli autistici non presentano la modulazione dell'attività nel solco temporale superiore (STS) durante la visione di un movimento biologico finalizzato, come il muoversi delle labbra durante il discorso.

Il trattamento riabilitativo dei soggetti autistici si focalizza sulla presentazione di alcuni compiti studiati al fine di facilitare lo spostamento dell'attenzione su indizi importanti a livello sociale. Il successo di questo tipo di addestramento è riscontrato nei test riguardanti i livelli di

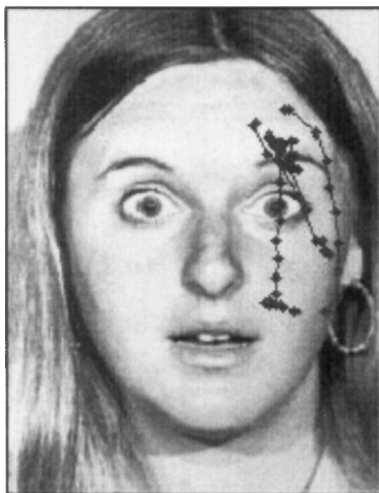
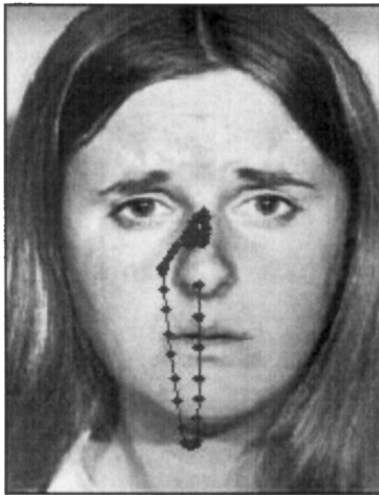
normalizzazione degli schemi di attivazione fMRI ² ed oculografica in risposta al trattamento[1, 2].



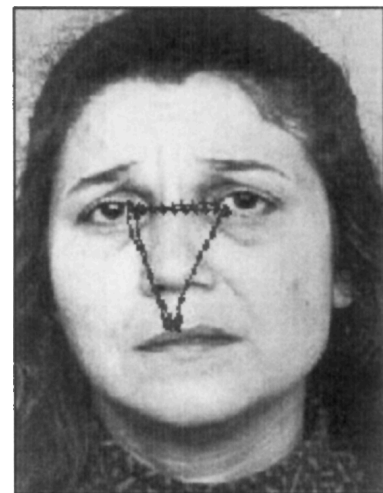
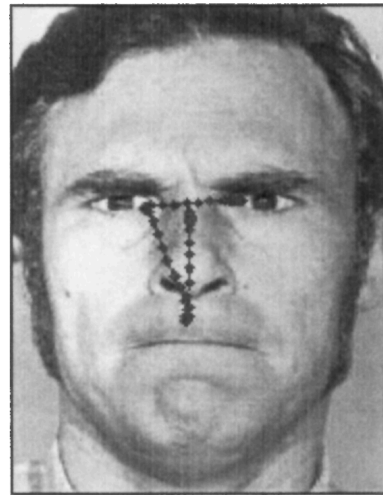
² Risonanza magnetica funzionale.

³ Figura 1: Esempio di anomalie osservate nelle rilevazioni fMRI in soggetti ASD tratto da DiCicco-Bloom[2].

Autistic Group



Control Group



4

⁴ Figura 2: Deficit dell'elaborazione di volti nell'autismo, tratto da Pelphrey et al.[5]. Nella prima fase del test di Pelphrey et al. (2002) i soggetti di test sono incaricati di osservare i volti a loro discrezione. L'immagine mostra i percorsi visivi ottenuti per soggetti ASD (sinistra) e soggetti di controllo (destra).

Un'altra prova a sostegno di questa ipotesi è data dagli studi su primati che presentano lesioni di aree cerebrali rilevanti, i quali mostrano alcuni dei deficit nell'elaborazione emotiva e sociale tipici dei soggetti autistici confermando il ruolo di queste regioni nell'elaborazione di tali indizi[2, 4].

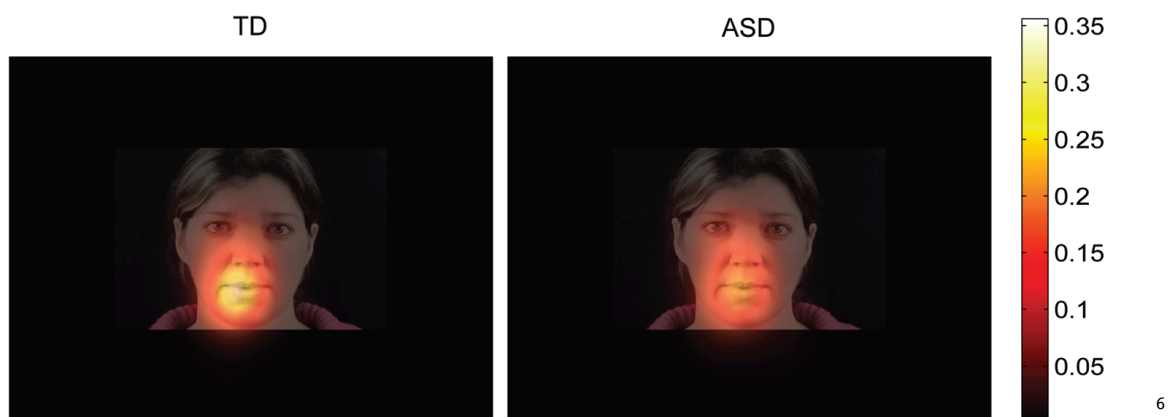
Pertanto i deficit funzionali dell'autismo sono probabilmente il risultato di un'alterazione dell'elaborazione e/o della connessione tra queste aree ed altre regioni cerebrali che formano un network che media la cognizione sociale, la comunicazione e le funzioni esecutivo-motorie. Nonostante ciò i soggetti autistici possono essere in possesso di eccezionali capacità in certi campi come il calcolo, l'arte, la memoria di avvenimenti storici, fenomeno definito come *sindrome del sapiente* (o *del savant*)[11]. Tuttavia difettano della capacità di organizzazione e sintesi di tali informazioni tra i diversi campi, abilità che richiede la collaborazione di diversi network su vasta scala.

Eziologia e manifestazione pre- e post-natale dell'autismo rimangono ancora oggi un argomento di studio sul quale dovrà essere fatta chiarezza.

Difficoltà nella integrazione multisensoriale del discorso nei bambini ASD ad alto funzionamento:

Recenti studi elettrofisiologici si sono concentrati su deficit nell'integrazione di semplici input somatosensoriali⁵ ed uditivi in bambini ASD ad alto

⁵ Infatti segnali somatosensoriali provenienti dalla pelle della faccia e dai muscoli del tratto vocale forniscono una ricca fonte di input sensoriale per la produzione del linguaggio[9].



funzionamento[20], così come su deficit nell'elaborazione di fondamentali input acustici[21].

Finora il metodo più comune per testare la percezione multisensoriale del discorso negli autistici coinvolge il noto "paradigma di McGurk", nel quale il sovrapporsi di un input acustico (ad esempio il suono della sillaba /ba/) ad un video di un oratore che esegue un movimento delle articolazioni facciali incongruente (che corrisponde quindi ad un'altra sillaba ad esempio /ga/), può condurre ad una percezione uditiva alterata (sono molte le persone che pensano di sentire /da/⁷)[12, 13]. Queste alterazioni uditive ci forniscono una visione piuttosto chiara dell'influenza che gli input visivi esercitano sulla percezione acustica del discorso oltre ad un utile strumento per verificare l'integrità di questi processi. Gli studi eseguiti su soggetti autistici mediante il paradigma di McGurk sono però stati eseguiti utilizzando paradigmi sperimentali differenti ottenendo dei risultati non sempre chiari. Lavori iniziali hanno suggerito una più bassa sensibilità alle fusioni di McGurk nei bambini ASD[14]. Altri asseriscono invece che queste apparenti differenze nelle abilità di integrazione multisensoriale siano attribuibili a dei deficit di base nella lettura delle labbra[15, 16]. Sorge però anche il problema dei limitati intervalli di età scelti per eseguire la maggior parte degli studi sopracitati. Nella

⁶ Figura 3: Mappe di fissazione durante la presentazione dello stimolo del discorso, tratto da Foxe et al.[8]. I colori più chiari indicano una più alta consistenza della fissazione. Il valore massimo sarebbe 1, raggiungibile solo se tutti i soggetti si fossero fissati sullo stesso punto.

⁷ Fenomeno della fusione della risposta.

maggior parte dei casi, dati riguardanti bambini di 4-5 anni sono messi assieme a quelli riguardanti individui nei primi anni della pubertà e nella tarda adolescenza. Ulteriori dubbi sorgono quando si osservano risultati provenienti da adulti affetti da autismo sottoposti a test per la sensibilità al McGurk, i risultati suggeriscono infatti che le capacità di elaborazione multisensoriale del discorso sono essenzialmente intatte[17].

Questi risultati hanno portato a teorizzare uno sviluppo delle capacità percettive multisensoriali del discorso, che segue una traiettoria più lenta negli autistici rispetto ai soggetti TD, ma che in età adulta raggiunge valori normali o comunque vicini alla normalità[25, 26]. Successivi studi hanno confermato il raggiungimento di valori adulti in soggetti ASD di età compresa fra i 13 ed i 16 anni, valori raggiunti da soggetti tipici fra gli 8 ed i 10 anni di età[18].

Gli ultimi dati suggeriscono dunque un rapido e distinto cambiamento nello sviluppo durante l'ingresso da parte dei soggetti ASD nell'adolescenza. Soggetti di età uguale e superiore a 13 anni non mostrano infatti alcun deficit delle capacità di integrazione multisensoriale del discorso[8]. Per ora si possono solo fare delle speculazioni a riguardo. È plausibile che i differenti modelli di mielinizzazione lungo i principali tratti di materia bianca che comunicano tra le aree acustica e visiva possano portare a delle differenze nello sviluppo delle funzioni multisensoriali, oppure che l'ingresso nella pubertà sia accompagnato da un incremento di interesse per la socializzazione.

Comunque il proseguimento dello sviluppo delle abilità d'integrazione multisensoriale del discorso, anche per soggetti neurotipici, nei primi anni dell'adolescenza, mostra come questo sistema continui ad avere una certa "plasticità"

anche in questo stadio avanzato dello sviluppo del sistema nervoso[24]. È quindi del tutto plausibile che con un appropriato livello di pratica e motivazione sia possibile un tardivo scatto nell'apprendimento multisensoriale per soggetti ASD. Proprio in relazione con questo è interessante osservare in soggetti autistici attorno ai 12 anni di età un significativo miglioramento nel riconoscere le emozioni da stimoli facciali superiori[19].

All'origine di questi risultati si trovano le prime risposte sull'eziologia della patologia autistica, le quali hanno trovato un collegamento empirico tra l'autismo e la capacità di integrazione multisensoriale (MSI)[27, 28].

La maturazione dell'integrazione multisensoriale di più livelli cerebrali è essenziale per i vari processi comportamentali, percettivi ed emotivi che coordinano e caratterizzano comportamenti più articolati[29]. I primi neuroni multisensoriali⁸ sono incapaci di combinare le informazioni che ricevono dai diversi sensi al fine di amplificare o attenuare la salienza fisiologica degli eventi ambientali[31]. Studi effettuati su animali hanno dimostrato che i neuroni multisensoriali più giovani presentano latenze alla risposta (allo stimolo) più lunghe, risposte più deboli a stimoli soprasoglia, durata maggiore dei treni di scarica ed un più rapido e forte affaticamento alla ripetuta presentazione di stimoli rispetto alle controparti adulte [29]. Questo ci permette di individuare una finestra di sviluppo dei neuroni multisensoriali e delle loro proprietà integrative che si estende fino all'adolescenza[29, 31, 32, 33, 34]. In più questi studi ci permettono di individuare anche una notevole plasticità nello sviluppo di questi processi[34, 35, 36], in particolare la finestra temporale per la recezione di stimoli riguardanti il discorso non comincia a

⁸ Un neurone multisensoriale è definito come: un neurone che risponde a o è influenzato da stimoli provenienti da più di una modalità sensoriale[30].

restringersi fino ai 5 anni di età e prosegue fino ad età più avanzate[37].

Risulta quindi chiaro che se questi processi si sviluppano in maniera atipica si avranno conseguenze a livello comportamentale e percettivo[38]. Il gran numero di osservazioni che hanno sottolineato deficit in più sistemi sensoriali, uniti con la prova che le funzioni integrative attraverso la rete cerebrale (*Brain Network*) potrebbero avere un forte effetto in maniera selettiva, hanno portato ad esaminare il ruolo che una disfunzione delle capacità multisensoriali potrebbe avere nell'autismo[39].

Recentemente i ricercatori si sono quindi concentrati sull'utilizzo di approcci fondati sulla plasticità percettiva per addestrare i sistemi unisensoriale e multisensoriale[38]. Iniziando sui soggetti indossanti impianti cocleari, gli studi si sono successivamente spostati su altre condizioni cliniche tra le quali l'autismo, sottolineando un miglioramento dell'acutezza uni- e multisensoriale nonché un restringimento della finestra temporale di risposta[40, 41]. I dati più incoraggianti sono quelli che hanno dimostrato un maggior beneficio dall'addestramento nei soggetti inizialmente caratterizzati dalla più ampia finestra di risposta temporale[40, 41]. Sempre da questi studi è stato dimostrato inoltre un beneficio delle capacità di integrazione multisensoriale anche nei soggetti a sviluppo tipico (TD), constatati grazie all'osservazione di un miglioramento della finestra temporale per stimoli ad alta complessità dopo l'esposizione ad un certo numero di stimoli base. Quest'ultima constatazione permette quindi una generalizzazione interessante: le capacità integrative sono acquisite in seguito ad una ripetuta esperienza di stimoli multisensoriali durante i primi anni di vita[29, 31, 41].

Studi hanno dimostrato che i bambini affetti da autismo presentano deficit attentivi[42], questo può portare a supporre che siano dunque meno esposti a stimoli linguistici multisensoriali, per questo un'altra possibile causa del ritardo nella maturazione è quella di una diversa esperienza multisensoriale.

In conclusione si possono seguire due diversi percorsi per individuare la causa di questi deficit multisensoriali: una ridotta plasticità sinaptica dei soggetti autistici rispetto a quelli tipici, oppure una ridotta esperienza con stimoli multisensoriali nei primi anni di vita nei soggetti affetti da autismo.

Descrizione del modello

I limiti imposti dall'elevato numero di soggetti che sarebbe necessario analizzare per riuscire ad isolare una risposta al problema dell'eziologia del disturbo dello spettro autistico, in particolare il ruolo dell'integrazione multisensoriale in esso, e la peculiarità di ogni singolo caso impongono la necessità di fare ricorso ad un modello per trovare una spiegazione al problema. Quest'ultimo sarà quindi fondamentale nella riduzione sostanziale dei tempi di analisi, risulta pertanto necessario valutarne la pertinenza e la correttezza confrontando i risultati ottenuti con riscontri fisiologici trovati in letteratura.

Modello basale: descrizione qualitativa

Il modello consiste di 3 array di N neuroni acustici, N visivi ed N multisensoriali, con N numero arbitrario in questo caso impostato a 180.

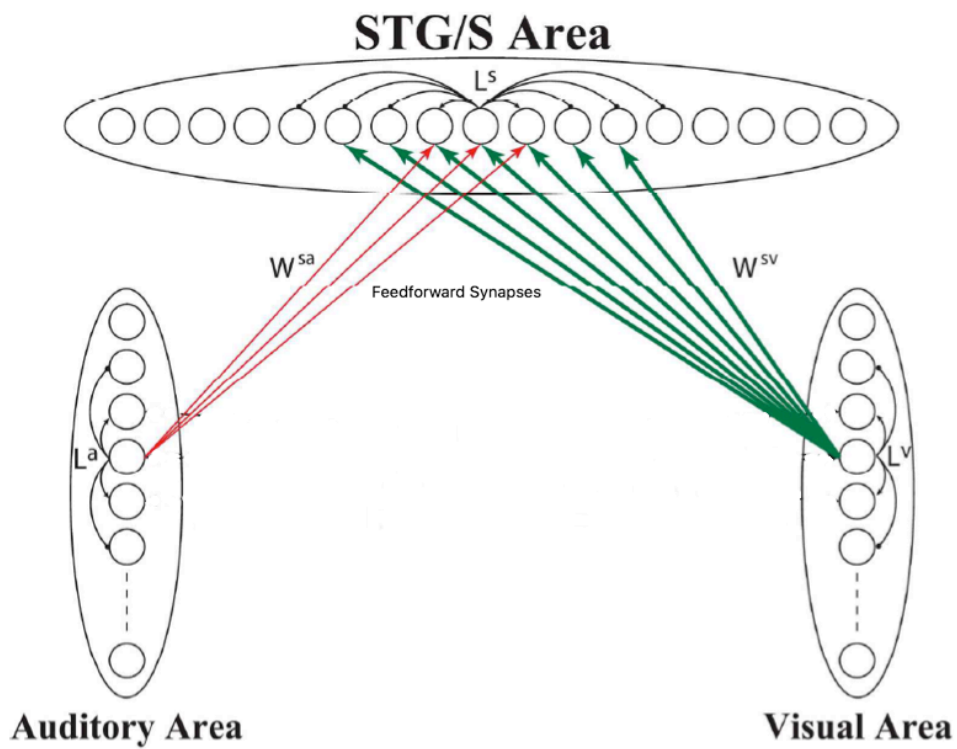
Le risposte neurali ad un qualsiasi input sono descritte con un'equazione differenziale del primo ordine, che simulano le proprietà integrative della membrana cellulare, e da una relazione sigmoideale a stato stazionario che simula la presenza di una soglia inferiore ed una saturazione superiore per l'attivazione neurale. Il valore di saturazione è impostato ad 1, tutte le uscite sono normalizzate al valore massimo. Da qui in avanti il termine "attività" sarà utilizzato per indicare l'output dei neuroni.

I neuroni acustici e visivi elaborano le informazioni riguardanti la rappresentazione acustica (area Acustica) e visiva (area Visiva) dei fonemi e sono organizzati topologicamente secondo il principio di similarità: neuroni vicini codificano fonemi simili.

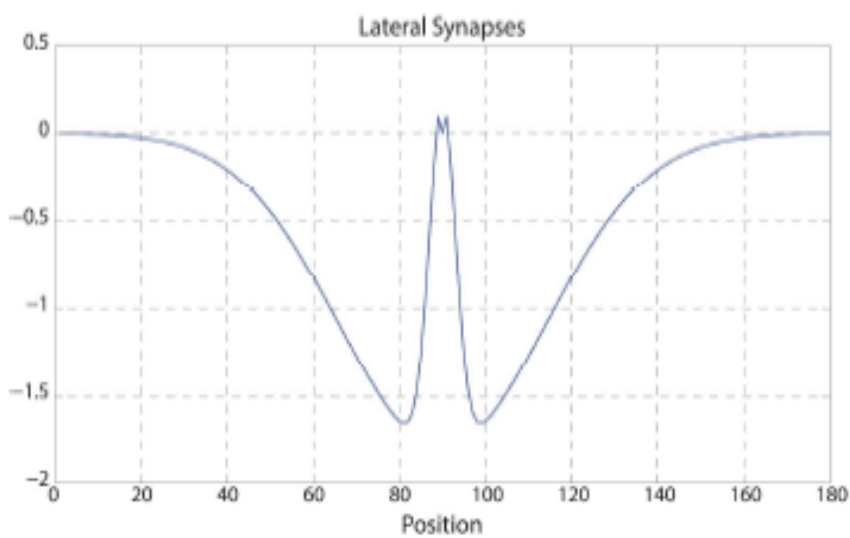
L'organizzazione topologica in queste regioni corticali è

realizzata supponendo che ogni neurone sia connesso con altri elementi della stessa area attraverso sinapsi laterali eccitatorie ed inibitorie (sinapsi intra-area, L^a ed L^v in figura 4) , descritte mediante una distribuzione a cappello messicano, i neuroni prossimali si eccitano reciprocamente ed inibiscono di più i distali (come si può notare in figura 5). Questa disposizione produce una "bolla d'attivazione" in risposta ad uno specifico input acustico o visivo: non si attiva solamente l'elemento neurale rappresentante quella particolare caratteristica, bensì anche quelli prossimali mediante una sufficiente eccitazione laterale. Questo assetto può avere importanti conseguenze sulla corretta percezione dei fonemi. Nel lavoro eseguito le sinapsi laterali intra-area non sono soggette ad addestramento. Chiaramente le mappe topologiche possono essere acquisite come risultato dell'esperienza con gli stimoli stessi, ma sembra plausibile che questo meccanismo si sviluppi presto negli umani, precedendo sostanzialmente l'apprendimento dell'integrazione multisensoriale (MSI).

Inoltre, neuroni nelle regioni acustica e visiva, ricevono anche degli input esterni corrispondenti ad un suono del discorso e/o alla gestualità del fonema presentato. Questi input visivi ed acustici sono descritti da una funzione gaussiana. Il punto centrale di quest'ultima rappresenta uno specifico suono o gestualità del discorso e la sua ampiezza l'intensità dello stimolo, la deviazione standard è dovuta all'incertezza della rappresentazione dell'impulso. In questo modello, per maggior semplicità i due input sono descritti con la stessa funzione.



9



10

⁹ Figura 4: Architettura della rete. Ogni cerchio rappresenta un neurone. I neuroni che appartengono alla stessa area sono collegati fra loro attraverso sinapsi laterali (L^a , L^v , L^s) descritte da una funzione a cappello messicano. I neuroni delle regioni unisensoriali inviano connessioni eccitatorie agli elementi corrispondenti nella zona multisensoriale.

¹⁰ Figura 5: Sinapsi laterali organizzate secondo una funzione a cappello messicano.

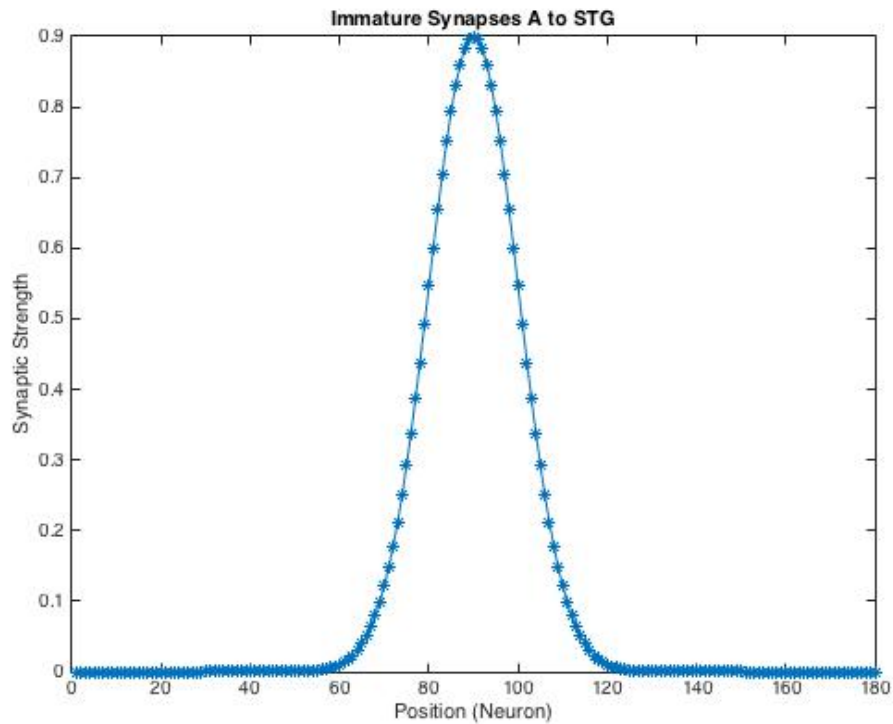
Infine, la dinamica temporale degli input esterni che mirano alle regioni unisensoriali, è mediata da sinapsi eccitatorie a lungo raggio, ed i loro aspetti temporali sono descritti usando una cinetica del secondo ordine simile a quella comunemente utilizzata per imitare la risposta delle sinapsi glutammatergiche¹¹. Questa cinetica è caratterizzata da diverse costanti di tempo (τ^a e τ^v per le due modalità) simulando l'elaborazione acustica e visiva nella corteccia.

Assumiamo ora che, nella configurazione iniziale della rete, corrispondente ad un primo periodo di vita, le connessioni fra le aree unisensoriali e quella multisensoriale (Figure 5 e 6) abbiano una forza trascurabile ma sono sottoposte ad una fase di addestramento durante la quale la rete impara ad associare le rappresentazioni acustica e visiva dello stesso fonema. La terza area a valle simula i neuroni multisensoriali nel Solco/Giro Temporale Superiore (STG/S) area nota per essere coinvolta in compiti di comprensione dei fonemi e di integrazione multisensoriale del discorso (MSI, Multisensory Integration). Questi neuroni ricevono proiezioni eccitatorie da elementi nei due strati unisensoriali, codificando per le rappresentazioni acustiche e visive degli stessi eventi del discorso e sono reciprocamente connesse mediante sinapsi laterali con una disposizione a cappello messicano (L^s), realizzando un principio di similarità. Gli input dell'area multisensoriale sono generati da sinapsi eccitatorie a lungo raggio dalle regioni unisensoriali (W^{sv} e W^{sa}): usiamo un onset (inizio) ritardato (pura latenza) ed una cinetica del secondo ordine per imitare gli aspetti temporali di questi input, similmente agli input esterni, ma con diversi valori dei parametri (i valori sono riportati nelle tabelle in appendice). Le sinapsi tra le regioni unisensoriali e multisensoriale (STG/S) sono realizzate mediante una funzione

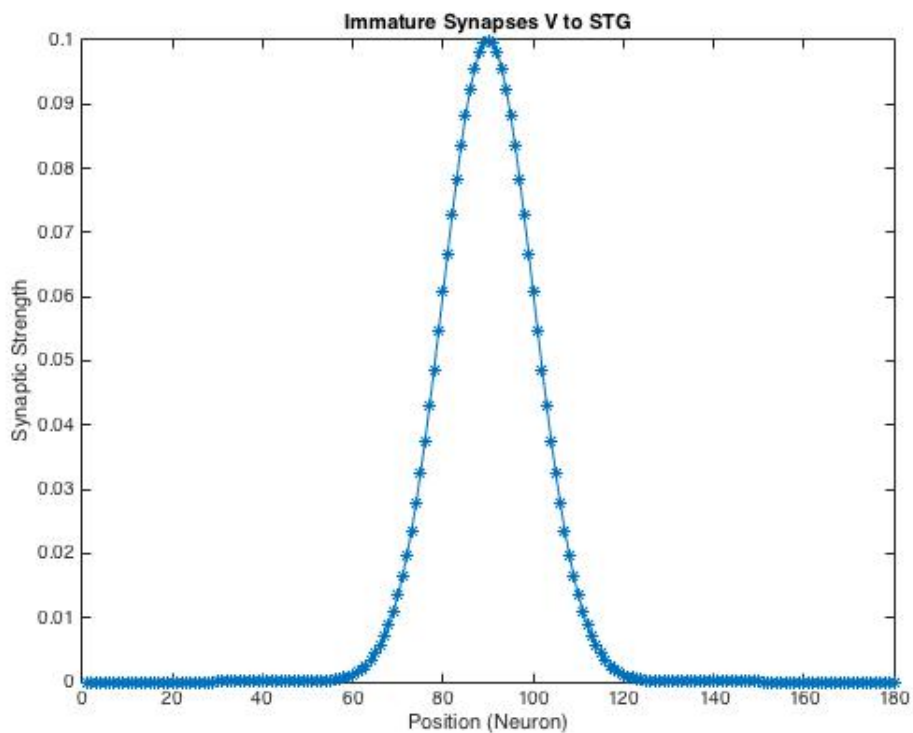
¹¹ Sinapsi che utilizzano il glutammato come mediatore chimico.

Gaussiana, considerando più forti e concentrate le sinapsi provenienti dalla regione acustica (W^{sa}), più diffuse e deboli quelle provenienti dalla regione visiva (W^{sv}). Questa implementazione sinaptica asimmetrica aiuta a spiegare i risultati sperimentali presenti in letteratura mostrando una migliore abilità degli osservatori nell'identificazione del discorso in caso di stimolazione acustica, comparato con la scarsa performance nel caso di input visivi. La stessa è anche responsabile della presenza di un'iniziale debole fenomeno integrativo nei soggetti più giovani di entrambi i gruppi TD ed ASD. Infine l'output dei neuroni STG/S è comparato con una soglia fissata per imitare l'abilità percettiva ed identificare correttamente il discorso (soglia di detezione¹²).

¹² Detezione: metodo per quantificare l'abilità di distinguere, in un segnale, il segnale vero e proprio portatore di informazioni dal rumore.



13



14

¹³ Figura 6: Configurazione iniziale (immatura) delle sinapsi *feedforward* dirette dall'area acustica al Solco/Giro temporale superiore.

¹⁴ Figura 7: Configurazione iniziale (immatura) delle sinapsi *feedforward* dirette dall'area visiva al Solco/Giro temporale superiore.

Addestramento della rete:

Ho simulato un normale periodo di addestramento presentando alla rete input che fanno da rappresentazioni unisensoriali e multisensoriali di fonemi, per imitare quella che potrebbe essere una normale esperienza di percezione linguistica. Al fine di velocizzare il processo di addestramento, durante la fase di training, ho utilizzato degli stimoli soprasoglia al loro più alto livello di efficacia, ovvero capaci di eccitare i neuroni unisensoriali fino a valori vicini alla saturazione.

Questi stimoli sono stati generati attraverso una normale distribuzione di probabilità. Ogni simulazione di uno stimolo acustico aveva durata di 130 ms, la stessa di uno stimolo visivo, presentata 10 ms dopo quest'ultimo. Le sinapsi che collegano le zone acustica e visiva a quella multisensoriale (dette *feedforward*) sono state modificate utilizzando algoritmi Hebbiani di potenziamento a lungo termine (*Long Term Potentiation LTP*) e depressione a lungo termine (*Long Term Depression LTD*). In particolare ho utilizzato una regola di *gating* presinaptico¹⁵, questo significa che l'algoritmo di addestramento modifica soltanto le sinapsi provenienti da un neurone attivo e la loro forza è aumentata o diminuita in base all'attività dei neuroni postsinaptici. Ad esempio, se le unità presinaptiche acustica e visiva sono attive (rappresentando quindi un'elaborazione dello stimolo del discorso da parte di entrambe le aree unisensoriali) queste rinforzano le sinapsi che hanno come obiettivo un neurone dell'area multisensoriale attivo simultaneamente ed indeboliscono le connessioni con gli elementi silenti (quelli cioè che codificano stimoli differenti da quello presentato). Al fine di stabilire questa correlazione, le attività di

¹⁵ Gating sinaptico: abilità dei circuiti neurali di indirizzare o bloccare un input sopprimendo o facilitando una specifica attività sinaptica.

entrambi i neuroni: pre- e postsinaptico, sono comparate con una soglia data, per determinare se il neurone può essere considerato attivo o silente. I processi di rinforzo o depressione sono anch'essi soggetti ad una regola di saturazione: ciò significa che ogni singola sinapsi non può superare un certo valore massimo né scendere sotto lo zero.

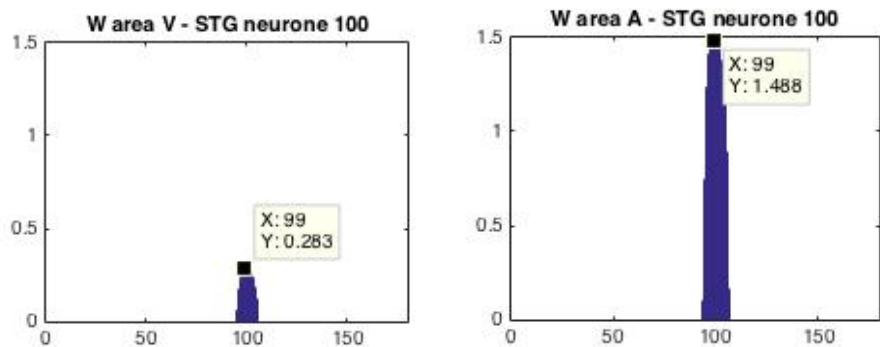
Infine, utilizzando diverse assunzioni strutturali e funzionali per simulare i processi ritardati di sviluppo avvenuti luogo nei soggetti ASD, ho addestrato e testato la rete utilizzando 1) diversi livelli di plasticità sinaptica per i soggetti ASD e TD, con un rapporto di apprendimento 3 volte inferiore per i soggetti autistici rispetto ai soggetti tipici; 2) una differente frequenza di esperienze multisensoriali nei due casi, la quale è inferiore nei soggetti ASD, precisamente: 20% stimoli multisensoriali (AV: acustici e visivi coincidenti) ed 80% stimoli solo acustici, contro i 60% stimoli multisensoriali e 40% solo acustici dei soggetti TD; verosimilmente si sono tenuti a 0% gli stimoli solo visivi ritenendoli trascurabili al fine di un miglioramento nel compito di riconoscimento del fonema.

Valutazione delle performance della rete:

Ho effettuato diverse prove di addestramento della rete seguendo le due vie appena descritte. Per la prima ipotesi ho utilizzato input acustici, visivi ed audiovisivi congruenti in diverse percentuali per valutare le diverse attivazioni delle aree unisensoriali e di quella multisensoriale, a seconda di ciò che veniva presentato alla rete in entrambe le configurazioni (ASD e TD).

Una volta effettuato l'addestramento della rete ho provveduto ad analizzare i valori di forza sinaptica post-training (Figura 8) con quelli pre-training ("Synaptic Strength" nei grafici di figura 6 e 7), in modo da individuare

le posizioni delle sinapsi *feedforward* con maggior forza. Queste ultime corrispondono ai neuroni che racchiudono la rappresentazione dell'informazione presentata in input alla rete.



16

Una volta individuata tale posizione ho analizzato i livelli di attivazione percentuale dei neuroni delle tre aree in risposta ai tre tipi di input (ovvero i valori delle sinapsi entranti nel neurone dell'area designata nella *i*-esima posizione in un determinato istante di tempo, come mostrato nella sezione "Risultati" nelle figure 8-19) prima per la simulazione dei soggetti di test poi per quelli affetti da autismo.

Il passaggio successivo è stato quello di valutare dopo quanti cicli di addestramento i due gruppi si sarebbero stabilizzati sulle stesse percentuali di attivazione. Ho quindi proseguito l'addestramento andando a rianalizzare le attivazioni ogni 1000 cicli.

Per la seconda ipotesi ho utilizzato una gamma di percentuali di input differente per i due gruppi sottoposti al test, assegnando un numero maggiore di input multisensoriali ai TD rispetto agli ASD i quali invece si sono visti presentare una maggior percentuale di input acustici. Ho

¹⁶ Figura 8: Grafici a barre rappresentanti la forza sinaptica ottenuta dopo 1000 cicli di addestramento delle sinapsi immature. Nella legenda sono contenuti la posizione (X) del neurone corrispondente alla sinapsi feedforward con maggior forza ed il corrispondente valore di forza sinaptica (Y), a sinistra per quelle provenienti dall'area visiva (V) ed a destra da quella acustica (A).

quindi addestrato le sinapsi di entrambi i gruppi per 8000 cicli in modo tale da accertare dopo quanto questi avrebbero raggiunto lo stesso livello di attivazione. Constatato il raggiungimento di un livello percentuale di attivazione praticamente identico, raggiunti i 3000 cicli di addestramento, ho infine provveduto a confrontare la somma delle attivazioni dei singoli neuroni per epoca di addestramento dei due gruppi per le aree acustica e multisensoriale (Figura 9) prima di comparare il guadagno multisensoriale (*Multisensory Gain*).

Assegnazione dei parametri:

I valori di tutti i parametri del modello sono stati assegnati in accordo con criteri basati sui risultati riportati in letteratura e mediante prove effettuate sul modello.

I parametri che caratterizzano le dinamiche degli input esterni sono stati selezionati per riprodurre gli schemi temporali di attivazione neurale riportati negli studi di Besle et al. [43], Arnal et al. [44] e Brandwein et al. [21, 28].

Analizzando modelli già esistenti riferiti a sinapsi di altro genere (cross-modali¹⁷) [10] ed in particolare per le finestre temporali studi di Martuzzi, Murray et al. [45] e le osservazioni sull'area STG/S dopo uno stimolo acustico di Besle et al. [43], ho impostato il ritardo introdotto dalle sinapsi feedforward a 0 ms ed ho assegnato i valori della costante di tempo τ^s delle sinapsi dirette dalle regioni unisensoriali a quelle multisensoriali, il tutto per imitare le attivazioni temporali osservate (le quali hanno un picco a circa 120 ms). Queste risposte concordano anche con le caratteristiche spazio-temporali delle interazioni audio-

¹⁷ Sinapsi che scambiano informazioni fra le aree unisensoriali.

visive studiate da Brandwein et al. [21] che ha osservato un maggior numero di queste tra i 100 ed i 130 ms in gruppi di bambini ed adolescenti con e senza una diagnosi di DSA.

Valor medio e deviazione standard delle funzioni gaussiane che imitano gli input esterni acustici e visivi (E_0^a , E_0^v , σ^a , σ^v), sono stati scelti in modo tale che l'input complessivo susciti una risposta nella porzione superiore della parte lineare della caratteristica statica della sigmoideale (ovvero appena sotto la saturazione).

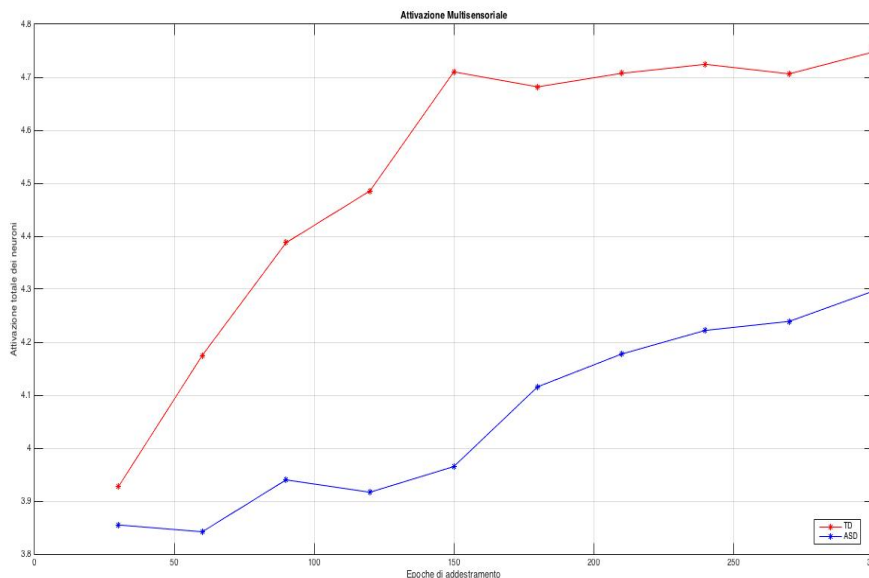
Nei parametri dei singoli neuroni l'ascissa centrale, θ , è stata assegnata in modo da avere un'attività neurale trascurabile quando l'input è nullo.

I parametri che definiscono forza e deviazione delle sinapsi laterali in ogni area (L_{ex0} , L_{in0} , σ_{ex} , σ_{in}) sono stati assegnati per soddisfare principalmente due criteri: l'inibizione deve essere sufficientemente forte da garantire la competizione tra due stimoli nella medesima area e l'equilibrio fra eccitazione ed inibizione deve evitare l'instabilità, ovvero, un'eccitazione incontrollata che si propaga in tutta l'area.

La forza delle sinapsi dirette alla regione multisensoriale è stata impostata in modo che uno stimolo acustico sufficientemente intenso (ovvero capace di portare i neuroni unisensoriali vicini alla saturazione) possa evocare una forte attività nella suddetta area, questo però non nella fase immatura poiché il valore di attivazione dell'area multisensoriale è principalmente influenzato dalle sinapsi feedforward la cui forza si incrementa all'aumentare dei cicli d'addestramento. Al contrario, la forza delle sinapsi visive che hanno come obiettivo sempre la zona multisensoriale è stata impostata per far sì che anche una forte attività evocata nella regione visiva da uno stimolo unisensoriale esterno produca un input diretto al corrispondente elemento multisensoriale appena sopra la soglia, suscitando perciò un'attività lieve nella regione multisensoriale.

Questi dati sono stati raccolti e disposti in questo modo in seguito a quanto riportato dagli studi comportamentali sui compiti di riconoscimento del discorso, i quali hanno dimostrato che fin dalla giovane età gli stimoli acustici sono sufficientemente forti da far riconoscere il discorso a differenza di quelli visivi che invece suscitano risposte troppo lievi [22, 24].

Per quanto riguarda la seconda ipotesi è stato variato solamente il valore di soglia per le sinapsi dirette all'area multisensoriale (soglia pSTS), poiché con l'ipotesi di ridotta esperienza multisensoriale per i soggetti ASD mantenere un valore uguale ha portato nelle prime prove ad un comportamento speculare a quello dei soggetti neurotipici, non concordante coi dati in letteratura, si è quindi deciso di aumentarla.



18

¹⁸ Figura 9: Confronto fra la somma delle attivazioni dei singoli neuroni in risposta ad uno stimolo audio-visivo al crescere delle epoche di addestramento tra soggetti TD (rosso) ed ASD (blu).

Descrizione matematica:

Modello basale:

Nella seguente sezione ogni neurone sarà caratterizzato da un apice, m , riferito ad una specifica zona corticale ($m = a$ per la regione acustica, $m = v$ regione visiva, $m = s$ regione multisensoriale STG/S) e da un pedice, j , ad indicare la posizione che occupa in quella determinata area. Input ed output della rete, di un neurone dato, al tempo t saranno rappresentati rispettivamente da $u(t)$ e $y(t)$. Perciò, ad esempio, $y_j^m(t)$ rappresenterà l'output di un neurone (unità) alla posizione j dell'area m , descritto dall'equazione differenziale (Equazione 1):

$$\tau \frac{dy_j^m(t)}{dt} = -y_j^m(t) + F(u_j^m(t))$$

dove τ è la costante di tempo del neurone e $F(u)$ una relazione sigmoideale (Equazione 2):

$$F(u_j^m) = \frac{1}{1 + e^{-s(u_j^m - \theta)}}$$

s e θ sono dei parametri che stabiliscono rispettivamente la ripidità e la posizione centrale della relazione sigmoideale. Il valore di saturazione è stato impostato ad 1 e tutte sono state normalizzate al valore massimo.

Al fine di effettuare una semplificazione al modello i neuroni appartenenti alle tre regioni sono caratterizzati dagli stessi parametri e dalla stessa costante di tempo.

L'input della rete che raggiunge il neurone, ovvero la quantità $u_j^m(t)$ presente nell'Equazione 1, è la somma di due

componenti: una proveniente dall'interno dell'area di appartenenza dell'unità, detto $l_j^m(t)$, dovuto al contributo delle sinapsi laterali che la collegano agli altri neuroni della stessa regione, ed un'altra proveniente da una sorgente esterna, detta $o_j^m(t)$. Dunque sarà (Equazione 3):

$$u_j^m(t) = l_j^m(t) + o_j^m(t)$$

Al fine di simulare l'input laterale, $l_j^m(t)$, i neuroni all'interno di ogni singola area interagiscono mediante sinapsi laterali eccitatorie ed inibitorie: ogni neurone eccita, ed è eccitato, dai suoi neuroni prossimali ed inibisce, ed è inibito, dai suoi neuroni distali. L'input che riceve un neurone unisensoriale dagli altri elementi della stessa area è perciò definito come (Equazione 4):

$$l_j^m(t) = \sum_k L_{jk}^m \cdot y_k^m(t)$$

dove L_{jk}^m è la forza delle sinapsi laterali provenienti da un neurone presinaptico alla posizione k diretto ad un neurone postsinaptico alla posizione j , entrambi appartenenti alla stessa regione m , mentre $y_k^m(t)$ è l'attività del neurone presinaptico alla posizione k . Queste sinapsi sono simmetriche ed organizzate secondo una distribuzione a "cappello messicano" ovvero una zona centrale eccitatoria circondata da un anello inibitorio (Fig. 4 p. 14)(Equazione 5):

$$L_{jk}^m = \begin{cases} L_{ex0} \cdot e^{-\frac{(d_{jk})^2}{2\sigma_{ex}^2}} - L_{in0} \cdot e^{-\frac{(d_{jk})^2}{2\sigma_{in}^2}} & ; \text{ se } d_{jk} \neq 0 \\ 0 & ; \text{ se } d_{jk} = 0 \end{cases}$$

In questa equazione L_{ex0} e σ_{ex} definiscono la funzione Gaussiana eccitatoria, mentre L_{in0} e σ_{in} quella inibitoria, d_{jk} rappresenta la distanza tra i neuroni pre- e postsinaptici

nella stessa area. Per evitare effetti di confine indesiderati, si sono realizzate le sinapsi con una struttura circolare, in modo tale che tutti i neuroni di ogni area ricevano lo stesso numero di connessioni laterali. Questo effetto è ottenuto considerando le seguenti espressioni per la distanza (Equazione 6):

$$d_{jk} = \begin{cases} |j - k| & \text{se } |j - k| \leq N/2 \\ N - |j - k| & \text{se } |j - k| > N/2 \end{cases}$$

Ancora per semplificare, riducendo così il numero di ipotesi per la costruzione del modello, ho utilizzato lo stesso modello per le sinapsi laterali di entrambe le aree unisensoriali. Per quanto riguarda la regione multisensoriale, le connessioni sono state impostate in maniera tale da non portare instabilità nell'area e ridurre l'influenza dell'integrazione multisensoriale (MSI) durante la fase immatura.

Si suppone che la componente esterna dello stimolo in ingresso, $o_j^m(t)$, raggiunga i neuroni attraverso delle sinapsi glutammatergiche a lungo raggio, rappresentando così tutti i contributi provenienti sia dal mondo esterno che dalle altre aree cerebrali. Questo termine è rappresentato mediante un'equazione differenziale del secondo ordine, usata di frequente nel campo della modellizzazione neurale per imitare le dinamiche temporali di queste sinapsi ovvero per simulare la loro risposta all'impulso[64, 65, 66]. Indicando con $o_j^m(t)$ l'input della sinapsi (utilizzato nell'Eq. 3) e con $i_j^m(t)$ l'input della sinapsi, possiamo scrivere (Equazione 7):

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} o_j^m(t) = \delta_j^m(t) \\ \frac{d}{dt} \delta_j^m(t) = \frac{G^m}{\tau^m} \cdot i_j^m(t) - \frac{2 \cdot \delta_j^m(t)}{\tau^m} - \frac{o_j^m(t)}{(\tau^m)^2} \end{cases}$$

dove G^m rappresenta il guadagno (impostato ad 1) e τ^m definisce le costanti di tempo delle dinamiche. L'Eq. 7 rappresenta quindi una risposta all'impulso del secondo ordine con due poli reali coincidenti.

Gli input esterni a queste sinapsi glutammatergiche ($i_j^m(t)$ nell'Eq. 7) hanno un'espressione differente per le aree unisensoriali ($m = a, v$) e per quella multisensoriale ($m = s$).

L'input diretto ad ogni area unisensoriale comprende uno stimolo sensoriale proveniente dal mondo esterno (chiamato $e_j^m(t)$), un termine cross-modale proveniente dall'altra area unisensoriale (detto $c_j^m(t)$) ed una componente di rumore, n , realizzata attraverso una distribuzione uniforme standard su un intervallo $[-n_{max} + n_{max}]$, dove n_{max} è pari al 25% del valore massimo dello stimolo esterno usato durante i compiti, quindi (Equazione 8):

$$i_j^m(t) = e_j^m(t) + c_j^m(t) + n \quad \text{con } m = a, v$$

Il primo termine del secondo membro è stato simulato mediante una funzione Gaussiana spaziale per riprodurre l'incertezza nella detezione dell'input esterno. Prendendo in considerazione uno stimolo (un fonema simulato), codificato in modalità m ($m = a, v$) da un neurone alla posizione p^m , il relativo input può essere scritto come (Equazione 9):

$$e_j^m(t) = E_0^m e^{-\frac{(d_j^m)^2}{2(\sigma_m)^2}}$$

dove E_0^m rappresenta la forza dello stimolo, d_j^m la distanza tra il neurone alla posizione j e lo stimolo alla posizione p^m , σ_m infine definisce il grado di incertezza della detezione sensoriale, ovvero il numero di neuroni complessivamente attivati nella regione m dallo stesso stimolo esterno.

Come descritto in precedenza per le sinapsi laterali per evitare effetti di confine indesiderati, anche gli input esterni sono stati implementati come se avessero una struttura circolare, quindi la distanza d_j^m è (Equazione 10):

$$d_j^m = \begin{cases} |j - p^m| & \text{se } |j - p^m| \leq N/2 \\ N - |j - p^m| & \text{se } |j - p^m| > N/2 \end{cases}$$

L'input cross-modale $c_j^m(t)$ è stato ricavato supponendo che ogni neurone ricevesse un'eccitazione dai neuroni dell'altra modalità (Equazione 11):

$$\begin{aligned} c_j^a(t) &= \sum_{k=1}^N W_{jk}^{av} \cdot y_k^v(t - \Delta t) \\ c_j^v(t) &= \sum_{k=1}^N W_{jk}^{va} \cdot y_k^a(t - \Delta t) \end{aligned}$$

I valori W_{jk}^{av} e W_{jk}^{va} , che raffigurano i pesi di queste connessioni eccitatorie, sono stati mantenuti a valori tali da simulare uno stato immaturo delle connessioni tra le due aree unisensoriali. Δt è un ritardo introdotto per simulare la latenza con cui gli input cross-modali sono scambiati fra le due cortecce sensoriali.

L'input glutammatergico diretto ai neuroni della zona multisensoriale è originato dalle connessioni *feedforward* provenienti dalle due aree unisensoriali (Equazione 12):

$$i_j^s(t) = \sum_{k=1}^N W_{jk}^{sa} \cdot y_k^a(t - \Delta t) + \sum_{k=1}^N W_{jk}^{sv} \cdot y_k^v(t - \Delta t)$$

dove W_{jk}^{sa} e W_{jk}^{sv} sono rappresentativi delle sinapsi che collegano il neurone presinaptico alla posizione k nella zona unisensoriale (acustica e visiva rispettivamente) al neurone j -esimo nella regione multisensoriale.

A queste sinapsi è stata data una forma Gaussiana (Equazione 13):

$$W_{jk}^{sm} = W_0^{sm} \cdot e^{-\frac{(d_j^k)^2}{2(\sigma_m)^2}} \quad \text{con } m = a, v$$

dove W_0^{sm} è il più alto livello di efficacia sinaptica, d_j^k la distanza tra il neurone appartenente alla zona STG/S alla posizione j ed il neurone unisensoriale alla posizione k . σ_m rappresenta la deviazione standard delle sinapsi *feedforward*. Nel modello ho inoltre impostato $W_0^{sa} > W_0^{sv}$ sulla base dei risultati comportamentali, presenti in letteratura, riguardanti la miglior capacità di identificare correttamente parole e fonemi nel caso di stimolazione acustica, paragonata ai risultati nel caso di stimolazione visiva.

Addestramento della rete:

Durante la fase di addestramento gli input acustici e visivi sono presentati alla rete sia singolarmente sia in maniera coincidente e le sinapsi *feedforward*, che collegano le aree unisensoriali a quella multisensoriale, sono addestrate seguendo una regola Hebbiana partendo da una condizione di immaturità. La regola modifica la forza delle sinapsi in correlazione con l'attività pre- e post-sinaptica. Al fine di considerare anche la depressione a lungo termine, oltre che il potenziamento a lungo termine[67], ho comparato queste attività con una soglia data θ , per di più ho usato una regola di *gating* presinaptico, secondo la quale si necessita che un neurone presinaptico sia attivo al fine di poter osservare dei cambiamenti a livello sinaptico. Da queste assunzioni deriva che un livello di attivazione basso del neurone postsinaptico causa una depressione nella forza sinaptica se si denota contemporaneamente un alto livello di attivazione del neurone

presinaptico, laddove, invece, un alto livello di attivazione di entrambe le unità causa un rinforzo dei collegamenti.

Utilizzando gli stessi significati del sotto-paragrafo precedente per i simboli, le sinapsi che collegano due neuroni sono modificate nel seguente modo durante la fase di *training* (Equazione 14):

$$W_{jk}^{sm}(t + dt) = W_{jk}^{sm}(t) + \gamma_{jk}^{sm}(t) \cdot (y_j^s(t) - \theta) \cdot (y_k^m(t) - \theta)^+ \quad \text{con } m = a, v$$

dove $()^+$ indica la parte positiva della funzione, ovvero: $(x)^+ = x$ se $x > 0$; altrimenti $(x)^+ = 0$. γ rappresenta il fattore d'apprendimento (*Learning factor*), che considera sia la LTP che la LTD ed è implementato assumendo che la forza sinaptica (pesi sinaptici) non possano superare un valore massimo di saturazione (W_{max}).

Questo si ottiene riducendo il valore di γ fino allo zero mentre le sinapsi si avvicinano alla saturazione massima (Equazione 15):

$$\gamma_{jk}^{sm}(t) = \frac{1}{K_{LTP}} U(y_j^s(t) - \theta) \cdot (W_{max} - W_{jk}^{sm}) + \frac{1}{K_{LTD}} U(\theta - y_j^s(t)) \cdot (W_{max} - W_{jk}^{sm})$$

con $m = a, v$

dove $U(y)$ rappresenta la funzione gradino ($U(y) = 1$ se $y > 0$, altrimenti $U(y) = 0$) mentre $\frac{1}{K_{LTP}}$ e $\frac{1}{K_{LTD}}$ i fattori d'apprendimento massimi per LTP ed LTD rispettivamente (il *learning factor* quando le sinapsi sono ancora a zero).

Una sinapsi non può neanche finire sotto lo zero, altrimenti l'eccitazione si convertirebbe in inibizione ed il fatto non sarebbe fisiologicamente accettabile. Quando si implementa un valore sinaptico quindi si ha (Equazione 16):

$$W_{jk}^{sm} \leftarrow (W_{jk}^{sm} + \Delta W_{jk}^{sm})U(W_{jk}^{sm} + \Delta W_{jk}^{sm}) \quad \text{con } m = a, v$$

dove ΔW_{jk}^{sm} rappresenta il cambiamento nella forza della sinapsi dovuto alle attività pre- e postsinaptiche, il simbolo \leftarrow che il valore implementato al secondo membro è assegnato al primo membro.

Tabelle dei parametri:

Neuroni

N	180
θ	18
s	0,25
τ	1 ms

Input

τ^v	25 ms
τ^a	15 ms
τ^s	5 ms
G^v	1
G^a	1
G^s	1
σ_v	2
σ_a	2
E_0^v	1,5
E_0^a	3,1

Sinapsi

L_{ex0}	2
σ_{ex}	3
L_{in0}	1,8
σ_{in}	24
W_0^{sv}	0,3
W_0^{sa}	1,5
σ^v	5
σ^a	2
Δt	10 ms

Addestramento

K_{LTP}	500 (1500 ASD)
K_{LTD}	1000 (3000 ASD)
θ	0,5
W_{max}	0,1

Risultati

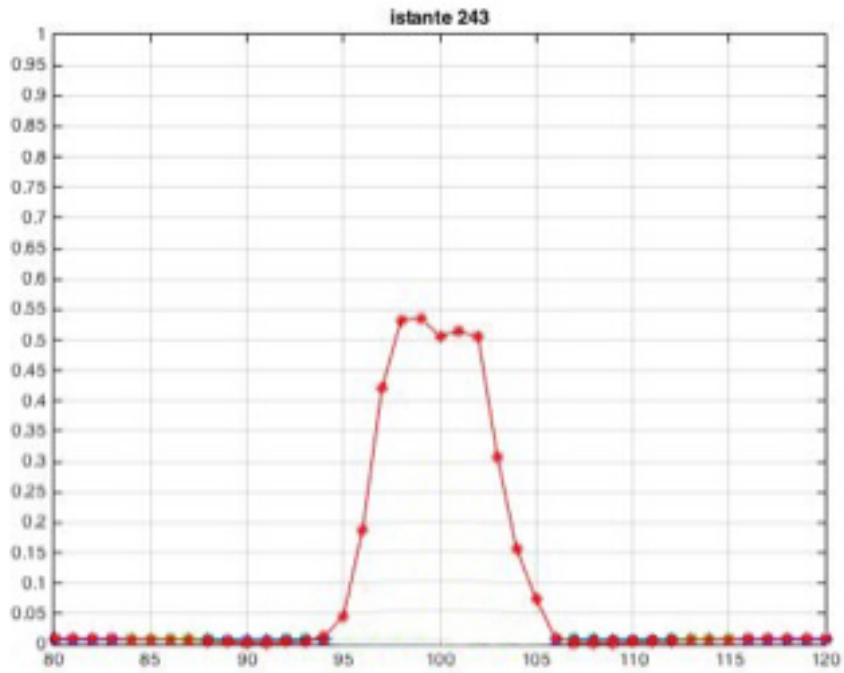
In questa sezione verrà riportata l'analisi dei dati ottenuti sottoponendo la rete a diversi stadi di addestramento, corrispondenti a diverse fasi dello sviluppo dei soggetti di test: dalla loro completa immaturità neurale fino alla configurazione sinaptica cosiddetta adulta.

Per raggiungere questi risultati inizialmente è stato presentato alla rete un semplice compito di riconoscimento dei fonemi. Quest'ultimo è stato creato in modo da simulare le prove eseguite da Foxe e colleghi [8, 24] e dimostrare quindi l'impatto positivo che la presentazione di segnali d'azione multisensoriali ha sullo sviluppo dell'area in generale [24] ed in particolare su soggetti affetti da DSA [8]. Gli studiosi hanno sottoposto i soggetti di test a prove nelle quali parole composte da una sola sillaba venivano presentate a diversi rapporti segnale/rumore (SNR: *Signal-Noise Ratio*) con e senza l'accompagnamento dell'audio ad un video nel quale veniva presentato il movimento labiale della parola, in modo da capire l'effettivo benefit derivante dal segnale multisensoriale. Al fine di simulare questi studi la rete è stata stimolata da numerosi input visivi, acustici ed audio-visivi rappresentanti un singolo impulso del discorso.

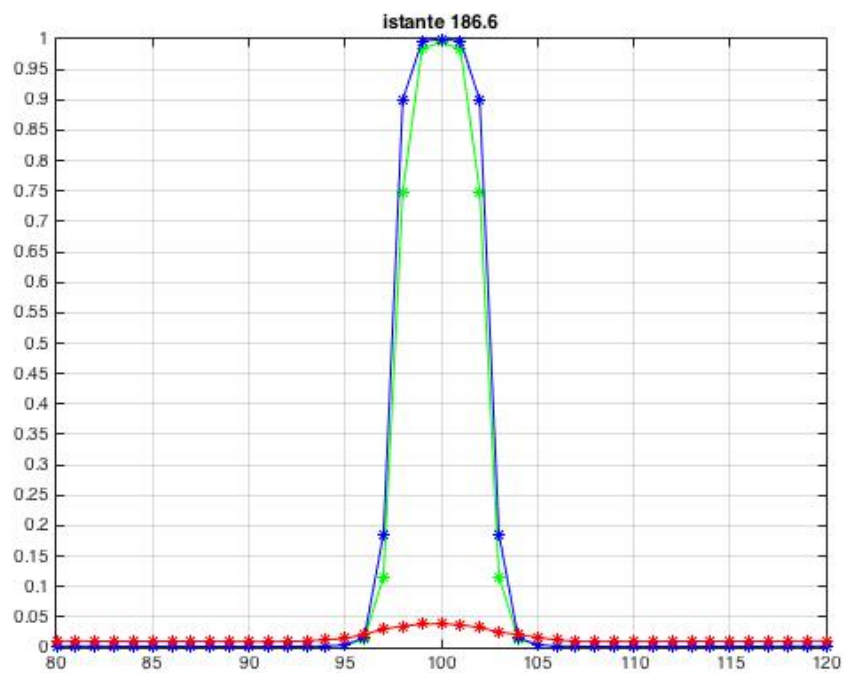
Influenza di un differente livello di plasticità sinaptica sulle capacità di integrazione multisensoriale:

Come anticipato nell'introduzione la minor capacità di apprendimento linguistico nei soggetti affetti da autismo è causa di un ridotto sviluppo delle loro capacità di integrazione multisensoriale (MSI). In questa sezione andrò a verificare come una ridotta plasticità sinaptica dei soggetti ASD potrebbe spiegare la riduzione delle suddette abilità. Il modello è stato addestrato sia in condizioni di plasticità sinaptica tipica (soggetti TD) che in condizioni di bassa

plasticità sinaptica (soggetti ASD), con lo stesso livello di esperienza multisensoriale (60% di stimoli audio-visivi coincidenti) ed unisensoriale (20% di stimoli acustici e 20% visivi). La plasticità sinaptica ASD era 3 volte inferiore a quella tipica (vedi: "Addestramento della rete"). Dopo 1000 cicli si può notare come i soggetti neurotipici presentino una configurazione della rete considerabile come matura (in gergo: "Configurazione adulta") come si può osservare nelle figure 10 e 11. La stessa prova al raggiungimento dello stesso numero di cicli per i soggetti DSA presenta un'attivazione della regione multisensoriale ancora lontana dai risultati ottenuti con una plasticità sinaptica tipica, questo si può osservare in figura 12. Proseguendo con le prove è risultato che lo sviluppo ASD comincia a seguire uno schema simile a quello TD solo dopo 3000 cicli di addestramento (Figura 13). Entrambi i gruppi nel complesso hanno registrato simili livelli di attivazione delle aree unisensoriali alla presentazione di tutti i tipi di input oltre a percentuali affini alla presentazione di stimoli solo acustici o solo visivi per le tre aree.



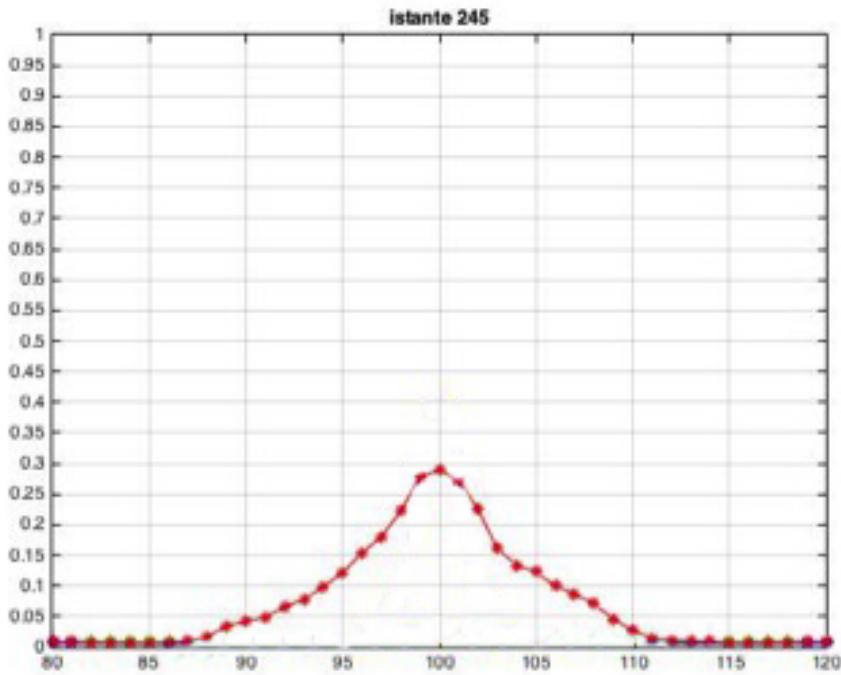
19



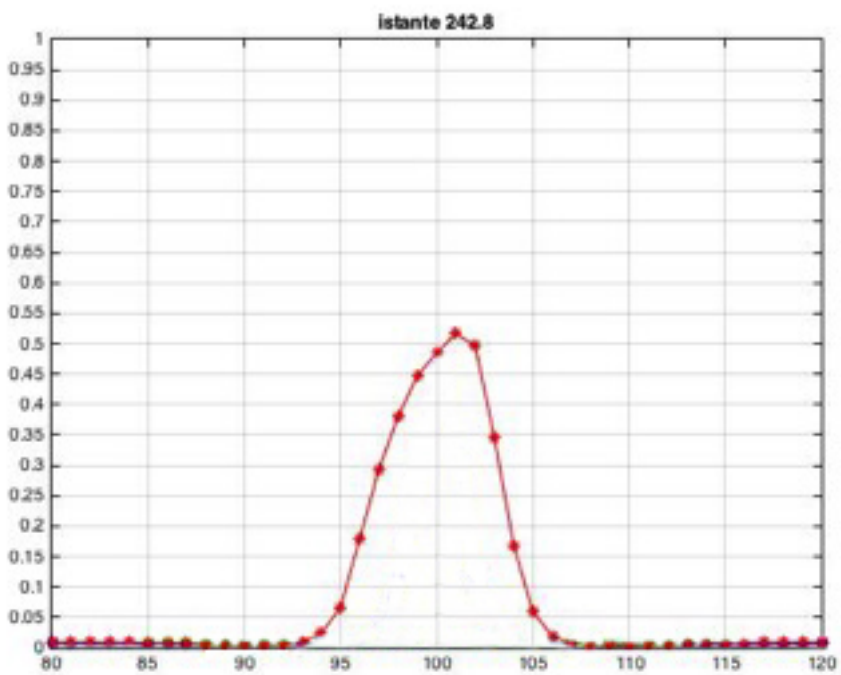
20

¹⁹ Figura 10: Grafico di attivazione della rete TD in seguito a 1000 stimoli multisensoriali. In questa figura è riportato l'istante di massima attivazione dell'area multisensoriale in rosso. In ascissa si trova la posizione, in ordinata l'attivazione percentuale.

²⁰ Figura 11: Grafico di attivazione della rete TD in seguito a 1000 stimoli multisensoriali. In questa figura è riportato l'istante di massima attivazione delle aree unisensoriali in verde l'acustica ed in blu la visiva. In rosso la multisensoriale. In ascissa si trova la posizione, in ordinata l'attivazione percentuale.



21



22

²¹ Figura 12: Grafico di attivazione della rete ASD in seguito a 1000 stimoli multisensoriali. In questa figura è riportato l'istante di massima attivazione dell'area multisensoriale in rosso. In ascissa si trova la posizione, in ordinata l'attivazione percentuale.

²² Figura 13: Grafico di attivazione della rete ASD in seguito a 3000 stimoli multisensoriali. . In questa figura è riportato l'istante di massima attivazione dell'area multisensoriale in rosso. In ascissa si trova la posizione, in ordinata l'attivazione percentuale.

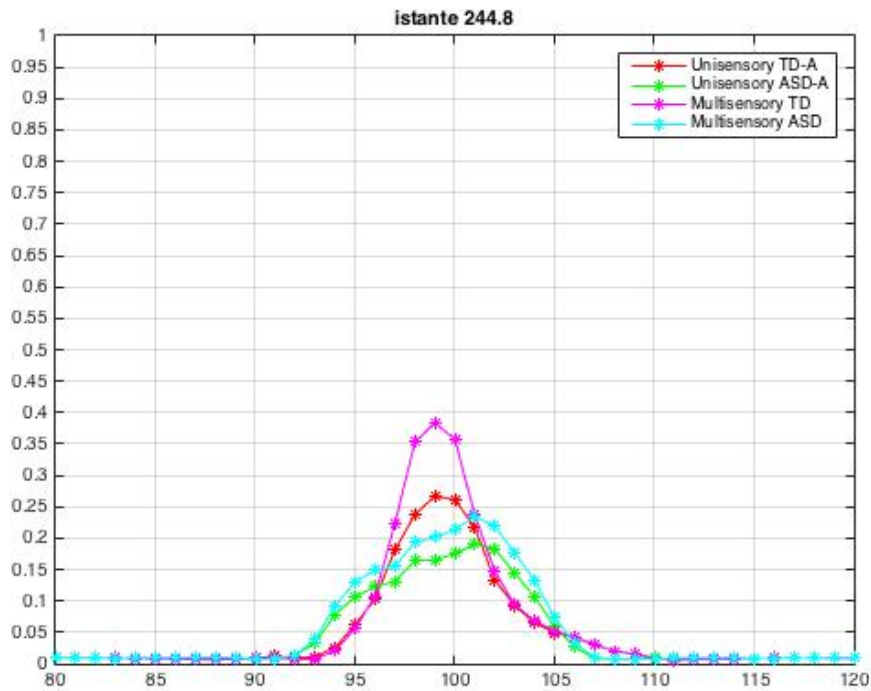
Questi risultati evidenziano una traiettoria di maturazione delle capacità di integrazione multisensoriale sensibilmente differenti per le due configurazioni testate: infatti individui con ridotta plasticità sinaptica, al fine di compensare questo deficit, necessitano di un prolungato periodo di esposizione sensoriale per imparare come associare le relative rappresentazioni acustiche e visive del discorso.

I risultati ottenuti corrispondono alle rilevazioni scientifiche sulla ridotta capacità di integrazione multisensoriale dei bambini affetti da autismo [8, 20, 21, 39, 46, 47, 48, 49].

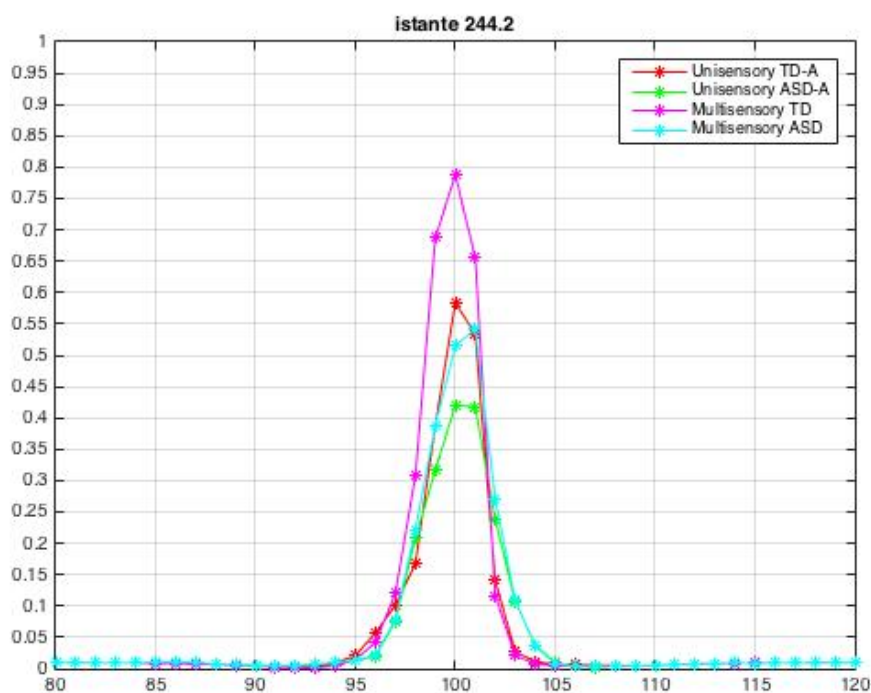
Effetto di una ridotta esperienza multisensoriale sullo sviluppo della MSI:

La minor esposizione a stimoli multisensoriali dei soggetti affetti da DSA, probabilmente dovuta a deficit attentivi (vedi: "Introduzione"), è un'altra possibile responsabile dei problemi di ridotta MSI. Per simulare tale difetto, durante l'addestramento, ho presentato ai due gruppi input multisensoriali in diverse percentuali (vedi: "Addestramento della rete"). Questo procedimento mi ha permesso di capire quale impatto ha sulle performance di MSI della rete una maggior quantità di input multisensoriali rispetto alla sola esperienza unisensoriale. Come si può notare dalla figura 14 entrambi i gruppi dopo 400 epoche di addestramento hanno un comportamento ancora immaturo ed i valori di attivazione multisensoriale in seguito ad uno stimolo audiovisivo presentano un significativo gap tra i due gruppi TD ed ASD. Analizzando individualmente questi ultimi è evidente che la differenza della risposta multisensoriale ad uno stimolo misto rispetto alla stessa ad uno stimolo solo acustico è maggiore per il gruppo privo di deficit, esattamente come ci si aspetterebbe in una situazione di ridotta esperienza. Si può

infine osservare come con l'aumentare dei cicli di addestramento i soggetti ASD tendano ad un comportamento sempre più simile ai soggetti neurotipici fino al raggiungimento degli stessi risultati una volta raggiunte le 3000 epoche (figure dalla 15 alla 21). In questo caso i soggetti deficitari assumono un comportamento tipico in corrispondenza del raggiungimento da parte dei soggetti TD della configurazione adulta, infatti sessioni di training aggiuntive non hanno portato ad ulteriori cambiamenti nell'andamento dei grafici di attivazione. Ancora una volta i risultati del modello coincidono con i rilevamenti sperimentali [8, 20, 21, 39, 46, 47, 48, 49], sebbene i valori di attivazione raggiunti in questo caso siano più elevati rispetto a quelli ottenuti con la prima ipotesi, risultato che ancora non trova un riscontro fisiologico.



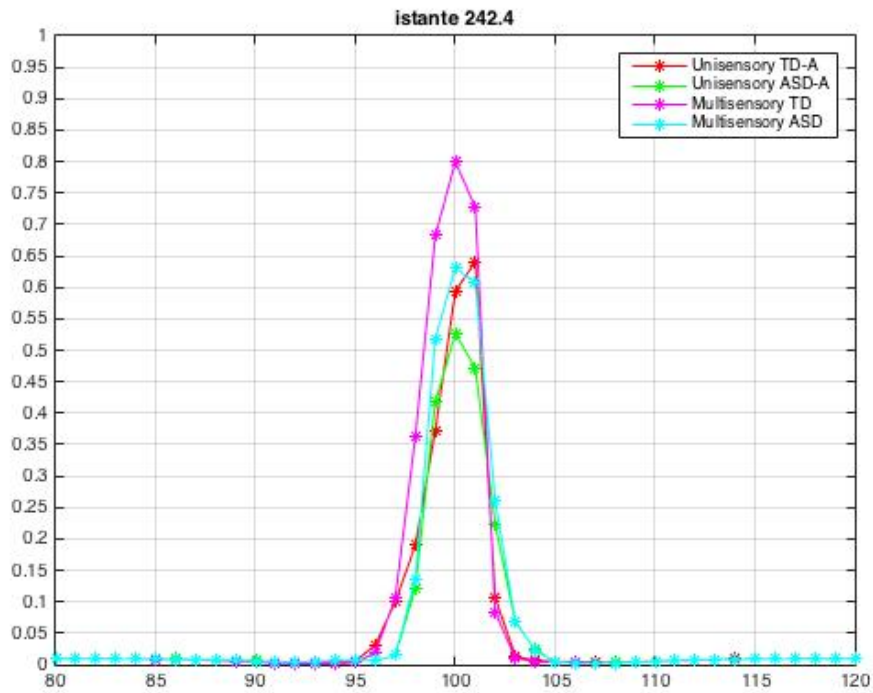
23



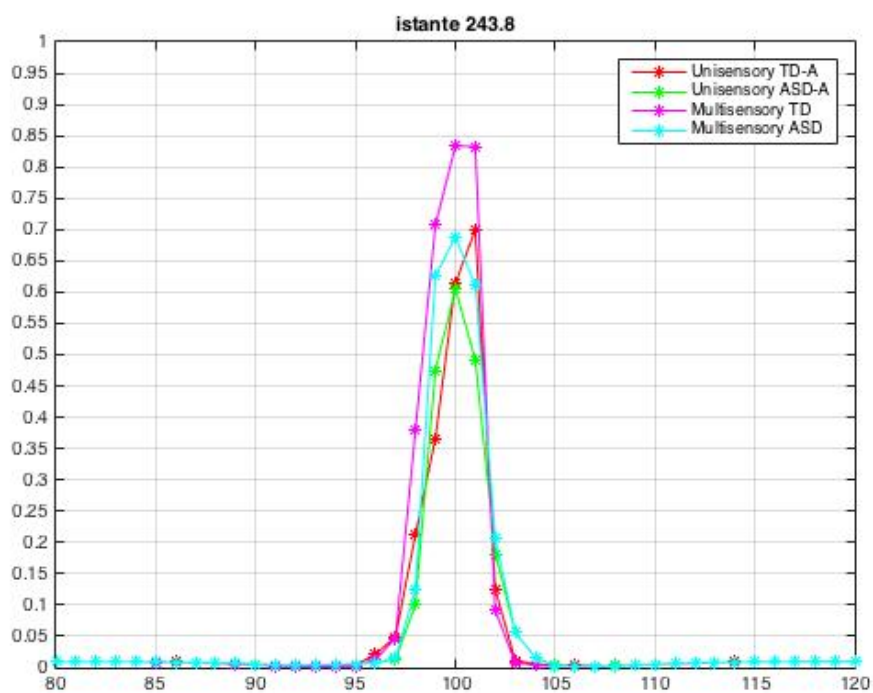
24

²³ Figura 14: Confronto dopo 400 cicli delle attivazioni percentuali della regione multisensoriale dei due gruppi sottoposti al test in risposta a stimoli audiovisivi e solo acustici (come specificato in legenda). In ascissa la posizione.

²⁴ Figura 15: Confronto dopo 800 cicli delle attivazioni percentuali della regione multisensoriale dei due gruppi sottoposti al test in risposta a stimoli audiovisivi e solo acustici (come specificato in legenda). In ascissa la posizione.



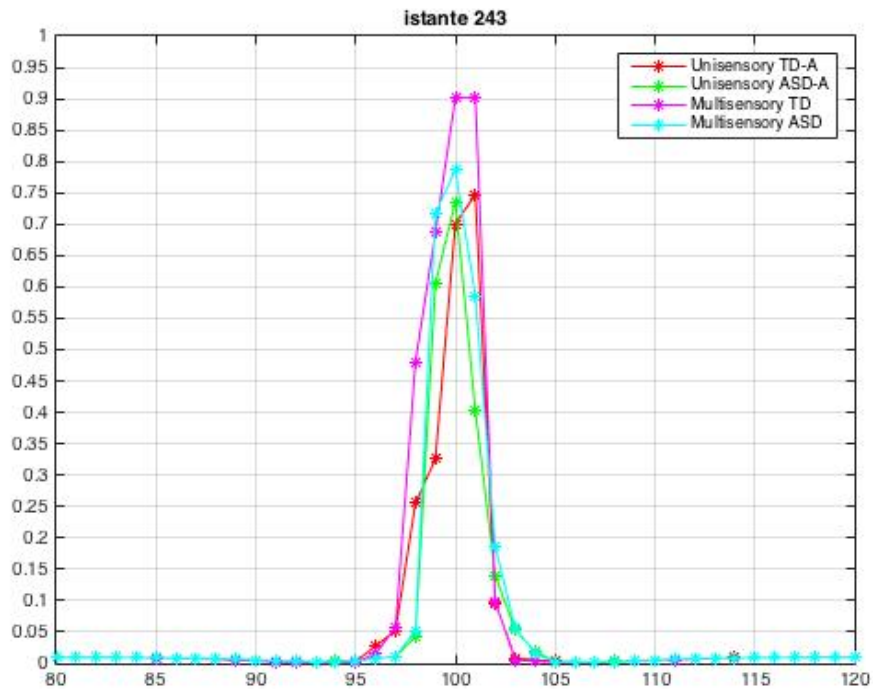
25



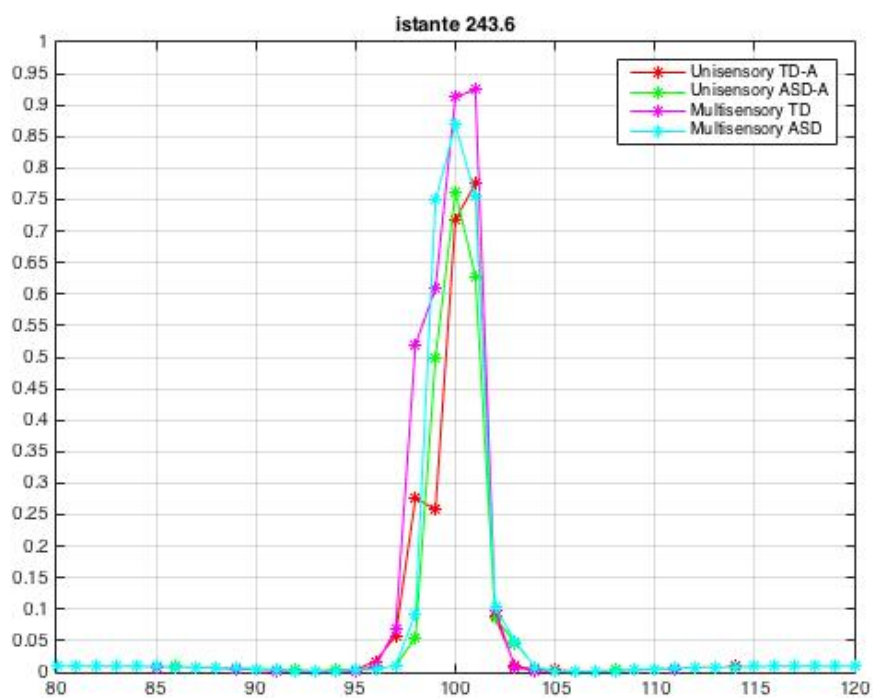
26

²⁵ Figura 16: Confronto dopo 1000 cicli delle attivazioni percentuali della regione multisensoriale dei due gruppi sottoposti al test in risposta a stimoli audiovisivi e solo acustici (come specificato in legenda). In ascissa la posizione.

²⁶ Figura 17: Confronto dopo 1200 cicli delle attivazioni percentuali della regione multisensoriale dei due gruppi sottoposti al test in risposta a stimoli audiovisivi e solo acustici (come specificato in legenda). In ascissa la posizione.



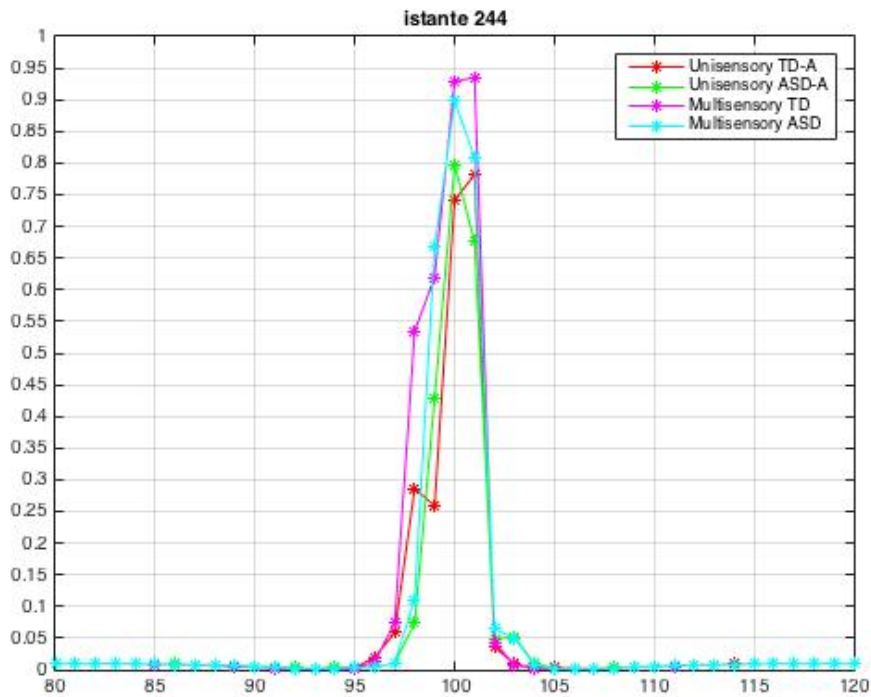
27



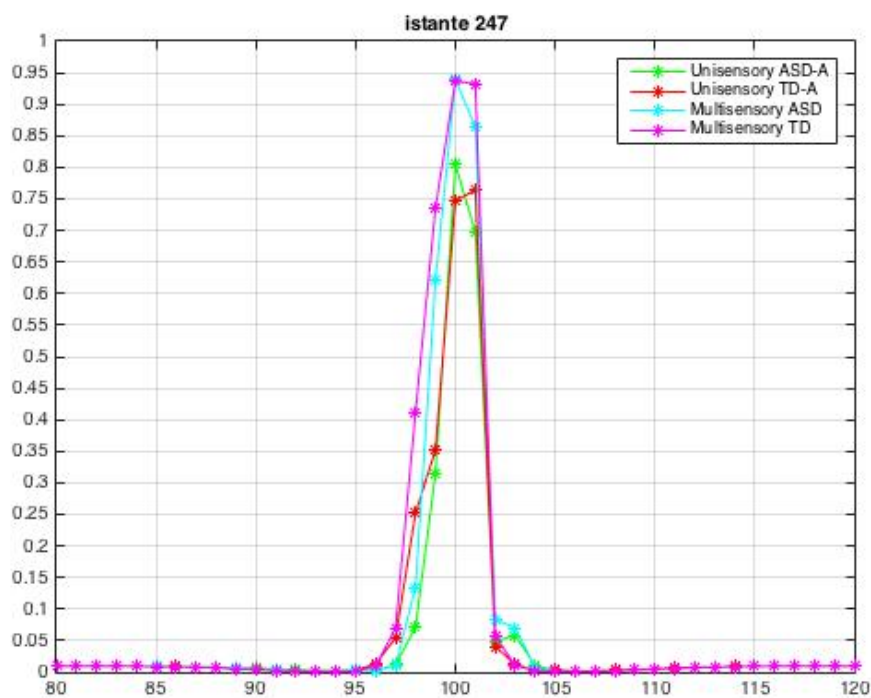
28

²⁷ Figura 18: Confronto dopo 1600 cicli delle attivazioni percentuali della regione multisensoriale dei due gruppi sottoposti al test in risposta a stimoli audiovisivi e solo acustici (come specificato in legenda). In ascissa la posizione.

²⁸ Figura 19: Confronto dopo 2000 cicli delle attivazioni percentuali della regione multisensoriale dei due gruppi sottoposti al test in risposta a stimoli audiovisivi e solo acustici (come specificato in legenda). In ascissa la posizione.



29



30

²⁹ Figura 20: Confronto dopo 2500 cicli delle attivazioni percentuali della regione multisensoriale dei due gruppi sottoposti al test in risposta a stimoli audiovisivi e solo acustici (come specificato in legenda). In ascissa la posizione.

³⁰ Figura 21: Confronto dopo 3000 cicli delle attivazioni percentuali della regione multisensoriale dei due gruppi sottoposti al test in risposta a stimoli audiovisivi e solo acustici (come specificato in legenda). In ascissa la posizione.

Discussione

Questo studio aveva dunque l'obiettivo di estendere il modello di una rete neurale sull'integrazione audio-visiva del discorso e la sua maturazione in soggetti neurotipici e sofferenti di disturbi dello spettro autistico [10] al fine di poter valutare l'effetto di un funzionamento atipico delle sinapsi *feedforward*, caratteristica del secondo gruppo di soggetti menzionato. Ciò permette di investigare in maniera più approfondita la possibile origine dei disturbi concernenti l'integrazione multisensoriale osservati in soggetti affetti da ASD.

È oramai chiaro come la presenza simultanea visiva di un movimento articolare congruente ad uno stimolo acustico migliori la percezione di quest'ultimo, mentre l'osservazione di gestualità del discorso non coerenti possa alterare la percezione di tale stimolo [23].

In passato si era ipotizzato che queste attività di integrazione multisensoriale si verificassero in cortecce associative eteromodali di alto livello come STG/S. Recenti studi hanno però dimostrato che l'integrazione può avvenire anche a stadi precoci di elaborazione corticale in zone una volta ritenute esclusivamente unisensoriali [50, 51, 52, 53, 54, 55, 56]. Studi elettroencefalografici (EEG), magnetoencefalografici (MEG) assieme a dati ottenuti da imaging funzionale hanno mostrato come sia le zone sensoriali specifiche che quelle multisensoriali della corteccia temporale sono coinvolte nell'elaborazione audio-visiva del discorso ed in particolare si è evidenziato un aumento di attività nella corteccia acustica in risposta a stimoli visivi del discorso [13, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63].

In breve: una volta superato una prima elaborazione multisensoriale a livello delle zone sensoriali specifiche, il secondo livello di elaborazione si trova presso le aree

multisensoriali di alto livello, note per essere coinvolte nell'integrazione degli stimoli unisensoriali, qui la MSI è dovuta alla presenza della convergenza di sinapsi *feedforward* provenienti dalle zone sopra menzionate.

Il lavoro sulle sinapsi *feedforward* ha evidenziato principalmente due aspetti che le rendono simili a quelle cross-modali [10]:

- 1-La performance relativa alla presentazione ai singoli individui di stimoli unisensoriali non presenta un significativo sviluppo all'aumentare dei cicli di addestramento per le aree acustica e visiva, mentre si può notare un costante aumento per quanto riguarda la zona multisensoriale.
- 2-Le performance delle aree unisensoriali alla presentazione dei tre stimoli per i soggetti ASD e TD non differiscono in maniera significativa, mentre si può osservare un considerevole divario nei risultati dell'area multisensoriale (come è possibile osservare nelle figure riportate nella sezione "Risultati").

Al fine di giungere alle conclusioni qui riportate ho modificato il modello della rete neurale per far sì che questo non considerasse l'addestramento delle sinapsi cross-modali, che ho lasciato in condizioni iniziali, evitando quindi di considerare il primo livello di elaborazione multisensoriale effettuato proprio da queste ultime. Tale assunzione mi ha permesso di valutare al meglio l'effetto del secondo passo di elaborazione sulla MSI ed in particolare il possibile ruolo delle sinapsi *feedforward* nei disturbi di integrazione tipici dei soggetti ASD.

Ho inoltre considerato l'impatto dovuto all'ambiente multisensoriale sulle sinapsi più incisivo nei soggetti neurotipici piuttosto che in quelli affetti da autismo, in particolare per quanto riguarda lo sviluppo infantile,

mediante l'utilizzo di due ipotesi, le quali mi hanno permesso di confrontare i risultati tra i due gruppi e cercare riscontro nei dati in letteratura relativi all'eziologia dei disturbi della MSI nei soggetti ASD.

I due ipotetici scenari sono dunque stati: un ridotto fattore di apprendimento nel rafforzamento delle sinapsi nella regola Hebbiana ed un ridotto quantitativo di esposizioni multisensoriali dovuto all'inferiore capacità attentiva dei partecipanti al mondo esterno.

I risultati sono comparabili e presentano, infatti, comportamenti simili sebbene il modello sviluppi due architetture sinaptiche differenti. Nel caso di una ridotta plasticità il modello è stato capace di raggiungere lo stesso livello di attivazione ottenuto con un fattore di apprendimento tipico sebbene dopo un periodo di addestramento più lungo (3000 cicli).

Nel caso di una ridotta esperienza multisensoriale si nota come ancora dopo 3000 cicli di addestramento i valori di attivazione delle aree in risposta a stimoli multisensoriali raggiungano gli stessi valori dei soggetti TD, questo nonostante la presentazione di un numero inferiore di stimoli audiovisivi (20% contro i tipici a 60%). In quest'ultimo caso ho inoltre posto il numero di input solamente visivi allo 0% siccome da alcune prime prove è risultato che la loro influenza sullo sviluppo della MSI è trascurabile rispetto agli altri due tipi di stimoli.

Una volta raggiunti i 3000 cicli ho effettuato in entrambi i casi un ulteriore addestramento il quale ha evidenziato come l'attivazione delle sinapsi *feedforward* rallenti, ma continui costantemente ad aumentare ad un ritmo minore. Questa osservazione concorda con i ritrovamenti sperimentali di Foxe et al. [8] nei quali si può notare un lieve ma continuo rafforzamento di tali sinapsi con l'età. Tra i due differenti scenari si può però notare un valore più alto di attivazione

per la seconda ipotesi rispetto alla prima come conseguenza ad uno stesso numero di cicli di addestramento (95% contro un 55% della prima ipotesi), tale situazione si poteva già notare nei grafici di forza sinaptica ricavati dopo l'addestramento (Fig. 7): nel secondo caso si nota una ridotta dispersione attorno al valor medio. Quest'ultimo risultato però non trova ancora un riscontro fisiologico.

Per quanto riguarda l'addestramento delle sinapsi è necessario parlare brevemente della regola di Hebb. Essa fa riferimento ad un modello formale di apprendimento elaborato dallo psicologo americano Donald O. Hebb negli anni quaranta del secolo scorso, per cui l'apprendimento è spiegabile secondo tre ipotesi, ciascuna delle quali ha col tempo ricevuto adeguate conferme sperimentali. La prima ipotesi è che i neuroni corticali rafforzino le loro connessioni quando risultano con frequenza attivi contemporaneamente. La seconda ipotesi è che la corteccia sia un'enorme memoria associativa in cui il rafforzamento delle sinapsi abbia luogo non solo tra neuroni vicini, ma anche tra neuroni in aree corticali distanti. Secondo la terza ipotesi, la contemporanea e frequente attivazione di un gruppo di neuroni che dà luogo al rafforzamento sinaptico ha conseguenze funzionali importanti. Il risultato è che i campi recettivi si riducono ed i neuroni diventano capaci di rispondere in maniera adulta a stimoli modalità-specifici ed inter-modalità.

Nel caso in analisi quindi il neurone presinaptico deve essere sufficientemente eccitato per apportare un cambiamento alla forza sinaptica, perciò le sinapsi sono rafforzate o indebolite confrontando il valore di attivazione presinaptica con una soglia data seguendo quindi un meccanismo di *gating*.

La conseguenza di ciò si osserva nella creazione di sinapsi eccitatorie più forti da neuroni che sono attivi con meno frequenza verso quelli che sono attivi più frequentemente, viceversa invece per la creazione di sinapsi inibitorie più

incisive. Tale regola ci permette dunque di capire il motivo per il quale una maggiore attivazione di una specifica area in risposta ad uno stimolo stia a significare una maggiore probabilità di riconoscere tale stimolo.

L'estensione della rete neurale da me effettuata ha quindi cercato di portare chiarezza sull'eziologia dei disturbi di integrazione multisensoriale nei soggetti affetti da disturbi dello spettro autistico, concentrandosi in questo caso sul ruolo delle sinapsi dirette che collegano le zone unisensoriali a quelle multisensoriali di alto livello (STG/S). L'eziologia dei DSA rimane infatti ancora oggi il principale argomento di studio in questo campo, proprio per questo investigazioni future si potrebbero indirizzare verso uno sviluppo più approfondito di questo modello, eliminando buona parte delle semplificazioni nonché conferendogli un maggior acume temporale o introducendo un modello più sofisticato per i neuroni.

Riferimenti bibliografici

1. Dalton K. M. et al. "Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism" *Nt. Neuroscience* 8 p. 519-526 (2005).
2. DiCicco-Bloom E. et al. "The developmental neurobiology of autism spectrum disorder" *J. Neuroscience* 26 p. 6897-6906 (2006).
3. Kanner L. "Autistic disturbance of affective contact" *Nerv. Child* 2 p. 217-250 (1943).
4. Moldin S. O., Rubenstein J. L. R. "Understanding autism: From basic Neuroscience to Treatment" Boca Raton FL (2006).
5. Pelphrey K. A. et al. "Visual scanning of faces in autism" *J. Autism Dev. Discord.* 32 p. 249-261 (2002).
6. Sumbly W. H., Pollack I. "Visual contribution to speech intelligibility in noise" *J. Acoustical Society of America* 26 (1954).
7. Purves D., Brannon E. M. et al. "Neuroscienze cognitive" Zanichelli (2009).
8. Foxe JJ., Molholm S., Del Bene V. A. et al. "Severe Multisensory Speech Integration Deficits in High-Functioning School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder (ASD) and Their Resolution During Early Adolescence" *Cerebral Cortex Advanced Access* (2013).
9. Takayuki Ito, Tiede M., Ostry D. J. "Somatosensory function in speech perception" *PNAS* (2008).
10. Cuppini C., Ursino M., Magosso E., Ross L., Foxe J.J., Molholm S. "Hebbian Learning Mechanism Help Explain the Maturation of Multisensory Speech Integration in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD) and with Typical Development (TD): a Neurocomputational Analysis" in *Proceedings of the EuroAsianPacific Joint Conference on Cognitive Science* edited by Airenti G., Bara G.B., Sandini G., University of Torino, Italian Institute of

- Technology, Genova, Publication chair: Cruciani M., University of Trento, (2015).
11. Treffert DA. "The savant syndrome and autistic disorder" *CNS Spectrums* (1999) Cambridge Univ Press.
 12. McGurk H, MacDonald J "Hearing lips and seeing voices" *Nature* 264 (5588):746–748. (1976).
 13. Saint-Amour D, De Sanctis P, Molholm S, Ritter W, Foxe JJ "Seeing voices: high-density electrical mapping and source-analysis of the multisensory mismatch negativity evoked during the McGurk illusion" *Neuropsychologia*. 45(3):587–597 (2007).
 14. de Gelder B, Vroomen J, van der Heide L. "Face recognition and lip-reading in autism" *Eur J Cogn Psychol*. 3(1):69–86 (1991).
 15. Williams JH, Massaro DW, Peel NJ, Bosseler A, Suddendorf T. "Visual-auditory integration during speech imitation in autism" *Res Dev Disabil*. 25(6):559–575 (2004).
 16. Iarocci G, Rombough A, Yager J, Weeks DJ, Chua R. "Visual influences on speech perception in children with autism" *Autism*. 14 (4):305–320. (2010).
 17. Keane BP, Rosenthal O, Chun NH, Shams L. "Audiovisual integration in high functioning adults with autism" *Res Autism Spectr Disord*. 4(2):276–289 (2010).
 18. Taylor N, Isaac C, Milne E. "A comparison of the development of audiovisual integration in children with autism spectrum disorders and typically developing children" *J Autism Dev Disord*. 40(11): 1403–1411 (2010).
 19. Kuusikko S, Haapsamo H, Jansson-Verkasalo E, Hurtig T, Mattila ML, Ebeling H, Jussila K, Bolte S, Moilanen I. "Emotion recognition in children and adolescents with autism spectrum disorders" *J Autism Dev Disord*. 39(6):938–945 (2009).
 20. Russo N, Foxe JJ, Brandwein AB, Altschuler T, Gomes

- H, Molholm S. "Multisensory processing in children with autism: highdensity electrical mapping of auditory-somatosensory integration" *Autism Res.* 3(5):253–267 (2010).
21. Brandwein AB, Foxe JJ, Butler JS, Russo NN, Altschuler TS, Gomes H, Molholm S. "The development of multisensory integration in high-functioning autism: high-density electrical mapping and psychophysical measures reveal impairments in the processing of audiovisual inputs" *Cereb Cortex.* 23(6):1329–1341 (2013).
 22. Ross, L.A., et al., "Do you see what I am saying? Exploring visual enhancement of speech comprehension in noisy environments" *Cereb Cortex,* 17(5): p. 1147–53 (2007).
 23. Sumbly, W.H. and I. Pollack, "Visual contribution to speech intelligibility in noise" *J. Acoust. Soc. Am.,* 26: p. 212–215 (1954).
 24. Ross LA, Molholm S, Blanco D, Gomez-Ramirez M, Saint-Amour D, Foxe JJ. "The development of multisensory speech perception continues into the late childhood years" *Eur J Neurosci.* 33 (12):2329–2337 (2011).
 25. Wallace, M.T. and B.E. Stein, "Development of multisensory neurons and multisensory integration in cat superior colliculus" *Journal of Neuroscience* 17(7): p. 2429–44 (1997).
 26. Lewkowicz, D.J., et al., "Perception of the multisensory coherence of fluent audiovisual speech in infancy: its emergence and the role of experience" *J Exp Child Psychol,* 130: p. 147–62 (2015).
 27. Giard MH., Peronnet F. "Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study" *Journal of cognitive neuroscience,* MIT Press (1999).
 28. Brandwein AB, Foxe JJ, Russo NN, Altschuler TS, Gomes H, Molholm S. "The development of audiovisual

- multisensory integration across childhood and early adolescence: a highdensity electrical mapping study" *Cereb Cortex* 21(5):1042–1055 (2011).
29. Wallace, M.T., et al. "The development of cortical multisensory integration" *J Neurosci* 26(46): p. 11844–9 (2006).
 30. Stein BE, Meredith MA "The merging of the senses" Cambridge, MA: MIT (1993).
 31. Wallace MT, Stein BE "Development of multisensory neurons and multisensory integration in cat superior colliculus" *J Neurosci* 17:2429 –2444 (1997).
 32. Wallace, M.T., McHaffie, J.G., & Stein B.E "Visual response properties and visuotopic representation in the newborn monkey superior colliculus" *Journal of Neurophysiology*, 78(5), 2732–2741 (1997).
 33. Wallace M.T. et al. "Unifying multisensory signals across time and space" *Experimental Brain Research*, 158(2), 252–258 (2004).
 34. Wallace M.T., et al. "Visual experience is necessary for the development of multisensory integration" *Journal of Neuroscience*, 24(43), 9580–9584 (2004).
 35. Carriere B.N. et al. "Visual deprivation alters the development of cortical multisensory integration" *Journal of Neurophysiology*, 98(5), 2858–2867 (2007).
 36. Polley D.B. et al. "Development and plasticity of intra- and intersensory information processing" *Journal of the American Academy of Audiology*, 19(10), 780–798 (2008).
 37. Lewkowicz D.J., Flom, R. "The audiovisual temporal binding window narrows in early childhood" *Child Development*, 85(2), 685–694 (2014).
 38. Wallace, M.T. and R.A. Stevenson "The construct of the multisensory temporal binding window and its dysregulation in developmental disabilities" *Neuropsychologia*, 64(0): p. 105–123 (2014).

39. Stevenson R.A. et al. "The impact of multisensory integration deficits on speech perception in children with autism spectrum disorders" *Frontiers in Psychology*, 5, 379 (2014b).
40. Powers A.R. 3rd, Hillock A.R. & Wallace M.T "Perceptual training narrows the temporal window of multisensory binding" *Journal of Neuroscience*, 29(39), 12265–12274 (2009).
41. Stevenson R.A., et al. "The effects of visual training on multisensory temporal processing" *Experimental Brain Research*, 225(4), 479–489 (2013).
42. Reginald L., Bryson S. E. "Impaired disengagement of attention in young children with autism" *Journal of Child Psychology and Psychiatry* Volume 45, Issue 6, pages 1115–1122, (September 2004).
43. Besle, J., et al., "Visual activation and audiovisual interactions in the auditory cortex during speech perception: intracranial recordings in humans" *Journal of Neuroscience*, 28(52): p. 14301–10 (2008).
44. Arnal, L.H., et al., "Dual neural routing of visual facilitation in speech processing" *Journal of Neuroscience*, 29(43): p. 13445–53 (2009).
45. Roberto Martuzzi, Micah M. Murray et al. "Multisensory Interactions within Human Primary Cortices Revealed by BOLD Dynamics", *Cereb. Cortex* 17 (7): 1672–1679 (2007).
46. Foss-Feig, J.H., et al., "An extended multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders" *Exp Brain Res*, 203(2): p. 381–9 (2010).
47. Stevenson, R.A., et al., "Multisensory temporal integration in autism spectrum disorders" *Journal of Neuroscience*, 34(3): p. 691–7 (2014).
48. Stevenson, R.A., et al., "Brief report: Arrested development of audiovisual speech perception in autism spectrum disorders" *J Autism Dev Disord*, 44(6): p. 1470–7

- (2014).
49. de Boer-Schellekens, L., M. Eussen, and J. Vroomen, "Diminished sensitivity of audiovisual temporal order in autism spectrum disorder" *Front Integr Neurosci*, 7: p. 8 (2013).
 50. Molholm, S., et al., "Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study". *Brain Res Cogn Brain Res*. 14(1): p. 115-28 (2002).
 51. Foxe, J.J. and C.E. Schroeder, "The case for feedforward multisensory convergence during early cortical processing". *Neuroreport* 16(5): p. 419-23 (2005).
 52. Smiley, J.F. and A. Falchier, "Multisensory connections of monkey auditory cerebral cortex". *Hear Res*. 258(1-2): p. 37-46 (2009).
 53. Falchier, A., et al., "Projection from visual areas V2 and prostriata to caudal auditory cortex in the monkey". *Cereb Cortex*, 20(7): p. 1529-38 (2010).
 54. Falchier, A., et al., "Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex". *Journal of Neuroscience*, 22(13): p. 5749-59 (2002).
 55. Molholm, S. and J.J. Foxe, "Making sense of multisensory integration". *Eur J Neurosci*, 31(10): p. 1709-12 (2010).
 56. Foxe, J.J., et al., "Multisensory auditory-somatosensory interactions in early cortical processing revealed by high-density electrical mapping". *Brain Res Cogn Brain Res*. 10(1-2): p. 77-83 (2000).
 57. Okada, K., et al., "An fMRI Study of Audiovisual Speech Perception Reveals Multisensory Interactions in Auditory Cortex". *PLoS ONE* 8(6): p. e68959 (2013).
 58. Pekkola, J., et al., "Attention to visual speech gestures enhances hemodynamic activity in the left planum temporale". *Hum Brain Mapp*, 27(6): p. 471-7 (2006).

59. Pekkola, J., et al., "Primary auditory cortex activation by visual speech: an fMRI study at 3" T. *Neuroreport*, 16(2): p. 125-8 (2005).
60. Molholm, S. and J.J. Foxe, "Look 'hear', primary auditory cortex is active during lip-reading". *Neuroreport*, 16(2): p. 123-4 (2005).
61. Besle, J., et al., "Bimodal speech: early suppressive visual effects in human auditory cortex". *European Journal of Neuroscience*, 20(8): p. 2225-2234 (2004).
62. Möttönen, R., M. Schürmann, and M. Sams, "Time course of multisensory interactions during audiovisual speech perception in humans: a magnetoencephalographic study". *Neuroscience Letters*, 363(2): p. 112-115 (2004).
63. van Wassenhove, V., K.W. Grant, and D. Poeppel, "Visual speech speeds up the neural processing of auditory speech". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(4): p. 1181-1186 (2005).
64. Jansen, B. and V. Rit, "Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns". *Biological Cybernetics*, 73(4): p. 357-366 (1995).
65. Ursino, M., F. Cona, and M. Zavaglia, The generation of rhythms within a cortical region: Analysis of a neural mass model. *NeuroImage*, 52(3): p. 1080-1094 (2010).
66. Wendling, F., et al., "Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition". *European Journal of Neuroscience*, 15(9): p. 1499-1508 (2002).
67. Dayan, P. and L.F. Abbott, "Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems". Cambridge, Massachusetts: MIT Press (2001).