

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
SEDE DI CESENA
SECONDA FACOLTÀ DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**MODELLO DI RETE NEURALE PER
LO STUDIO DI FENOMENI DI
INTEGRAZIONE VISUOACUSTICA IN
SOGGETTI SANI E PATOLOGICI**

Tesi in
Sistemi Neurali LM

Relatore
Prof.ssa Elisa Magosso

Presentata da
Simona Cappelli

Sessione Terza
Anno Accademico 2010 – 2011

Parole chiave

Modelli computazionali

Integrazione multisensoriale

Ventriloquismo

Plasticità sinaptica

Meccanismi hebbiani di apprendimento

Sommario

INTRODUZIONE.....	9
--------------------------	----------

CAPITOLO 1

L'INTEGRAZIONE MULTISENSORIALE.....	15
--	-----------

1.1 Aspetti generali	15
1.2 Vie dell'elaborazione unimodale visiva	23
1.2.1 Disturbi del campo visivo	28
1.2.2 Negligenza spaziale unilaterale.....	34
1.3 Via di elaborazione unimodale acustica	36
1.4 Effetti on-line della modalità visiva verso stimoli acustici.....	37
1.4.1 Il ventriloquismo	38
1.4.2 L'enhancement multisensoriale	38
1.5 Effetti off-line della modalità visiva verso stimoli acustici	39
1.6 Un modello probabilistico per lo studio dei processi integrativi	40

CAPITOLO 2

STUDI COMPORTAMENTALI NEUROPSICOLOGICI

SULL'INTEGRAZIONE VISUOACUSTICA.....	43
---	-----------

2.1 Effetti "on-line" in pazienti emianoptici.....	44
2.2 Effetti "off-line" in pazienti emianoptici e con neglect.....	46
2.3 Stimolazione inibitoria Theta Burst (iTBS).....	51
2.4 Effetti a lungo termine di un training visuo-acustico sull'esplorazione del campo visivo in pazienti con emianopsia	56
2.5 Scopo della Tesi.....	58

CAPITOLO 3

MODELLO DI RIFERIMENTO	59
-------------------------------------	-----------

3.1 Descrizione del modello di riferimento	59
--	----

3.2 Risultati.....	61
--------------------	----

CAPITOLO 4

MODELLO MATEMATICO DELL'INTERAZIONE VISUOACUSTICA 67

4.1 Descrizione del modello in condizioni di base	67
4.1.1 Descrizione quantitativa del modello.....	67
4.1.2 Attivazione della rete in risposta a stimoli unimodali e cross-modali	81
4.2 Descrizione del modello in soggetti patologici.....	93
4.2.1 Soggetti emianoptici	93
4.2.2 Soggetti con negligenza spaziale unilaterale	100
4.3 Ventriloquismo	108
4.3.1 Comportamento del modello in condizioni di base	108
4.3.2 Comportamento del modello in condizioni di emianopsia	112
4.3.3 Comportamento del modello in condizioni di neglect.....	114
4.4 Enhancement multisensoriale	117

CAPITOLO 5

ADDESTRAMENTO DELLA RETE.....125

5.1 Descrizione del primo paradigma di addestramento: stimoli cross-modali spazialmente disparati.....	128
5.2 Descrizione del secondo paradigma di addestramento: stimoli cross-modali spazialmente coincidenti.....	136
5.3 Descrizione del terzo paradigma di addestramento: stimoli unimodali di posizione variabile	141

CAPITOLO 6

CONFRONTO TRA I RISULTATI DEL MODELLO ED I RISULTATI DELLA LETTERATURA145

6.1 Simulazione della stimolazione inibitoria Theta Burst (iTBS).....	145
6.2 Simulazione degli effetti “on-line” della stimolazione visuoacustica in soggetti emianoptici.....	154

6.3 Simulazione degli effetti “off-line” della stimolazione visuoacustica.....	159
6.3.1 Effetti di stimoli spazialmente separati.....	159
6.3.2 Effetti di stimoli spazialmente coincidenti	165
6.4 Effetti di stimolazione visuoacustica in soggetti emianoptici per migliorare l’esplorazione del campo visivo	171
 CAPITOLO 7	
CONCLUSIONI.....	179
 BIBLIOGRAFIA	195

Introduzione

La percezione unitaria della realtà è il risultato di un complesso processo d'integrazione delle informazioni provenienti da differenti canali sensoriali. La capacità del sistema nervoso centrale di utilizzare sinergicamente queste molteplici sorgenti sensoriali è definita Integrazione Multisensoriale (Stein & Meredith, 1993). Una tra le più interessanti e studiate forme di integrazione è quella tra informazioni provenienti dal sistema visivo e da quello acustico. La capacità di localizzare uno stimolo acustico nello spazio è un processo altamente complesso, meno accurato ed affidabile della localizzazione visiva. Di conseguenza, un segnale visivo è spesso in grado di “catturare” (ventriloquismo) o di incrementare (enhancement multisensoriale) la performance di localizzazione acustica. Il fenomeno del ventriloquismo si esplica in una “cattura” dello stimolo acustico nella direzione dello stimolo visivo (ovvero lo stimolo acustico è percepito spostato verso la posizione di applicazione dello stimolo visivo) e ciò si osserva quando lo stimolo visivo e quello acustico sono spazialmente separati (Bertelson & Radeau, 1981; Howard & Templeton, 1966; Slutsky & Recanzone, 2001). L'enhancement multisensoriale è il risultato dell'integrazione di stimoli visuo-acustici spazialmente coincidenti (Stein, Huneycutt & Meredith, 1988; Bolognini, Leo, Passamonti, Stein & Làdavass, 2007) e consiste in una migliore localizzazione dello stimolo acustico quando esso è presentato in concomitanza spaziale con uno stimolo visivo. Un aspetto importante messo in evidenza da diversi studi in-vivo (Bolognini, Rasi, Coccia & Làdavass, 2005, Leo, Bolognini,

Passamonti, Stein & Làdavas, 2008, Passamonti, Bertini & Làdavas, 2008, Passamonti, Frissen & Làdavas, 2009, Bertini, Leo, Avenanti & Làdavas, 2010) è che l'esposizione ripetuta a stimolazione cross-modale visuo-acustica può dare luogo a fenomeni di breve o lungo termine. Questo significa che la percezione acustica resta alterata anche al termine della fase di esposizione cross-modale, con differenze significative nelle prestazioni di localizzazione e detezione degli stimoli acustici tra la fase di pre-esposizione cross-modale (pre-training) e la fase di post-training. Questi effetti (cosiddetti "offline" o aftereffect) vengono attribuiti ad una riorganizzazione neurale probabilmente mediata da una plasticità sinaptica. 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 hanno infatti contribuito ad individuare i processi cognitivi e le aree cerebrali responsabili dei fenomeni integrativi; tuttavia molti aspetti sui possibili meccanismi coinvolti restano ancora da chiarire. Da questo punto di vista, un importante contributo può venire dallo studio di soggetti con lesioni cerebrali, alterazioni nelle risposte e nel comportamento dei soggetti patologici possono infatti essere utili per chiarire quali aree cerebrali sono coinvolte e per fare luce sui meccanismi neurali sottostanti. A tal proposito sono stati condotti numerosi studi su pazienti con disturbo del campo visivo, in particolar modo su soggetti con emianopsia e su soggetti con neglect (Frassinetti, Bolognini, & Làdavas, 2002, Bolognini, Leo, Passamonti, Stein & Làdavas, 2007, Bolognini, Miniussi, Savazzi, Bricolo & Maravita, 2009, Leo, Bolognini, Passamonti, Stein & Làdavas, 2008, Passamonti, Frissen & Làdavas, 2009, Bertini, Leo, Avenanti & Làdavas, 2010). Nei soggetti emianoptici è presente un deficit del campo visivo causato da un danno alla via retino-genicolo-striata (per esempio un danno della corteccia occipitale o una lesione del tratto ottico) mentre nei soggetti con neglect è presente una lesione di aree corticali di ordine superiore, generalmente nei lobi temporali e parietali, con un conseguente disturbo attentivo. Entrambi i gruppi di pazienti hanno difficoltà ad elaborare consapevolmente stimoli visivi in una metà, o quadrante, del campo visivo, con una conseguente

difficoltà di identificazione e percezione conscia degli stimoli e difficoltà di esplorazione spaziale (Zihl & Kennard, 1996, Zihl, 2000). I risultati di letteratura riportano sia gli effetti immediati dell'integrazione di stimoli visuo-acustici sulle risposte di localizzazione, detezione ed orientamento (Leo, Bolognini, Passamonti, Stein, & Làdavas, 2008, Bertini, Leo, Avenanti, & Làdavas, 2010), sia gli effetti a breve e lungo termine della stimolazione cross-modale (Passamonti, Frissen & Làdavas, 2009, Passamonti, Bertini & Làdavas, 2008, Bolognini, Rasi, Coccia & Làdavas, 2005). Tali studi fanno riferimento, principalmente, al fenomeno del ventriloquismo e dell'enhancement multisensoriale. In particolare, i risultati della letteratura indicano che il fenomeno del ventriloquismo permane nei pazienti con neglect mentre scompare negli emianoptici. Questo risultato suggerisce che la corteccia visiva, selettivamente compromessa nei pazienti con emianopsia, ma non in quelli con neglect, possa giocare un ruolo cruciale nella calibrazione della percezione spaziale acustica quando essa implica una "correzione" del conflitto sensoriale elaborato dal sistema visivo e da quello acustico. L'enhancement multisensoriale è dimostrato permanere in entrambi i gruppi di pazienti suggerendo che la corteccia striata non sia coinvolta nel mediare questo effetto e indicando un ruolo diretto del circuito collicolo-extrastriato che è risparmiato in entrambe le tipologie di pazienti. Dunque il mantenimento, nei soggetti con emianopsia, di una via di elaborazione sensoriale secondaria, la via retino-collicolo-extrastrinata, coinvolta nell'analisi delle caratteristiche spaziali della scena visiva e nella generazione di risposte di orientamento accurate 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 disturbo del campo visivo possono beneficiare della capacità di integrare segnali visuo-acustici per migliorare le abilità di orientamento ed esplorazione spaziale (Frassinetti, Bolognini & Làdavas, 2002, Bolognini, Rasi, Coccia, & Làdavas, 2005, Leo, Bolognini, Passamonti, Stein, & Làdavas, 2008). Questi studi suggeriscono il mantenimento di connessioni cross-modali visuo-acustiche dopo lesione o deafferentazione delle aree visive primarie.

Alla luce di questi risultati è stato ipotizzato che la via collicolo-extrastrziata possa rappresentare il correlato neurale responsabile di un recupero funzionale delle capacità visuo-spaziali in soggetti emianoptici, con effetti non solo immediati, ma anche a breve e lungo termine.

La presente Tesi si pone come obiettivo quello di sviluppare una rete neurale in grado di spiegare i risultati, appena citati, della letteratura neurofisiologica in merito ai fenomeni di integrazione visuoacustica, per giungere ad una più profonda comprensione dei meccanismi neurali sottostanti. Il modello sviluppato simula i singoli neuroni (semplici unità di elaborazione) e le loro reciproche connessioni, in tal modo le proprietà della rete connessa emergono come risultato della complessa e reciproca interazione tra le singole unità. La rete proposta è stata utilizzata non solo per riprodurre i fenomeni di interazione visuo-acustica on-line, ma anche i fenomeni di adattamento ad esperienze cross-modali (effetto off-line o aftereffect), implementando delle regole di addestramento delle connessioni tra i neuroni che riproducono la plasticità sinaptica.

Il modello qui proposto ha preso spunto da un modello realizzato dal gruppo di Bioingegneria di questa Facoltà (Magosso et al. 2012, under review), per lo studio del fenomeno del ventriloquismo. Tale modello è stato significativamente ampliato e modificato per riprodurre i risultati sopra citati.

Il modello di rete neurale realizzato in questo lavoro di Tesi considera le interazioni fra 4 aree differenti che possono corrispondere a distinte regioni cerebrali: un'area acustica, un' area visiva rappresentativa della via genicolo-striata, un'area extrastrziata rappresentativa della via collicolo-extrastrziata ed infine una regione multisensoriale. Per riprodurre i meccanismi di comunicazione fisiologici, le aree sono provviste sia di sinapsi laterali intra-area che di connessioni eccitatorie inter-area. I meccanismi che si instaurano tra le diverse regioni riescono a riprodurre il fenomeno del ventriloquismo, dell'enhancement multisensoriale e, a seguito di diversi paradigmi addestramento, il modello riesce a simulare anche i fenomeni di after effect del ventriloquismo, di miglioramento

della localizzazione di stimoli acustici e di aumento della capacità di esplorazione del campo visivo nell'emicampo leso di soggetti emianoptici.

L'utilità, della metodologia adottata nell'ambito dello studio dei correlati neurali dei processi di integrazione multisensoriale, consiste nella possibilità di chiarire quali siano i meccanismi alla base dell'interazione visuo-acustica e dei suoi fenomeni di plasticità, con la possibilità di avere a disposizione un modello matematico sia per riprodurre condizioni che normalmente si verificano in-vivo sia per simulare scenari nuovi, con la possibilità di effettuare delle predizioni da testare in successivi esperimenti.

La presente Tesi è organizzata in sette capitoli.

Il Capitolo I affronta gli aspetti generali dell'integrazione multisensoriale, a partire dalle leggi che regolano i processi integrativi, per poi passare alla descrizione delle vie di elaborazione unimodali visiva ed acustica. Sono anche esaminati gli aspetti anatomo-lesionali di soggetti con disturbi del campo visivo con particolare attenzione ai pazienti con emianopsia e con neglect. L'ultima parte del Capitolo esamina l'influenza "on-line" ed "off-line" della modalità visiva sugli stimoli acustici e termina con una breve rassegna delle tipologie di modelli matematici applicabili allo studio dei fenomeni di integrazione multisensoriale.

Nel Capitolo II sono brevemente descritte ed analizzate le prove sperimentali condotte in vivo che si intendono replicare con il modello di rete neurale sviluppato. Al termine del Capitolo viene sottolineato lo scopo del presente lavoro di Tesi.

Il Capitolo III illustra il modello matematico, a partire dal quale è stata realizzata la rete neurale, proposto dal gruppo di Bioingegneria dell'Università di Bologna (Magosso, 2012, under review) con particolare attenzione alla struttura ed ai risultati ottenuti.

Il Capitolo IV fornisce una descrizione matematica del modello di rete neurale sviluppato nella presente Tesi, mettendo in evidenza il comportamento della rete in risposta a stimoli unimodali e cross-modali, sia in condizioni di base sia simulando condizioni patologiche.

Il Capitolo V tratta del comportamento a seguito di addestramento. Sono esposti tre paradigmi utilizzati per la simulazione degli effetti “off-line” dell’integrazione visuoacustica.

Nel Capitolo VI si effettua il confronto tra i risultati di letteratura e quelli ottenuti con il modello di rete neurale.

Infine, nel Capitolo VII sono esposte le conclusioni in cui si sintetizzano i contributi innovativi del modello facendo il punto della situazione in merito ai risultati ottenuti ed alla loro capacità di simulare gli effetti di integrazione visuoacustica che si presentano in vivo. Al termine del Capitolo saranno presentate anche le predizioni che il modello è in grado di fare.

Capitolo 1

L'integrazione multisensoriale

1.1 Aspetti generali

Il mondo esterno si definisce per la presenza di una moltitudine di oggetti potenzialmente interessanti, la maggior parte dei quali definibile da diverse modalità sensoriali. Per lungo tempo tali modalità sono state indagate separatamente e considerate indipendenti in quanto deputate all'analisi di forme di energia fisica specifiche (quali la luce per la vista o la pressione cutanea per il tatto o le onde sonore per l'udito e così via). Tradizionalmente si presumeva che l'integrazione tra le informazioni elaborate indipendentemente dalle diverse modalità avvenisse in aree neocorticali associative "di alto livello". La stessa caratteristica modulare che Fodor (Fodor, 1983) definisce "incapsulamento informativo" era stata teorizzata sulla base dell'assunto dell'isolamento delle modalità percettive, che egli chiamava trasduttori, il cui solo output veniva ad interagire con gli output delle altre modalità ai fini della generazione di una rappresentazione o dello svolgimento di un compito cognitivo di alto livello. L'aspetto più originale della proposta di Fodor risiede nell'architettura che starebbe alla base del funzionamento della mente. L'analisi degli input viene infatti assegnata a strutture verticali (moduli) che hanno il compito di mediare tra l'output degli organi sensoriali-percettivi ed i sistemi centrali deputati alle elaborazioni più complesse. Il processo di trasformazione degli input in

rappresentazioni implica una teoria computazionale della mente e quindi una realizzazione dei processi cognitivi caratterizzata da un'elaborazione di tipo sequenziale. Tale paradigma si contrappone nettamente al modello connessionista che si basa invece su una elaborazione parallela e distribuita, tipica delle reti neurali. Secondo Fodor i moduli sono determinati geneticamente: ciascuno di essi si occupa di un dominio specifico ed è collocato in una regione determinata del cervello. Caratteristica fondamentale che contraddistingue un sistema modulare è che esso risulta computazionalmente autonomo, cioè non scambia informazioni né con le strutture centrali, né con gli altri moduli, ma segue strategie di calcolo prefissate e non modificabili. In tal modo, i sistemi di output sono in grado di operare rapidamente: essi, infatti, oltre ad utilizzare percorsi obbligati, non hanno bisogno di impiegare tempo nella valutazione delle diverse opzioni possibili.

Da un punto di vista storico si dovrà attendere la seconda metà del Novecento per arrivare ad un movimento realmente sistematico di ricerche sulla percezione cross-modale (ossia originata da modalità sensoriali diverse).

Negli ultimi decenni l'attenzione si è infatti sempre più spostata sulle interazioni tra modalità sensoriali, ora largamente indagate in diversi settori di ricerca: numerose evidenze sperimentali provenienti da studi comportamentali, (Bertelson & De Gelder, 2004, Spence & Driver, 2004), neurofisiologici (Stein B.E., 2004), elettrofisiologici (Eimer, 2004) e di neuroimmagine funzionale (Macaluso & Driver, 2005, Calvert, Spence & Stein, 2004) hanno contribuito ad individuare i processi cognitivi e le aree cerebrali responsabili dei fenomeni integrativi. In molti casi, infatti, l'elaborazione di informazioni provenienti da una modalità viene influenzata da informazioni disponibili in altre modalità, con effetti di facilitazione o di interferenza per i compiti cognitivi. Per lo più, avere a disposizione stimoli in più di una modalità sembra facilitarne l'elaborazione e il recupero. Inoltre, è importante considerare il fatto che nella quotidianità raramente ci troviamo di fronte ad oggetti le cui caratteristiche siano percepibili tramite una sola modalità sensoriale: per la maggior parte del tempo, siamo circondati da informazioni che ci giungono in più modalità percettive, le quali non si sommano

banalmente assieme, ma interagiscono in modo fortemente complesso durante l'elaborazione del fenomeno percepito. Dunque, il pensare di doverle studiare nella loro interazione non è che la logica conseguenza del fatto che, se la percezione è un flusso continuo di informazioni in varie modalità sensoriali, i meccanismi cognitivi nel corso dell'evoluzione devono essersi adattati ad una percezione che è, per sua natura, multisensoriale.

Il fatto di avere diversi sensi fornisce evidenti vantaggi: ogni senso ha un'utilità ottimale in una diversa circostanza e, collettivamente, questi incrementano la probabilità di rilevare e di identificare eventi o oggetti di interesse. Tuttavia, tali vantaggi sembrano essere di minore importanza rispetto a quelli offerti dalla capacità di combinare fonti diverse di informazione. In questo caso, il prodotto integrato fornisce più informazioni sulla natura dell'oggetto o dell'evento esterno e lo fa in modo più rapido ed efficace di quanto previsto in base alla somma dei contributi sensoriali individuali. La sinergia, o interazione, tra i sensi, e la fusione del loro contenuto informativo, è definita "integrazione multisensoriale" (Meredith, 2002). Più specificamente, con tale termine si intendono definire i processi neurali implicati nella sintesi dell'informazione proveniente da stimoli cross-modali. L'integrazione multisensoriale è per lo più valutata considerando l'efficacia di una combinazione cross-modale di stimoli, rispetto a quella dei suoi componenti individuali, nell'evocare qualche tipo di risposta dall'organismo. Per esempio, l'ampiezza di una risposta ad un evento bimodale, che ha componenti sia visive che acustiche, è paragonata a quella evocata da stimoli visivi o acustici presentati individualmente (stimoli unimodali).

A livello del singolo neurone, l'integrazione multisensoriale è definita operativamente come la differenza statisticamente significativa tra il numero degli impulsi evocati da una combinazione cross-modale di stimoli ed il numero evocato dal più efficace di questi stimoli preso singolarmente (Meredith & Stein, 1983).

Tale integrazione può comportare sia un incremento che una depressione della risposta neurale (Stein & Meredith, 1993). Dal momento che gli stimoli

competono per l'attenzione e per l'accesso al sistema motorio, il possibile effetto dell'enhancement multisensoriale (o della depressione multisensoriale) è un aumento (o riduzione, nel caso della depressione) della probabilità di percepire un segnale e di iniziare una risposta motoria verso quest'ultimo.

Per quanto concerne l'enhancement multisensoriale, le differenze in ampiezza riflettono le diverse computazioni che stanno alla base dell'elaborazione dell'informazione sensoriale. Infatti, enhancement di ampiezza più elevata sono la conseguenza di computazioni super-additive di stimoli cross-modali, mentre enhancement di ampiezza ridotta sono dovuti a computazioni sub-additive. Con il termine "super-additivo" si intende una computazione neurale nella quale la risposta multisensoriale è superiore alla somma aritmetica delle risposte agli stimoli che la compongono. Il termine "sub-additivo", invece, si riferisce ad una computazione neurale nella quale la risposta multisensoriale è più piccola della somma aritmetica delle risposte agli stimoli che la compongono. L'integrazione multisensoriale, oltre ai cambiamenti nell'ampiezza della risposta, può ridurre l'intervallo temporale tra la codifica sensoriale e la formazione del comando motorio (Bell, Meredith, Van Opstal & Munoz, 2005), in modo tale che la risposta multisensoriale abbia una latenza significativamente più breve rispetto a quella di entrambe le risposte unisensoriali che la compongono (Rowland, Quessy, Stanford & Stein, 2007).

Oltre ad alterare la salienza degli eventi cross-modali, l'integrazione multisensoriale è implicata nella creazione di esperienze percettive unitarie. Questo solleva delle questioni non banali: l'integrazione dell'informazione proveniente da sensi diversi deve render conto non solo della complessità dell'elaborazione dell'informazione in ciascuna modalità, ma anche del fatto che ogni modalità sensoriale ha delle percezioni qualitative specifiche, che non devono esser danneggiate dal processo integrativo. Benefici dell'integrazione multisensoriale per i comportamenti di orientamento hanno ricevuto ampia attenzione ed hanno fornito molti suggerimenti sui meccanismi neurali sottostanti all'integrazione dell'informazione sensoriale. Queste scoperte sono derivate da

studi fisiologici su singoli neuroni multisensoriali in diverse specie ed aree cerebrali, in particolare nel tronco dell'encefalo e nella corteccia cerebrale dei gatti e delle scimmie.

Un neurone multisensoriale è un neurone che risponde a stimoli provenienti da più di una modalità sensoriale. Il principale vantaggio che deriva dalla presenza nel sistema nervoso di tali neuroni 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 esplicitate dalle sue componenti modalità-specifiche.

Presenti in molte aree cerebrali ed in tutti i mammiferi, i neuroni multisensoriali sono particolarmente abbondanti nel Collicolo Superiore (CS) del mesencefalo (Figura 1.1), rendendolo quindi una ricca fonte di informazione sulle loro proprietà.

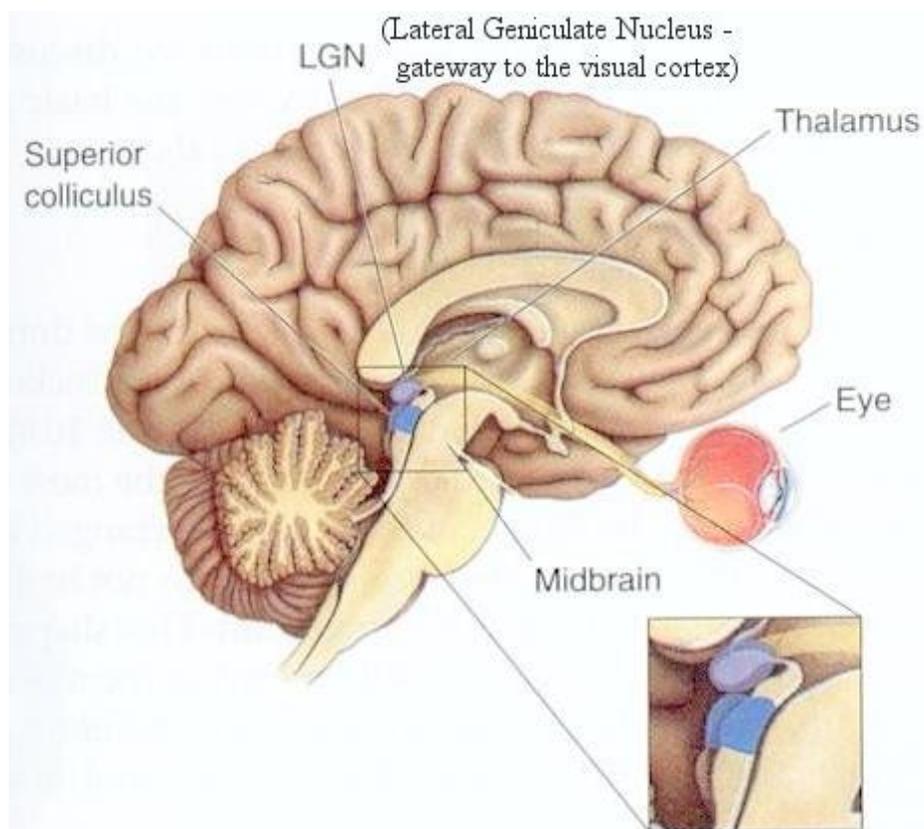


Figura 1.1. Visualizzazione topografica del collicolo superiore.

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 neurale 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. Nonostante esistano vie neurali specializzate per il trattamento di specifiche informazioni sensoriali, nel cervello sono presenti aree (corticali e sottocorticali) che ricevono informazioni da diversi canali sensoriali. Un'area multisensoriale ampiamente studiata negli animali (in particolare nel gatto) è il collicolo superiore, una struttura del mesencefalo. Studi di registrazione da singole unità del gatto (Stein & Meredith, 1993, Burnett, Stein, Perrault & Wallace, 2007) hanno dimostrato come i neuroni multisensoriali del CS obbediscano a tre leggi integrative fondamentali:

- ⇒ la legge spaziale;
- ⇒ la legge temporale;
- ⇒ la legge dell'efficacia inversa.

In accordo con la prima legge, solo stimoli spazialmente coincidenti vengono integrati, aumentando in tal modo la risposta neuronale; al contrario, stimoli spazialmente distanti evocano risposte di depressione, o non determinano integrazione (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. 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 .

In accordo con la legge temporale una massima interazione multisensoriale consegue alla presentazione di stimoli temporalmente coincidenti, mentre stimoli temporalmente separati sono processati come eventi indipendenti (Stein & Meredith, 1993). In base a tale legge, livelli massimi di enhancement sono ottenuti qualora due input siano presentati simultaneamente. In realtà è stato riscontrato che 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, Nemitz & Stein, 1987).

Secondo 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 questa 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, ciascuno dei quali, singolarmente preso, non è in grado di evocare un significativo effetto sull'attività del neurone, può aumentare drammaticamente la risposta nei neuroni multisensoriali (Meredith & Stein, 1986a, Meredith & Stein, 1986b, Stein & Meredith, 1993).

Nei primati non umani e 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, Grafman & Hallet, 2001, Calvert, Hansen, Iversen & Brammer, 2001), mentre a livello corticale sono state individuate l'area STS (Solco Temporale Superiore), principalmente coinvolta nella percezione bimodale del linguaggio (Calvert, Campbell & Brammer, 2000), e l'area IPS (Solco Parietale Inferiore), implicata nei processi di attenzione spaziale (Meienbrock, Naumer, Doehrmann, Singer, & Muckli, 2007). In Figura 1.2a sono mostrate le regioni multisensoriali nella corteccia della scimmia. Le aree colorate rappresentano regioni nelle quali sono stati identificati neuroni che rispondono a più di una modalità. Tra queste regioni sono visibili l'area intraparietale laterale (LIP); la regione parietale di reaching (PRR); l'area intraparietale mediale (MIP), l'area intraparietale ventrale (VIP), localizzata nel fondo del solco intraparietale; la corteccia prefrontale ventrolaterale (VLPFC) ed il solco temporale superiore (STS). A destra è visibile una ricostruzione tridimensionale del cervello umano con le presunte aree multisensoriali, definite da criteri di imaging funzionale. Le aree attive a seguito di 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 regioni di sovrapposizione visuo-tattile. La sezione orizzontale presente in basso identifica regioni di attivazione per stimoli multisensoriali complessi (oggetti, stimoli linguistici).

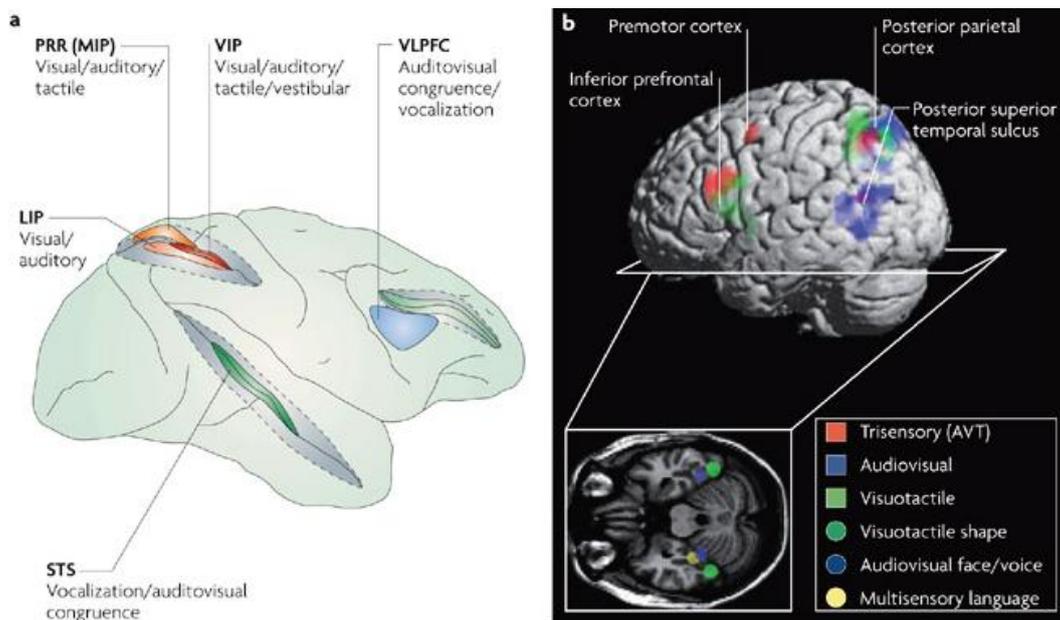


Figura 1.2. Presunte regioni multisensoriali nella corteccia della scimmia

Sebbene i complessi meccanismi cerebrali prevedano l'integrazione di tutti i sensi, nella presente Tesi si è studiata l'integrazione multisensoriale derivante da stimolazione acustica e visiva al fine di riprodurre, attraverso un modello matematico di rete neurale, alcuni fenomeni di interazione visuoacustica descritti da diversi studi sperimentali su soggetti sani e patologici.

Nel paragrafo successivo saranno esaminate le modalità di elaborazione unimodale visiva ed acustica con lo scopo di comprendere quali siano le vie di processamento dei segnali unimodali.

1.2 Vie dell'elaborazione unimodale visiva

Esaminando l'anatomia del sistema visivo umano, o più in generale, dei mammiferi, si possono distinguere tre unità principali: la retina, il nucleo genicolato laterale e la corteccia visiva. L'insieme di questi tre blocchi costituisce la via ottica principale e, attraverso questo percorso, le informazioni provenienti dal mondo esterno sono elaborate sino a giungere alle aree corticali associative dove vengono integrate con le informazioni provenienti da altri canali sensoriali. La luce viene focalizzata dalla cornea e dal cristallino e deve attraversare l'umor

vitreo, che occupa la cavità dell'occhio, prima di venir assorbita dai fotorecettori presenti nella retina (Figura 1.3).

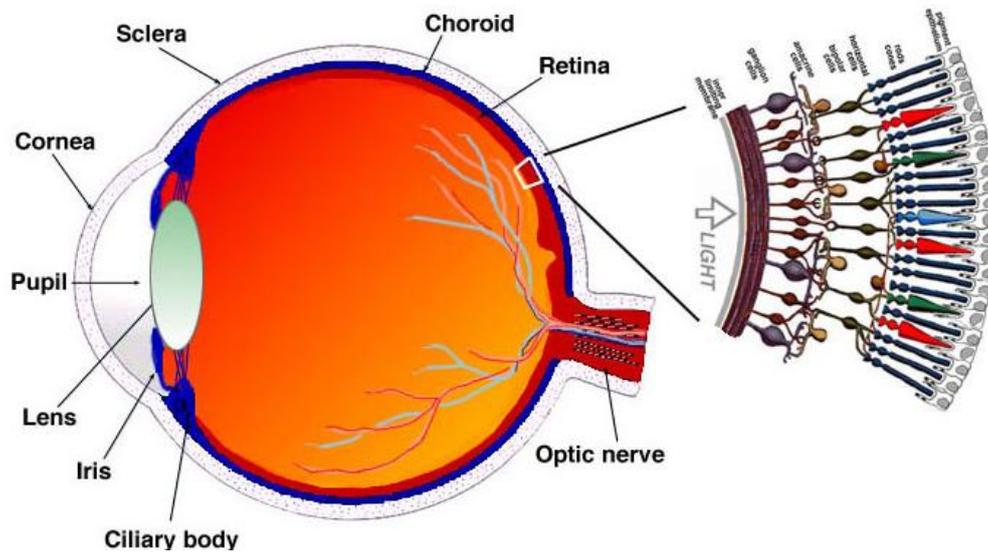


Figura 1.3. Principali componenti dell'occhio umano.

La retina dell'uomo contiene due tipi di fotorecettori: i bastoncelli ed i coni. I coni sono responsabili della visione diurna mentre i bastoncelli assicurano la visione notturna. Questi fotorecettori convertono le intensità luminose della scena in segnali elettrochimici, producendo così una prima rappresentazione dell'immagine. La retina, tuttavia, non si limita a registrare passivamente le immagini formate sulla sua superficie, ma le scompone analizzandone i molteplici parametri fisici. Nella retina, infatti, oltre ai fotorecettori, si possono individuare altre quattro principali classi di neuroni (Figura 1.4):

- ⇒ le cellule orizzontali, che trasmettono orizzontalmente i segnali ricevuti dai fotorecettori;
- ⇒ le cellule bipolari che inviano segnali alle cellule gangliari;
- ⇒ le cellule amacrine, che hanno funzioni simili alle orizzontali, ma operano in uno strato sottostante;
- ⇒ le cellule gangliari, che con le loro terminazioni assoniche trasmettono il messaggio nervoso ai centri superiori.

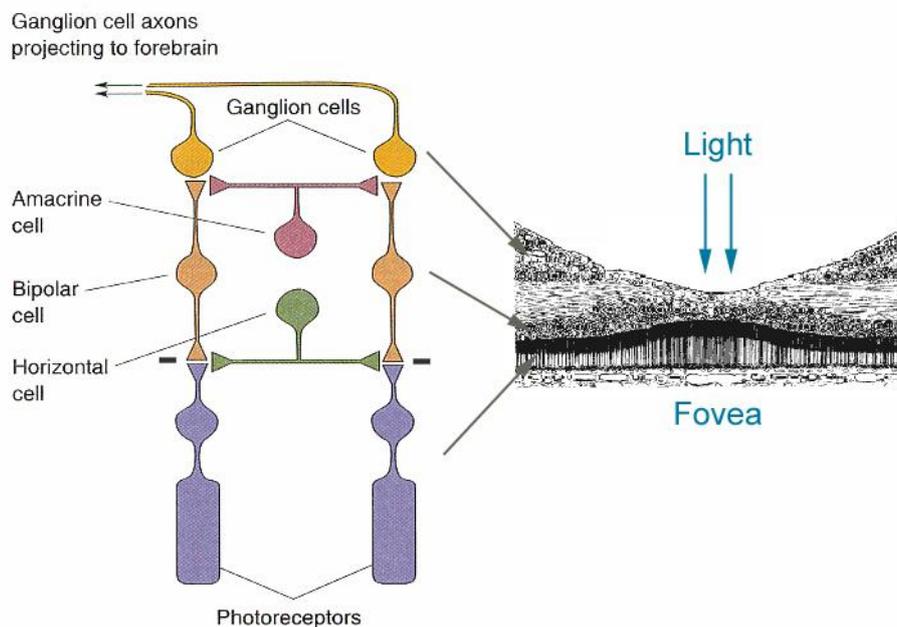


Figura 1.4. Rappresentazione schematica delle diverse classi di neuroni presenti nella retina.

L'informazione sensoriale così elaborata viene codificata dalle cellule gangliari e trasmessa lungo gli assoni di queste principalmente al nucleo genicolato laterale (Figura 1.5). Il nucleo genicolato laterale (LGN dall'inglese Lateral Geniculate Nucleus) è una porzione del talamo attraverso cui passano quasi tutti gli input sensoriali verso la corteccia ad eccezione di quelli olfattivi. Nella proiezione dalla retina al LGN vengono preservate le caratteristiche topografiche dello stimolo, infatti gli assoni provenienti dalla retina vanno a connettersi con i neuroni del LGN secondo un ordine preciso che dipende dalla posizione dei relativi neuroni sulla retina. La funzione di questa stazione intermedia non è ancora del tutto nota e, sebbene sembri svolgere una semplice azione di trasferimento, per le sue dimensioni e per la posizione che occupa, potrebbe rivestire un ruolo ben più importante. Le informazioni provenienti poi dal LGN vengono inviate verso la corteccia visiva primaria.

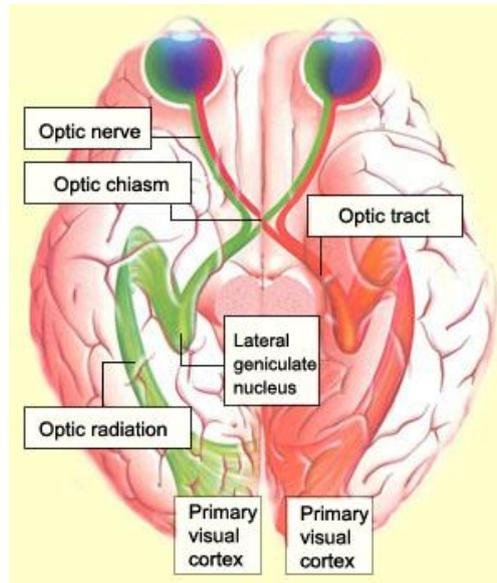


Figura 1.5. Visione schematica della via di elaborazione unimodale visiva.

La corteccia visiva é suddivisa in un certo numero di aree che possono essere "organizzate" gerarchicamente e ciascuna di esse presenta una mappa retinotopica più o meno precisa. La prima area della corteccia visiva é la cosiddetta area 17 (secondo la classificazione di Brodmann), detta anche area striata; qui si innervano le terminazioni provenienti dal LGN e viene rappresentato in modo abbastanza dettagliato circa metà campo visivo. Il termine corteccia visiva si riferisce principalmente alla corteccia visiva primaria, ma include anche le aree visive corticali extra-striate come la V2, V3, V4, e V5 (aree 18 e 19 di Brodmann) come visibile in Figura 1.6.

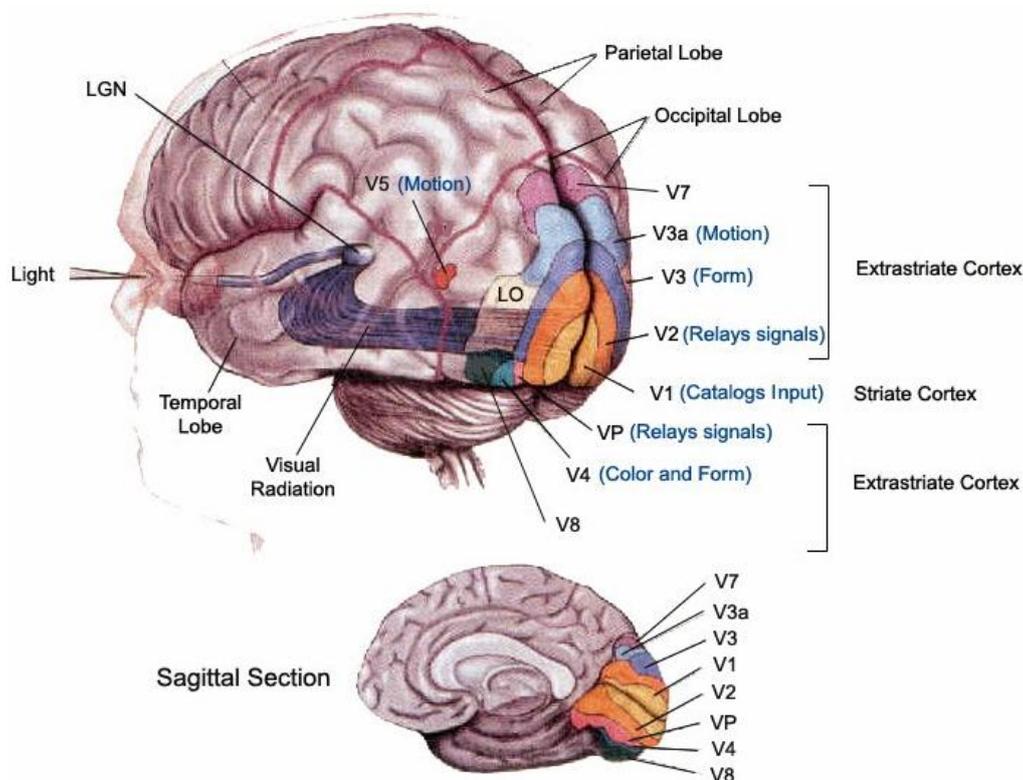


Figura 1.6. Aree del cervello deputate all'elaborazione di segnali visivi.

Tuttavia la via visiva extrastriata non è l'unica presente, esiste infatti una seconda via: le informazioni provenienti dai fotorecettori della retina si dirigono verso il collicolo superiore e di qui si dipartono verso la corteccia extra-striata, come mostrato in Figura 1.7. Questa seconda via risulta molto utile nel caso in cui sia presente un danneggiamento della corteccia visiva primaria (V1), essa permette infatti che le informazioni visive possano ancora raggiungere la corteccia extrastriata ed eventualmente aree associative e multisensoriale nonostante lesioni della corteccia visiva striata.

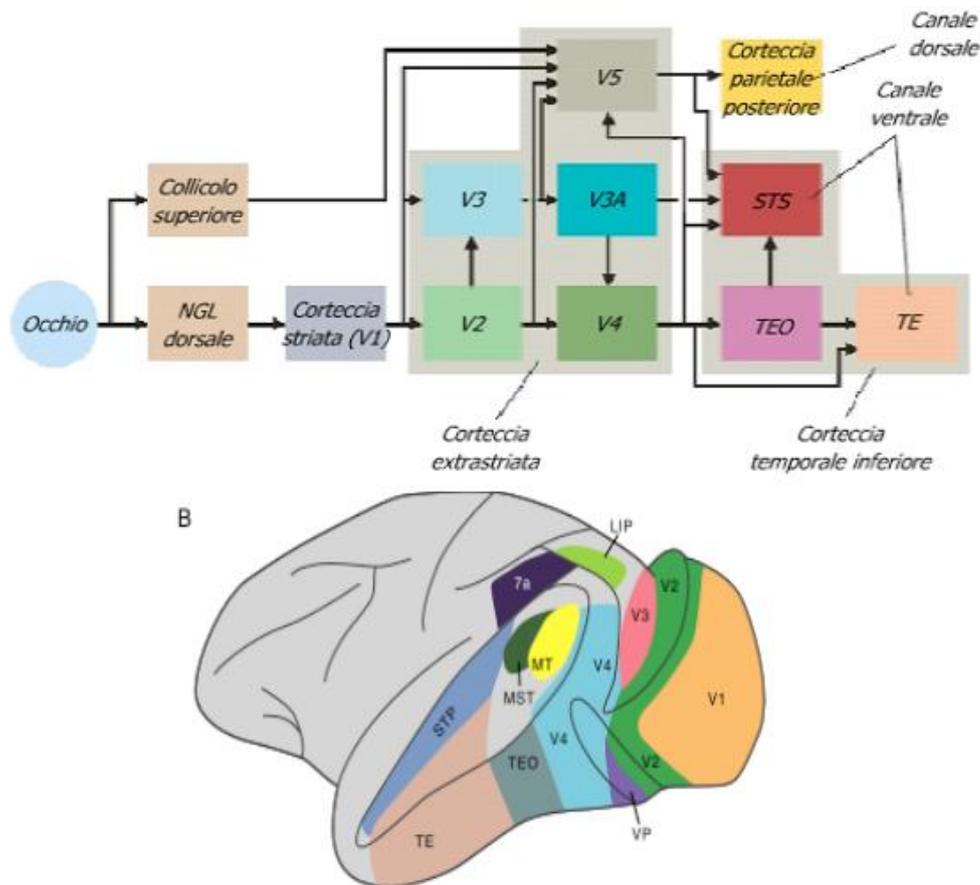


Figura 1.7. Vie di elaborazione dello stimolo visivo.

Nei paragrafi successivi saranno descritti alcuni disturbi del campo visivo con particolare attenzione all'Emianopsia. Verrà inoltre presa in considerazione la negligenza spaziale unilaterale. Studi su soggetti con danni cerebrali sono di fondamentale importanza per comprendere le aree cerebrali ed i meccanismi neurali alla base di processi sensoriali e cognitivi. In particolari studi in letteratura hanno analizzato soggetti emianoptici e con neglect per cercare di far luce sulle vie neurali coinvolte nei processi di integrazione multisensoriale, nello specifico integrazione audio-visiva. Il modello neurale sviluppato in questo lavoro di Tesi è stato utilizzato anche per simulare tali condizioni di deficit.

1.2.1 Disturbi del campo visivo

I Disturbi di Campo Visivo (DCV) sono deficit sensoriali elementari conseguenti ad una lesione della via neurale che trasporta ed elabora l'informazione visiva dal

chiasma ottico alla corteccia visiva primaria e della corteccia visiva primaria direttamente (Figura 1.8). Tali disturbi si manifestano come perdita o alterazione del campo visivo in una porzione dell'emispazio contro lesionale (Zihl & Kennard, 1996).

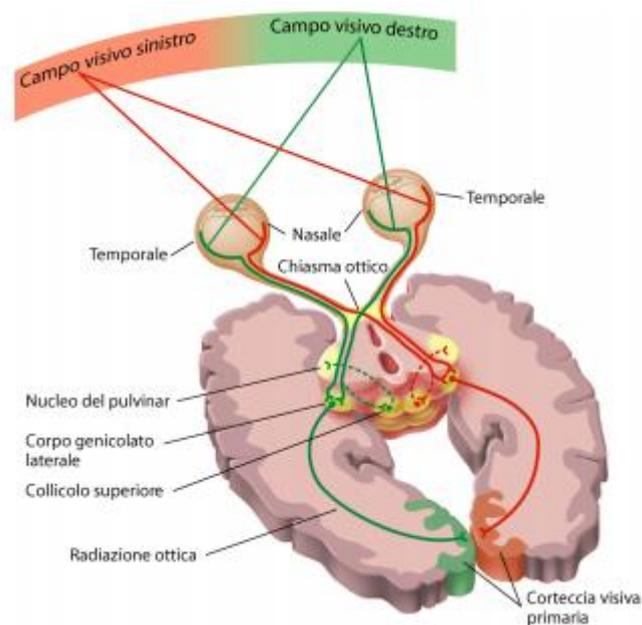


Figura 1.8. Via neurale che trasporta l'informazione visiva dalla retina fino alla corteccia visiva primaria.

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.

1.2.1.1 Emianopsia

Il termine emianopsia (dal Greco “emi=metà + an=senza + opia= vista”) identifica, nello specifico, la perdita della visione in una metà del campo visivo. Ad oggi 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 (Pambakian & Kennard, 1997). 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. L'emianopsia può riguardare un solo occhio o entrambi e, in quest'ultimo caso, può interessare lo stesso lato in entrambi gli occhi (emianopsia omonima), oppure i due lati opposti del campo visivo (emianopsia eteronima).

Generalmente, una lesione prechiasmatica, determina la perdita di una parte del campo visivo in un solo occhio, mentre dal chiasma in avanti, i disturbi visivi e campimetrici riguardano entrambi gli occhi bilateralmente (Zhang, Kedar, Lynn, Newman & Biousse, 2006). In Figura 1.9 sono visibili, sulla sinistra i siti lesi mentre sulla destra i deficit campimetrici corrispondenti.

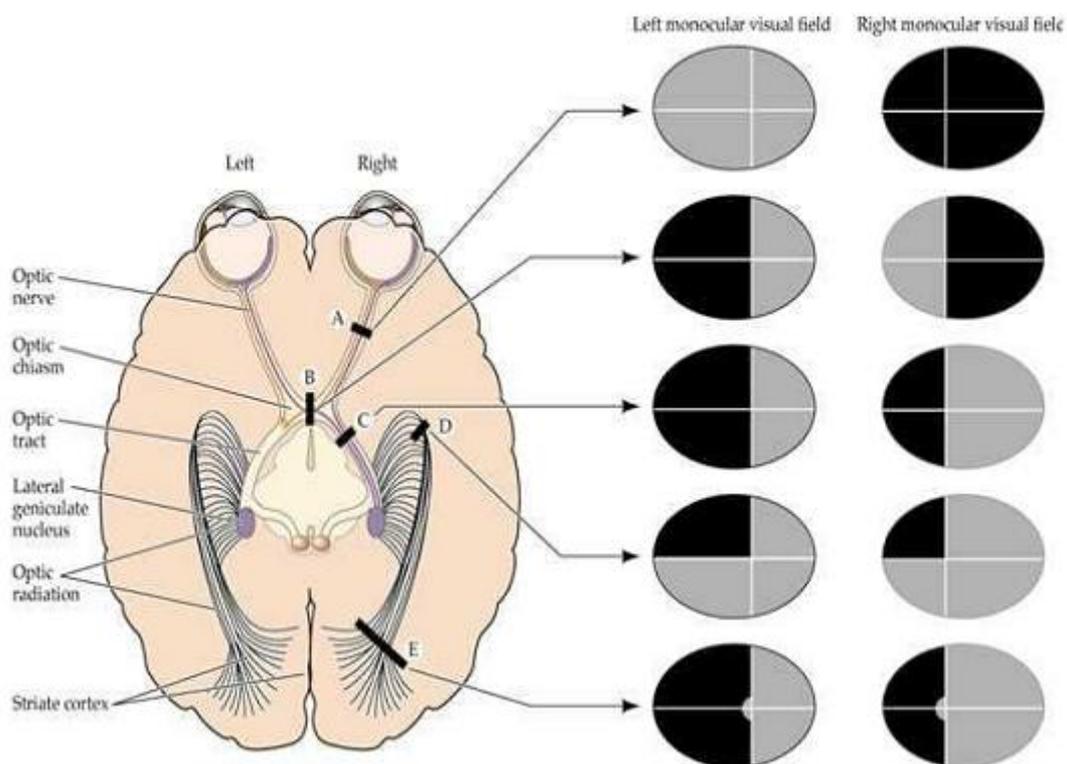


Figura 1.9. Siti danneggiati nella via visiva in pazienti affetti da emianopsia e deficit campimetrici corrispondenti.

L'emianopsia ha un effetto negativo sulle attività del vivere quotidiano (Zhang, Kedar, Lynn, Newman & Biousse, 2006), in particolare sulla lettura e sulla guida. La maggior parte dei pazienti presenta difficoltà nel muoversi nell'ambiente

circostante, in particolare nell'evitare gli ostacoli. Le difficoltà di lettura sono particolarmente evidenti nei casi di perdita dell'emicampo destro per l'incapacità di esplorare in avanti la pagina scritta (perdita del processo di scanning anticipatorio), tuttavia difficoltà sono presenti anche nei deficit dell'emicampo sinistro dove, dopo una lettura fluente di riga, risulta impossibile trovare il lato sinistro della successiva. La presenza di un deficit campimetrico bilaterale non permette il rilascio della patente di guida. In realtà dopo sei mesi dall'evento che ha causato l'emianopsia, ben il 73% dei pazienti è in grado di guidare in modo corretto e solo pochi soggetti manifestano problemi nel mantenere la corsia di marcia e nell'affrontare gli incroci. Nella gran parte dei casi è perciò avvenuto un compenso spontaneo.

Quando l'evento cerebrale acuto appare superato ed è avvenuta una stabilizzazione della sintomatologia (cioè dopo sei mesi) si può intervenire con la riabilitazione.

L'emianopsia omonima presenta un miglioramento spontaneo nel primo mese nel 50% dei casi (Zihl, 2000), molti casi proseguono tale processo fino al terzo mese, solo raramente fino al sesto. Il recupero spontaneo risulta completo nel 38% dei pazienti. Il miglioramento della visione nell'emicampo affetto segue una sequenza che inizia dalla percezione luminosa e continua con la percezione del movimento, poi della forma ed infine del colore.

Esistono tre tipi di riabilitazione dell'emianopsia omonima, tutti caratterizzati dalla costante ripetizione di esercizi visivi:

- ⇒ Optical Therapy
- ⇒ Eye Movement Therapy
- ⇒ Vision Restoration Therapy

Le prime due soluzioni cercano di compensare il deficit campimetrico. In particolare l'Optical Therapy prevede l'applicazione di lenti prismatiche che permettono di spostare le immagini provenienti dal campo visivo danneggiato su quello sano (riposizionamento). Un esempio di lente utilizzata è visibile in Figura 1.10.



Figura 1.10. Esempio di lente utilizzata per il riposizionamento delle immagini verso la porzione sana del campo visivo.

La Eye Movement Therapy si basa sull'ipotesi che allenando i pazienti alla ricerca visiva essi riusciranno ad esplorare con maggior efficienza l'emicampo visivo cieco, riducendo così la loro disabilità. E' chiaro che sarà necessario riconoscere i casi in cui sia presente anche un'alterazione motoria (corticale o sottocorticale) che riguardi la generazione ed il controllo dei movimenti saccadici. La terapia oculomotoria è considerata la più efficace terapia riabilitativa dell'emianopsia omonima.

Recentemente alcuni autori (Bolognini, Rasi, Coccia & Làdavas, 2005) hanno sviluppato un nuovo approccio per la riabilitazione compensativa del disturbo di campo visivo nell'ambito della Eye Movement Therapy, basato principalmente su un meccanismo che coinvolge processi di integrazione visuo-acustica. 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. È importante sottolineare che il trattamento si è rivelato efficace solo nel caso in cui ai pazienti venissero presentati, durante il trattamento, stimoli bimodali visuoacustici, mentre si è rivelato inefficace in presenza di sola stimolazione visiva.

Infine la Vision Restoration Therapy (VRT) utilizza stimoli che vengono presentati o al margine del campo visivo danneggiato o all'interno dello stesso.

Tuttavia tale procedura é ancora molto discussa, infatti un danno del sistema visivo, dopo che è terminato il processo neuroriparativo, non può più essere modificato. È però stato dimostrato che i meccanismi che permettono una visione residua nell'emicampo deficitario hanno sensibilità spaziali e temporali specifiche (Sahraie, Trevethan, MacLeod, Murray & Olson, 2008). Se lo stimolo presentato non possiede tali caratteristiche è meno probabile che possa essere processato.

1.2.1.2 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, 1986, Stoerig & Cowey, 1997).

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, il corpo genicolato laterale ed il pulvinar. Attualmente, il dibattito sui correlati neurali del blindsight si articola su due principali ipotesi (Ro & Rafal, 2006): 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. Le vie responsabili del blindsight sono mostrate in Figura 1.11. 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 mentre la linea puntiforme descrive il percorso Retina-nucleo genicolato laterale del talamo-Corteccia Extrastriata.

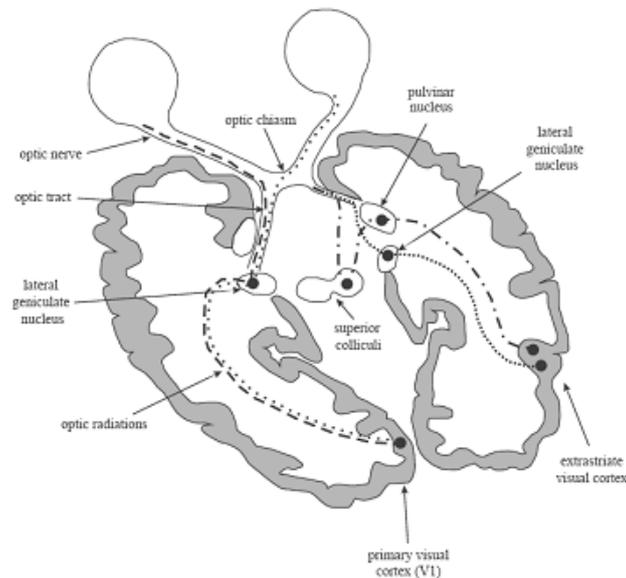


Figura 1.11. Rappresentazione schematica delle vie di elaborazione visiva responsabili del blindsight.

1.2.2 Negligenza spaziale unilaterale

La negligenza spaziale unilaterale (NSU), nota anche come emianopsia spaziale o sindrome neglect, è una sindrome causata da un disturbo dell'attenzione selettiva spaziale, il cui sintomo maggiore è un deficit di consapevolezza dello spazio opposto all'emisfero cerebrale lesionato. Più frequentemente la lesione è situata nell'emisfero destro ed il deficit si manifesta in un'incapacità di orientare l'attenzione in direzione opposta alla lesione quindi verso sinistra. La negligenza spaziale unilaterale è una delle patologie più frequentemente riscontrate dopo un danno cerebrale all'emisfero destro e consiste in un deficit di consapevolezza dello spazio controlesionale. È una condizione neurologica e neuropsicologica nella quale, dopo il danneggiamento di alcune particolari zone del cervello la persona non considera più una parte dello spazio.

Si tratta di una condizione diversa dall'emianopsia, dove vi è un deficit del campo visivo causato generalmente da un danno alle vie ottiche (chiasma, tratto ottico, radiazione ottica). Nella NSU vi è invece una lesione di aree corticali di ordine superiore, tanto è vero che si continuano a riscontrare potenziali evento-correlati nella corteccia visiva primaria, a dimostrazione del fatto che l'elaborazione

sensoriale non è danneggiata. La NSU è causata tipicamente da una lesione al lobo parietale destro dell'encefalo (in particolare al lobulo parietale inferiore). In questo caso si parla anche di neglect percettivo perché si può ricondurre a un disturbo nello stadio iniziale dell'analisi degli stimoli sensoriali. Una lesione al lobo frontale può causare una sindrome assimilabile alla NSU, che riguarda però lo stadio di organizzazione della risposta motoria e viene distinta in neglect motorio e neglect ipodirezionale. Il primo riguarda la difficoltà ad iniziare un movimento dell'arto controlaterale, mentre il secondo riguarda la difficoltà ad iniziare un movimento dell'arto ipsilaterale verso lo spazio controlaterale. Più raramente si manifesta NSU a seguito di lesioni sottocorticali del talamo. Casi di neglect dell'emispazio destro, causati da lesione sinistra, sono presenti in letteratura ma sono molto rari e presentano comunque caratteristiche molto particolari rispetto al neglect per lo spazio sinistro. I pazienti con neglect sono quasi sempre completamente anosognosici, non hanno cioè consapevolezza del proprio deficit, e possono presentare emisomatoagnosia, cioè non riconoscono gli arti paretici come propri, e somatoparafrenia, cioè fantasie morbose riguardo ai propri arti paretici (come ad esempio gli sono stati impiantati mentre dormiva). I test che vengono condotti sui pazienti affetti da neglect sono i più disparati, tra questi vi è il "barrage": il paziente deve barrare con una matita gli stimoli disposti su un foglio. Le prove si differenziano per tipo e densità degli stimoli e la presenza di distrattori. Quelli utilizzati più frequentemente sono il test di Albert e la cancellazione di stelle, come mostrato in Figura 1.12 ed in Figura 1.13.

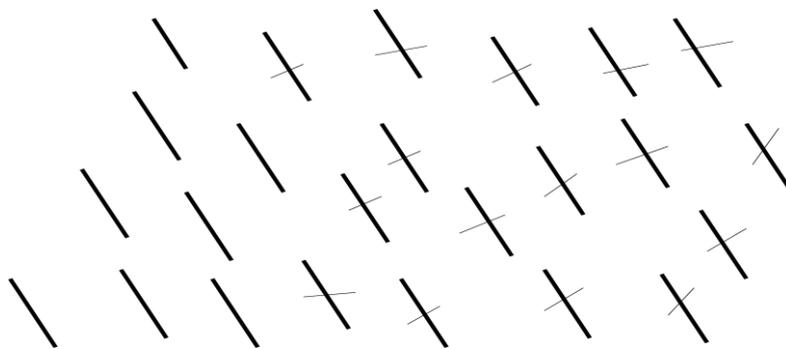


Figura 1.12. Test di Albert

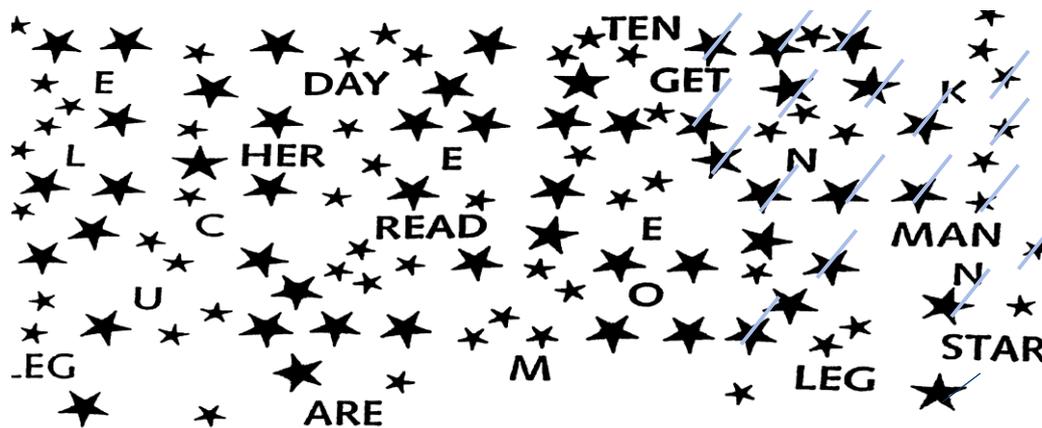


Figura 1.13. Test di cancellazione di stelle

1.3 Via di elaborazione unimodale acustica

Il sistema acustico comprende la coclea, il nervo cocleare e la via acustica centrale dal nucleo cocleare nel tronco encefalico alla corteccia del lobo temporale. La via acustica è più elaborata di quella visiva infatti, dato che gli stessi suoni sono percepiti dalle due orecchie, per localizzare l'origine del suono è necessaria una rete nervosa molto complessa.

La prima stazione cellulare si trova nel nucleo cocleare dove terminano tutte le fibre del nervo cocleare che entrano nel tronco encefalico. Da qui alcune fibre di secondo ordine proiettano al collicolo inferiore dal lato opposto tramite il corpo trapezoidale ed il lemisco laterale. Il braccio congiuntivo inferiore collega il collicolo inferiore al nucleo genicolato mediale, che proietta alla corteccia acustica primaria posta nel lobo temporale. Un piccolo ma importante contingente di fibre si porta dal nucleo olivare superiore ai centri uditivi superiori. La Figura 1.14 mostra l'organizzazione generale della via acustica centrale dal nervo cocleare sinistro fino alla corteccia cerebrale.

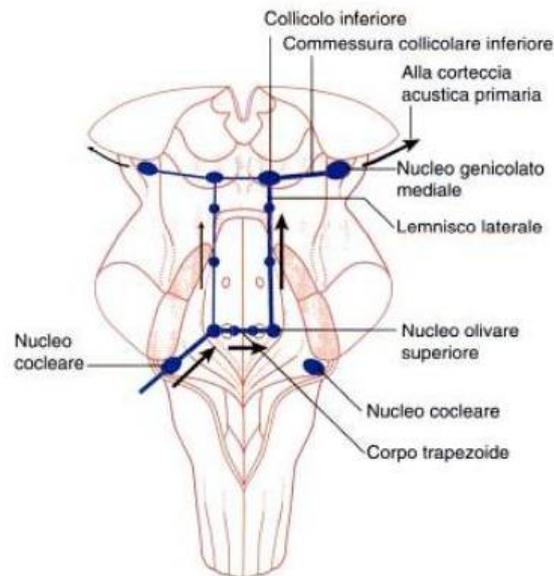


Figura 1.14. Veduta dorsale del tronco encefalico che mostra l'organizzazione generale delle vie acustiche centrali.

Nel paragrafo successivo saranno esaminati gli effetti indotti dalla stimolazione visiva sulla localizzazione di stimoli acustici ed i correlati neurali di queste interazioni cross-modali. Tali effetti sono stati osservati sia nel caso di risposte di orientamento on-line (immediate rispetto alla stimolazione cross-modale), sia per risposte di orientamento off-line (generate quando la stimolazione cross-modale non è più presente).

1.4 Effetti on-line della modalità visiva verso stimoli acustici.

Obiettivo di questo studio è contribuire a fare luce, attraverso un modello di rete neurale, sui meccanismi alla base di fenomeni di integrazione multisensoriale (anche utilizzando dati ottenuti su pazienti emianoptici e con neglect). Per tale motivo dopo avere descritto il funzionamento delle aree unimodali acustica e visiva si ritiene necessario sottolineare quali siano gli effetti che la modalità visiva produce su quella acustica (e viceversa) in condizioni di stimolazione cross-modale spazialmente coincidente o meno. Tali evidenze sono il risultato di test neuropsicologici condotti su soggetti sani e patologici.

1.4.1 Il 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, 1966). Tale effetto testimonia come, entro determinate condizioni, l'informazione acustica e quella visiva siano integrate in un percelto unificato: il conflitto spaziotemporale 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 (Bertelson & Radeau, 1981). Ampie disparità spaziali e temporali riducono la grandezza del bias visivo ed annullano la percezione di unicità dei due eventi. Inoltre, la forza dell'effetto si riduce progressivamente per stimoli visivi presentati alla periferia del campo visivo, laddove l'acuità spaziale decresce. Oltre ad essere indipendente da fattori semantici, quali la familiarità degli stimoli e le informazioni contestuali, il ventriloquismo è la manifestazione di un cambiamento percettivo automatico e non il risultato di aggiustamenti post-percettivi della risposta.

1.4.2 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 (Meredith & Stein, 1983, Rowland, Quessy, Stanford & Stein, 2007). A livello fisiologico, stimoli cross-modali presentati in coincidenza spaziale e temporale evocano nei neuroni multisensoriali risposte largamente maggiori di quelle generate dalle singole componenti unisensoriali. A livello comportamentale, è stato documentato un miglioramento nelle risposte di orientamento spaziale in presenza di stimoli cross-modali spazialmente e temporalmente coincidenti, tale fenomeno è noto come *enhancement multisensoriale* (Laurienti, Burdette, Wallace, Yen, Field, & Stein, 2002, Laurienti, Kraft, Maldjian, Burdette, & Wallace, 2004).

1.5 Effetti off-line della modalità visiva 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" (Zwiers, Van Opstal, & Paige, 2003). 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. 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 (Bertelson & De Gelder, 2004), conseguente ad un fenomeno di apprendimento percettivo. I meccanismi neurali di questo effetto non sono ancora del tutto chiari.

1.6 Un modello probabilistico per lo studio dei processi integrativi

Per diversi anni lo studio dei processi di integrazione multisensoriale è stato dominato dall'ipotesi della "Modality Appropriateness" (Welch & Warren, 1980). Tale ipotesi prevede che la modalità sensoriale più appropriata e attendibile in relazione ad un compito guidi 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 processo integrativo, durante il quale l'estensione di ogni interazione cross-modale è governata dalla affidabilità relativa dei segnali uni sensoriali (Heron, Whitaker & McGraw, 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 è 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 ciascun 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 ed i risultati empirici provenienti da compiti di orientamento spaziale (Alais & Burr, 2004, Gepshtein & Banks, 2003, Ernst & Banks, 2002). Da una prospettiva funzionale, l'utilizzo di un tale processo probabilistico è altamente adattivo. In primo luogo, riduce il conflitto prodotto dalle interferenze portate da informazioni sensoriali differenti, mediante la generazione di un percolato unificato degli eventi. In secondo luogo, aumenta l'accuratezza del giudizio percettivo, facilitando l'esecuzione di risposte comportamentali accurate (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 (Oruç, Maloney, & Landy, 2003) hanno dimostrato una possibile applicazione anche quando le informazioni sensoriali non sono indipendenti (correlazione > 0%). 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 disgregare le informazioni, in compiti in cui ciò risulti più vantaggioso (Ernst & Banks, 2002).

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 & Pouget, 2004, Ernst & Banks, 2002, Alais & Burr, 2004).

Sebbene il modello basato sull'inferenza bayesiana sia in grado di interpretare e riprodurre i risultati di molti esperimenti riportati in letteratura, non è in grado di spiegare i meccanismi neurali sottostanti. Particolarmente utili, da questo punto di vista, risultano invece i modelli di rete neurale, che simulano i singoli neuroni e le loro reciproche connessioni e in cui le proprietà della rete connessa emergono come risultato della complessa e reciproca interazione tra le singole unità.

Capitolo 2

Studi comportamentali neuropsicologici sull'integrazione visuoacustica

L'interazione tra stimoli visivi e stimoli acustici è un fenomeno comune nella percezione spaziale. Una delle principali manifestazioni di integrazione visuo-acustica è rappresentata dall'influenza che l'informazione visiva produce sulla percezione acustica.

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 "catturare" (ventriloquismo) o incrementare (enhancement multisensoriale) la performance di localizzazione acustica. L'effetto ventriloquismo è osservato tipicamente quando lo stimolo visivo e lo stimolo acustico sono spazialmente separati (Bertelson & Radeau, 1981, Howard & Templeton, 1966, Recanzone, 1998), mentre l'enhancement multisensoriale è il risultato dell'integrazione di stimoli visuo-acustici spazialmente coincidenti (Stein & Meredith, 1993, Bolognini, Leo, Passamonti, Stein & Làdavas, 2007).

Studi neuropsicologici hanno fornito alcune evidenze sui meccanismi corticali sottostanti a questi fenomeni. Nei paragrafi successivi verranno brevemente esposte le modalità sperimentali ed i risultati ottenuti da alcune di queste ricerche. Tali risultati sono stati poi riprodotti dalla rete neurale sviluppata nell'ambito del presente lavoro di Tesi.

2.1 Effetti “on-line” in pazienti emianoptici

Un recente studio (Leo, Bolognini, Passamonti, Stein & Làdavas, 2008) su pazienti con danno alla corteccia visiva (e quindi con deficit di campo visivo, soggetti emianoptici) ha dimostrato come la lesione delle aree striate annulli qualunque bias visivo (ventriloquismo), suggerendo così un ruolo cruciale delle aree visive primarie in questo fenomeno. Nell'ambito di questa ricerca è stata indagata la localizzazione di input acustici in presenza di stimolazione cross-modale audio-visiva nei pazienti emianoptici; in particolare, lo studio confronta gli effetti di stimoli visivi presentati nell'emicampo normale ed in quello cieco sulla capacità di localizzare suoni difficili da individuare. I target acustici erano presentati da soli (condizione unimodale) o congiuntamente ad uno stimolo visivo (condizione cross-modale) in entrambi gli emicampi e a varie disparità spaziali (0°, 16°, 32°).

I risultati hanno evidenziato come l'informazione visiva nell'emicampo cieco dei pazienti emianoptici possa migliorare significativamente la loro performance di localizzazione acustica (enhancement di localizzazione) solamente quando i due stimoli sono presentati simultaneamente e nella stessa posizione. Sorprendentemente, questo beneficio multisensoriale è risultato essere tanto ampio quanto nell'emicampo intatto. Tuttavia, i pazienti restano inconsapevoli della presenza dello stimolo visivo e dei suoi effetti sulle risposte agli stimoli acustici. Al contrario, stimoli visivi spazialmente separati non hanno alcuna influenza su uno stimolo visivo presentato nell'emicampo leso. Invece, nell'emicampo intatto, gli stimoli visivi inducono una forte influenza sulla localizzazione acustica dalle disparità spaziali (Figura 2.1), producendo

enhancement di localizzazione in caso di coincidenza spaziale, e “cattura” visiva in caso di disparità spaziale .

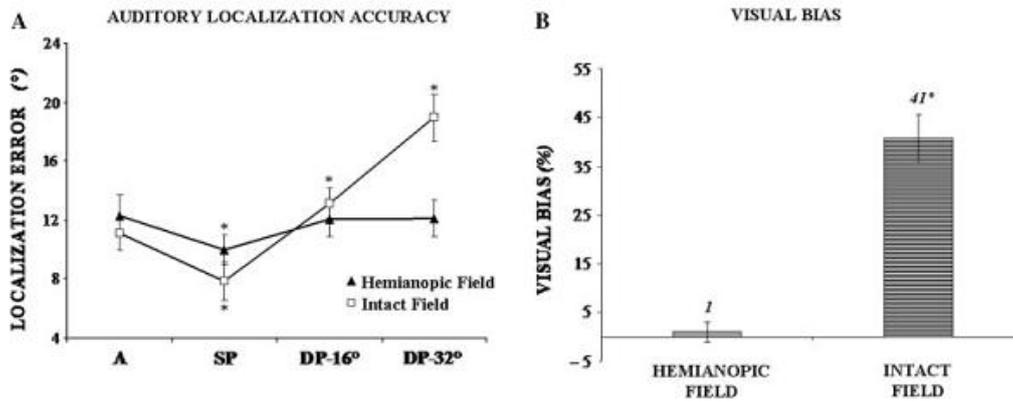


Figura 2.1. A sinistra sono rappresentati i valori medi e le deviazioni standard dell'errore di localizzazione acustica espresso in gradi per ogni condizione (A=unimodale acustica, SP=cross-modale con stimoli visuo-acustici nella stessa posizione, DP-16° cross-modale con stimoli visivi e acustici separati di 16°, DP-32° cross-modale con stimoli visivi e acustici con disparità spaziale di 32°) nell'emicampo emianoptico ed in quello intatto. A destra è rappresentata la percentuale media di bias visivo nelle condizioni di disparità spaziali sia nell'emicampo sano che in quello leso.

L'errore di localizzazione è stato calcolato come:

$$Errore = Posizione percepita - Posizione reale \quad 2.1$$

dove la posizione percepita è la posizione indicata dal paziente come fonte di provenienza dello stimolo acustico mentre la posizione reale è l'effettiva posizione da cui esso proviene.

Il bias visivo è stato invece ottenuto con la seguente formula:

$$Visual\ Bias = \frac{Pos.\ percepita - Pos.reale}{Distanza\ tra\ gli\ stimoli} \cdot 100 \quad 2.2$$

Nel complesso, da questi risultati si evincono alcuni importanti aspetti:

- i) stimoli visivi, sebbene non consapevolmente percepiti sono in grado di esercitare, un effetto immediato, on-line, sull'elaborazione dello spazio acustico;

ii) stimoli visivi nell'emicampo lesa hanno effetto solo se applicati nella stessa posizione spaziale dello stimolo acustico, mentre scompare il bias visivo. Questo risultato suggerisce che ventriloquismo ed enhancement multisensoriale sono probabilmente mediati da circuiti diversi, con il primo dipendente da circuiti genicolo-striati (lesi nei soggetti emianoptici) e l'ultimo dipendente da circuiti collicolo-extrastriati (probabilmente risparmiati nei soggetti emianoptici).

Oltre a queste evidenze "on-line", altri studi suggeriscono che una stimolazione cross-modale ripetuta possa indurre rapidamente un cambiamento adattivo nell'elaborazione spaziale acustica, riflettendo un fenomeno di rapida plasticità a breve termine.

2.2 Effetti "off-line" in pazienti emianoptici e con neglect

Passamonti, Frissen & Làdavas (2009) hanno indagato la possibilità di ottenere fenomeni di After-Effect (AEs, effetti off-line) dello stimolo visivo sulla percezione spaziale acustica in assenza di un'elaborazione esplicita dello stimolo visivo in pazienti affetti da emianopsia ed in pazienti affetti da neglect. I pazienti emianoptici presentano un danno alla corteccia visiva e quindi un danneggiamento della via genicolo-striata primaria mentre i pazienti affetti da neglect presentano una lesione nelle aree corticali di ordine superiore.

L'ipotesi sostenuta nello studio è che gli effetti off-line siano mediati dagli stessi circuiti che agiscono alla base degli effetti on-line: un circuito genicolo-striato (per l'adattamento a stimoli spazialmente separati) ed un circuito collicolo-extrastriato (per l'adattamento a stimoli spazialmente coincidenti).

Lo studio sperimentale si articola in due esperimenti. Nel primo (Esperimento 1), la fase di adattamento consiste nella presentazione di stimoli visuoacustici spazialmente separati mentre nel secondo (Esperimento 2) la fase di adattamento consiste nella presentazione di stimoli visuo-acustici spazialmente coincidenti. Al termine di ciascuna fase di adattamento, gli effetti off-line (AEs) vengono valutati applicando stimoli unimodali acustici.

L'Esperimento 1 mira ad evidenziare un eventuale adattamento a breve termine a stimoli cross-modali con disparità spaziale; la fase di training comprende infatti la presentazione di un suono proveniente dalla posizione centrale (0°) e di uno stimolo visivo a 7.5° alla sua destra o sinistra. Lo scopo è verificare la presenza dell'AE in condizione di elaborazione visiva normale (addestramento nell'emicampo sano) o deficitaria (addestramento nell'emicampo controlaterale alla lesione).

Durante la fase di test viene presentato uno stimolo unimodale acustico.

La Figura 2.1 mostra i risultati dell'Esperimento 1, cioè la valutazione dell'AES dopo adattamento a stimoli spazialmente separati. L'AE viene valutato mediante lo shift di localizzazione acustica, calcolato, per ciascun paziente, sottraendo la media delle risposte di localizzazione acustica ottenute alla baseline (prima del training) da quelle osservate dopo il training. Per convenzione, l'AE viene preso con segno positivo quando lo shift è nella direzione della discrepanza visuo-acustica, e negativo quando lo shift è in direzione opposta. Dai risultati (Figura 2.2) emerge che i pazienti con emianopsia presentano AEs più ampi dopo adattamento nel campo normale rispetto a quello emianoptico. Al contrario, gli AEs osservati nei pazienti neglect dopo adattamento nel campo normale non differiscono da quelli osservati nel campo lesio. Dopo un adattamento nel campo normale, tutti i pazienti mostrano significativi shift nelle risposte di localizzazione acustica nella direzione dello stimolo visivo precedentemente presentato. Al contrario, quando l'adattamento viene condotto nel campo visivo compromesso, uno shift consistente risulta 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 essa implica una "correzione" del conflitto sensoriale elaborato dal sistema visivo e da quello acustico.

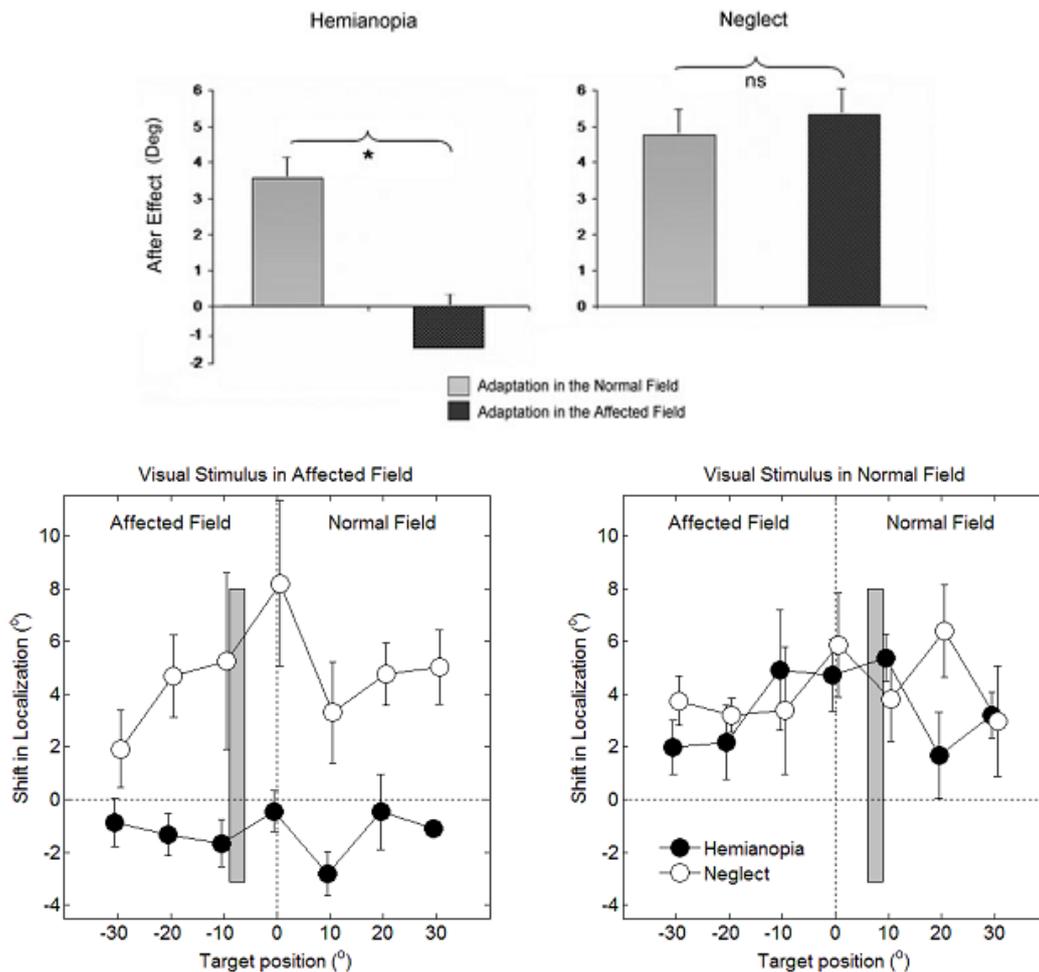


Figura 2.2. Risultati dell' Esperimento 1 (Adattamento a stimoli Spazialmente Separati). I grafici riportano medie ed errore standard degli After Effect nei pazienti con Emianopsia (cerchi neri) e nei pazienti Neglect (cerchi bianchi) dopo adattamento nel campo affetto (a sinistra), e dopo adattamento nel campo normale (a destra). La posizione occupata dallo stimolo acustico è 0° per entrambi gli emicampi. La banda grigia indica la posizione spaziale dello stimolo visivo durante l'adattamento cross-modale ($\pm 7,5^\circ$).

L'Esperimento 2 vuole invece far luce sulla possibilità di adattamento a seguito di stimoli cross-modalmente spazialmente coincidenti. La fase di training è infatti eseguita presentando stimoli cross-modalmente nella stessa posizione spaziale. In questa condizione, gli AEs possono essere definiti come una riduzione dell'errore di localizzazione dei suoni in seguito all'adattamento rispetto alla baseline. Dai risultati (Figura 2.3) emerge un miglioramento più consistente per i suoni presentati nella posizione stimolata durante l'adattamento rispetto a posizioni non

stimolate. Entrambi i gruppi di pazienti mostrano una sensibile riduzione dell'errore di localizzazione acustica dopo l'adattamento rispetto alla baseline. Pertanto, un miglioramento della performance di localizzazione acustica è stato osservato in tutti i pazienti indipendentemente dall'emicampo adattato. 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.

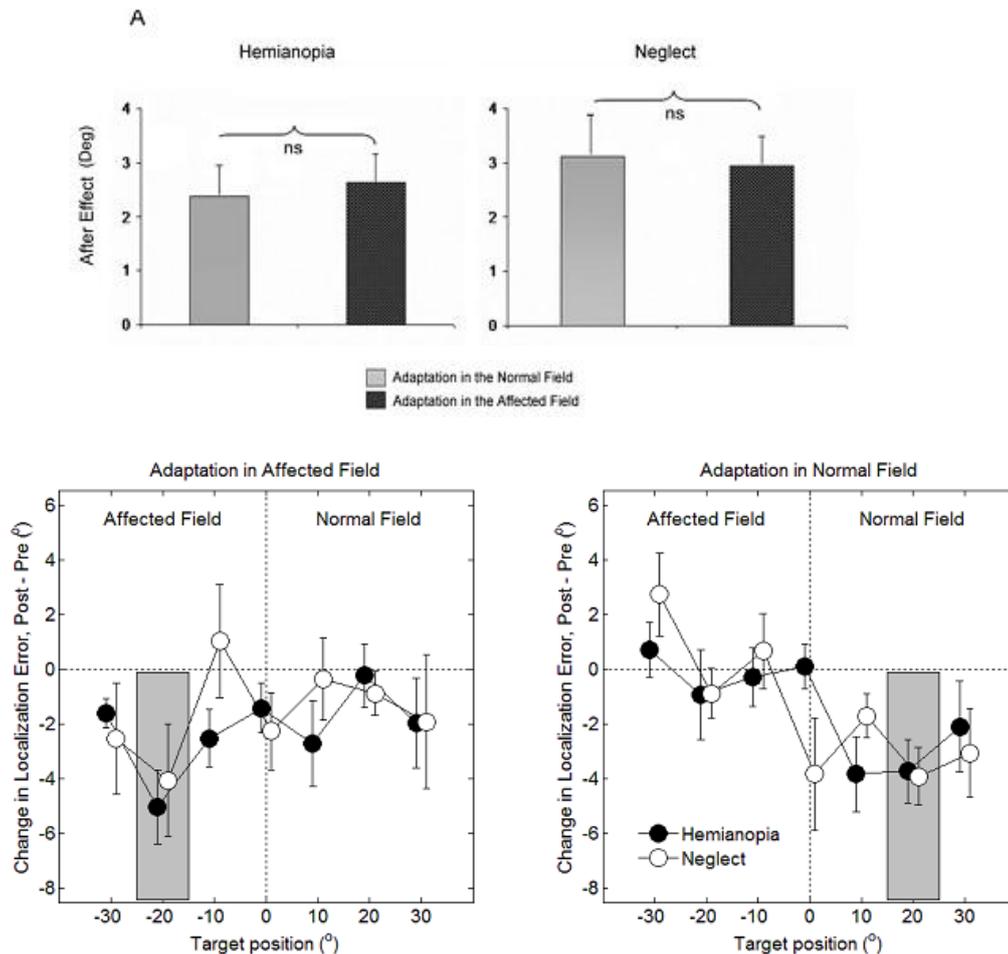


Figura 2.3. Risultati dell'Esperimento 2 (Adattamento a stimoli Spazialmente Coincidenti). I grafici riportano medie ed errore standard degli After Effect nei pazienti con Emianopsia (cerchi neri) e nei pazienti Neglect (cerchi bianchi) dopo adattamento nel campo affetto (Pannello A), e dopo adattamento 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 ($\pm 20^\circ$).

In conclusione, l'esposizione a stimoli cross-modali spazialmente separati nel campo visivo normale induce in tutti i pazienti significativi AEs; al contrario, quando la stessa condizione di adattamento viene presentata nel campo visivo compromesso, consistenti AEs sono osservabili 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

(Bonath, et al., 2007), i quali dimostrano come l'effetto ventriloquismo sia correlato all'influenza di proiezioni visive sull'attività della corteccia acustica. I 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 esibiscono gli stessi AEs dopo adattamento nell'emicampo ipsilesionale e contralesionale.

Quando, l'adattamento comprende stimoli spazialmente coincidenti, sia i pazienti con neglect che quelli con emianopsia esibiscono consistenti AEs, indipendentemente dall'emicampo adattato. In altri termini, la performance di localizzazione acustica è sensibilmente migliorata in seguito all'adattamento, anche quando gli stimoli visivi non sono consapevolmente percepiti. La presenza degli AEs in pazienti con emianopsia esclude ogni possibile coinvolgimento della corteccia striata nel mediare questo effetto di enhancement multisensoriale, e suggerisce un ruolo diretto del circuito collicolo-extrastrariato risparmiato. Dai risultati emerge anche la possibilità di indurre un miglioramento a breve termine della localizzazione acustica quando l'adattamento comprende stimoli cross-modalmente spazialmente coincidenti.

Lo studio appena presentato getta luce sulla possibilità di ottenere un miglioramento della capacità di localizzazione acustica anche quando l'elaborazione dell'informazione visiva è compromessa; possibilità che potrebbe avere importanti risvolti clinici nella riabilitazione di soggetti con deficit sensoriali unimodali.

2.3 Stimolazione inibitoria Theta Burst (iTBS)

La stimolazione inibitoria Theta Burst (iTBS) consente di inibire transitoriamente ed in modo non invasivo l'attività cerebrale di aree corticali specifiche e, quindi, di studiare la loro influenza sulle prestazioni comportamentali durante compiti sperimentali controllati. Utilizzando questa tecnica Bertini, Leo, Avenanti & Làdavas (2010) hanno verificato se il bias visivo e l'enhancement multisensoriale fossero mediati da circuiti neurali diversi. A questo scopo, ad alcuni soggetti sani

è stato richiesto di localizzare con un puntatore laser degli stimoli acustici presentati da soli, o congiuntamente ad uno stimolo visivo vicino alla soglia percettiva, situato nella stessa posizione spaziale (0°) o in posizioni diverse (15°, 30°). I soggetti sono stati testati in due sessioni eseguite al di fuori (baseline) o entro gli effetti inibitori creati da stimolazione inibitoria. Tale stimolazione è stata “somministrata” sull’area temporo-parietale (rTP), sulla corteccia occipitale destra (rOC) ed infine sull’area postero-parietale (rPP). I risultati sperimentali sono visibili in Figura 2.4, Figura 2.5 ed in Figura 2.6.

In particolare si riportano il Multisensory Enhancement Index ed il Visual Bias che sono stati calcolati come:

$$\text{Multisensory Enhancement Index} = \frac{\text{Err AV} - \text{Err A}}{\text{Err A}} \quad 2.3$$

dove *Err AV* rappresenta l’errore medio di localizzazione (calcolato come nell’Eq. 2.1) quando viene fornito uno stimolo visuoacustico mentre *Err A* indica l’errore medio di localizzazione quando viene fornito uno stimolo unimodale acustico.

$$\text{Visual Bias} = \frac{\text{Pos. percepita} - \text{Pos. reale}}{\text{Distanza tra gli stimoli}} \cdot 100 \quad 2.4$$

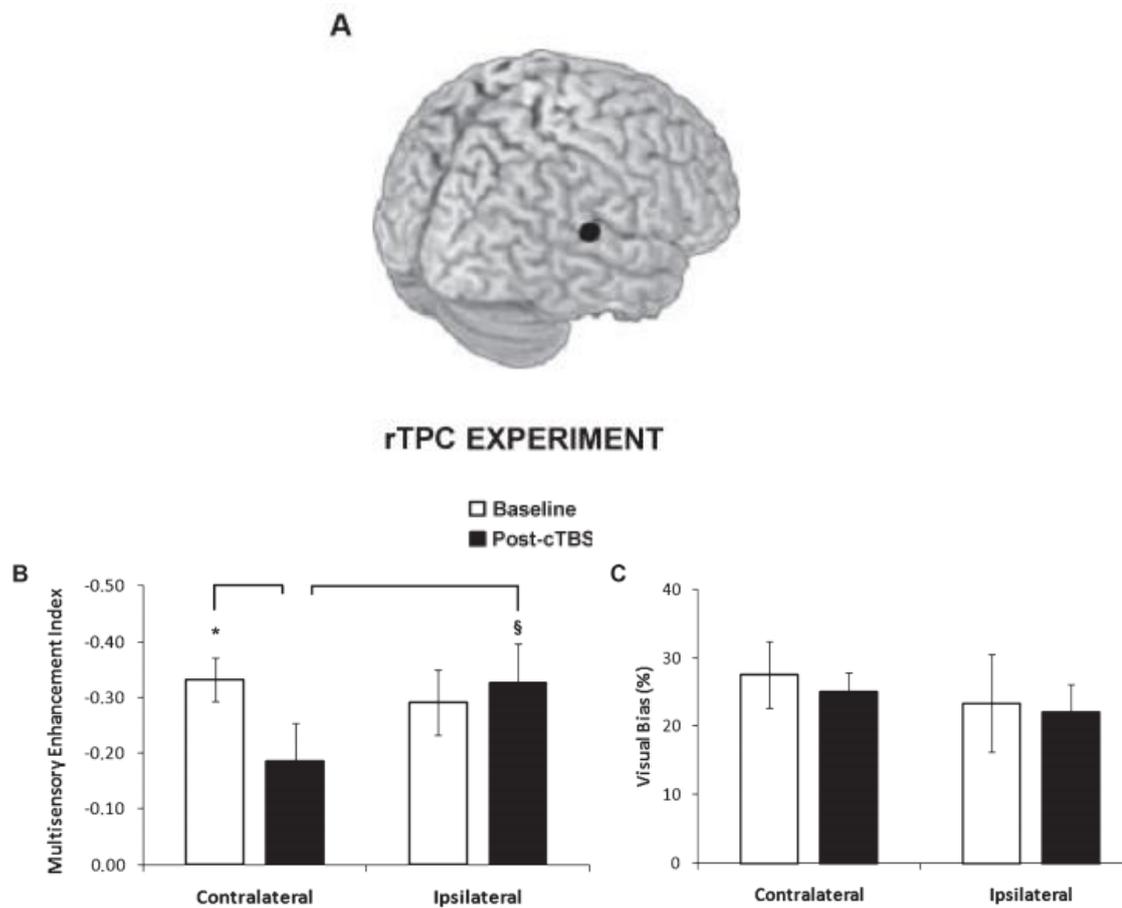


Figura 2.4. Risultati della stimolazione inibitoria nell'area temporo-parietale. In alto è visibile la zona corticale inattivata dalla iTBS mentre in basso sono riportate le medie e le deviazioni standard dell'indice di enhancement multisensoriale e del bias visivo per entrambi gli emicampi e sia in condizioni normali (istogrammi bianchi) sia in condizioni di inibizione (istogrammi neri).

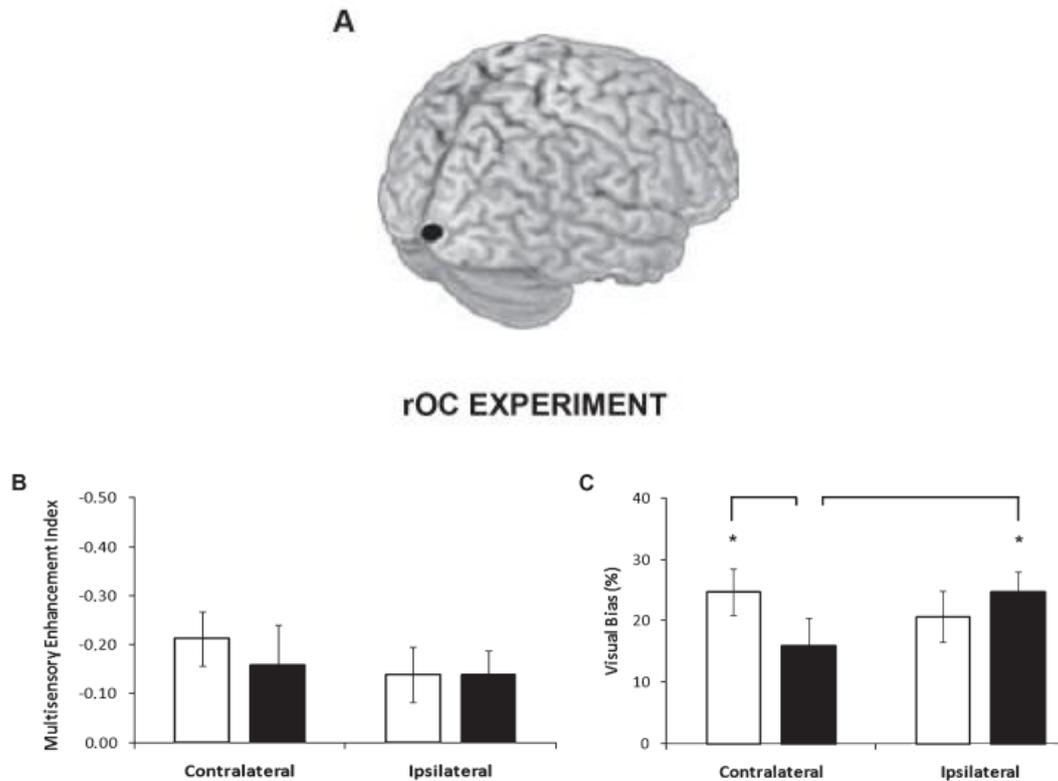


Figura 2.5. Risultati della stimolazione inibitoria nella corteccia occipitale. In alto è visibile la zona corticale inattivata dalla iTBS mentre in basso sono riportate le medie e le deviazioni standard dell'indice di enhancement multisensoriale e del bias visivo per entrambi gli emicampi e sia in condizioni normali (istogrammi bianchi) sia in condizioni di inibizione (istogrammi neri).

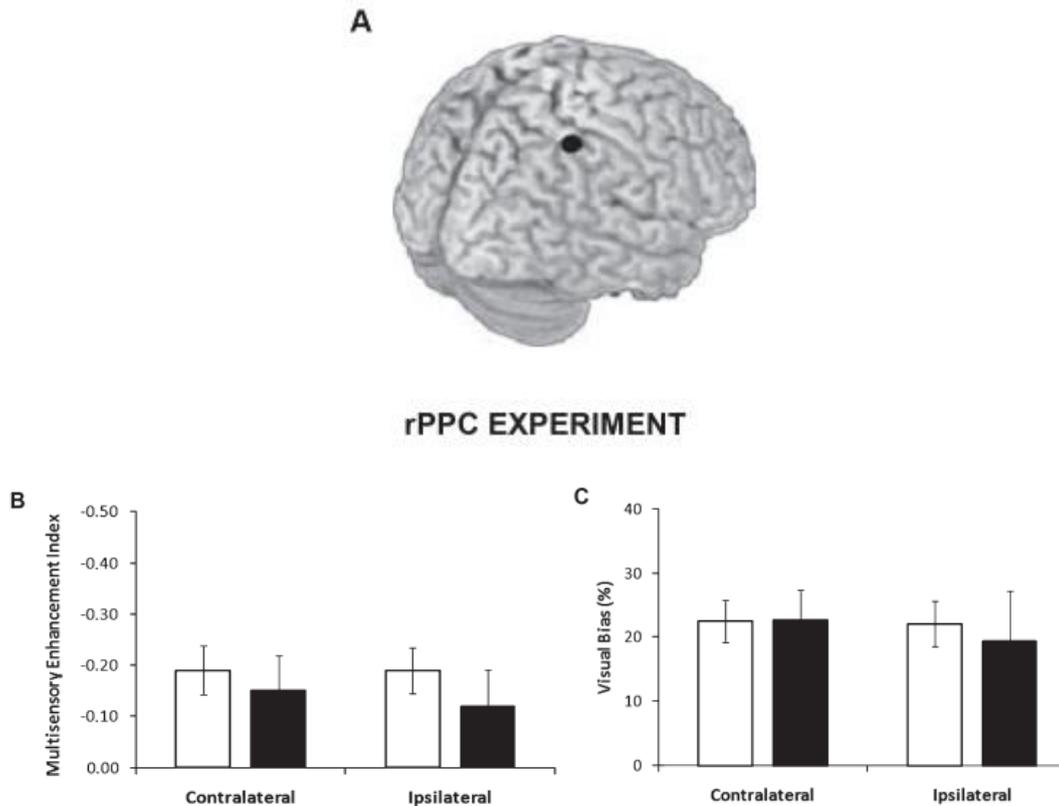


Figura 2.6. Risultati della stimolazione inibitoria nell'area postero-parietale. In alto è visibile la zona corticale inattivata dalla iTBS mentre in basso sono riportate le medie e le deviazioni standard dell'indice di enhancement multisensoriale e del bias visivo per entrambi gli emicampi e sia in condizioni normali (istogrammi bianchi) sia in condizioni di inibizione (istogrammi neri).

Come si evince la corteccia visiva primaria è necessaria nella mediazione del bias visivo, dopo la sua inibizione infatti, si osserva una riduzione significativa della cattura visiva nel campo visivo controlaterale. Invece, con stimoli visuo-acustici presentati nella stessa posizione spaziale, l'enhancement multisensoriale della localizzazione acustica mantiene la stessa ampiezza, sia prima che dopo iTBS. Al contrario, l'inibizione dell'area temporo-parietale non produce alcun effetto sul bias visivo, mentre riduce in modo significativo l'enhancement della localizzazione acustica nel caso di stimoli visuo-acustici spazialmente coincidenti. Questo suggerisce un ruolo di questa area nella mediazione dell'integrazione multisensoriale visuo-acustica. Nessun cambiamento significativo emerge invece

dall'inibizione dell'area postero parietale suggerendo come essa non abbia alcun effetto nella generazione né del ventriloquismo né dell'enhancement multisensoriale.

2.4 Effetti a lungo termine di un training visuo-acustico sull'esplorazione del campo visivo in pazienti con emianopsia

A seguito delle evidenze sperimentali che sottolineano una scarsa ed inefficiente compensazione oculomotoria in pazienti affetti da emianopsia (Zihl, 2000, Pambakian & Kennard, 1997, Zihl & Kennard, 1996) diversi gruppi di ricerca hanno svolto programmi riabilitativi per il trattamento dei deficit di localizzazione visiva in pazienti con lesione cerebrale (Bolognini, Rasi, Coccia, & Làdavas, 2005, Passamonti, Bertini, & Làdavas, 2008).

Obiettivo centrale della riabilitazione in questi pazienti è quello di renderli consapevoli e capaci dell'utilizzo di movimenti oculari compensativi verificando gli effetti specifici di una stimolazione bimodale. I pazienti sono infatti sottoposti ad una sistematica stimolazione visuoacustica con stimoli spazialmente coincidenti presentati sia nell'emicampo sano che in quello leso, per diverse ore al giorno e per svariate settimane. A seguito di tale training sperimentale vengono effettuati dei test sottoponendo i soggetti ad una stimolazione esclusivamente visiva, durante la quale vengono registrati i movimenti oculari. Durante tale fase di valutazione le abilità di detezione visiva sono verificate in due condizioni: la prima consiste nel mantenimento dello sguardo verso un punto di fissazione centrale mentre la seconda consiste nella possibilità di eseguire movimenti oculari. A seguito di molte sessioni di training e di valutazione dell'abilità di compensazione del deficit visivo è emerso che nessun miglioramento significativo si verifica in quei pazienti in cui la condizione di valutazione consisteva nel mantenimento dello sguardo verso un punto di fissazione mentre un aumento

dell'esplorazione del campo visivo risulta quando i pazienti erano liberi di spostare lo sguardo.

In conclusione i programmi riabilitativi dimostrano come un'intensiva stimolazione cross-modale permetta ai pazienti di compensare efficacemente le conseguenze disabilitanti della perdita di visione, attraverso il miglioramento delle capacità di detezione visiva e di esplorazione spaziale.

2.5 Scopo della Tesi

La presente Tesi si propone di sviluppare una rete neurale in grado di spiegare i risultati della letteratura neurofisiologica ed i principali test psicofisici relativi all'integrazione multisensoriale, per giungere ad una più profonda comprensione dei meccanismi neurali sottostanti. Più precisamente la Tesi si pone come obiettivo quello di replicare i risultati ottenuti dagli studi neuropsicologici appena descritti cercando di riprodurre i fenomeni di interazione visuoacustica in pazienti sani e patologici.

Il modello sviluppato potrà essere utile al fine di investigare come le proprietà di integrazione multisensoriale possano essere modificate dall'esperienza e dall'addestramento.

Capitolo 3

Modello di riferimento

3.1 Descrizione del modello di riferimento

La rete neurale sviluppata nel presente lavoro, prende spunto da un modello precedentemente proposto dal gruppo di Bioingegneria dell'Università di Bologna (Magosso, 2012, under review) che verrà denominato “modello di riferimento”. Tale modello consiste in due catene di N neuroni visivi ed N neuroni acustici, rispettivamente (Figura 3.1) ed è stato creato con l'intento di spiegare i meccanismi neurali che sono alla base del ventriloquismo (fenomeno on-line) e dell'after effect del ventriloquismo (fenomeno off-line). In questo lavoro si è assunto $N=180$.

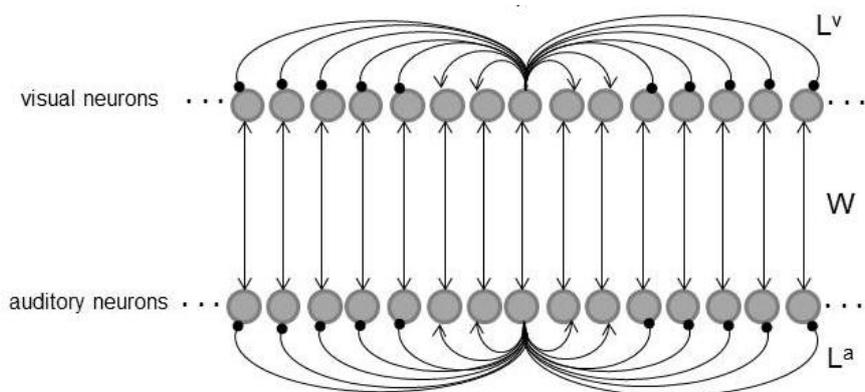


Figura 3.1. Schematizzazione del modello di riferimento che consiste in due vettori di neuroni visivi ed acustici interconnessi tra loro.

Ciascun elemento neurale codifica le informazioni provenienti da una specifica posizione nello spazio; nel loro complesso, tutti i neuroni sono topologicamente allineati, in modo tale che quelli che occupano posizioni vicine nell'array codificano posizioni prossime nello spazio.

La risposta neurale è descritta mediante un'equazione differenziale con una dinamica del primo ordine ed una caratteristica statica sigmoideale che stabilisce la presenza di una soglia inferiore ed una saturazione superiore per l'attivazione.

Gli elementi, all'interno di ciascun strato, sono connessi tra loro attraverso sinapsi laterali (sinapsi intra-area). Inoltre, ricevono un input anche dai neuroni dell'altra area, tramite delle sinapsi uno ad uno. In tal modo, l'ingresso ricevuto da un neurone risulta essere la somma di tre contributi: un input esterno, un input ricevuto dalle sinapsi laterali provenienti dai neuroni all'interno della stessa area unisensoriale ed un input cross-modale dai neuroni dell'altra modalità sensoriale.

Per quanto riguarda l'input esterno si è assunta la presenza di uno stimolo acustico e visivo che originano da una posizione limitata dello spazio (ad esempio un "beep" acustico o un "flash" luminoso). Il modello non tiene esplicitamente in considerazione il campo recettoriale dei neuroni, ma l'input esterno rappresenta già il risultato finale di uno stimolo locale spazialmente filtrato dal campo recettivo del neurone. In particolare, l'input esterno per i neuroni visivi (o acustici) prodotto da uno stimolo visivo (o acustico) applicato in posizione p^m viene simulato utilizzando una funzione gaussiana: risulta essere massimo per il neurone in posizione p^m e decresce quando aumenta la distanza tra la posizione del neurone e quella dello stimolo. Il modello considera come ipotesi fondamentale, che la risposta visiva abbia una risoluzione migliore di quella acustica. Tale ipotesi è in accordo con le evidenze sperimentali.

Le sinapsi laterali, generate dalle connessioni intra-area, sono la differenza tra un contributo eccitatorio ed uno inibitorio e, in condizioni basali, presentano una disposizione a "cappello messicano", realizzato come differenza di due funzioni gaussiane. Ogni neurone eccita quelli vicini e inibisce, ed è inibito, da quelli più distanti. In questo modo stimoli della stessa modalità spazialmente distanti

tendono a reprimersi reciprocamente mediante un meccanismo competitivo. Tuttavia queste sinapsi, che risultano essere identiche per entrambe le aree in condizioni basali, dipendono dalla particolare modalità (visiva o acustica) dopo la fase di training. Infatti il modello assume che le sinapsi laterali siano plastiche, in modo tale da poter essere rinforzate o depresse sulla base della correlazione tra le attività pre-sinaptiche e post-sinaptiche.

Per semplicità lo stimolo cross-modale, proveniente dall'altra modalità, è unicamente eccitatorio. È stato assunto che un neurone venga eccitato unicamente dal neurone dell'altra modalità sensoriale, situato nella stessa posizione spaziale.

Il comportamento del modello con i parametri in condizioni basali è stato testato per mostrare quali siano le condizioni che generano il ventriloquismo. Per valutare la performance della rete è necessario calcolare, a partire dall'attivazione dei neuroni, una quantità che indichi la posizione percepita dello stimolo. A questo scopo è stata adottata una metrica vettoriale: secondo tale metrica ogni neurone è rappresentabile con un vettore, il cui modulo e la cui direzione corrispondono rispettivamente alla sua frequenza di firing ed alla sua posizione; tali vettori sono poi sommati e la direzione del vettore risultante segnala la posizione dello stimolo che viene percepita. I risultati ottenuti con questa metrica sono molto simili ai risultati che si ottengono adottando la metrica del baricentro (ovvero che considera come posizione percepita dello stimolo, il baricentro dell'attivazione dei neuroni).

Per spiegare il fenomeno dell'aftereffect del ventriloquismo si è assunto che le sinapsi laterali siano plastiche e che possano essere addestrate durante la fase di training, sulla base della correlazione tra attività del neurone pre-sinaptico e post-sinaptico. È stata inoltre utilizzata una regola di normalizzazione: la somma delle sinapsi entranti in un neurone deve rimanere costante.

3.2 Risultati

Il modello è in grado di spiegare il fenomeno del ventriloquismo e, a seguito di una fase di training, il fenomeno dell'aftereffect.

Effetto online: ventriloquismo - I risultati ottenuti sono visibili in Figura 3.2. Si nota come, applicando uno stimolo acustico in posizione 100° ed uno visivo in posizione 120° si abbia la generazione del ventriloquismo: l'attività acustica viene shiftata nella posizione in cui è presente lo stimolo visivo. In particolare in Figura 3.2 è visibile il comportamento del modello a tali stimoli in diversi istanti di tempo.

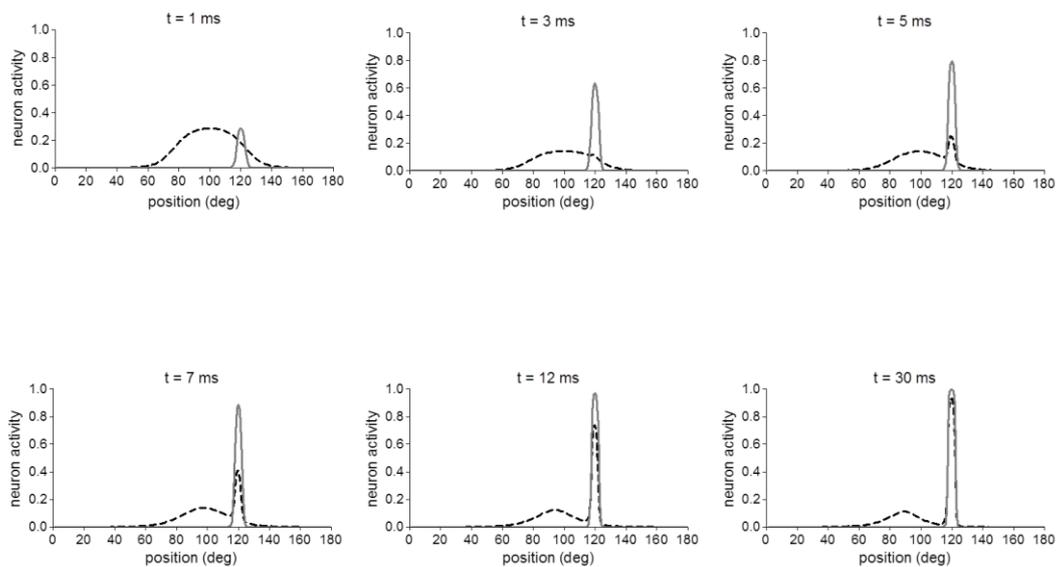


Figura 3.2. Fenomeno del ventriloquismo in diversi istanti di tempo

In Figura 3.3 è visibile la risposta del modello a due stimoli cross-modali simultanei spazialmente separati. Più precisamente l'immagine mostra lo shift nella percezione dello stimolo acustico e di quello visivo. Per ottenere ciò lo stimolo visivo è stato mantenuto fisso in posizione 120° , mentre la posizione dello stimolo acustico è stata variata da 60° a 120° . Se i due stimoli risultano lontani nello spazio si comportano come stimoli indipendenti, senza alcun tipo di interazione. Al contrario se essi sono posizionati ad una distanza più prossima, lo stimolo acustico è shiftato verso quello visivo. Tale shift non è invece apprezzabile nel caso di stimolo visivo, il quale non viene attratto verso quello acustico. Ciò è in linea con i risultati sperimentali che riportano, in condizioni di normale funzionamento di tutte le aree cerebrali, la sola presenza del fenomeno di cattura visiva dello stimolo acustico e non il viceversa.

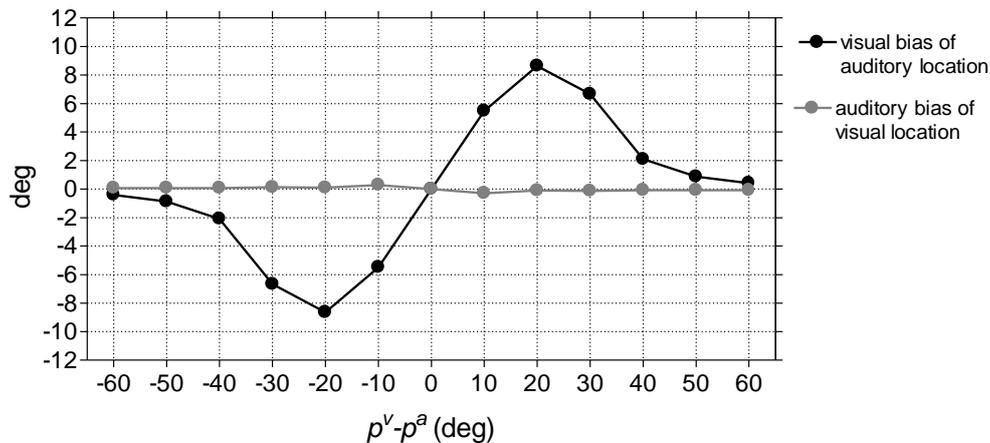


Figura 3.3. Shift di localizzazione dello stimolo acustico e dello stimolo visivo.

Aftereffect - Oltre a queste simulazioni, condotte con i parametri in condizioni basali, è stato effettuato l'addestramento hebbiano per simulare l'aftereffect del ventriloquismo. Il modello è stato sottoposto a due diversi training di addestramento. Il primo training consiste nell'imposizione di due stimoli cross-modali in posizione fissa e spazialmente separati da una distanza fissa. Lo stimolo acustico è stato posizionato in $p^a = 100^\circ$ mentre quello visivo in $p^v = 120^\circ$, tale stimolazione è stata applicata alla rete per 10 volte. La conseguenza più evidente di questo addestramento (Figura 3.4a) è il rafforzamento delle sinapsi dei neuroni acustici posizionati vicino alla posizione $p^v = 120^\circ$. Tali neuroni ricevono delle sinapsi rafforzate dai neuroni collocati attorno a $p^a = 90^\circ$; allo stesso tempo la normalizzazione delle sinapsi causa un decremento dei valori sinaptici provenienti dai neuroni inattivi collocati in posizioni maggiori rispetto a $p^v = 120^\circ$. In Figura 3.4a sono visibili le sinapsi laterali entranti nel neurone acustico posizionato in $p^v = 120^\circ$ in diversi istanti di tempo durante l'addestramento. Il comportamento della rete è stato poi testato utilizzando uno stimolo unimodale acustico collocato in diverse posizioni (tra 40° e 160°) e lo shift di localizzazione acustica (after effect) è stato calcolato come la differenza tra la posizione dello stimolo percepito e quella dello stimolo reale. Come visibile in Figura 3.4b gli stimoli acustici collocati a sinistra della posizione 120° presentano uno shift significativo verso destra.

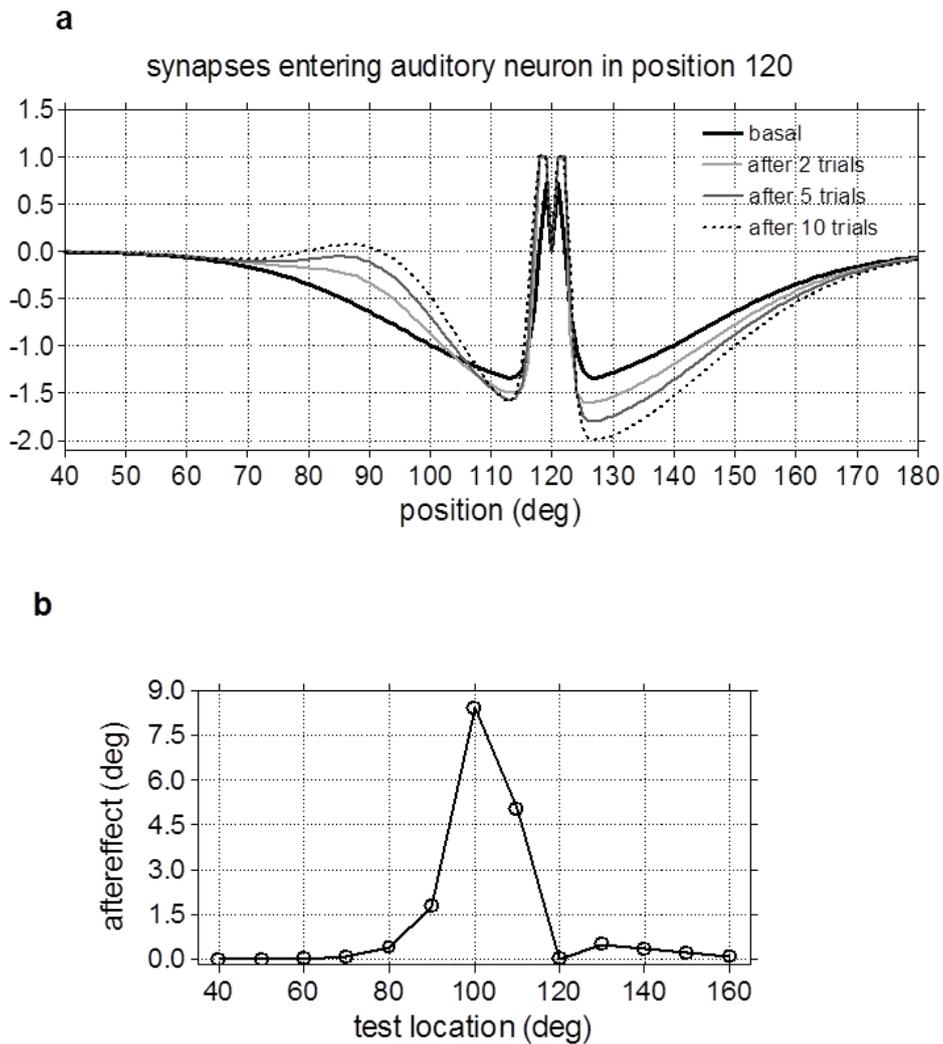


Figura 3.4. Risultati del primo paradigma di addestramento.

La seconda fase di training è stata condotta applicando due stimoli cross-modali situati ad una distanza assegnata, ma in diverse posizioni. In questa fase la rete è stata addestrata con uno stimolo acustico scelto casualmente tra nove posizioni (in un range tra 20° e 180°) insieme ad uno stimolo visivo posizionato in $p^v = p^a + 20^\circ$. Ciascuna delle 90 prove condotte ha avuto una durata 200 ms. A seguito di tale training tutti i neuroni ricevono sinapsi laterali eccitatorie dai neuroni distali collocati approssimativamente 20° - 30° a sinistra mentre ricevono un'apprezzabile inibizione dai neuroni collocati alla destra: in tal modo tutti i neuroni presentano un input laterale asimmetrico, come visibile in Figura 3.5a. A seguito di questo

training la rete è stata testata utilizzando uno stimolo unimodale acustico posizionato in diverse posizioni da 0° a 180°. I risultati, visibili in Figura 3.5b presentano un offset di circa 7.5° tra lo stimolo percepito e quello reale.

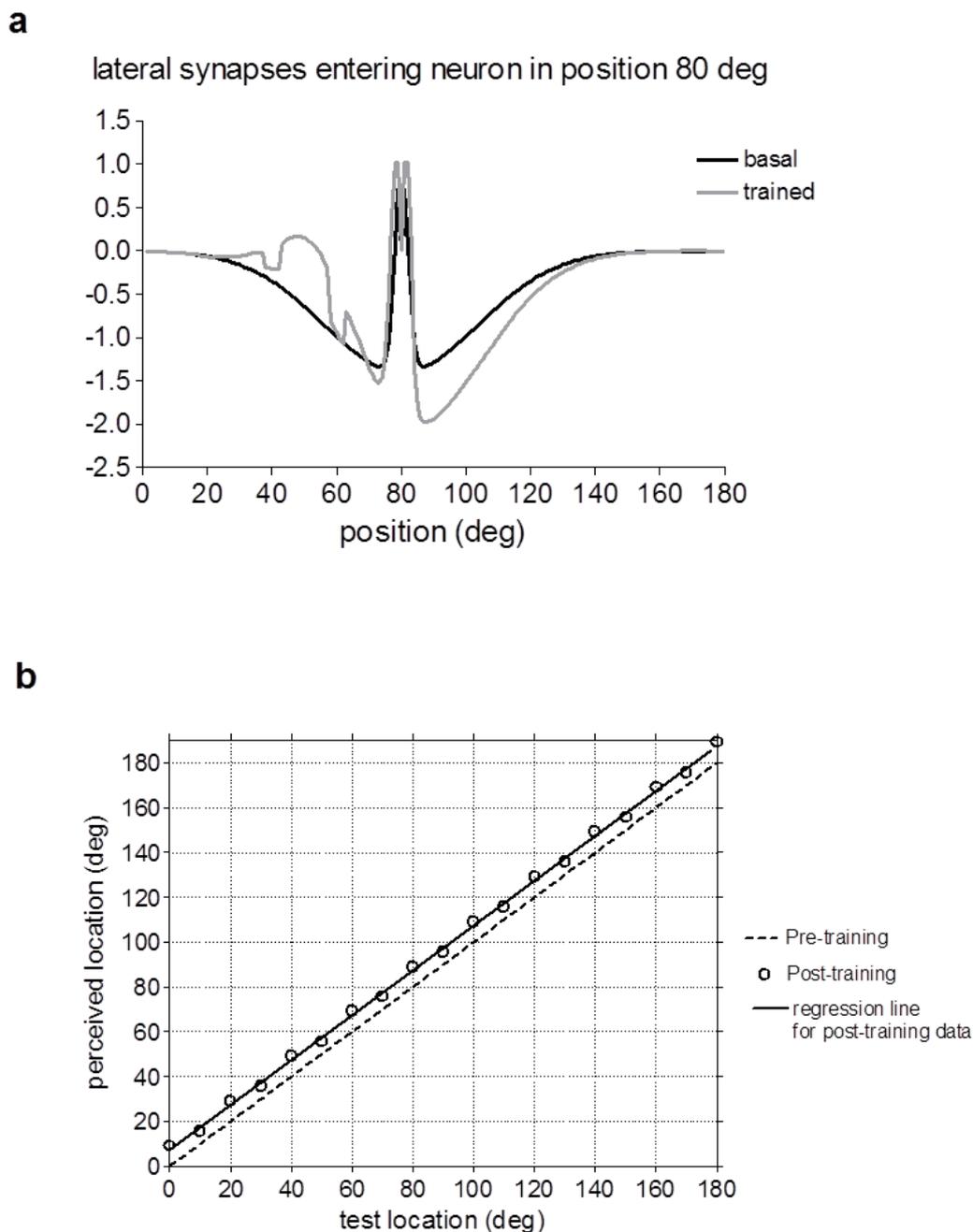


Figura 3.5. Risultati del secondo paradigma di addestramento.

Questo modello, che è in grado di ben riprodurre i fenomeni di ventriloquismo e di aftereffect del ventriloquismo, è stato ampliato e modificato in questo lavoro di tesi, allo scopo di inserire e investigare nuovi aspetti:

- la presenza di aree di neuroni multisensoriali (che rispondono a stimoli di diversa modalità);
- il fenomeno di enhancement multisensoriale (che può coinvolgere anche aree multimodali)
- le alterazioni dei fenomeni di interazione visuo-acustica (ventriloquismo ed enhancement) in soggetti patologici, con particolare riferimenti ai risultati sperimentali derivanti dai test neuropsicologici descritti nel Capitolo 2.

Capitolo 4

Modello matematico

dell'interazione visuoacustica

4.1 Descrizione del modello in condizioni di base

4.1.1 Descrizione quantitativa del modello

Il modello di rete neurale sviluppato durante la presente Tesi consiste in quattro array di N neuroni che rappresentano rispettivamente, un'area unimodale visiva (V), un'area extrastriata visiva (denominata E), un'area unimodale acustica (A) ed infine un'area di integrazione multisensoriale (M) come schematizzato in Figura 4.1.

Ciascun neurone codifica le informazioni provenienti da una posizione specifica e, quindi, elementi vicini nella catena rispondono a stimoli in posizioni prossime nello spazio. Si è assunta una distanza di 1° tra un neurone e l'altro ed $N=180$, in modo tale che ciascuno strato di neuroni copra un'area di 180° dello spazio

La precisa identificazione di tali aree, a livello anatomico, risulta ancora incerta: ciò elude infatti dagli scopi del presente modello che si pone come obiettivo non la replicazione anatomica precisa delle varie aree bensì lo studio dei meccanismi neurali che sono alla base di alcuni fenomeni di integrazione multisensoriale.

Nonostante ciò si può intendere l'area extrastriata come rappresentativa della via collicolo-extrastriata mentre l'area visiva rappresenta via genicolo-striata. Tale area potrebbe, ma non necessariamente, coincidere con l'area visiva primaria (V1), mentre l'area acustica potrebbe riprodurre l'area acustica primaria (A1). Anche l'area di integrazione multisensoriale non ha un riscontro anatomico univoco, ciò che è certo è la presenza di neuroni in grado di rispondere a stimoli provenienti da diverse modalità sensoriali.

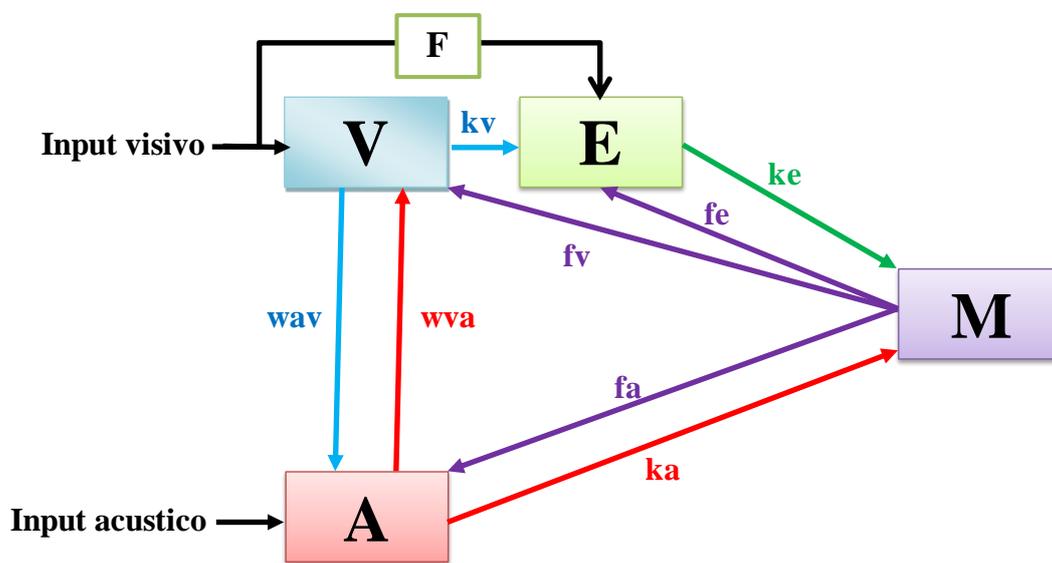


Figura 4.1. Schema a blocchi della rete neurale.

Ciascun neurone (si consideri, ad esempio, il *j-esimo*) è caratterizzato da una risposta $y_j^r(t)$ descritta tramite una dinamica del primo ordine, come mostrato nell'Eq. 4.1 e, in condizione di regime stazionario, da una relazione sigmoideale (Eq. 4.2):

$$\tau_y \frac{dy_j^r(t)}{dt} = -y_j^r(t) + F(u_j^r(t)) \quad 4.1$$

$$F(u_j^r) = \frac{f_{\min} + f_{\max} e^{-s(u_j^r - \theta)}}{1 + e^{-s(u_j^r - \theta)}} \quad 4.2$$

s e θ sono parametri che stabiliscono, rispettivamente, la pendenza e la posizione centrale della caratteristica sigmoideale, mentre f_{\min} ed f_{\max} rappresentano i valori di saturazione inferiore e superiore. L'apice r si riferisce alla regione del modello presa in considerazione: $r = a$ indica la regione acustica, $r = v$ l'area visiva, $r = e$, quella extrastrciata e $r = m$ indica la regione multisensoriale. Per ottenere una caratteristica che non presenti un'attivazione negativa per stimoli di lievissima intensità è stato applicato il seguente accorgimento:

$$F(u_j^r) = \frac{F(u_j^r) + |F(u_j^r)|}{2} \quad 4.3$$

Si è utilizzata la stessa costante di tempo τ_y e la stessa relazione sigmoideale per tutti i neuroni in condizioni sane delle aree A , V ed E anche se è possibile che, nella realtà, possano presentare caratteristiche differenti. Questa scelta è stata adottata al fine di ridurre al minimo il numero di assunzioni del modello. È stata invece assunta una relazione sigmoideale differente per i neuroni dell'area multisensoriale per tenere conto della loro diversa natura, ovvero della capacità di rispondere a stimoli provenienti da modalità differenti.

La caratteristica sigmoideale dei neuroni in condizioni di base è visibile in Figura 4.2, dove in verde è rappresentata la sigmoide dei neuroni delle aree A, V ed E mentre in viola quella dei neuroni dell'area M .

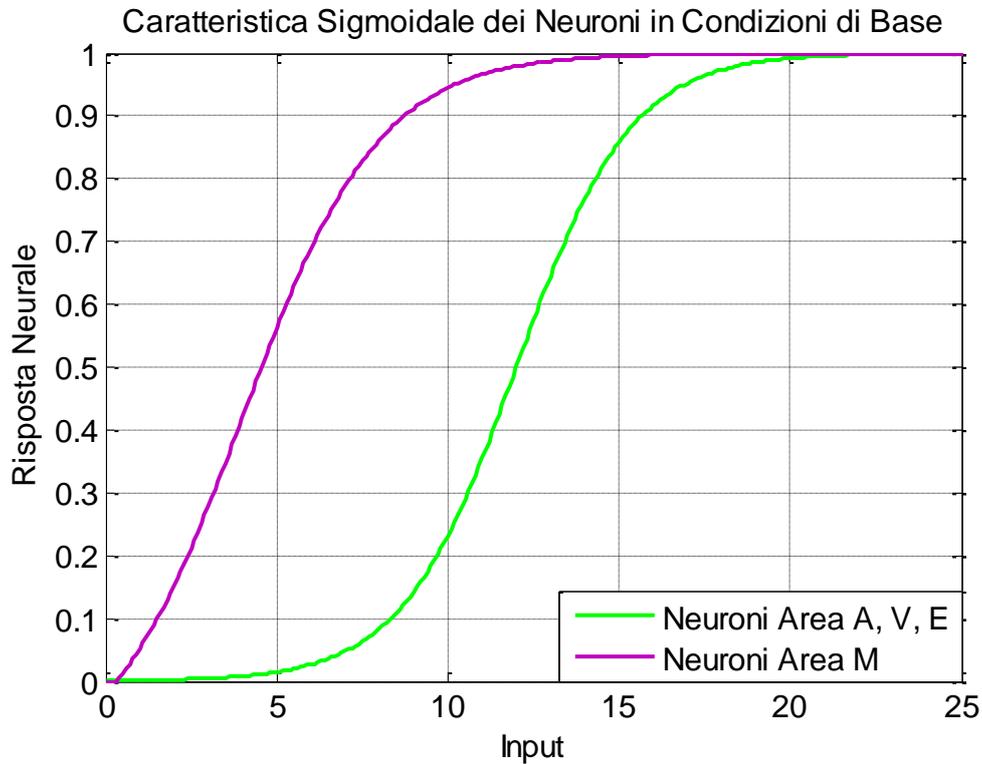


Figura 4.2. Caratteristica sigmoidale dei neuroni dell'area acustica, visiva ed extrastraiata in verde e dell'area multisensoriale in viola.

Come già descritto nel corso Capitolo 3, i neuroni all'interno dell'area acustica e dell'area visiva sono connessi sia attraverso sinapsi feedforward inter-area, uno ad uno, sia attraverso sinapsi laterali intra-area. In tal modo, l'ingresso $u_j^r(t)$ ricevuto da un neurone acustico ($r = a$) o visivo ($r = v$) risulta essere la somma di quattro contributi (Eq. 4.4 ed Eq. 4.5): un input esterno $e_j^r(t)$ ($r = a, v$) un contributo ricevuto dalle sinapsi laterali provenienti dai neuroni all'interno della stessa area unisensoriale $l_j^r(t)$ ($r = a, v$), un input cross-modale dai neuroni dell'altra modalità sensoriale $c_j^r(t)$ ($r = a, v$), ed infine un contributo proveniente dalle sinapsi di feedback che si dipartono dall'area multisensoriale $f_j^r(t)$ ($r = a, v$).

$$u_j^a(t) = e_j^a(t) + l_j^a(t) + c_j^a(t) + f_j^a(t) \quad 4.4$$

$$u_j^v(t) = e_j^v(t) + l_j^v(t) + c_j^v(t) + f_j^v(t) \quad 4.5$$

I neuroni dell'area extrastriata ricevono una frazione F dell'input esterno visivo $F \cdot e_j^v(t)$ con ($F < 1$). Ricevono inoltre un input proveniente dall'area visiva $k_v \cdot y_j^v(t)$, un contributo proveniente dalle sinapsi laterali intra-area $l_j^e(t)$ ed infine un feedback dall'area multisensoriale $f_j^e(t)$.

Dunque l'ingresso che si presenta ad un neurone dell'area extrastriata è dato dalla somma di quattro contributi:

$$u_j^e(t) = F \cdot e_j^v(t) + k_v \cdot y_j^v(t) + l_j^e(t) + f_j^e(t) \quad 4.6$$

I neuroni dell'area multisensoriale non ricevono direttamente alcuno stimolo esterno, ma ricevono le sinapsi provenienti dall'area unimodale acustica e da quella extrastriata visiva come mostrato dall' Eq. 4.7.

$$u_j^m(t) = k_a \cdot y_j^a(t) + k_e \cdot y_j^e(t) \quad 4.7$$

Per semplicità, si è assunta l'assenza di sinapsi laterali all'interno dell'area multimodale (M).

Per quanto riguarda l'input esterno $e_j^r(t)$ ($r = a, v$), si è assunta la presenza di uno stimolo acustico e visivo che originano da una posizione limitata dello spazio (ad esempio un "beep" acustico o un "flash" luminoso).

Il modello non tiene esplicitamente in considerazione il campo recettivo dei neuroni, ma l'input esterno rappresenta già il risultato finale di uno stimolo locale spazialmente filtrato dal campo recettivo del neurone. In particolare, l'input

esterno per i neuroni visivi (o acustici) prodotto da uno stimolo visivo (o acustico) applicato in posizione p^f viene simulato utilizzando una funzione gaussiana: risulta essere massimo per il neurone in posizione p^f e decresce quando aumenta la distanza tra la posizione del neurone e quella dello stimolo, come visibile in Figura 4.3 ed in Figura 4.4 dove sono rappresentati rispettivamente uno stimolo esterno visivo ed uno acustico, entrambi di intensità 15.

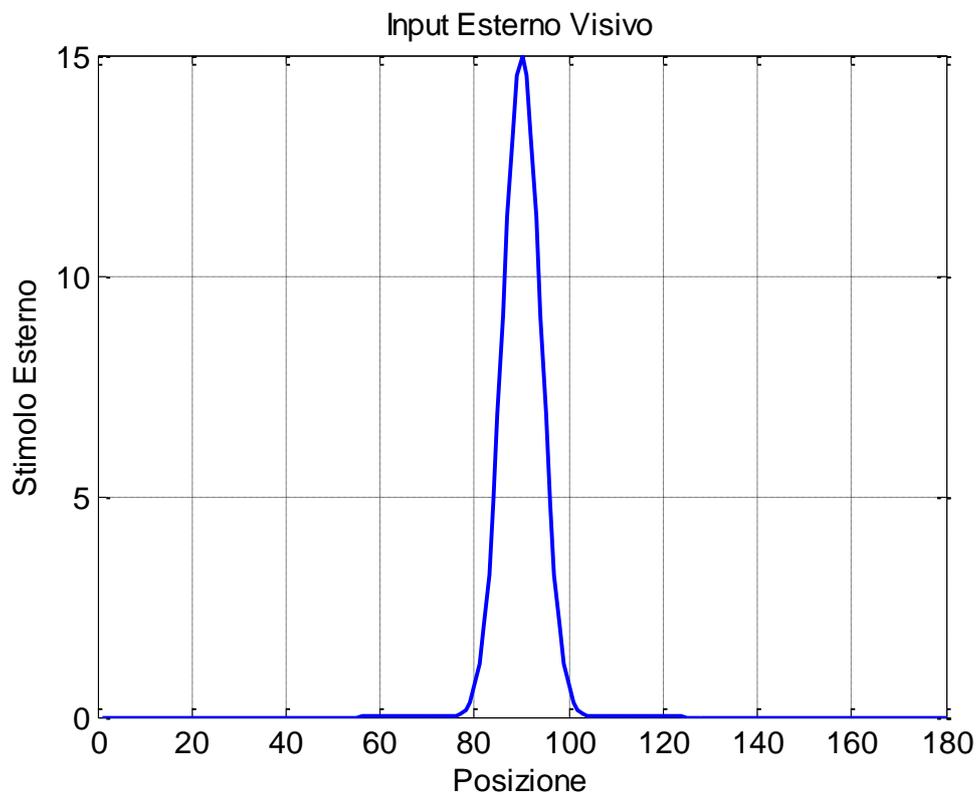


Figura 4.3. Stimolo esterno visivo.

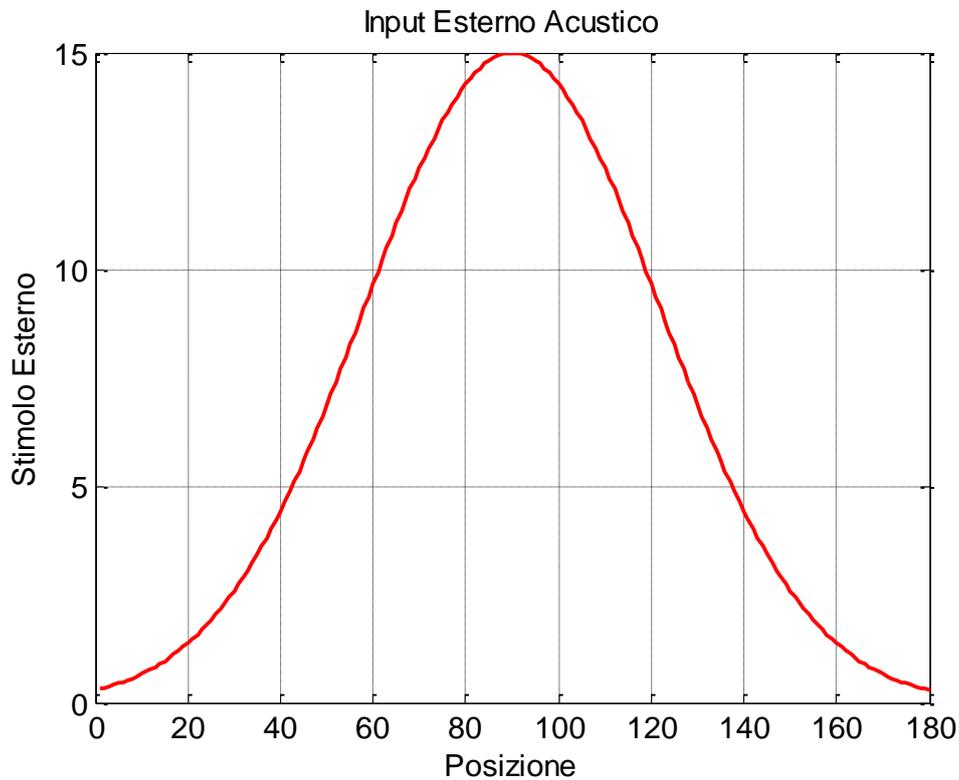


Figura 4.4. Stimolo esterno acustico.

Matematicamente tali curve sono state ottenute mediante l'Eq.4.8:

$$e_j^r(t) = E_0^r e^{-\frac{(d_j^r)^2}{2(\sigma^r)^2}} \quad r = a, v \quad 4.8$$

Dove E_0^r rappresenta l'intensità dello stimolo, d_j^r è la distanza tra il neurone in posizione j e lo stimolo in posizione p^r , e σ^r è relazionata con la dimensione del campo recettivo neurale.

Gli elementi situati alle estremità della catena potrebbero non ricevere gli stessi input degli altri, producendo così effetti di bordo indesiderati. Per evitare questa complicazione si assume che l'array di neuroni abbia una struttura circolare. Di conseguenza, per la distanza d_j^r è stata utilizzata la seguente definizione:

$$d_j^r = \begin{cases} |j - p^r| & \text{se } |j - p^r| \leq N/2 \\ N - |j - p^r| & \text{se } |j - p^r| > N/2 \end{cases} \quad 4.9$$

Si è inoltre assunto che la risposta visiva abbia una risoluzione minore di quella acustica $\sigma^v < \sigma^a$; questa scelta è stata adottata in quanto il sistema visivo ha una risoluzione spaziale migliore rispetto al sistema acustico. Prendendo questo accorgimento lo stimolo visivo esterno risulta più localizzato, al contrario, quello acustico risulta più diffuso

L'input proveniente dalle sinapsi laterali origina dalle connessioni presenti all'interno della stessa area unimodale. Per implementare questo meccanismo è stata utilizzata la seguente espressione:

$$l_j^r(t) = \sum_k L_{jk}^r \cdot y_k^r(t) \quad 4.10$$

Dove y_k^r è l'attività del neurone pre-sinaptico della modalità r ($r = a, v, e$) in posizione k e L_{jk}^r indica la forza delle sinapsi laterali che vanno dal neurone pre-sinaptico, posizionato in k , al neurone post-sinaptico in posizione j . Le sinapsi laterali sono la differenza tra un contributo eccitatorio ed uno inibitorio, come mostrato in Figura 4.5 e descritto dall'Eq. 4.11.

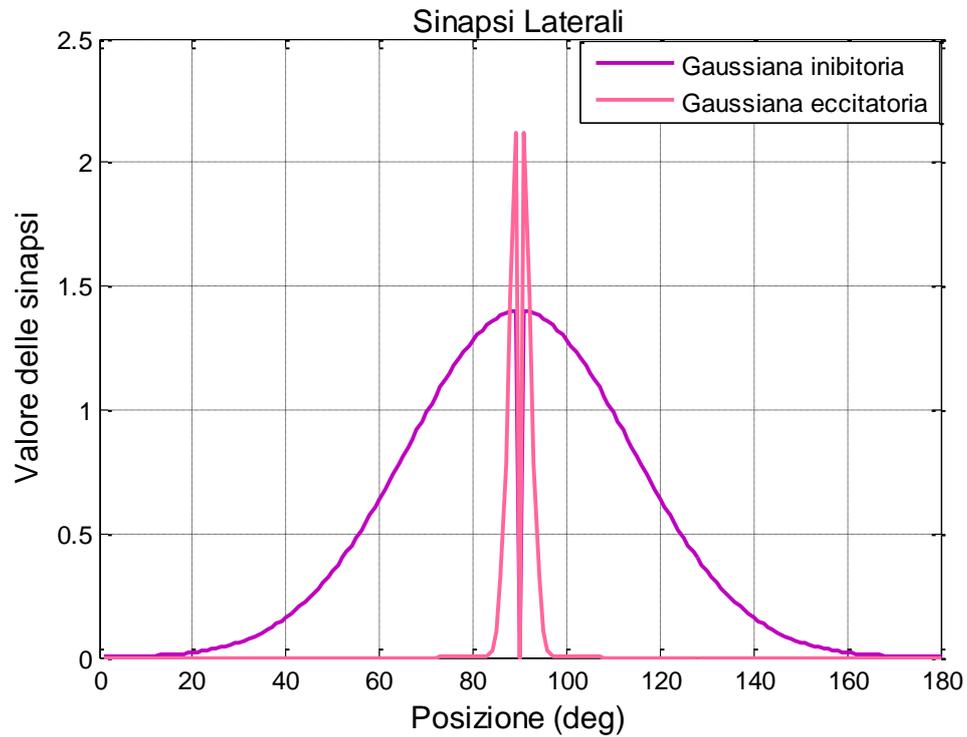


Figura 4.5. Gaussianie utilizzate nella costruzione della matrice delle sinapsi laterali, in viola è rappresentato il contributo inibitorio mentre in rosa quello eccitatorio.

$$L_{jk}^r(t) = L_{ex,jk}^r - L_{in,jk}^r \quad 4.11$$

In condizioni basali tali sinapsi laterali hanno una disposizione a “cappello messicano”, in particolare, le sinapsi entranti al neurone in posizione $p^r=90$ sono mostrate in Figura 4.6.

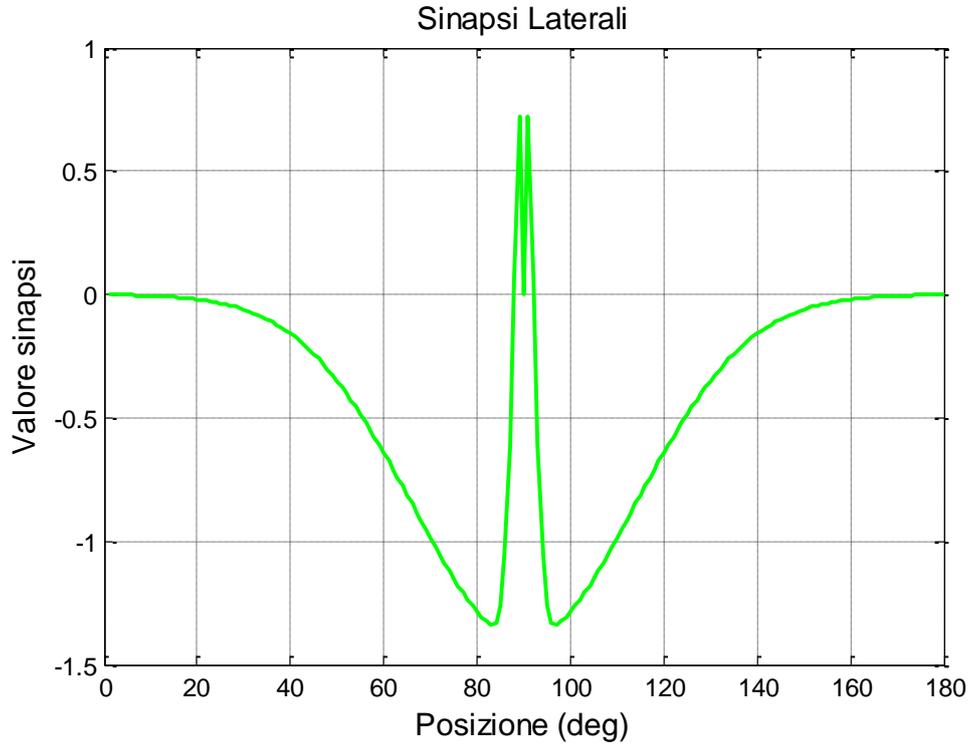


Figura 4.6. Sinapsi entranti al neurone in posizione 90°.

L'andamento mostrato in Figura 4.6 è stato realizzato come differenza di due gaussiane:

$$L_{ex,jk}^r(0) = \begin{cases} L_{ex0} \cdot e^{-\frac{(d_{jk})^2}{2\sigma_{ex}^2}} & \text{se } d_{jk} \neq 0 \\ 0 & \text{se } d_{jk} = 0 \end{cases} \quad 4.12$$

$$L_{in,jk}^r(0) = \begin{cases} L_{in0} \cdot e^{-\frac{(d_{jk})^2}{2\sigma_{in}^2}} & \text{se } d_{jk} \neq 0 \\ 0 & \text{se } d_{jk} = 0 \end{cases} \quad 4.13$$

Dove L_{ex0} e L_{in0} sono parametri che stabiliscono la forza della sinapsi eccitatoria ed inibitoria, σ_{ex} e σ_{in} sono le deviazioni standard che indicano la velocità con cui la sinapsi decresce con la distanza e d_{jk} è la distanza tra il neurone in posizione j e k , definito utilizzando la forma circolare come nell'Eq. 4.9, ovvero:

$$d_{jk} = \begin{cases} |j-k| & \text{se } |j-k| \leq N/2 \\ N-|j-k| & \text{se } |j-k| > N/2 \end{cases} \quad 4.14$$

Nelle Eq. 4.12 e 4.13 è stata esclusa la presenza di autoeccitazione o autoinibizione. È importante notare che, prima della fase di training, le sinapsi laterali presentano lo stesso andamento in tutte le aree unimodali (infatti l'Eq.4.10 non dipende dalla particolare regione del modello r) e per tutti i neuroni post-sinaptici.

Per ottenere una funzione a “cappello messicano” si è reso necessario imporre: $L_{ex0} > L_{in0}$ e $\sigma_{ex} < \sigma_{in}$. Ogni neurone eccita quelli vicini e inibisce, ed è inibito, da quelli più distanti. Così facendo stimoli della stessa modalità che sono distanti tendono a reprimersi reciprocamente mediante un meccanismo competitivo. Una dipendenza dalla particolare area si evidenzia solo dopo la fase di training. Infatti si è assunto che le sinapsi laterali siano plastiche, in modo tale da poter essere rinforzate o depresse sulla base della correlazione tra le attività pre-sinaptiche e post-sinaptiche.

Per semplicità lo stimolo cross-modale $c_j^r(t)$ che l'area acustica riceve da quella visiva (e viceversa) è unicamente eccitatorio. È stato assunto che un neurone venga eccitato unicamente dal neurone, dell'altra modalità sensoriale, situato nella stessa posizione spaziale. Sulla base di ciò si ha:

$$c_j^a(t) = w_{av} \cdot y_j^v(t) \quad 4.15$$

$$c_j^v(t) = w_{va} \cdot y_j^a(t) \quad 4.16$$

Le sinapsi che i neuroni delle aree A, V, E ricevono dai neuroni multisensoriali sono unicamente eccitatorie e uno a uno, ovvero:

$$f_j^a(t) = f_a \cdot y_j^m(t) \quad 4.17$$

$$f_j^v(t) = f_v \cdot y_j^m(t) \quad 4.18$$

$$f_j^e(t) = f_e \cdot y_j^m(t) \quad 4.19$$

In Tabella 1 sono riportati i parametri del modello in condizioni basali. Questi parametri sono stati assegnati per riprodurre i risultati di integrazione visuoacustica ottenuti in soggetti sani.

PARAMETRI IN CONDIZIONI BASALI

Stimolo esterno visivo				
$E_0^v = 15$	$\sigma^v = 4 \text{ deg}$	$F = 0,6$		
Stimolo esterno acustico				
$E_0^a = 15$		$\sigma^a = 32 \text{ deg}$		
Risposta neurale aree A, V ed E				
$f_{min} = -0,0101$	$f_{max} = 1$	$s = 0,6$	$\theta = 12$	$\tau_y = 3 \text{ ms}$
Risposta neurale area M				
$f_{min} = -0,16$	$f_{max} = 1$	$s = 0,5$	$\theta = 4$	$\tau_y = 3 \text{ ms}$
Sinapsi laterali				
$L_{ex0} = 2,4$	$\sigma_{ex} = 2 \text{ deg}$	$L_{in0} = 1,4$	$\sigma_{in} = 24 \text{ deg}$	
Sinapsi feedforward				
$w_{av} = 5$	$w_{va} = 5$	$k_a = 6.2$	$k_v = 6$	$k_e = 4.5$
Sinapsi di feedback				
$f_a = 1$	$f_v = 1$		$f_e = 5$	

Tabella 1. Valore dei parametri per la simulazione dell'attività neurale in condizioni di base.

I valori dei parametri in condizioni di base permettono di riprodurre i risultati sperimentali degli studi neuropsicologici descritti nel Capitolo 2, con riferimento ai soggetti sani o ai soggetti patologici limitatamente all'emicampo sano.

Per valutare le performance del modello, si rende necessario estrarre, dall'attivazione neurale, un indice quantitativo che indichi la posizione dello stimolo percepita dell'ipotetico soggetto. A questo scopo, è stata adottata, la metrica del baricentro. In accordo con tale metrica lo stimolo percepito è calcolato come il valor medio (baricentro) dell'attività dell'intera popolazione di neuroni:

$$z_{bar}^r = \frac{\sum_{k=1}^N y_k^r \cdot k}{\sum_{k=1}^N y_k^r} \quad 4.20$$

dove z_{bar}^r indica la coordinata del baricentro calcolata nella regione r ($r = a, v$) e y_k^r è l'attività del neurone k -esimo in tale regione. Si è assunto che la localizzazione dello stimolo (acustico e visivo rispettivamente) avvenga nelle aree A e V . Per questo motivo, l'Eq. 4.20 è stata riportata per quelle due aree.

Poiché la maggior parte degli articoli di letteratura analizzati, studiano gli effetti dell'interazione visuo-acustica sulla percezione dello stimolo acustico, nel seguito si farà principalmente riferimento alla posizione percepita dello stimolo acustico.

Per tenere conto della variabilità nelle risposte di percezione spaziale che si osserva in vivo, alla posizione calcolata con l'Eq. 4.20 viene sovrapposto un rumore gaussiano, a valor medio nullo, con deviazione standard pari alla deviazione standard dell'attività neurale in risposta allo stimolo preso in considerazione. Ovvero:

$$std_z^r = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N y_k^r \cdot (k - z_{bar}^r)^2}{\sum_{k=1}^N y_k^r}} \quad 4.21$$

Quindi, si assume come posizione percepita dello stimolo in uscita dalla rete la seguente quantità:

$$Pos.Percepita = z_{bar}^r + std_z^r \cdot randn \quad 4.22$$

dove $randn$ rappresenta un valore casuale estratto da una distribuzione gaussiana a valor medio nullo e deviazione standard pari a std_z^r .

L'esigenza di introdurre tale rumore nasce dalla necessità di riprodurre i risultati sperimentali in cui, anche in sola presenza di uno stimolo unimodale acustico, i pazienti commettono un errore significativo nella sua localizzazione spaziale. Si noti però che per simulare tale comportamento è stato necessario introdurre una ipotesi aggiuntiva al modello: ovvero che l'attività neurale venga decodificata come una distribuzione di probabilità gaussiana, con valore medio pari a z_{bar}^r e deviazione standard std_z^r .

4.1.2 Attivazione della rete in risposta a stimoli unimodali e cross-modali

Per avere una visione complessiva di ciò che accade in ciascuna area, in condizioni basali, si riporta l'attività neurale a seguito di stimolazione unimodale acustica (Figura 4.7), unimodale visiva (Figura 4.8) e visuoacustica (Figura 4.9) di ampiezza 15.

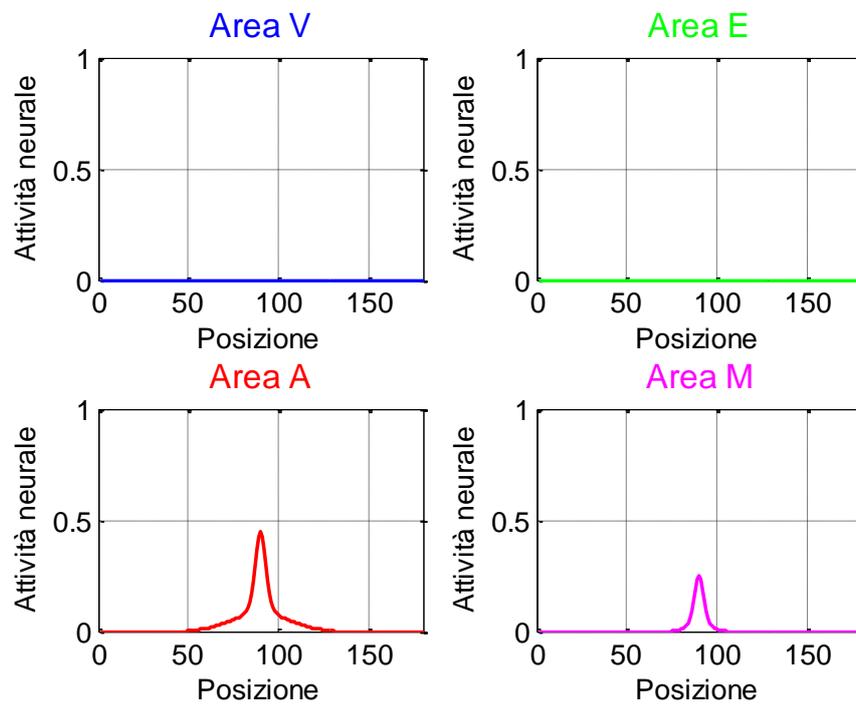


Figura 4.7. Attivazione nelle varie aree a seguito di stimolazione unimodale acustica di ampiezza 15.

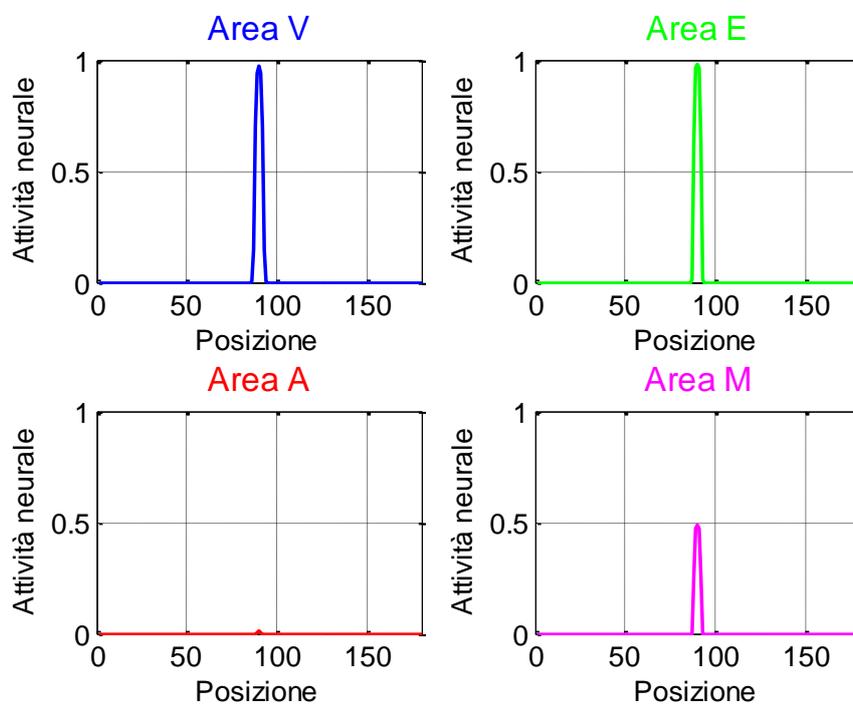


Figura 4.8. Attivazione nelle varie aree a seguito di stimolazione unimodale visiva di ampiezza 15.

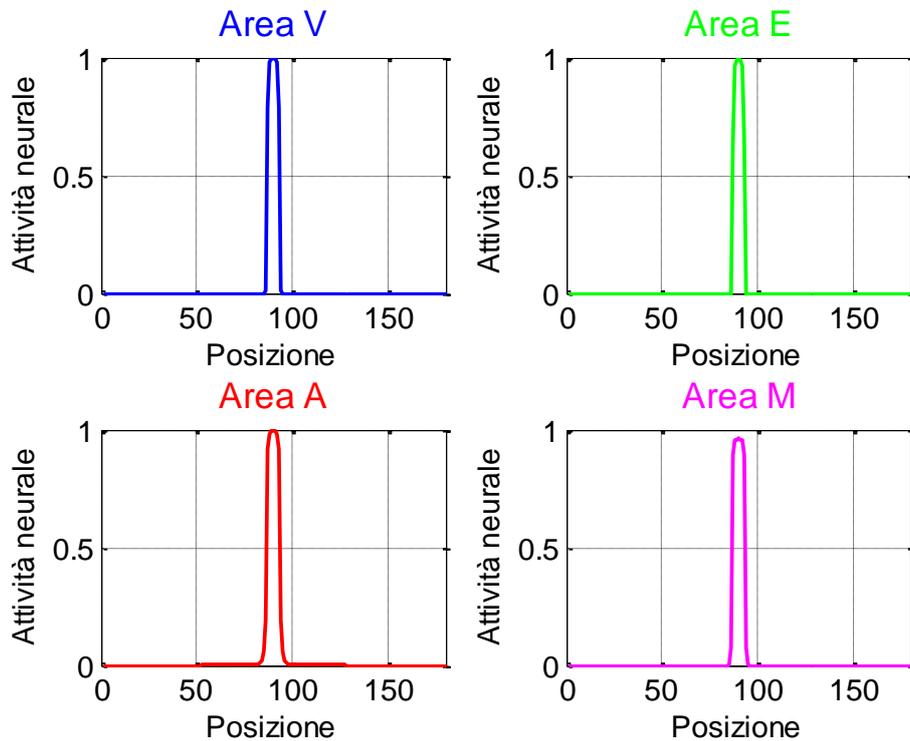


Figura 4.9. Attivazione nelle varie aree a seguito di stimolazione cross-modale visuoacustica di ampiezza 15.

Ponendo l'attenzione sulla Figura 4.7 si nota come, l'attività acustica, a seguito di uno stimolo unimodale acustico di ampiezza 15 sia al di sotto del valore 0.5, mentre, analizzando la Figura 4.8 si evince che l'attivazione nell'area visiva a seguito di uno stimolo unimodale visivo della stessa ampiezza risulta in saturazione. Inoltre, l'attivazione nell'area acustica è meno localizzata rispetto a quella nell'area visiva, in conseguenza della maggiore deviazione standard assunta per l'input acustico rispetto al visivo. Le sigmoidi impiegate nelle due aree sono le stesse (Figura 4.2), ciò che cambia è la localizzazione dello stimolo esterno. In accordo con i dati sperimentali, l'abilità di percepire uno stimolo visivo risulta migliore rispetto alla percezione di uno stimolo acustico di conseguenza, sebbene gli stimoli abbiano la stessa ampiezza l'attivazione nell'area acustica è minore e più distribuita, a dimostrazione del fatto che ciò che arriva al nostro cervello è un segnale più debole e più incerto.

L'attivazione nelle varie aree, in risposta a stimoli esterni unimodali e cross-modali, di intensità variabile, è visibile in Figura 4.10 (area acustica), Figura 4.11

(area visiva), Figura 4.12 (area extrastriata) ed in Figura 4.13 (area multisensoriale). In particolare in queste figure viene riportata l'attivazione del neurone (in ciascuna area) che codifica la posizione su cui è centrato lo stimolo (cioè il neurone massimamente attivato).

Nell'area acustica, la risposta a stimoli acustici aumenta all'aumentare dell'intensità dello stimolo; la risposta a stimoli visivi è trascurabile. Un comportamento analogo si osserva per l'area visiva: l'attivazione visiva aumenta all'aumentare dell'intensità dello stimolo, mentre la risposta a stimolo acustici è nulla. *V*

Si noti la presenza in entrambe le aree *A* e *V* di una lievissima, trascurabile, attivazione a seguito di stimolazione unimodale visiva (per l'area *A*) ed acustica (per l'area *V*). Questo effetto è causato dalla connessione diretta eccitatoria presente tra le due aree, in ogni caso, dal momento che nelle simulazioni sono stati utilizzati stimoli di ampiezza 15, il contributo è nullo.

Sia nell'area acustica che in quella visiva, l'attivazione a seguito di stimolazione cross-modale risulta quasi in saturazione, anche per stimoli di lieve intensità (ad esempio 10).

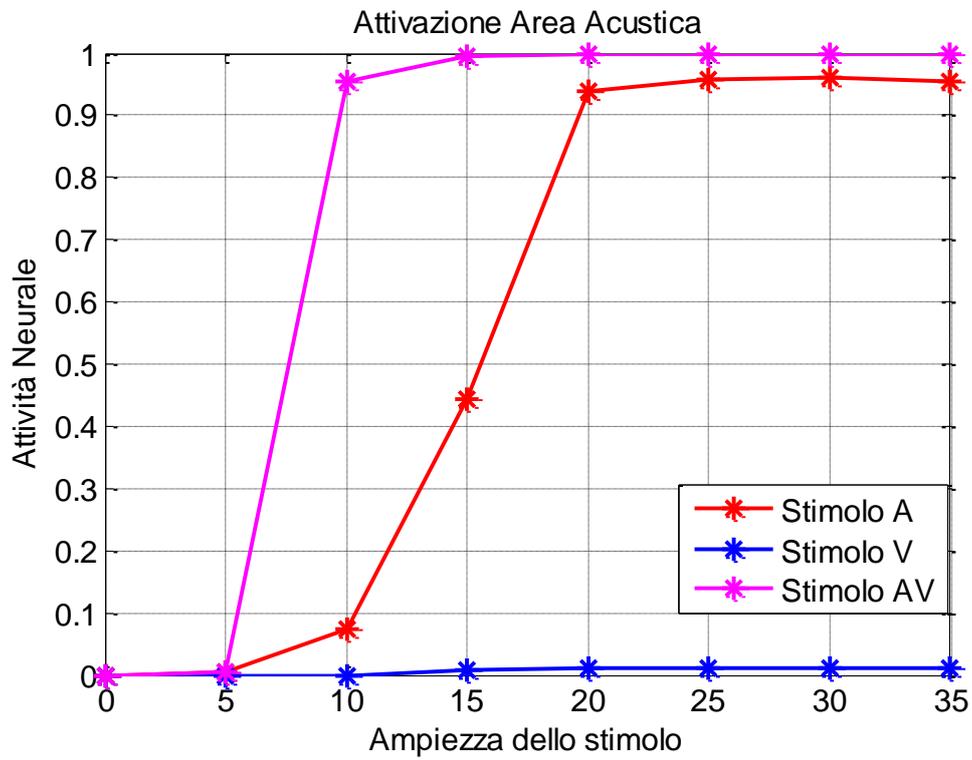


Figura 4.10. Attivazione dell'area acustica in seguito a stimolazione unimodale acustica (in rosso), unimodale visiva (in blu) e cross-modale visuoacustica (in magenta).

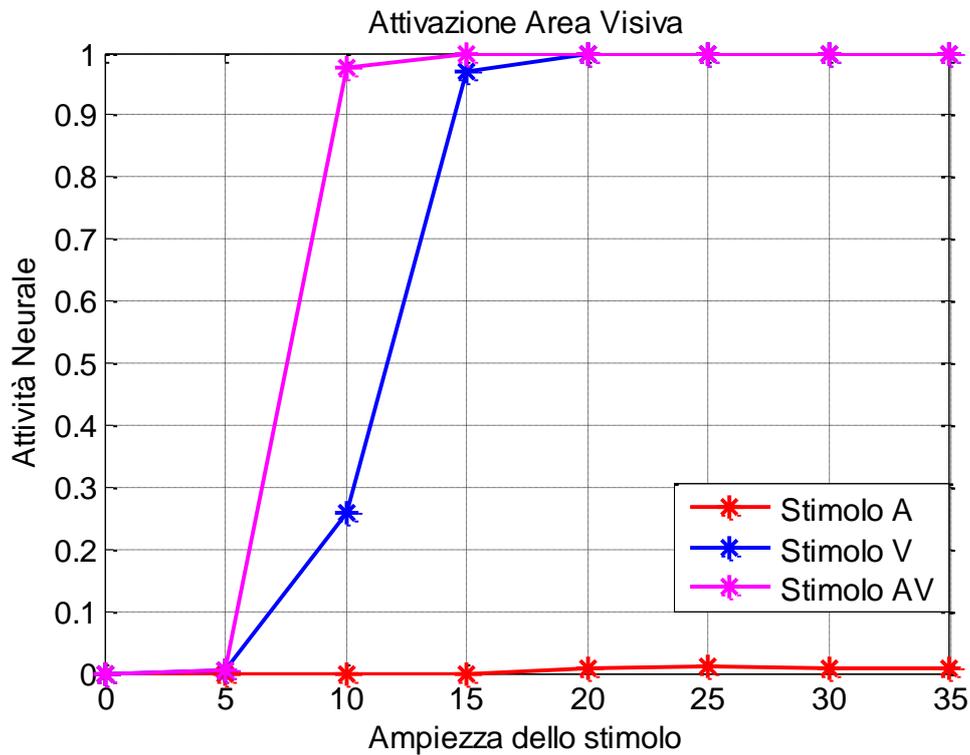


Figura 4.11. Attivazione dell'area visiva in seguito a stimolazione unimodale acustica (in rosso), unimodale visiva (in blu) e cross-modale visuoacustica (in magenta).

L'attivazione nell'area extrastriata, visibile Figura 4.12, è molto simile a quella nell'area visiva. I neuroni dell'area *E* non ricevono tutto l'input esterno visivo e questo porterebbe a pensare che la loro risposta, a seguito di stimolazione unimodale visiva sia più ridotta rispetto alla risposta nell'area *V*; tuttavia proprio quest'ultima area contribuisce ad eccitare ulteriormente i neuroni extrastriati portando così la loro attivazione, alla soglia della saturazione anche per stimoli di ampiezza 15. Si noti come, in questo caso, non essendoci una connessione diretta con l'area acustica non sia presente alcuna attivazione, per nessun valore di ampiezza dell'input, dell'area *E* a seguito di stimolazione unimodale acustica.

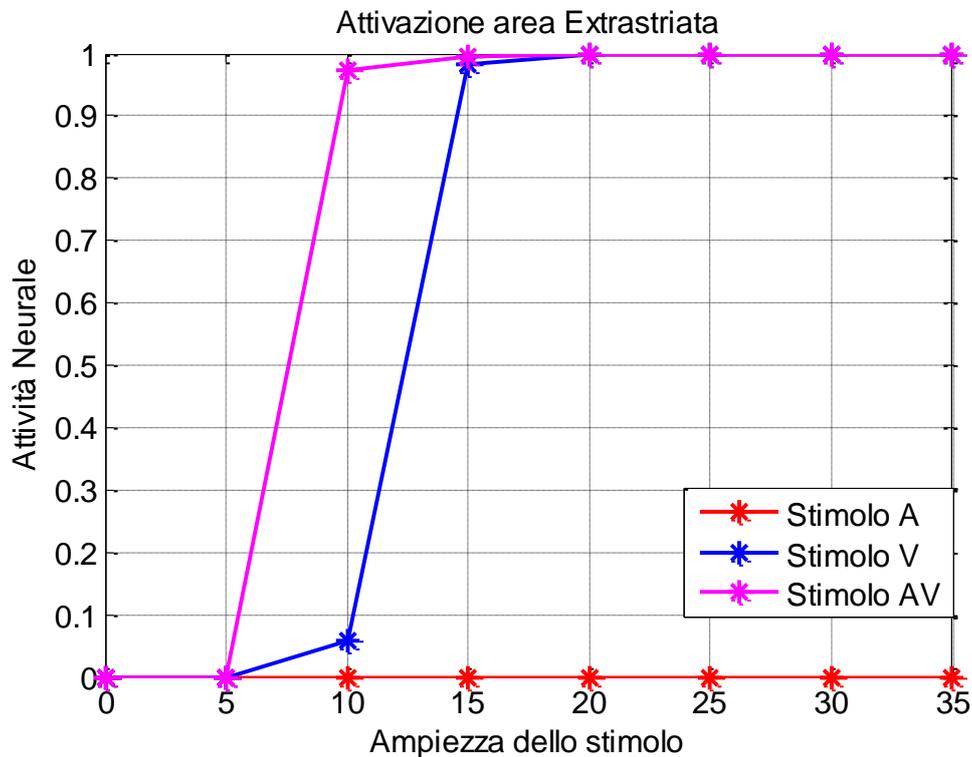


Figura 4.12. Attivazione dell'area extrastriata in seguito a stimolazione unimodale acustica (in rosso), unimodale visiva (in blu) e cross-modale visuoacustica (in magenta).

In Figura 4.13 è visibile l'attivazione nell'area multisensoriale. In accordo con i dati di letteratura l'attivazione di tale area a seguito di stimolazione unimodale risulta modesta. La diversa attivazione dell'area multimodale a stimoli visivi ed acustici di alta intensità (superiore a 15) è dovuta al differente valore delle sinapsi feedforward dall'area visiva e acustica che valgono rispettivamente ($k_v = 6$ e $k_a = 6.2$). Si noti che la risposta dell'area multimodale a stimoli unimodali è comunque sempre nettamente inferiore alla risposta a stimolazione multimodale. Infatti, quando vengono forniti stimoli cross-modali l'attivazione, anche per valori di ampiezza modesti, giunge a saturazione.

Tale comportamento risulta in linea con le evidenze sperimentali che hanno sottolineato come le aree di integrazione multisensoriali si attivino poco in presenza di uno stimolo proveniente da un'unica modalità, ma che presentino un repentino aumento in termini di attività quando lo stimolo è cross-modale.

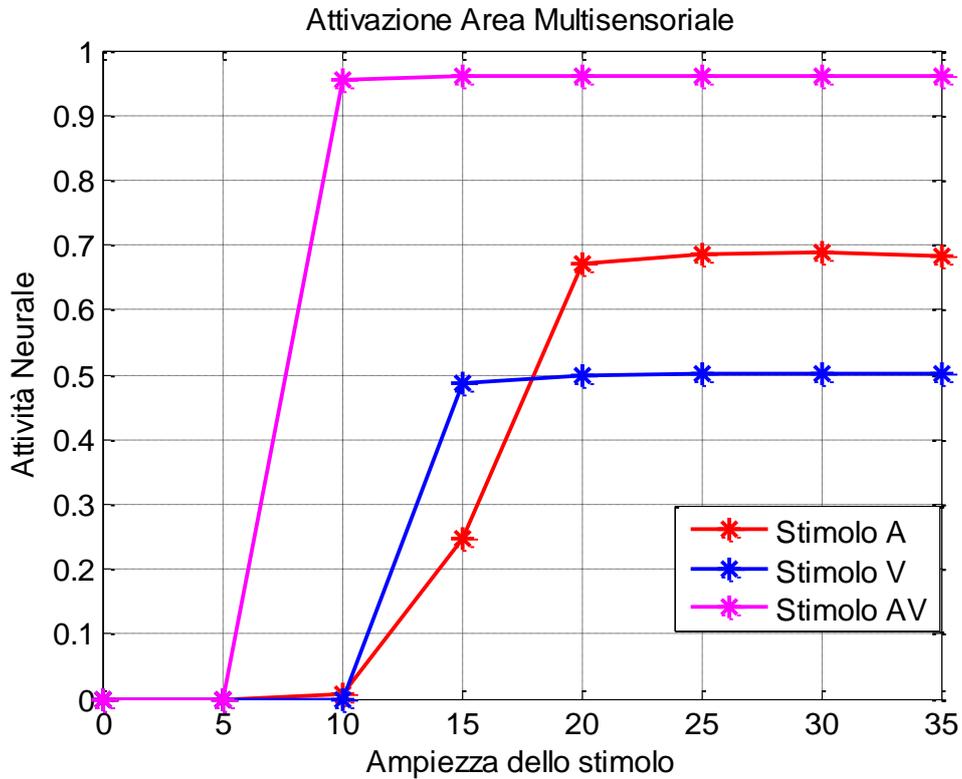


Figura 4.13. Attivazione dell'area multisensoriale in seguito a stimolazione unimodale acustica (in rosso), unimodale visiva (in blu) e cross-modale visuoacustica (in magenta).

Analizzando più in dettaglio il comportamento dell'area multisensoriale emerge, come visibile in Figura 4.14, un'attivazione decisamente maggiore nel caso di stimolazione visuoacustica rispetto alla stimolazione unimodale per stimoli con ampiezza 15. Tuttavia tale comportamento non si riscontra solo in questo caso specifico, ma in linea con i risultati sperimentali, è evidente per qualsiasi valore di ampiezza dell' input, come mostrato in Figura 4.15.

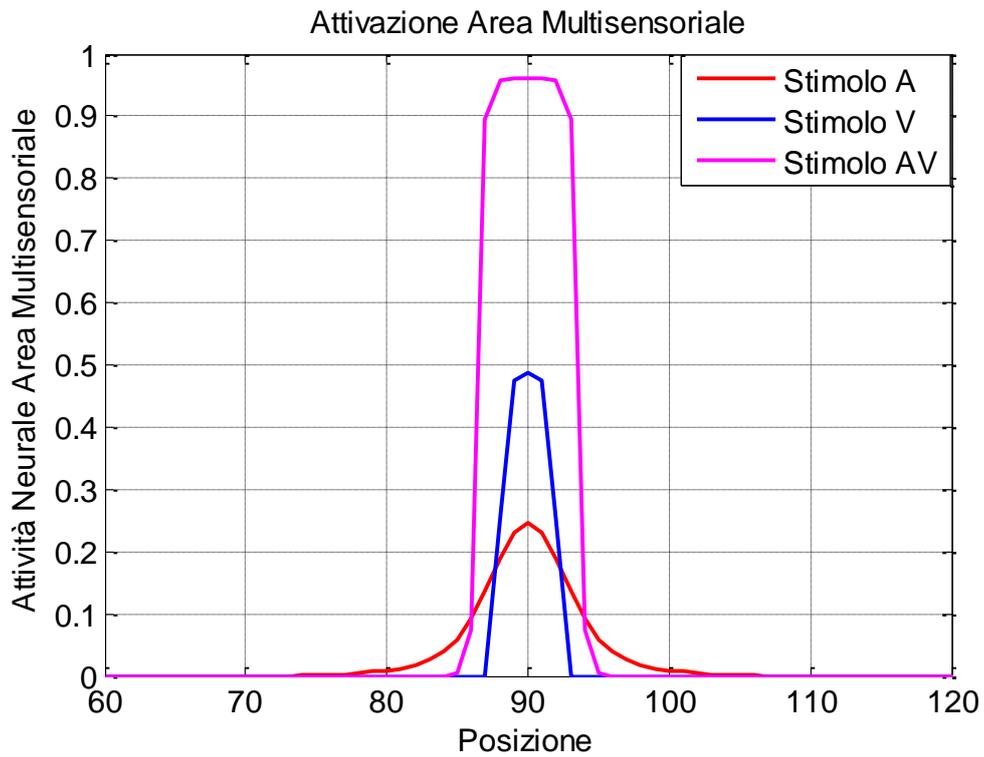


Figura 4.14. Attivazione dell'area multisensoriale a seguito di stimolazione unimodale acustica (in rosso), visiva (in blu) e visuoacustica (in magenta) con ampiezza 15.

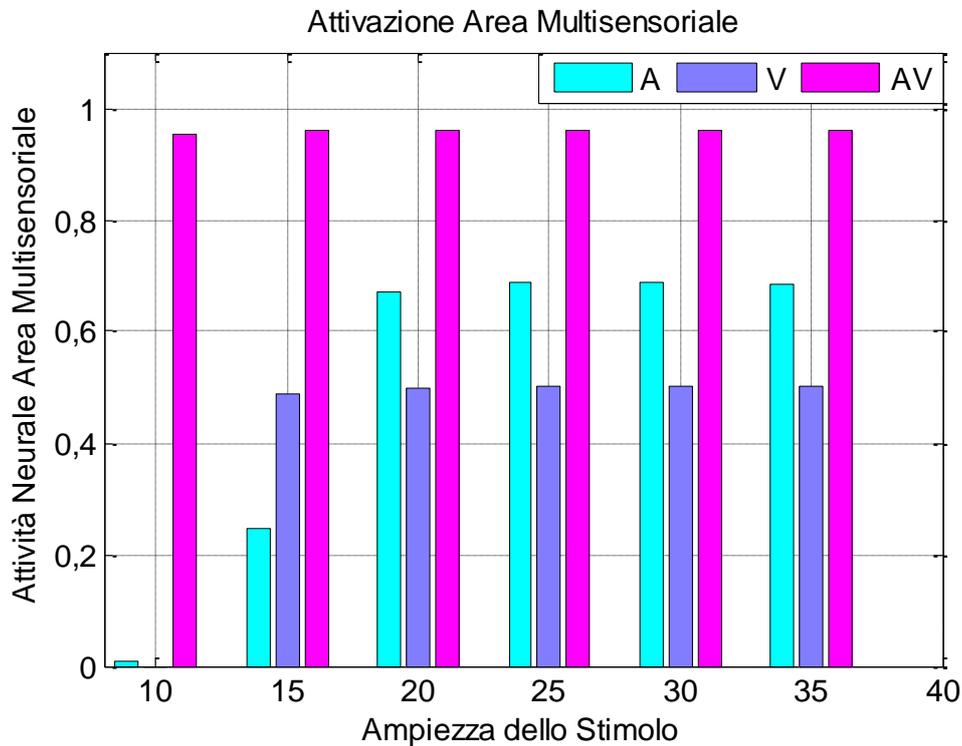


Figura 4.15. Attivazione nell'area multisensoriale a seguito di uno stimolo unimodale acustico (in azzurro), visivo (in blu) e visuoacustico (in magenta).

Al fine di valutare quantitativamente l'integrazione multisensoriale sono state proposte diverse metriche (Perrault, Vaughan, Stein, & Wallace, 2005) tra cui l' "Interactive Index" ed il "Multisensory Contrast".

La prima metrica di quantificazione dell'attività multisensoriale, nota come, "Interactive Index" si ottiene come:

$$Interactive\ Index = \frac{Mr - Ur_{max}}{Ur_{max}} \cdot 100 \quad 4.23$$

dove Mr è la risposta dell'area multisensoriale ad una stimolazione visuoacustica, mentre Ur_{max} è la risposta di tale area a seguito della stimolazione unimodale più efficace.

L'analisi dell'Interactive Index condotta sul modello di rete neurale sviluppato sottolinea il fenomeno dell'enhancement ed il principio dell'efficacia inversa, come mostrato in Figura 4.16

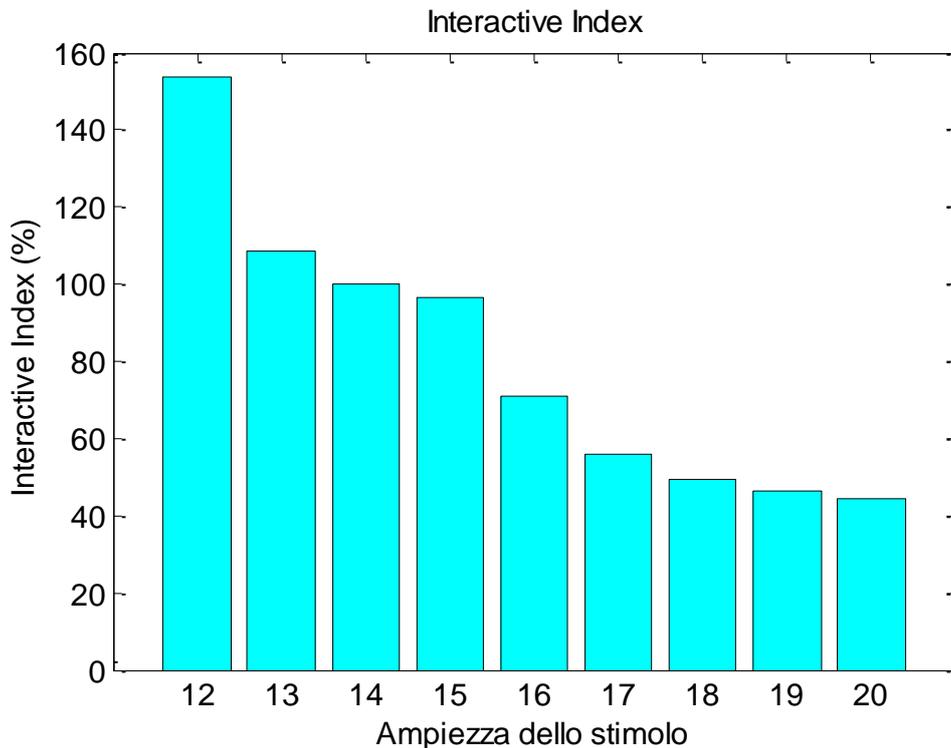


Figura 4.16. Interactive Index.

In accordo con il principio dell'efficacia inversa l' "Interactive Index" decresce da un valore di circa 155% fino al 45% per stimoli con ampiezza superiore a 20. Questo risultato è in linea con alcuni studi sperimentali (Perrault, Vaughan, Stein, & Wallace, 2005), secondo cui il range di variazione di tale indice, in caso di risposta "subadittiva" sia tra 100% e 20%, mentre in caso di risposta "superadittiva" sia tra 1000% e 300%. Altri studi (Kadunce, Vaughan, Wallace, & Stein, 2001) riportato un Interactive Index tra 94% e 55% in caso di subadittività e circa del 200% in caso di superadittività. Wallace, Wilkinson, & Stein, 1996 riportano un valore medio di 122% (con valori fino a 270%) per stimoli di bassa efficacia mentre valori compresi nel range tra 31% e 6% per stimoli molto efficaci.

Il secondo indice proposto, che quantifica l'addittività, è il "Multisensory Contrast" ed è calcolato come:

$$\text{Multisensory Contrast} = Mr - (Vr + Ar) \quad 4.24$$

dove Mr è la risposta dell'area multisensoriale ad una stimolazione visuoacustica, mentre Vr e Ar sono le risposte evocate rispettivamente da una stimolazione unimodale visiva ed acustica.

Analizzando i risultati del Multisensory Contrast a seguito di uno stimolo acustico di ampiezza variabile e di uno stimolo visivo di ampiezza 9, il comportamento dei neuroni all'interno dell'area multisensoriale risulta "superadittivo" per qualsiasi valore di ampiezza dello stimolo acustico, come mostrato in Figura 4.17.

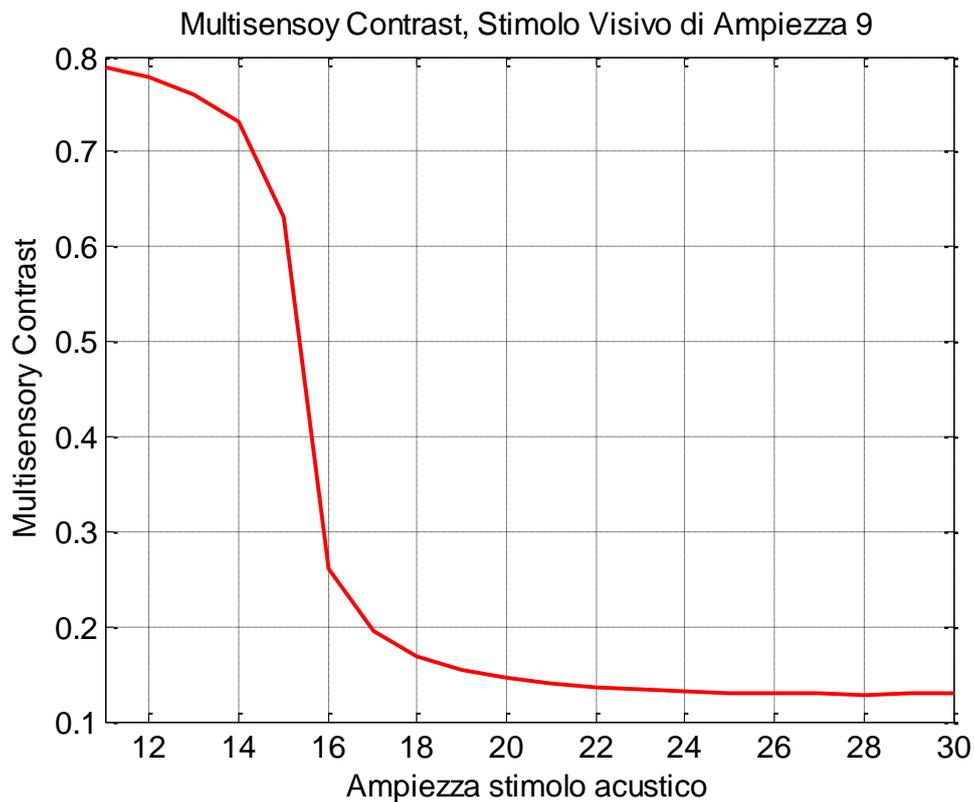


Figura 4.17. Andamento del Multisensory Contrast a seguito di uno stimolo visivo di ampiezza 9.

È stato poi utilizzato uno stimolo visivo di ampiezza 15 e, come si evince dalla Figura 4.18, il comportamento neurale cambia da superadittivo ad addittivo-subadittivo per valori crescenti di ampiezza dello stimolo acustico.

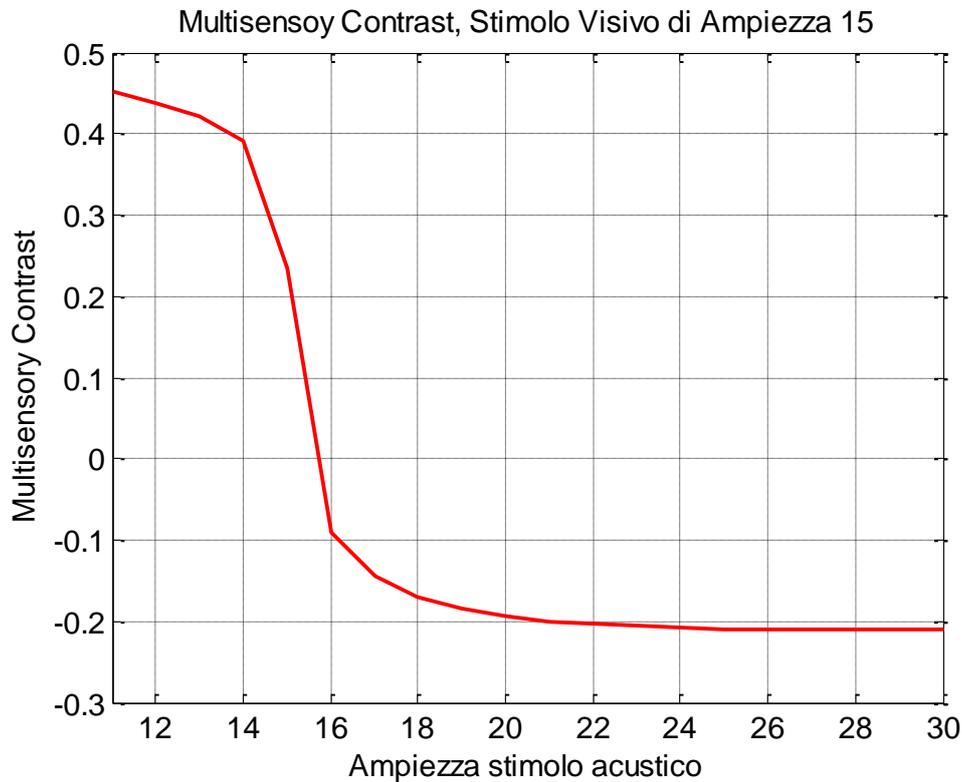


Figura 4.18. Andamento del Multisensory Contrast a seguito di uno stimolo visivo di ampiezza 15.

4.2 Descrizione del modello in soggetti patologici

Per simulare le condizioni di emianopsia e di neglect si è rivelato necessario cambiare i parametri rispetto a quelli di Tabella 1. Questa scelta è nata dalla necessità di modificare il comportamento dei neuroni e delle connessioni sinaptiche a seguito dello stato patologico. Inoltre, per simulare in maniera più veritiera le condizioni patologiche si è assunto che l'emicampo di sinistra (da 0° a 90°) fosse lesionato mentre che quello di destra (da 91° a 180°) fosse sano. Tuttavia occorre differenziare la trattazione per la tipologia di patologia presa in considerazione.

4.2.1 Soggetti emianoptici

Per quanto riguarda i pazienti emianoptici, i parametri utilizzati, nell'emicampo lesionato, sono riportati in Tabella 2. Le differenze rispetto alla condizione basale

risiedono nella caratteristica sigmoideale (Figura 4.19), nel valore di eccitazione delle sinapsi laterali dell'area visiva e nei valori delle sinapsi feedforward che tali neuroni proiettano alle altre aree.

PARAMETRI PER LA SIMULAZIONE DI PAZIENTI EMIANOPTICI

Stimolo esterno visivo				
$E_0^v = 15$		$\sigma^v = 4 \text{ deg}$		$F = 0,6$
Stimolo esterno acustico				
	$E_0^a = 15$		$\sigma^a = 32 \text{ deg}$	
Risposta neurale aree A, V ed E				
$f_{min} = -0,0101$	$f_{max} = 1$	$s = 0,6$	$\theta = 12$	$\tau_y = 3 \text{ ms}$
Risposta neurale area M				
$f_{min} = -0,16$	$f_{max} = 1$	$s = 0,5$	$\theta = 4$	$\tau_y = 3 \text{ ms}$
Risposta neurale area V				
$f_{min} = -0,0526$	$f_{max} = 1$	$s = 0,25$	$\theta = 25$	$\tau_y = 3 \text{ ms}$
Sinapsi laterali area V				
$L_{ex0} = 2,4/10$	$\sigma_{ex} = 2 \text{ deg}$	$L_{in0} = 1,4$	$\sigma_{in} = 24 \text{ deg}$	
Sinapsi laterali area A ed E				
$L_{ex0} = 2,4$	$L_{ex0} = 2,4$	$L_{ex0} = 2,4$	$L_{ex0} = 2,4$	$L_{ex0} = 2,4$
Sinapsi feedforward				
$w_{av} = 1$	$w_{va} = 5$	$k_a = 6.2$	$k_v = 1$	$k_e = 4.5$
Sinapsi di feedback				
$f_a = 1$		$f_v = 1$		$f_e = 5$

Tabella 2. Valore dei parametri per la simulazione nell'emicampo lesa di pazienti affetti da emianopsia.

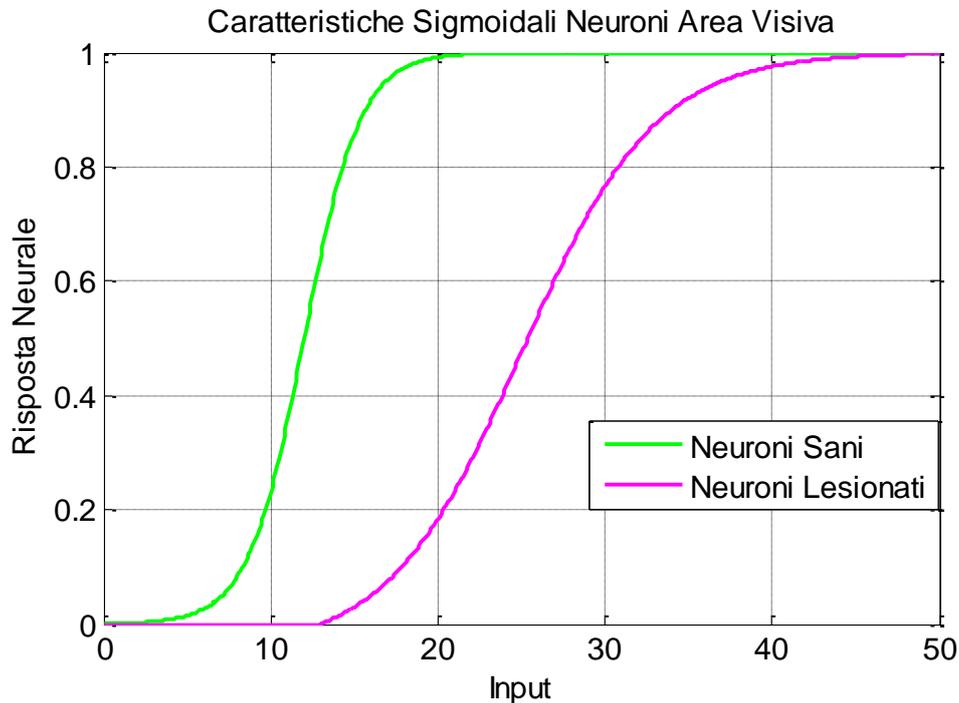


Figura 4.19. Caratteristica sigmoidale dei neuroni dell'emicampo sano (in verde) e dei neuroni dell'emicampo leso (in magenta) in soggetti emianoptici.

La riduzione del valore delle sinapsi uscente dall'area V vuole simulare l'effetto di un numero minore di neuroni nell'area V conseguente al danno cerebrale, mentre la modifica dei parametri delle sigmoide dei neuroni intende simulare una ridotta capacità di risposta dei neuroni V residui. Infatti, come si evince dalla Figura 4.19 la caratteristica sigmoidale dei neuroni dell'emicampo lesionato risulta meno ripida e con un andamento più dolce. Di conseguenza, uno stimolo di ampiezza 15, che avrebbe portato la risposta neurale, in condizioni sane, in saturazione, ora genera un'attività pressoché trascurabile. Si è deciso di non annullare completamente l'attività neurale dell'area V , ma solamente di diminuirla in quanto, le evidenze sperimentali confermano un'attività neurale residua nell'emicampo danneggiato.

In Figura 4.20 è riportata l'attivazione in tutte le aree a seguito di stimolazione unimodale visiva di ampiezza 15 in posizione 70° . Gli effetti della lesione nell'emicampo sinistro risultano evidenti, la stimolazione non ha pressoché alcun riscontro all'interno dell'area visiva. L'area extrastriata risulta attivata in misura

maggiore in quanto, sebbene riceva un input ridotto rispetto all'area *V* risulta completamente sana, priva di alcun danno.

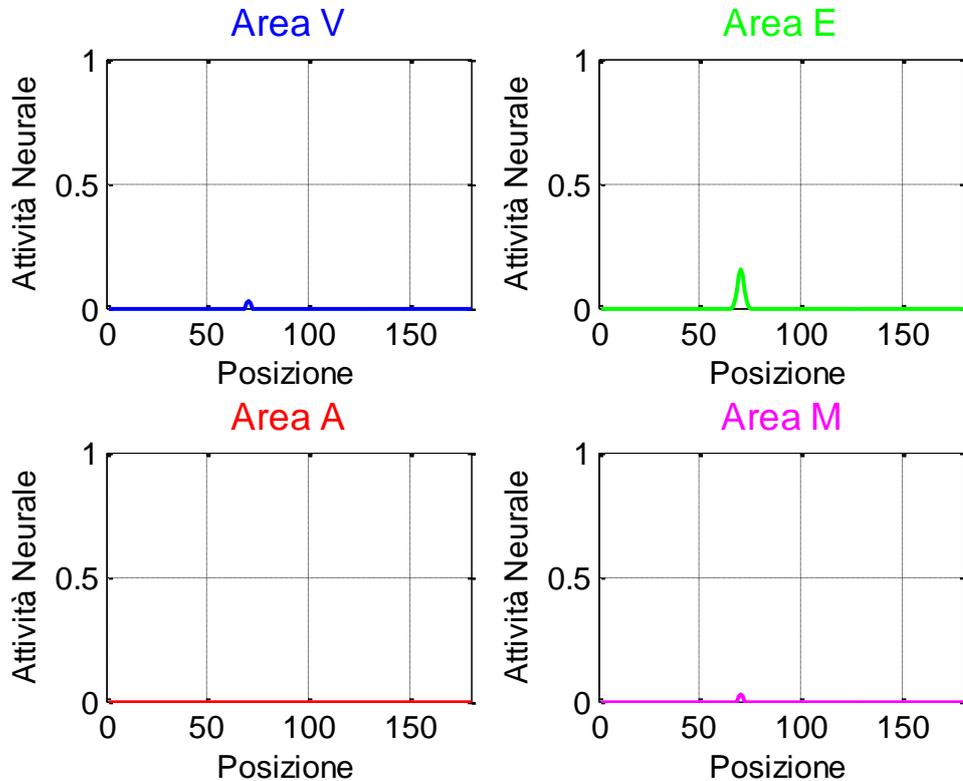


Figura 4.20. Attivazione a seguito di stimolazione unimodale visiva di ampiezza 15 in posizione 70° in pazienti emianoptici.

La risposta della rete, nel caso di soggetti emianoptici, a stimoli di diversa intensità è riportata in Figura 4.21 per l'area *A*, in Figura 4.22 per l'area *V*, in Figura 4.23 per l'area *E* ed in Figura 4.24 per l'area *M*.

Con riferimento alla Figura 4.21 non si nota alcun cambiamento della risposta neurale a fronte di uno stimolo unimodale acustico e ciò è lecito dal momento che l'area acustica risulta priva di lesioni. Si riscontra invece una diminuzione della risposta a seguito di stimolazione cross-modale, in quanto, la risposta visiva risulta compromessa.

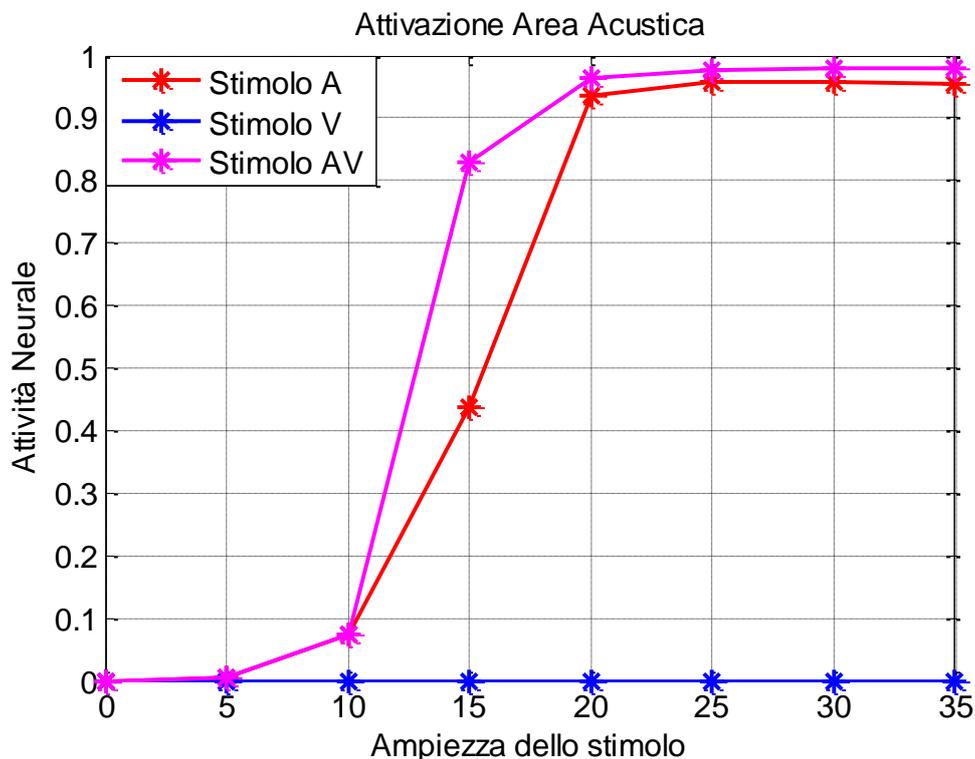


Figura 4.21. Attivazione nell'area acustica in soggetti emianoptici in seguito a stimolazione unimodale acustica (in rosso), unimodale visiva (in blu) e cross-modale visuoacustica (in magenta).

Gli effetti della lesione si esplicitano ancora più chiaramente visualizzando, in Figura 4.22 l'attivazione dell'area visiva nell'emicampo lesionato. Anche in questo caso, se si pone l'attenzione sulla risposta ad uno stimolo di ampiezza 15, si riscontra un drammatico calo dell'attività dei neuroni visivi. Conseguentemente la risposta visiva ad una stimolazione cross-modale risulta ridotta sempre a causa della lesione nell'area V.

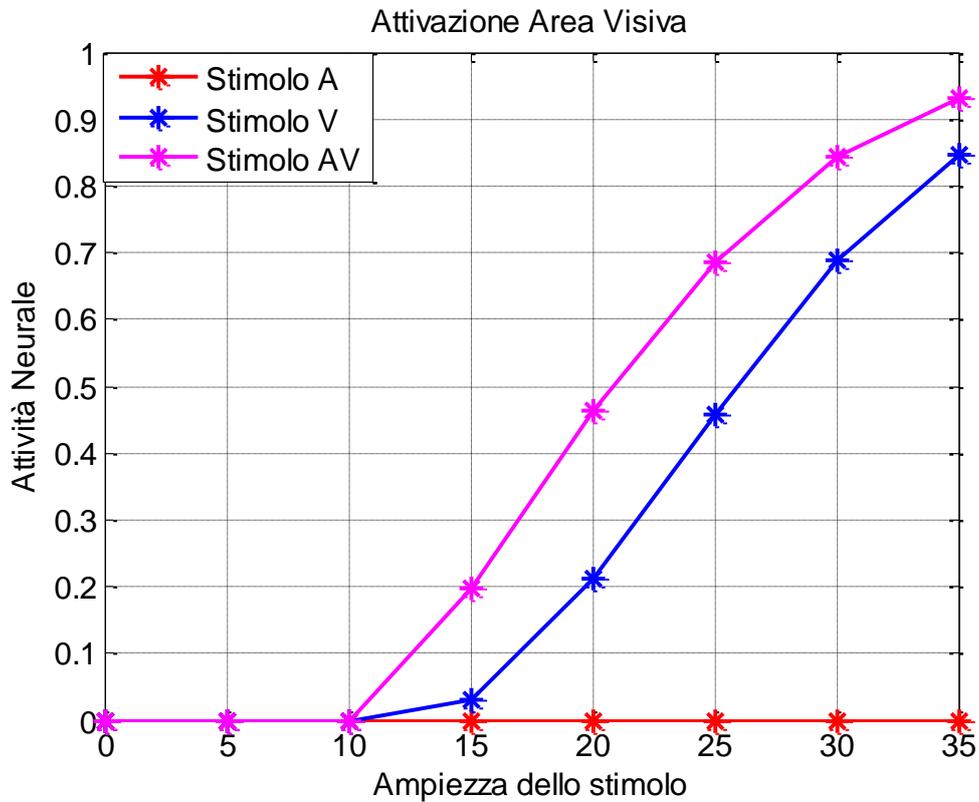


Figura 4.22. Attivazione nell'area visiva in soggetti emianoptici in seguito a stimolazione unimodale acustica (in rosso), unimodale visiva (in blu) e cross-modale visuoacustica (in magenta).

Per quanto riguarda l'area extrastriata essa non presenta, al suo interno, nessun tipo di lesione, tuttavia in Figura 4.23 si nota un decremento dell'attività sia a seguito di stimoli unimodali visivi (curva blu) sia a seguito di stimolazione visuoacustica (in magenta). Ciò è imputabile alla lesione nell'area V, infatti, a causa del danno, i neuroni visivi inviano, in accordo con il secondo membro dell'Eq. 4.6, un contributo minore all'area extrastriata.

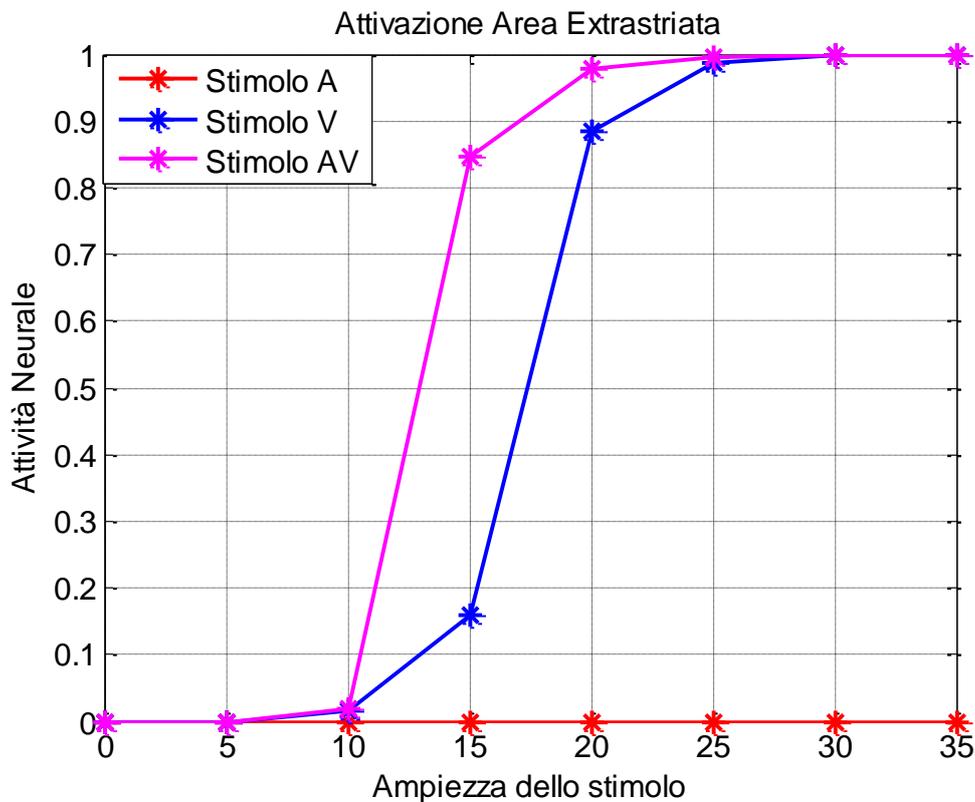


Figura 4.23. Attivazione nell'area extrastriata in soggetti emianoptici in seguito a stimolazione unimodale acustica (in rosso), unimodale visiva (in blu) e cross-modale visuoacustica (in magenta).

La lesione dei neuroni dell'area visiva si manifesta anche nella regione multisensoriale in cui, le risposte a fronte di uno stimolo unimodale visivo e cross-modale risultano ridotte a causa del danno ai neuroni dell'area V. La risposta ad uno stimolo unimodale acustico rimane inalterata rispetto alle condizioni di base in quanto essa non genera alcuna attivazione nell'area visiva e di conseguenza la compromissione di quest'ultima non dà luogo ad alcun effetto sulla risposta ad uno stimolo unimodale acustico.

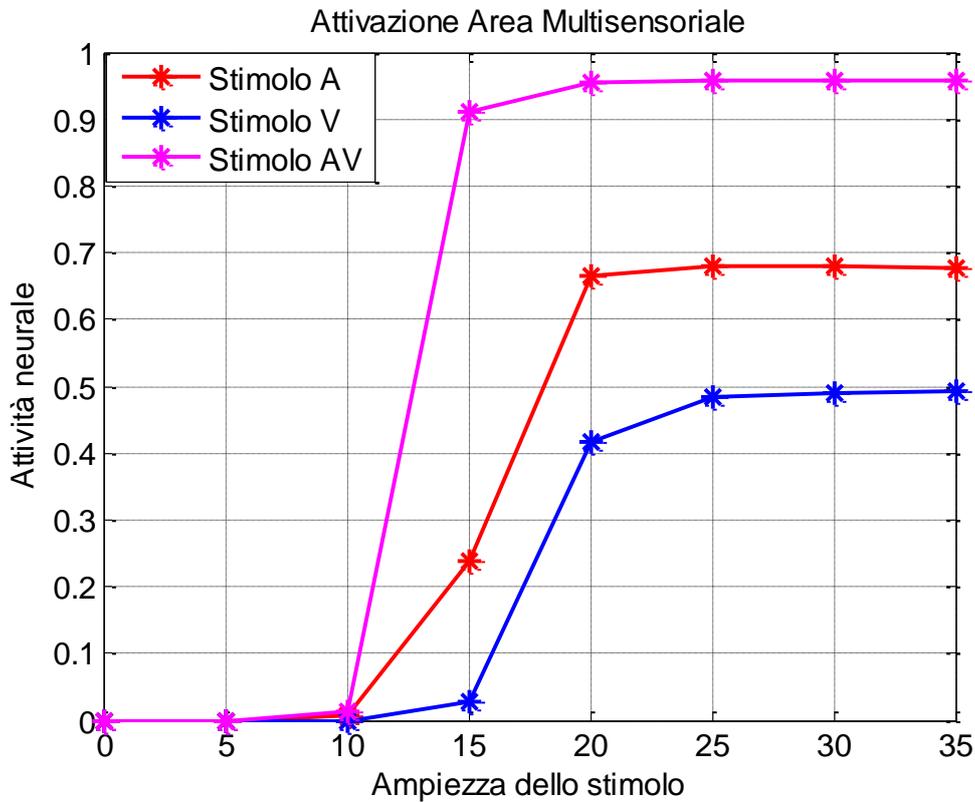


Figura 4.24. Attivazione nell'area multisensoriale in soggetti emianoptici in seguito a stimolazione unimodale acustica (in rosso), unimodale visiva (in blu) e cross-modale visuoacustica (in magenta).

4.2.2 Soggetti con negligenza spaziale unilaterale

I parametri utilizzati nell'emicampo lesionato dei soggetti affetti da neglect sono riportati in Tabella 3. Anche in questo è stata modificata la caratteristica sigmoideale (Figura 4.25), sono state danneggiate le sinapsi eccitatorie dell'area *E* e tutte le sinapsi in avanti che si dipartono da essa. La riduzione di queste connessioni sinaptiche vuole simulare un danno alle regioni temporali-parietali-frontali in cui sono localizzate le aree extrastriate visive, che possono essere danneggiate in soggetti affetti da neglect visivo.

PARAMETRI PER LA SIMULAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA NEGLECT

Stimolo esterno visivo				
$E_0^v = 15$	$\sigma^v = 4 \text{ deg}$	$F = 0,6$		
Stimolo esterno acustico				
$E_0^a = 15$		$\sigma^a = 32 \text{ deg}$		
Risposta neurale aree A e V				
$f_{min} = -0,0101$	$f_{max} = 1$	$s = 0,6$	$\theta = 12$	$\tau_y = 3 \text{ ms}$
Risposta neurale area M				
$f_{min} = -0,16$	$f_{max} = 1$	$s = 0,5$	$\theta = 4$	$\tau_y = 3 \text{ ms}$
Risposta neurale area E				
$f_{min} = -0,0526$	$f_{max} = 1$	$s = 0,25$	$\theta = 18$	$\tau_y = 3 \text{ ms}$
Sinapsi laterali area E				
$L_{ex0} = 2,4/10$	$\sigma_{ex} = 2 \text{ deg}$	$L_{in0} = 1,4$	$\sigma_{in} = 24 \text{ deg}$	
Sinapsi laterali area A e V				
$L_{ex0} = 2,4$	$\sigma_{ex} = 2 \text{ deg}$	$L_{in0} = 1,4$	$\sigma_{in} = 24 \text{ deg}$	$L_{ex0} = 2,4/10$
Sinapsi feedforward				
$w_{av} = 5$	$w_{va} = 1$	$k_a = 6,2$	$k_v = 6$	$k_e = 1,5$
Sinapsi di feedback				
$f_a = 1$		$f_v = 1$	$f_e = 5$	

Tabella 3. Valore dei parametri per la simulazione nell'emicampo leso di pazienti affetti da neglect.

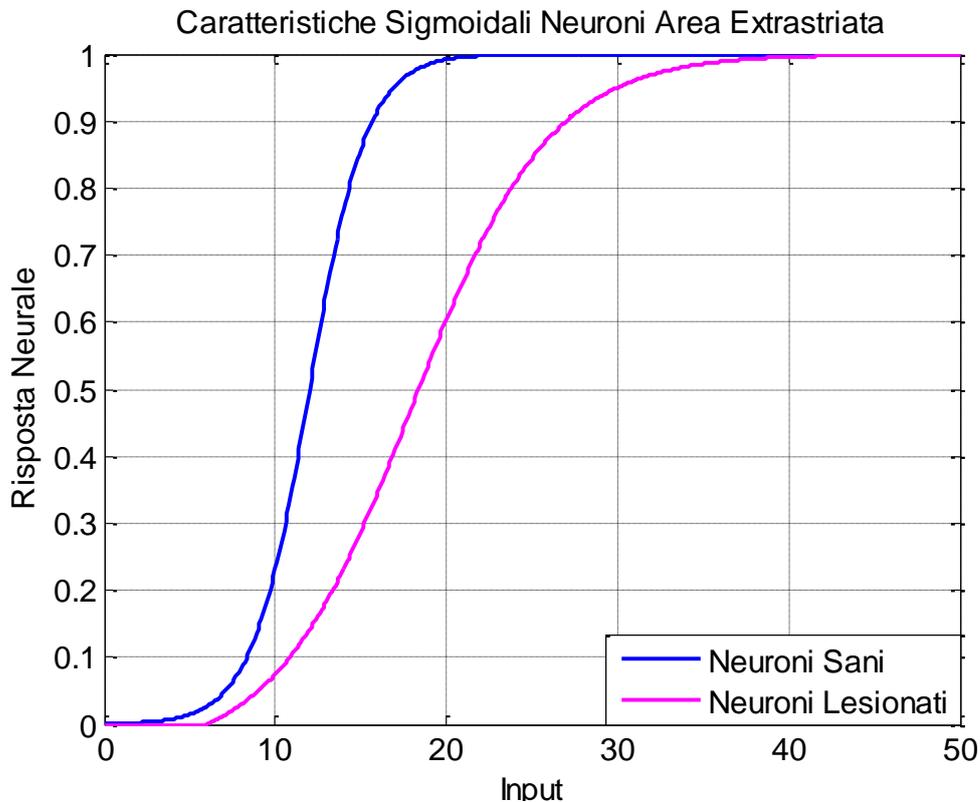


Figura 4.25. Caratteristica sigmoideale dei neuroni dell'emicampo sano (in blu) e dei neuroni dell'emicampo leso (in magenta) in soggetti con neglect.

In Figura 4.26 è riportata l'attivazione in tutte le aree a seguito di stimolazione unimodale visiva di ampiezza 15 in posizione 70°. Gli effetti della lesione nell'emicampo sinistro risultano evidenti, la stimolazione genera una lieve attivazione all'interno dell'area extrastriata, molto minore rispetto alle condizioni basali. L'area visiva invece presenta un'attivazione normale in quanto non risulta danneggiata in soggetti con neglect visivo. Ciò è in accordo con diversi studi sperimentali secondo cui, in pazienti con neglect, si continuano a riscontrare potenziali evento-correlati nella corteccia visiva primaria, a dimostrazione del fatto che l'elaborazione sensoriale non è danneggiata

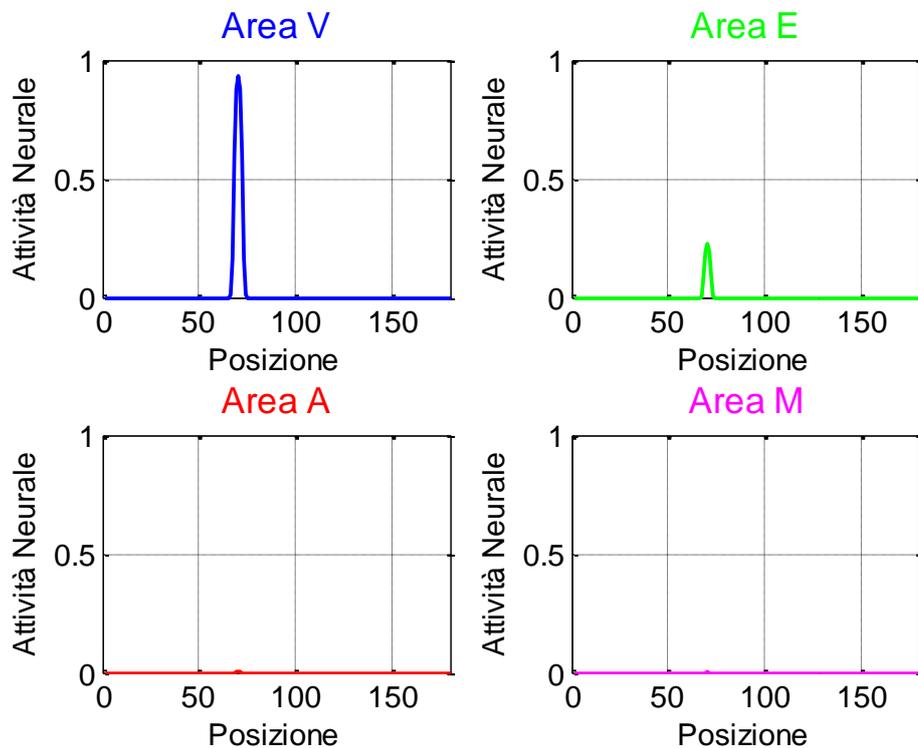


Figura 4.26. Attivazione a seguito di stimolazione unimodale visiva di ampiezza 15 in posizione 70° in soggetti con neglect.

È interessante notare che se si applica uno stimolo cross-modale nell'emicampo danneggiato l'attivazione dell'area extrastriata (Figura 6.27) risulta raddoppiata rispetto al caso di stimolazione unimodale visiva (Figura 6.26) indicando come uno stimolo acustico possa aiutare la percezione conscia di uno stimolo visivo.

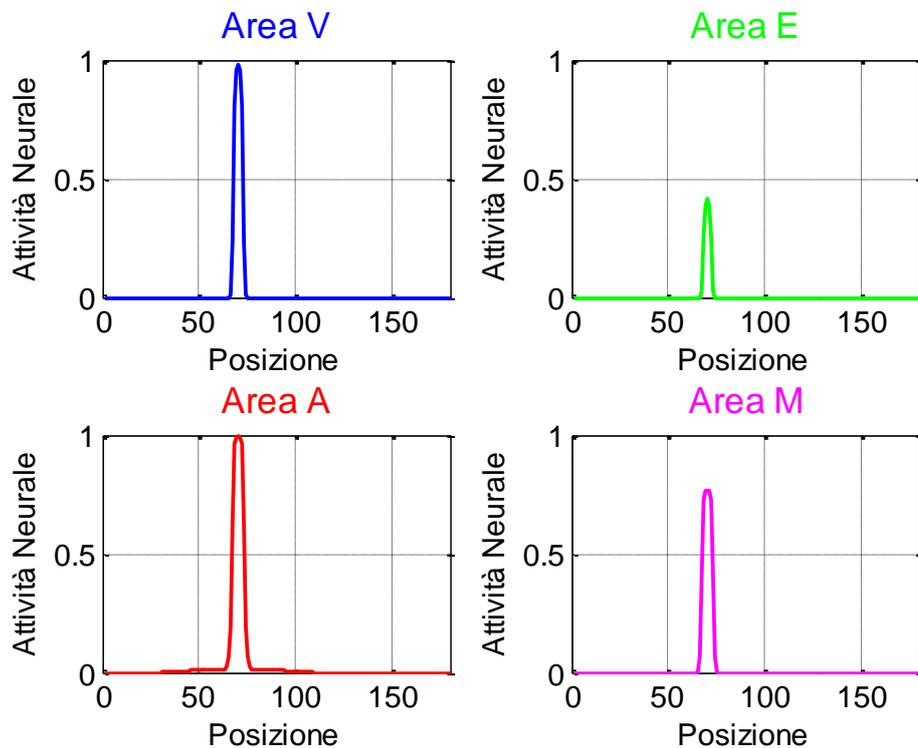


Figura 4.27. Attivazione a seguito di stimolazione visuacustica di ampiezza 15 in posizione 70° in soggetti con neglect.

Le attivazioni, nelle varie aree sono mostrate in Figura 4.28, per l'area acustica, Figura 4.29, per l'area visiva, in Figura 4.30 per l'area extrastriata ed in Figura 4.31 per l'area multisensoriale.

Nessun cambiamento si evince nel comportamento dell'area A (Figura 4.28) rispetto alle condizioni di base (Tabella 1) dal momento che essa non è stata in alcun modo danneggiata.

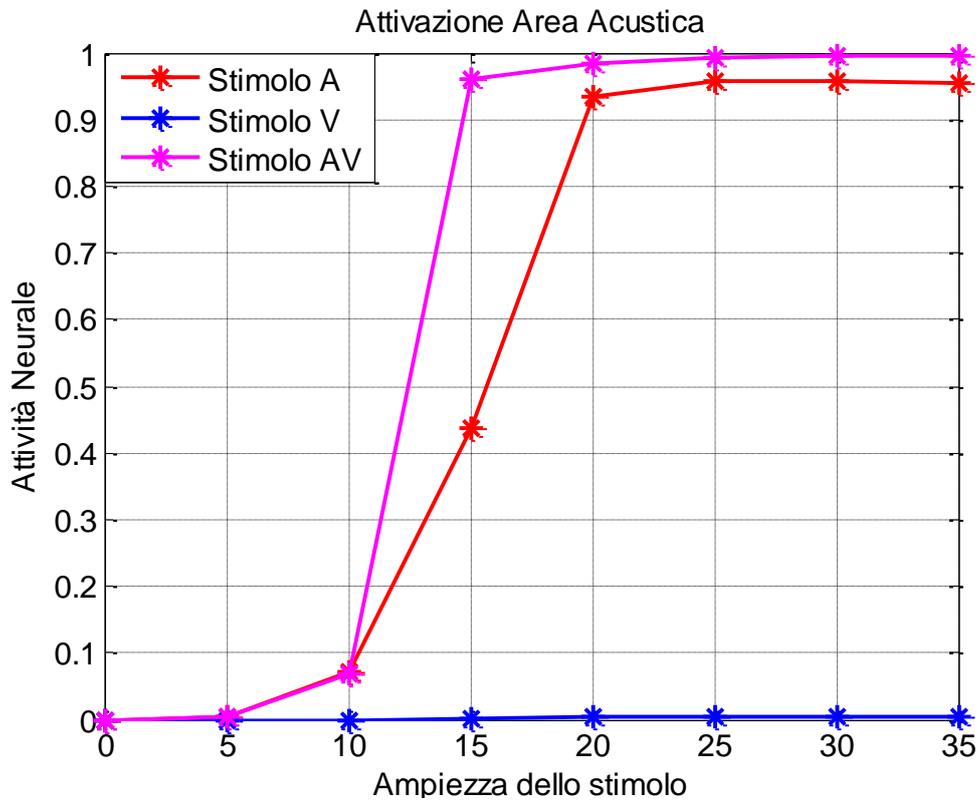


Figura 4.28. Attivazione nell'area acustica in soggetti con neglect in seguito a stimolazione unimodale acustica (in rosso), unimodale visiva (in blu) e cross-modale visuoacustica (in magenta).

Nell'area *V* (Figura 4.29) non si riscontra alcun cambiamento significativo rispetto alle condizioni di base in risposta ad uno stimolo unimodale visivo. Al contrario una riduzione evidente si ha nel caso di stimolazione visuoacustica dovuta, presumibilmente, al feedback ridotto che tale area riceve dalla regione multisensoriale, la quale presenta un'attivazione ridotta per effetto del danneggiamento delle sinapsi feedforward provenienti dall'area *E*.

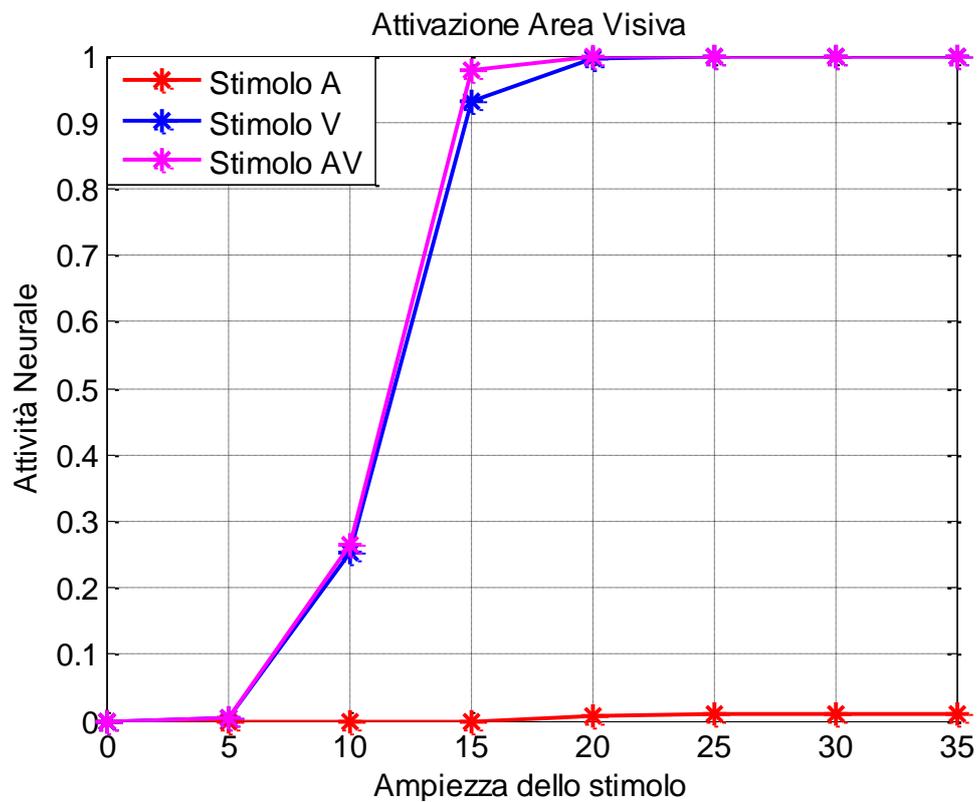


Figura 4.29. Attivazione nell'area visiva in soggetti con neglect in seguito a stimolazione unimodale acustica (in rosso), unimodale visiva (in blu) e cross-modale visuoacustica (in magenta).

Una maggiore evidenza del danno subito dai neuroni extrastriati è visibile in Figura 4.30. A causa della lesione all'interno dell'area *E*, si nota una riduzione dell'attivazione a seguito di stimolazione unimodale visiva ed a seguito di stimolazione visuoacustica.

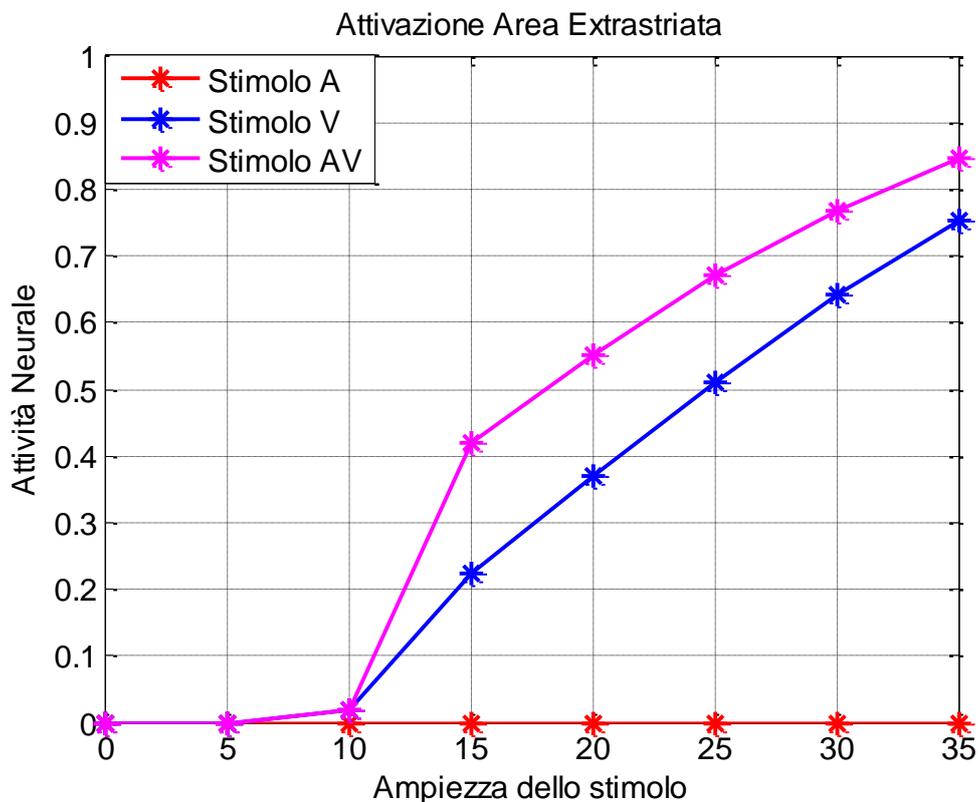


Figura 4.30. Attivazione nell'area extrastrziata in soggetti con neglect in seguito a stimolazione unimodale acustica (in rosso), unimodale visiva (in blu) e cross-modale visuoacustica (in magenta).

Anche l'area multisensoriale risente visibilmente l'effetto della lesione (Figura 4.31). L'attivazione a seguito di uno stimolo unimodale acustico rimane inalterata, mentre un notevole decremento della risposta è evidente a seguito di uno stimolo unimodale visivo e a seguito di stimolazione visuoacustica. Tali diminuzioni sono entrambe causate dal danneggiamento dell'area *E*. Ciò che giunge all'area multisensoriale, a partire dall'area extrastrziata, è un input ridotto e, quindi, la sua attivazione risulta notevolmente compromessa.

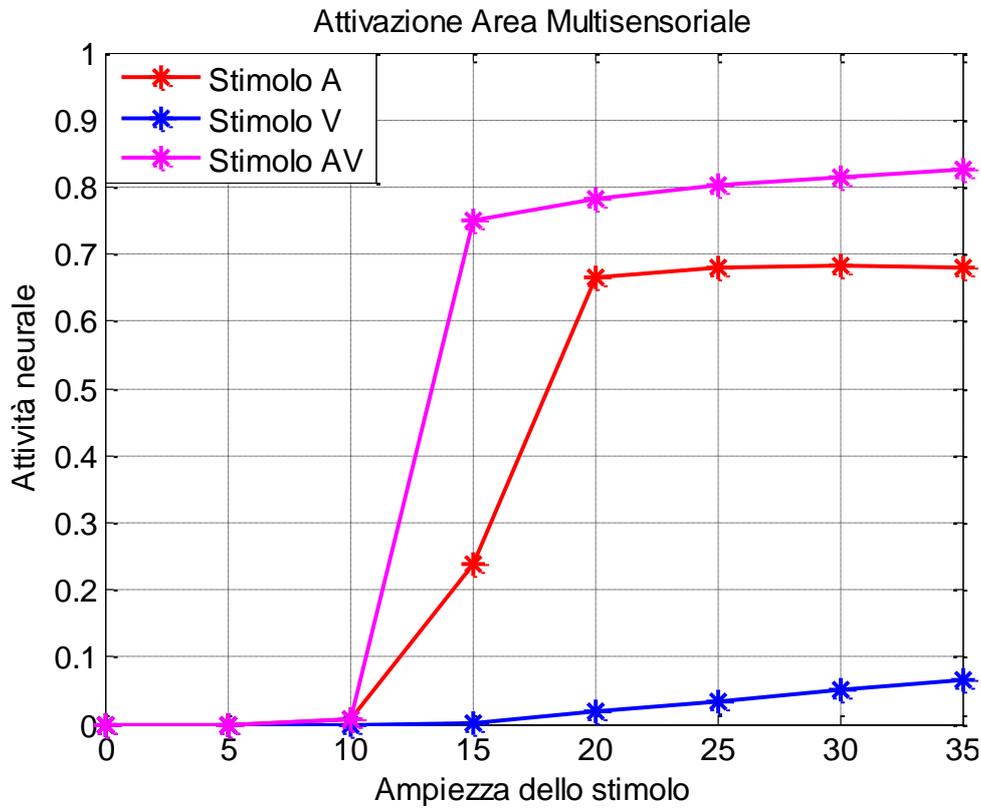


Figura 4.31. Attivazione nell'area multisensoriale in soggetti con neglect.

4.3 Ventriloquismo

4.3.1 Comportamento del modello in condizioni di base

Dopo avere stabilito le attivazioni nelle singole aree, si è proceduto con la simulazione, in condizioni basali, delle condizioni sperimentali che generano ventriloquismo, fornendo stimoli cross-modali spazialmente separati. In particolare è stato considerato un input acustico di intensità 15, fisso in posizione 90° ed uno visivo, della stessa ampiezza, in posizione variabile da 0° a 180°. Lo shift di localizzazione è stato calcolato come media, su 50 prove, della differenza:

$$Shift = Posizione percepita - Posizione reale \quad 4.25$$

dove la posizione percepita è stata calcolata con la metrica del baricentro alla quale è stato aggiunto rumore (Eq.4.22).

In Figura 4.32 è visibile il comportamento della rete in condizioni di base. Quando i due stimoli sono sufficientemente prossimi tra di loro si nota una cattura visiva dello stimolo acustico. Lo stimolo acustico viene infatti percepito non nella sua reale posizione bensì spostato verso quello visivo. Non è invece presente alcuna influenza dello stimolo acustico nei confronti di quello visivo, come dimostra la pressoché totale assenza di shift di localizzazione visiva. Rendendo però lo stimolo acustico più localizzato, andando a diminuire la sua deviazione standard, si genererebbe cattura acustica dello stimolo visivo.

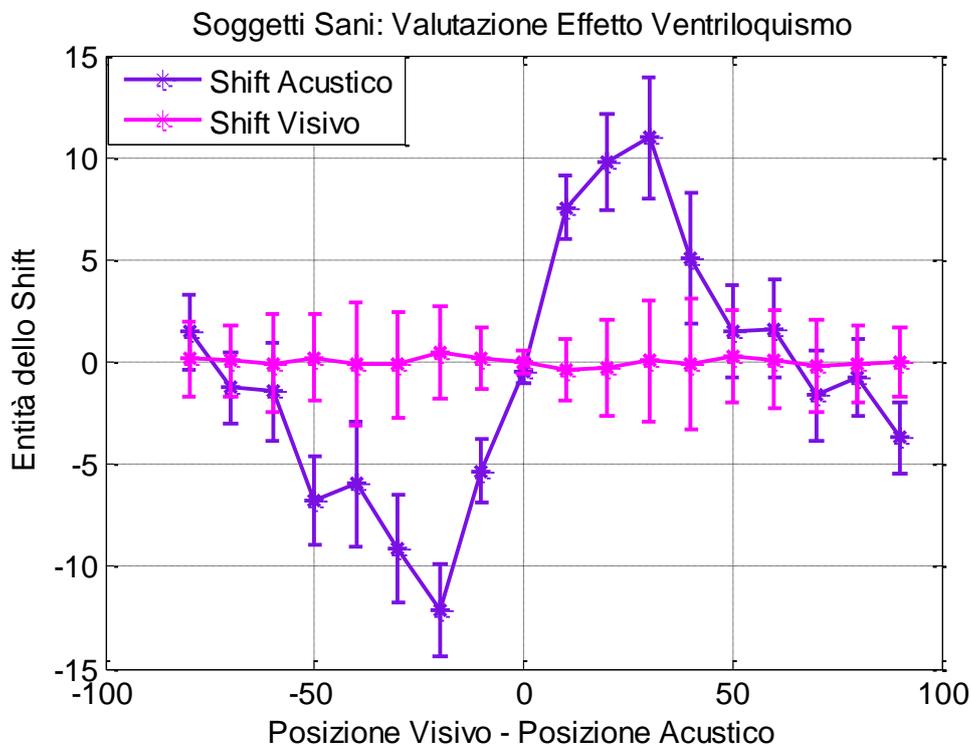


Figura 4.32. Shift di localizzazione in soggetti sani.

L'attivazione, all'interno di tutte le aree della rete, a seguito di stimolazione visiva in 70° e acustica in 90° è visibile in Figura 4.33. Analizzando cosa accade nell'area acustica si nota in modo molto chiaro che avviene la cattura visiva dello stimolo acustico.

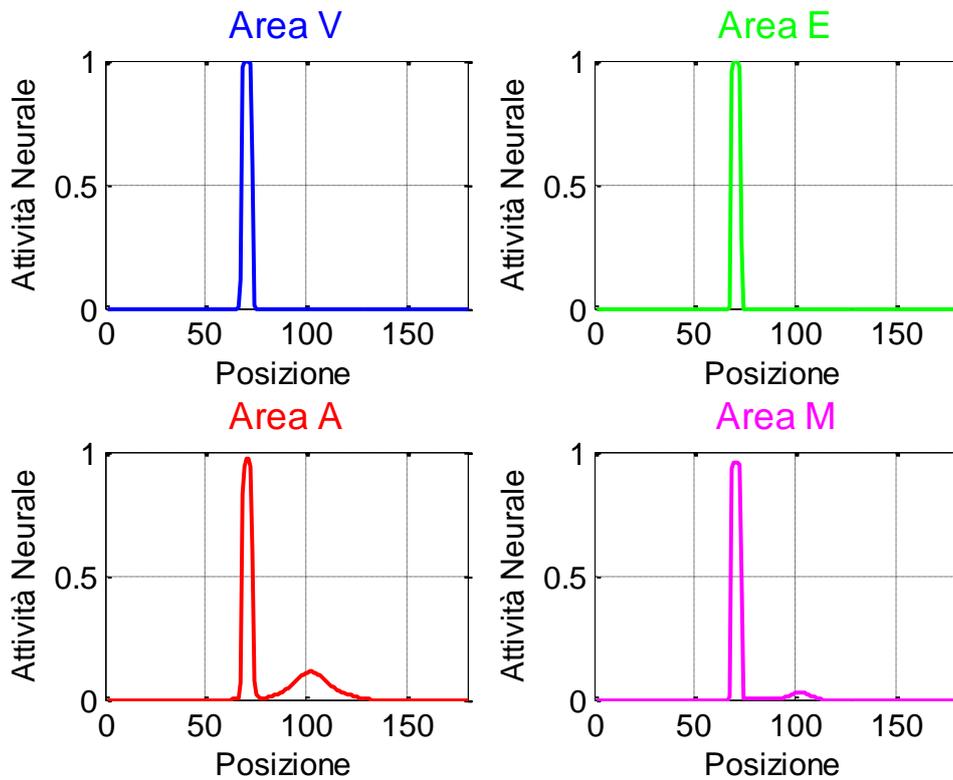


Figura 4.33. Attivazione nelle varie aree a seguito di uno stimolo visivo posizionato in 70° ed uno stimolo acustico posizionato in 90° entrambi di ampiezza 15.

Allontanando sempre di più lo stimolo visivo da quello acustico la cattura visiva dello stimolo acustico decresce: l'aumentata disparità spaziale rende più debole l'effetto del ventriloquismo. Questo comportamento è visibile in Figura 4.34 in cui lo stimolo visivo è posizionato in 60° e, in misura ancora maggiore in Figura 4.35 in cui lo stimolo visivo si trova in 50° .

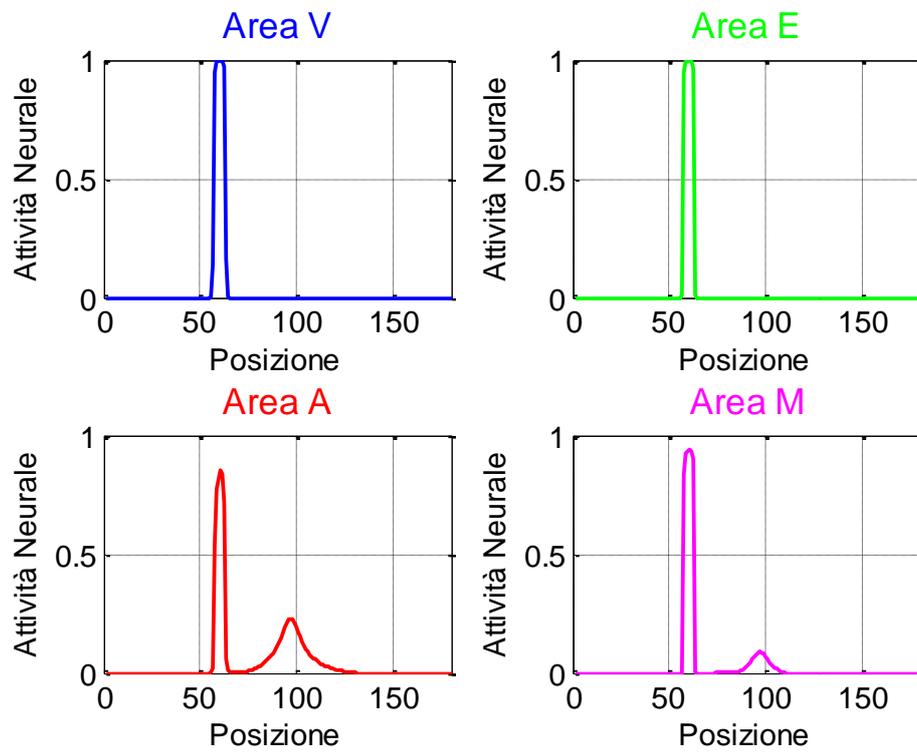


Figura 4.34. Attivazione nelle varie aree a seguito di uno stimolo visivo posizionato in 60° ed uno stimolo acustico posizionato in 90° entrambi di ampiezza 15.

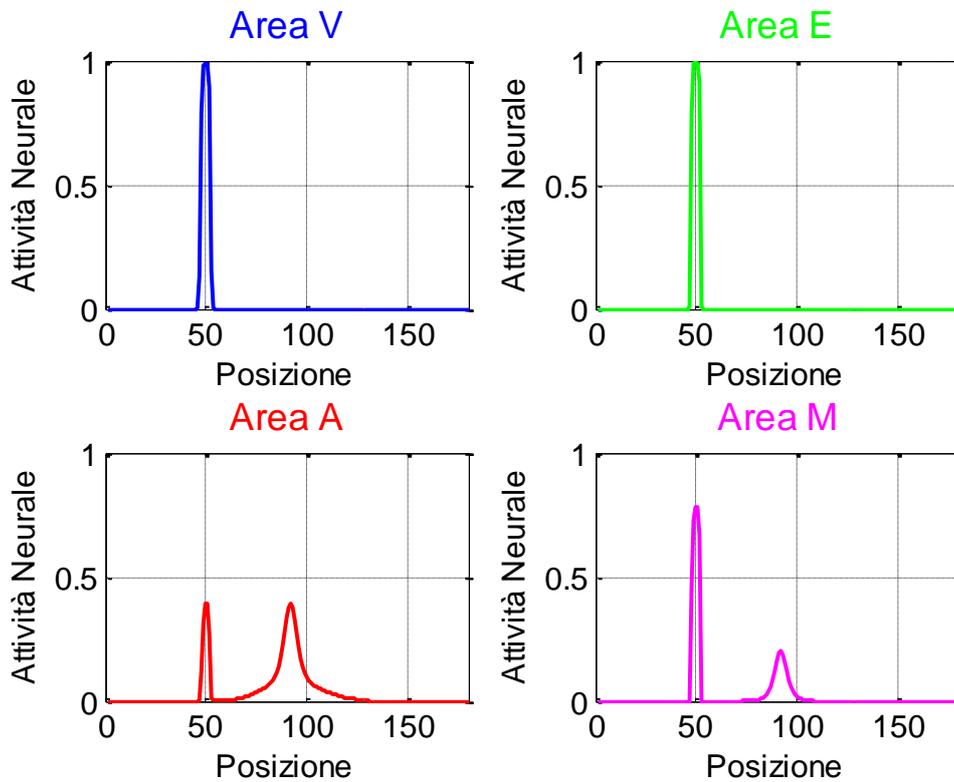


Figura 4.35. Attivazione nelle varie aree a seguito di uno stimolo visivo posizionato in 50° ed uno stimolo acustico posizionato in 90° entrambi di ampiezza 15.

4.3.2 Comportamento del modello in condizioni di emianopsia

In Figura 4.36 è osservabile la risposta della rete in condizioni di deficit dell'area visiva. I risultati pervenuti sono in linea con le aspettative dal momento che, essendo l'emicampo sinistro danneggiato, lo stimolo visivo non ha entità sufficiente da generare la cattura di quello acustico. Lo shift di localizzazione acustica nell'emicampo lesionato è praticamente nullo mentre permane nell'emicampo sano a dimostrazione del fatto che nella metà di spazio visivo non danneggiato il fenomeno del ventriloquismo rimane inalterato.

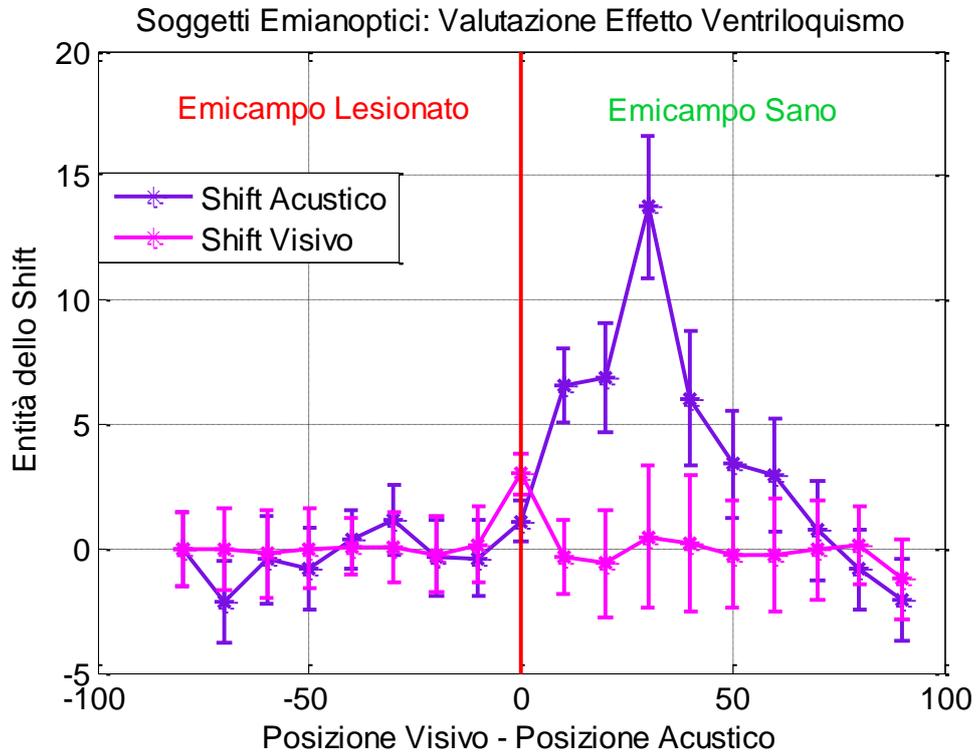


Figura 4.36. Shift di localizzazione nell'emicampo leso (emicampo sinistro) e nell'emicampo sano (emicampo destro) di soggetti con emianopsia.

Analizziamo l'attivazione nelle varie aree a seguito di uno stimolo acustico in 90° ed uno visivo in 70° Figura 4.37. Come si può notare in Figura 4.37 l'attivazione nell'area visiva è talmente compromessa che uno stimolo di intensità 15 non riesce a generare alcun tipo di risposta e, di conseguenza, non si ha alcun fenomeno di cattura.

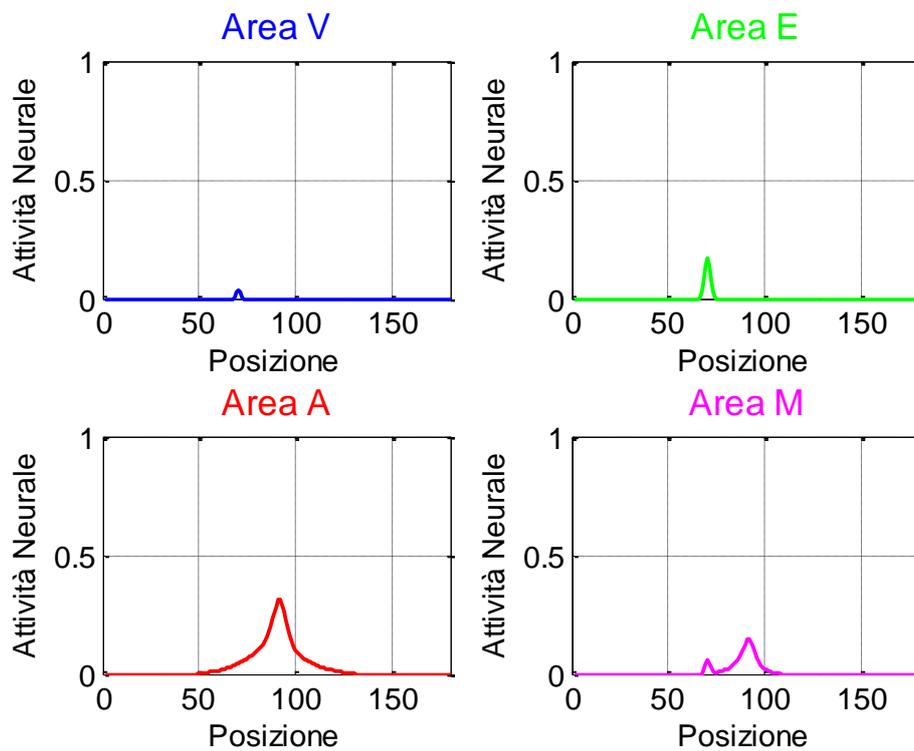


Figura 4.37. Attivazione nelle varie aree a seguito di uno stimolo visivo posizionato in 70° ed uno stimolo acustico posizionato in 90° in pazienti affetti da emianopsia.

4.3.3 Comportamento del modello in condizioni di neglect

In Figura 4.38 si è infine verificato il comportamento in pazienti affetti da neglect. La rete, in entrambi gli emicampi, si comporta pressoché come nel caso di condizioni di base e ciò è lecito dal momento che l'area visiva e quella acustica, così come le sinapsi che le collegano, non sono danneggiate in alcun modo.

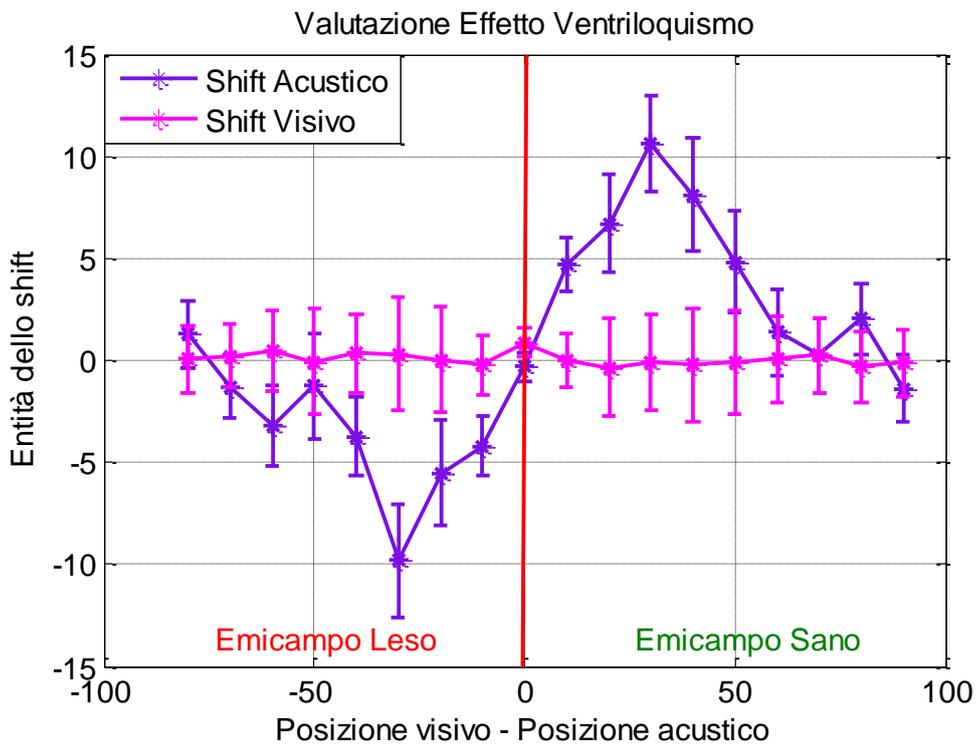


Figura 4.38. Shift di localizzazione nell'emicampo leso (emicampo sinistro) e nell'emicampo sano (emicampo destro) di soggetti con neglect.

Nessun cambiamento nel fenomeno della cattura visiva, rispetto alle condizioni sane, è riscontrabile in Figura 4.39. Si nota invece una diminuzione nell'attivazione delle regioni *E* ed *M* a causa del danneggiamento dell'area extrastriata.

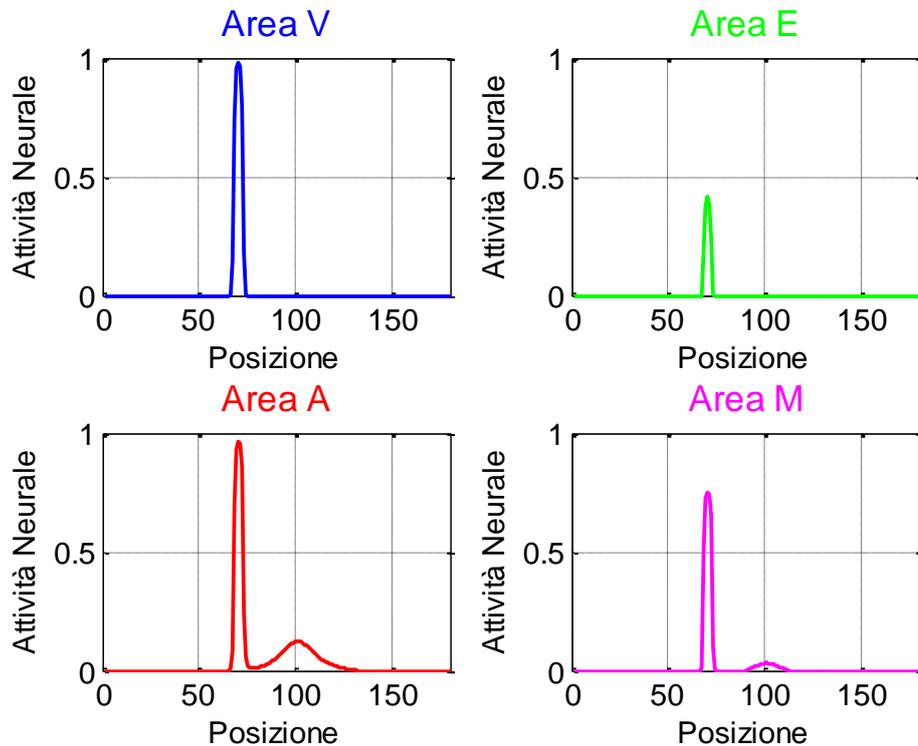


Figura 4.39. Attivazione nelle varie aree a seguito di uno stimolo visivo posizionato in 70° ed uno stimolo acustico posizionato in 90° in pazienti affetti da neglect.

Quale sia effettivamente il processo neurale alla base del ventriloquismo non è ancora del tutto chiaro in letteratura (Bonath, et al., 2007, Recanzone, 2009). Il meccanismo alla base del fenomeno del ventriloquismo, nella rete neurale sviluppata nell'ambito del presente lavoro di Tesi, è l'interazione diretta tra l'area acustica e quella visiva, infatti, qualora tale connessione risulti parzialmente compromessa l'effetto della cattura visiva dello stimolo acustico si riduce. Sebbene sia presente un feedback dall'area multisensoriale il fenomeno del ventriloquismo, nel presente modello, è riconducibile principalmente allo scambio di informazioni tra le aree unisensoriali di basso livello. Alcuni risultati riportati in letteratura giustificano questa scelta implementativa: diversi studi indicano l'esistenza di connessioni dirette tra le aree unimodali primarie (Schroeder & Foxe, 2005, Ghazanfar & Schroeder, 2006, Martuzzi, et al., 2007, Budinger, Heil, Hess & Scheich, 2006). Inoltre recenti ricerche (Passamonti, Frissen & Làdavas,

2009, Bertini, Leo, Avenanti & Làdavas, 2010) suggeriscono come le aree multisensoriali della corteccia parietale non giocano alcun ruolo predominante nella generazione dell'effetto del ventriloquismo e quindi, qualora esse vengano danneggiate, come nel caso di soggetti con neglect, il fenomeno del ventriloquismo permane.

4.4 Enhancement multisensoriale

A seguito della verifica della replicazione del fenomeno del ventriloquismo si è deciso di appurare se la rete fosse in grado di riprodurre l'enhancement multisensoriale.

Il fenomeno dell'enhancement multisensoriale in soggetti sani è visibile in Figura 4.40 dove viene fornito uno stimolo visuoacustico in posizione 90° . Se lo stimolo cross-modale fosse stato applicato in qualsiasi altra posizione la risposta della rete sarebbe stata sempre la stessa.

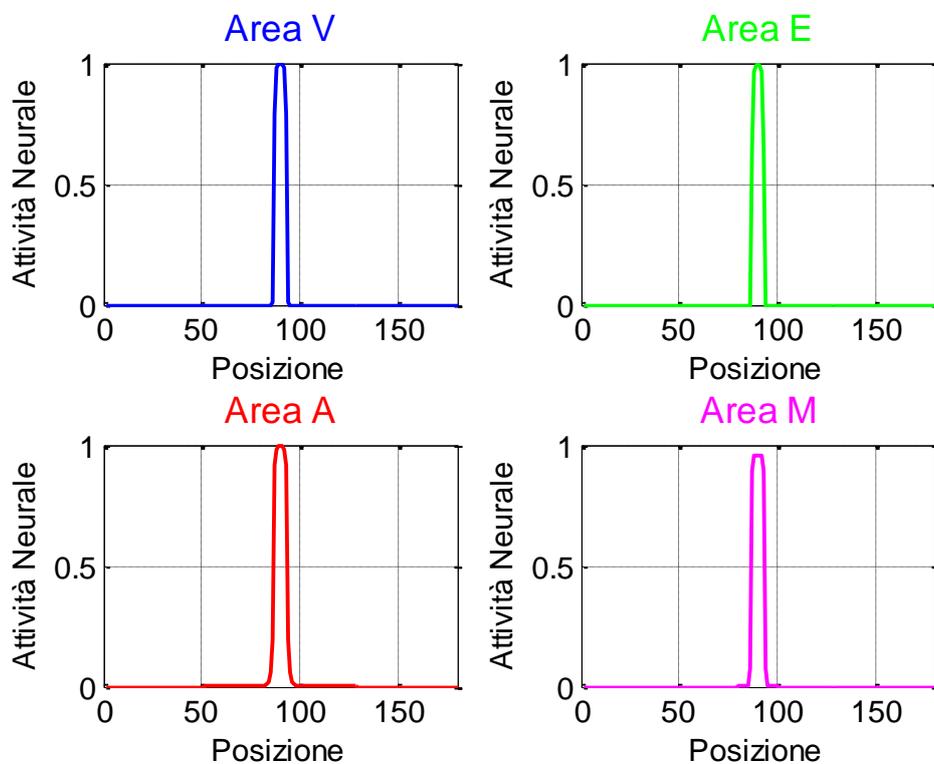


Figura 4.40. Attivazione a seguito di stimolazione visuoacustica di ampiezza 15 in 90° in soggetti sani.

Si noti come in Figura 4.40 l'attività nell'area acustica risulti molto più localizzata di quanto lo sia nel caso di stimolazione unimodale acustica (Figura 4.41).

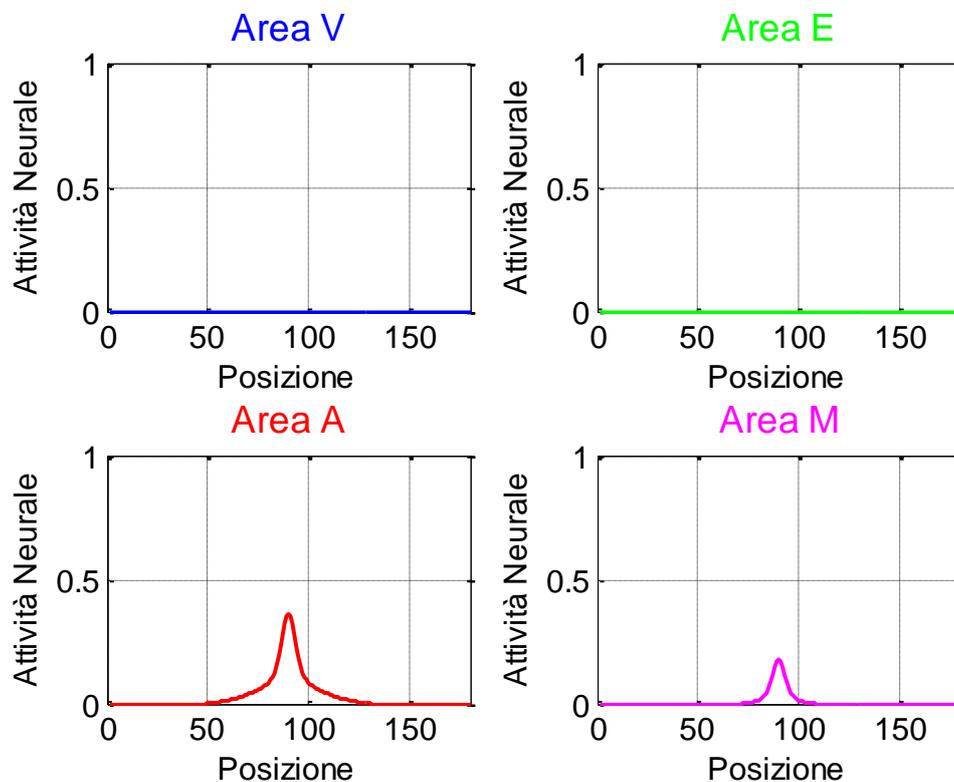


Figura 4.41. Attivazione a seguito di stimolazione unimodale acustica di ampiezza 15 in 90° in soggetti sani.

L'enhancement multisensoriale si esplicita in un miglioramento della localizzazione dello stimolo acustico quando è presente anche uno stimolo visivo spazialmente coincidente.

Questo fenomeno risulta severamente compromesso nei pazienti emianoptici (Figura 4.42) e lievemente ridotto nei pazienti con neglect (Figura 4.43).

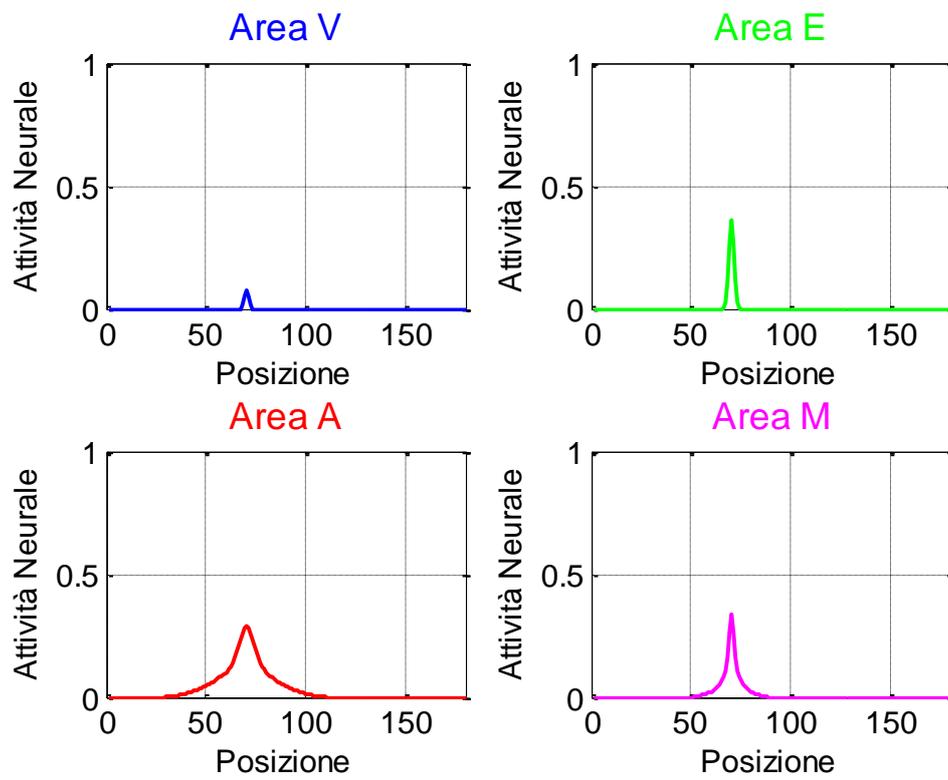


Figura 4.42. Attivazione a seguito di stimolazione visuoacustica di ampiezza 15 in 70° in soggetti emianoptici.

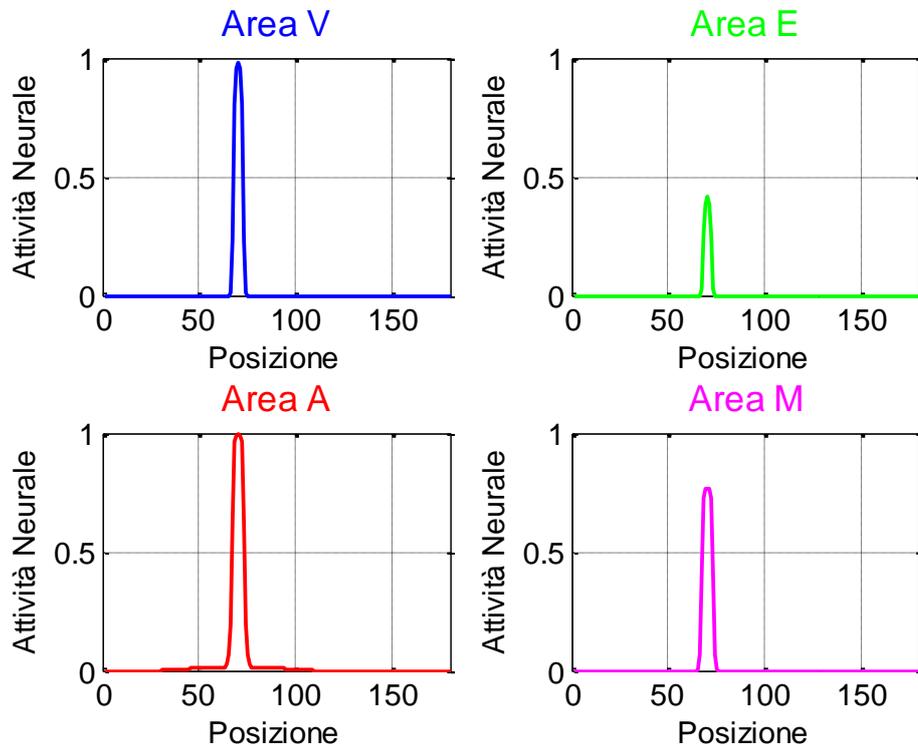


Figura 4.43. Attivazione a seguito di stimolazione visuoacustica di ampiezza 15 in 70° in soggetti con neglect.

È importante notare che il fenomeno dell'enhancement multisensoriale non avviene solo quando lo stimolo visivo ha un'ampiezza tale da essere percepito in modo chiaro. Diminuendo l'intensità dello stimolo visivo il fenomeno permane, come visibile in Figura 4.44 dove è stato applicato uno stimolo visivo di ampiezza 10 ed uno acustico di ampiezza 15 in soggetti sani.

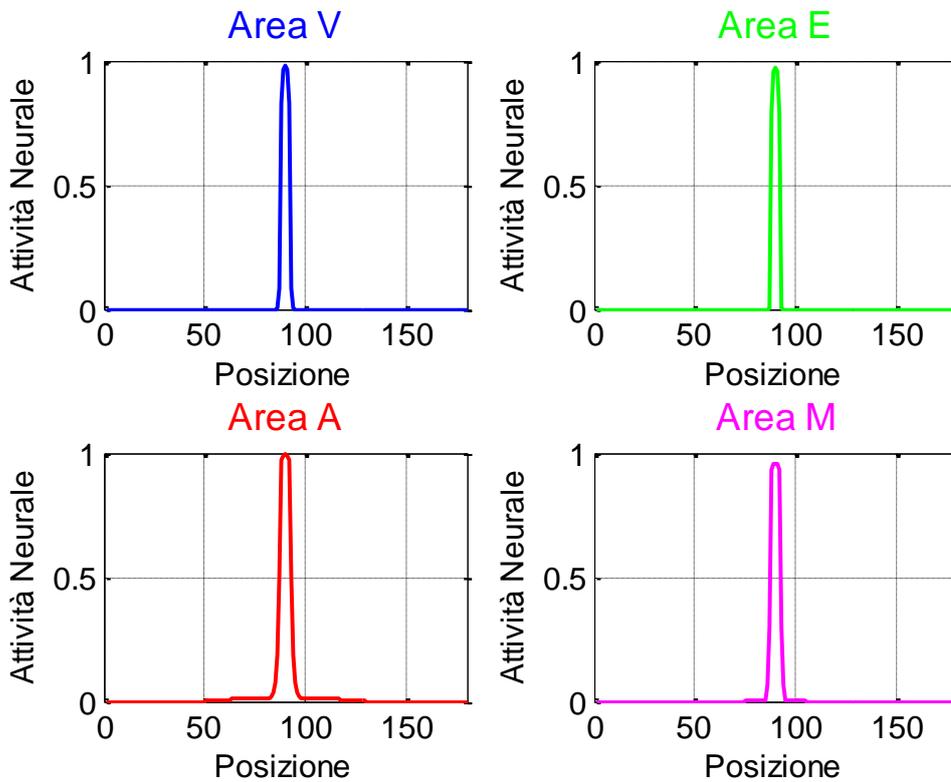


Figura 4.44. Attivazione a seguito di stimolazione visiva di ampiezza 10 e acustica di ampiezza 15 in posizione 90° in soggetti sani.

L'enhancement multisensoriale viene quantificato in letteratura mediante il seguente indice

$$\text{Cambiamento Errore} = \text{Err AV} - \text{Err A} \quad 4.26$$

dove *Err AV* indica l'errore di localizzazione quando vengono forniti stimoli visuoacustici mentre *Err A* è l'errore di localizzazione quando viene dato in ingresso un input unimodale acustico. L'errore di localizzazione è calcolato come:

$$\text{Errore} = \text{Posizione percepita} - \text{Posizione reale} \quad 4.27$$

Per mettere in evidenza le differenze di enhancement multisensoriale tra l'emicampo leso e l'emicampo sano nei soggetti patologici, si è proceduto fornendo stimoli cross-modalità visuoacustici, spazialmente coincidenti, in

posizioni variabili. In Figura 4.45 è mostrato il cambiamento dell'errore di localizzazione

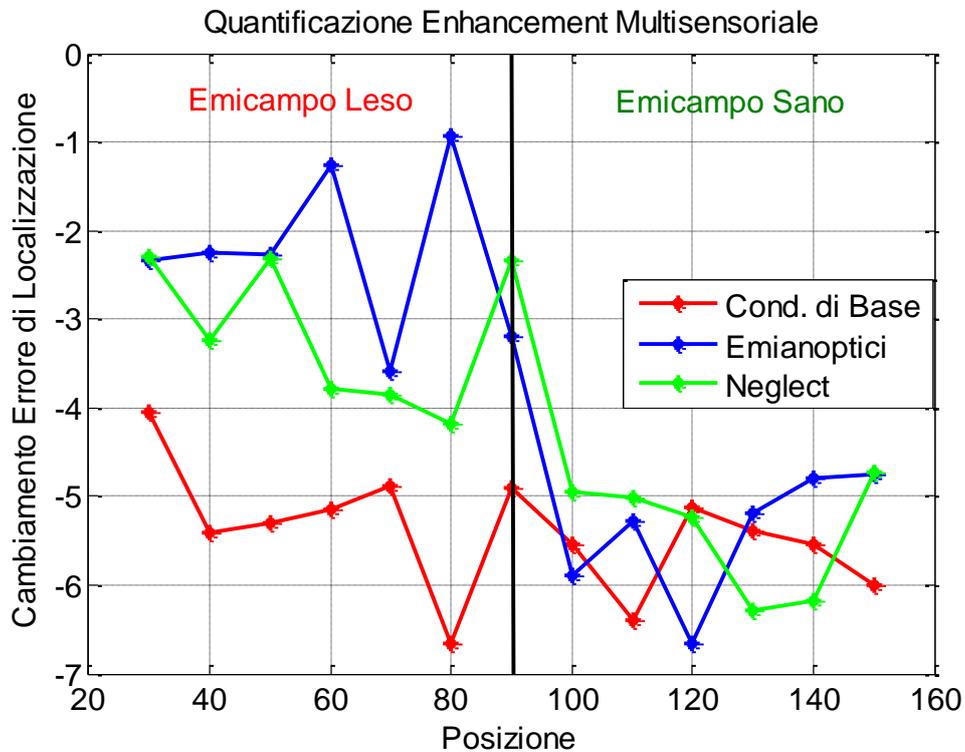


Figura 4.45. Quantificazione dell'enhancement multisensoriale.

Come risulta dalla Figura 4.45 in tutti i casi si ha enhancement multisensoriale, infatti il cambiamento dell'errore di localizzazione risulta sempre negativo: ciò significa che l'errore commesso quando è presente una stimolazione visuoacustica è minore rispetto all'errore di localizzazione commesso in presenza di stimolazione unimodale acustica. Se nel caso di soggetti sani il cambiamento dell'errore rimane pressoché costante occorre notare come si abbia una riduzione nell'emicampo leso dei soggetti con neglect e, in misura ancora maggiore, nei soggetti emianoptici. Il cambiamento dell'errore di localizzazione risulta infatti minore, indice del fatto che l'errore commesso a seguito di stimolazione visuoacustica è più grande. L'enhancement multisensoriale dunque subisce un peggioramento. La riduzione dell'enhancement multisensoriale nei soggetti con neglect sembra essere confermato dai dati sperimentali di (Bertini, Leo, Avenanti

& Làdavas, 2010). Tali autori hanno simulato una compromissione della corteccia temporo-parietale inibendo temporaneamente questa area nei soggetti sani mediante stimolazione magnetica trascranica. Dopo TMS applicata alla corteccia temporo-parietale, si osserva una diminuzione dell'enhancement. Nello stesso lavoro, è stata simulata anche una compromissione dell'area visiva primaria applicando la TMS alla regione occipitale. L'inibizione di questa area potrebbe simulare un deficit emianoptico. In tale condizione, tuttavia non è stata osservata una diminuzione significativa di enhancement multisensoriale. Nella rete neurale sviluppata il fenomeno dell'enhancement è dovuto sia alle connessioni dirette tra area acustica ed area visiva sia al feedback che giunge a tali aree a partire dalla regione multisensoriale. Risulta inevitabile quindi che, nel caso di pazienti emianoptici, essendo l'area V compromessa, e con essa anche le sinapsi feedforward verso A , si abbia un decremento dell'enhancement multisensoriale nell'emicampo lesa. Il decremento dell'enhancement multisensoriale in soggetti emianoptici è invece in accordo con gli studi sperimentali di Leo, Bolognini, Passamonti, Stein, & Làdavas (2008). I risultati di questo lavoro riportano come l'errore di localizzazione, nel caso di stimoli visuoacustici spazialmente coincidenti, aumenti nell'emicampo lesionato di soggetti emianoptici, dimostrando come una stimolazione cross-modale non crei gli stessi benefici in entrambi gli emicampi. Questo risultato risulta in linea con i dati del modello (Figura 4.45)

Per quanto riguarda i soggetti con neglect, il lieve calo dell'enhancement è imputabile al danneggiamento dell'area E che invia un input minore all'area multisensoriale che, a sua volta, manda un segnale più debole all'area visiva.

Dopo avere verificato che il modello riproducesse, con i parametri in condizioni basali, gli effetti on-line di una stimolazione visuoacustica si è proceduto ad effettuare un addestramento al fine di riprodurre i fenomeni off-line di integrazione multisensoriale.

Capitolo 5

Addestramento della rete

Per riprodurre gli effetti off-line, risultato degli studi sperimentali descritti nel Capitolo 2, si è proceduto con l'addestrare la rete neurale.

Si è assunto che le sinapsi laterali, all'interno di ciascuna area (fatta eccezione per quella multisensoriale in cui non sono presenti), fossero plastiche e che potessero essere addestrate, durante la fase di training, sulla base della correlazione tra l'attività del neurone pre-sinaptico e l'attività del neurone post-sinaptico. In particolare l'addestramento si esplica in un aumento delle sinapsi eccitatorie ed una diminuzione di quelle inibitorie nel caso di correlazione tra attività pre-sinaptica e attività post-sinaptica.

Inoltre, come generalmente viene fatto nei modelli di rete neurale (Miller & MacKay, 1994, Van Ooyen, 2011), è stata utilizzata una regola di normalizzazione: la somma delle sinapsi entranti in un neurone deve rimanere costante. Tale regola è stata implementata separatamente per le sinapsi eccitatorie ed inibitorie; questa ipotesi è ragionevole dal momento che sinapsi eccitatorie e inibitorie fanno uso di diversi neurotrasmettitori.

Più precisamente è stata adottata una regola di addestramento hebbiana con una soglia per l'attività del neurone post-sinaptico: la sinapsi che collega due neuroni viene modificata solo se l'attività post-sinaptica raggiunge una certa soglia, denominata θ_{post} . Si ha dunque:

$$\tau_L \frac{dL_{ex,jk}^r(t)}{dt} = \alpha_{ex,jk}^r(t) \cdot y_k^r(t) \cdot [y_j^r(t) - \theta_{post}]^+ \quad 5.1$$

$$\tau_L \frac{dL_{in,jk}^r(t)}{dt} = -\alpha_{in,jk}^r(t) \cdot y_k^r(t) \cdot [y_j^r(t) - \theta_{post}]^+ \quad 5.2$$

dove τ_L è la costante di tempo, $\alpha_{ex,jk}^m(t)$ e $\alpha_{in,jk}^m(t)$ sono i fattori di apprendimento per le sinapsi eccitatorie ed inibitorie, $y_k^r(t)$ è l'attività del neurone pre-sinaptico, $y_j^r(t)$ è l'attività del neurone post-sinaptico e $[\]^+$ è una funzione che risulta essere pari al suo argomento quando esso è positivo e nulla altrimenti.

Le sinapsi devono seguire due regole fisiologiche: una regola di saturazione individuale ed una regola di normalizzazione. Innanzitutto ciascuna sinapsi eccitatoria non può superare un valore massimo (detto L_{max}), ciò viene ottenuto assumendo che il fattore di apprendimento decresca progressivamente con l'aumento della forza sinaptica:

$$\alpha_{ex,jk}^r(t) = \alpha_{ex0} \cdot [L_{max} - L_{ex,jk}^r(t)] \quad 5.3$$

dove $\alpha_{ex0} \cdot L_{max}$ è il massimo fattore di apprendimento.

Allo stesso modo le sinapsi inibitorie non possono diminuire oltre al valore zero, quindi il fattore di apprendimento decresce con il valore della sinapsi:

$$\alpha_{in,jk}^r(t) = \alpha_{in0} \cdot L_{in,jk}^r(t) \quad 5.4$$

Infine ad ogni passo della simulazione, tutte le sinapsi eccitatorie ed inibitorie entranti in un neurone post-sinaptico sono normalizzate, al fine di mantenere costante la somma delle sinapsi laterali che ogni neurone riceve. Si ha quindi:

$$L_{ex,jk}^r(t + \Delta t) = \frac{L_{ex,jk}^r(t) + \Delta L_{ex,jk}^r(t)}{\sum_{k=1}^N (L_{ex,jk}^r(t) + \Delta L_{ex,jk}^r(t))} \cdot \sum_{k=1}^N L_{ex,jk}^r(0) \quad 5.5$$

$$L_{in,jk}^r(t + \Delta t) = \frac{L_{in,jk}^r(t) + \Delta L_{in,jk}^r(t)}{\sum_{k=1}^N (L_{in,jk}^r(t) + \Delta L_{in,jk}^r(t))} \cdot \sum_{k=1}^N L_{in,jk}^r(0) \quad 5.6$$

dove Δt è il passo di integrazione e ΔL denota il cambiamento sinaptico ottenuto dalle Eq. 5.1 e 5.2 durante un singolo passo di integrazione.

Al fine di ridurre al minimo le ipotesi del modello è stato assunto che in tutte le aree, fatta eccezione per l'area multisensoriale priva di sinapsi laterali, avvenisse lo stesso tipo di addestramento (Eq. 5.1-5.6) con i medesimi parametri (Tabella 4). Per quanto riguarda la riproduzione dei dati sperimentali di Bolognini, Rasi, Coccia & Làdavvas (2005) e di Passamonti, Bertini & Làdavvas (2008) oltre all'addestramento effettuato con le equazioni appena descritte, è stata adottata, per le sinapsi feedforward che dipartono dall'area acustica (k_a) e dall'extrastriata (k_e) verso la regione multisensoriale, la regola di apprendimento hebbiana nella sua versione più semplice. Secondo tale regola se il neurone pre-sinaptico e quello post-sinaptico si attivano contemporaneamente l'efficienza della sinapsi che li collega viene rafforzata:

$$\tau_L \frac{dk_{jk}^r(t)}{dt} = \alpha_{jk}^r(t) \cdot y_k^r(t) \cdot y_j^r(t) \quad 5.7$$

dove τ_L è la costante di tempo, $k_{jk}^r(t)$ è la sinapsi che collega il k -esimo neurone pre-sinaptico con il neurone j -esimo post-sinaptico ed $\alpha_{jk}^r(t)$ è il fattore di apprendimento. Per semplicità si è assunto che le sinapsi si potessero solo rafforzare.

Anche in questo caso le sinapsi eccitatorie non possono eccedere un valore massimo k_{\max}^r ed il fattore di apprendimento si riduce all'aumentare della forza sinaptica:

$$\alpha_{jk}^r(t) = \alpha_0 \cdot [k_{\max}^r - k_{jk}^r(t)] \quad 5.8$$

I valori dei parametri utilizzati per le regole di addestramento (Eq. 5.1-5.8) sono riportati nella Tabella 4.

PARAMETRI UTILIZZATI PER LE REGOLE DI ADDESTRAMENTO

Regola di Hebb Sinapsi Laterali			
$\alpha_{ex0}=0,015$	$\alpha_{in0}=0,025$	$\theta_{post}=0,5$	$L_{max}=2,4$
Regola di Hebb Sinapsi feedforward tra Area Acustica ed Area Multisensoriale			
$\alpha_0=0,001$		$k_{max}=7$	
Regola di Hebb Sinapsi feedforward tra Area Extrastriata ed Area Multisensoriale			
$\alpha_0=0,05$		$k_{max}=10$	

Tabella 4. Parametri utilizzati per le regole di addestramento.

Con i parametri riportati in Tabella 4 sono stati messi a punto tre diversi paradigmi di addestramento che verranno di seguito spiegati in modo dettagliato.

5.1 Descrizione del primo paradigma di addestramento: stimoli cross-modalmente spazialmente disparati

Il primo paradigma di addestramento consiste nel sottoporre la rete a stimoli visuoacustici spazialmente separati con l'intento di riprodurre le condizioni che portano all'after effect del ventriloquismo. E' stato effettuato questo paradigma di addestramento per riprodurre i risultati dell'Esperimento 1 eseguito da Passamonti, Frissen & Làdavas (2009). Più precisamente durante il training viene fornito uno stimolo acustico in posizione $p^a=90^\circ$ ed uno stimolo visivo che si trova ad una distanza fissa di 25° da esso, ovvero $p^v=p^a\pm 25^\circ$. Durante

l'addestramento nell'emicampo sinistro lo stimolo visivo si trova quindi in 65° mentre, nel caso dell'addestramento nell'emicampo destro si trova in 115° . Ciascuna sessione di addestramento, della durata di 200 ms, è stata ripetuta per 10 volte.

La conseguenza più evidente del training è che i neuroni acustici, situati nelle posizioni prossime a $p^v=65^\circ$ per l'emicampo sano e $p^v=115^\circ$ per l'emicampo destro (che corrisponde all'emicampo deficitario nella simulazione dei soggetti patologici) ricevono delle sinapsi rinforzate da parte dei neuroni collocati vicino a $p^a=90^\circ$ i quali mantengono un'attività residua dovuta alla presenza dello stimolo acustico. Allo stesso modo, la regola di normalizzazione causa un decremento della forza delle sinapsi provenienti dai neuroni inattivi, collocati in posizioni precedenti a $p^v=65^\circ$ per l'emicampo sano e successive a $p^v=115^\circ$ per l'emicampo lesionato.

In Figura 5.1 è visibile il comportamento delle sinapsi entranti nel neurone acustico in posizione 65° in soggetti sani prima dell'addestramento (in verde) e dopo diverse sessioni di addestramento.

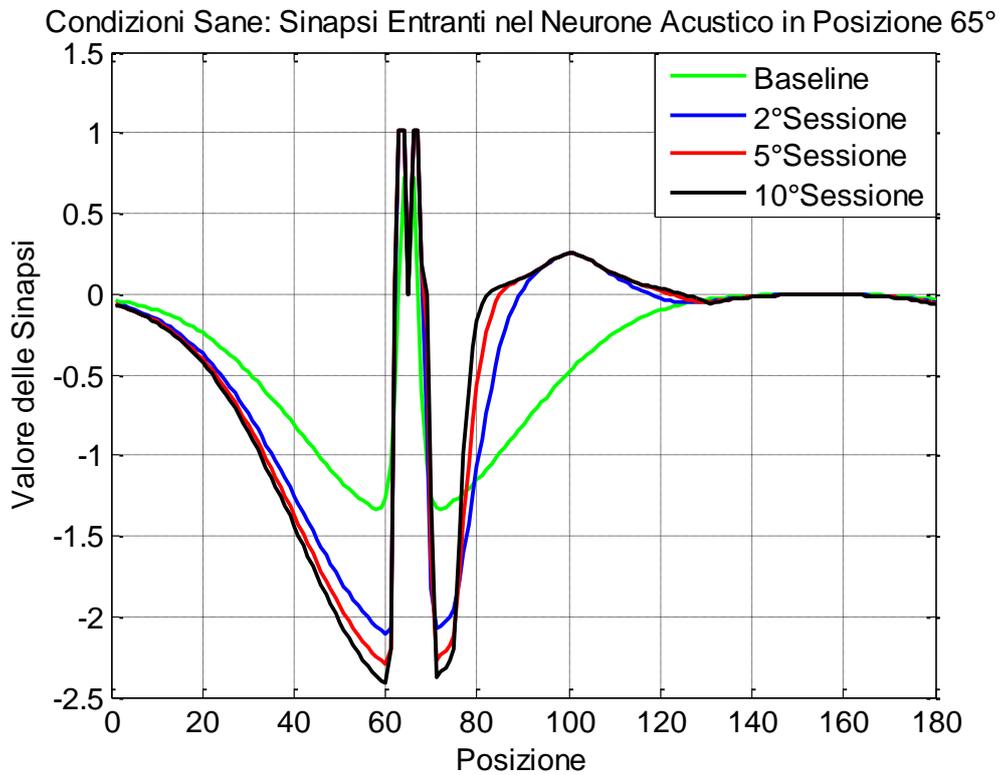


Figura 5.1. Sinapsi entranti al neurone acustico in posizione 65° in soggetti sani.

In Figura 5.2 si ha il comportamento nel caso di soggetti emianoptici e, come si evince immediatamente, le sinapsi non subiscono alcun cambiamento. Ciò è in linea con le aspettative dal momento che lo stimolo visivo, collocato in $p^v=65^\circ$ non ha alcun effetto su quello acustico, a causa della lesione dell'area V. In tal modo, sebbene i neuroni prossimi a $p^a=90^\circ$ siano attivi per la presenza dello stimolo acustico, i neuroni post-sinaptici (in posizione $p^v = 65^\circ$) non raggiungono il livello di soglia (θ_{post}), per cui le sinapsi che li collegano non subiscono alcun rafforzamento.

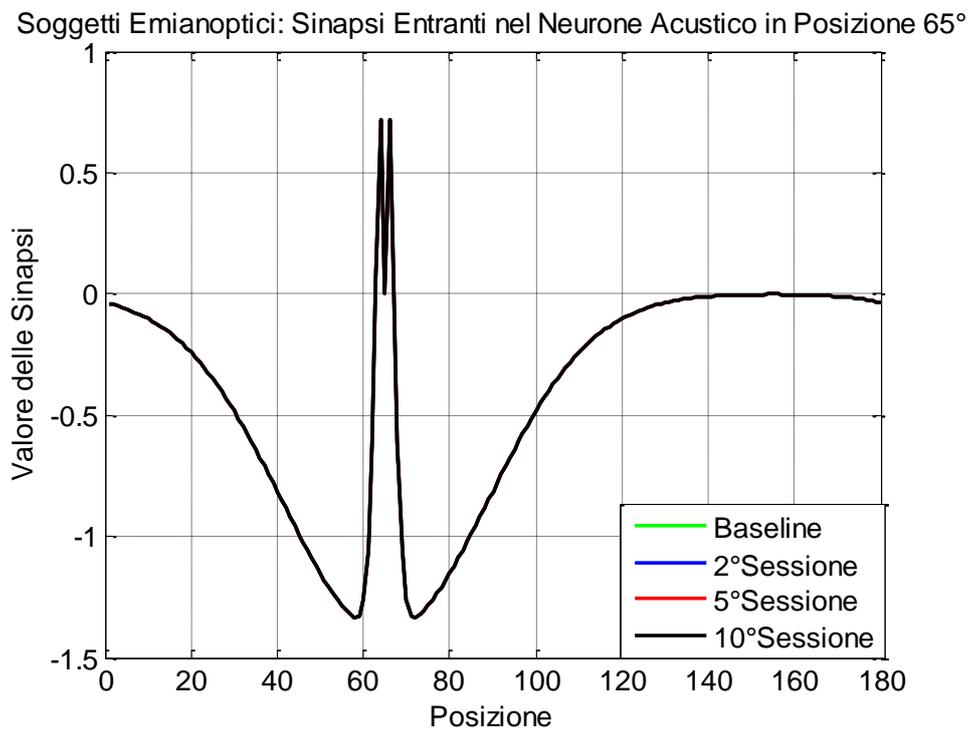


Figura 5.2. Sinapsi entranti al neurone acustico in posizione 65° in soggetti emianoptici.

Il comportamento nel caso di soggetti affetti da neglect, visibile in Figura 5.3, è esattamente identico al caso di soggetti sani, questo risultato non sorprende dal momento che l'area visiva e quella acustica risultano intatte.

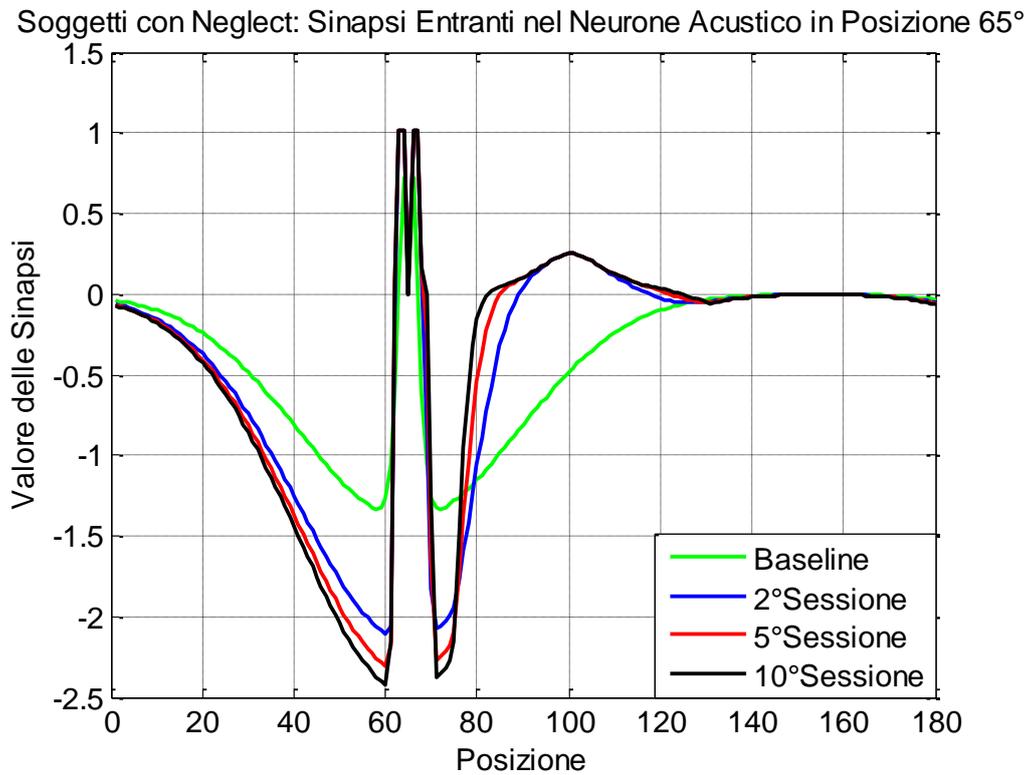


Figura 5.3. Sinapsi entranti al neurone acustico in posizione 65° in soggetti con neglect.

Se si analizza la situazione nell'emicampo sano tutti i soggetti presentano sinapsi con lo stesso comportamento e, a titolo di esempio, in Figura 5.4 sono visibili le sinapsi entranti al neurone in posizione 115° per i soggetti affetti da emianopsia. In questo caso, siccome lo stimolo visivo è in grado di attivare sufficientemente l'area *V* (che quindi è in grado di influenzare l'attivazione nell'area *A*) si ha un aumento delle sinapsi provenienti dalle posizioni prossime a 90° ed un decremento di quelle provenienti oltre i 115°.

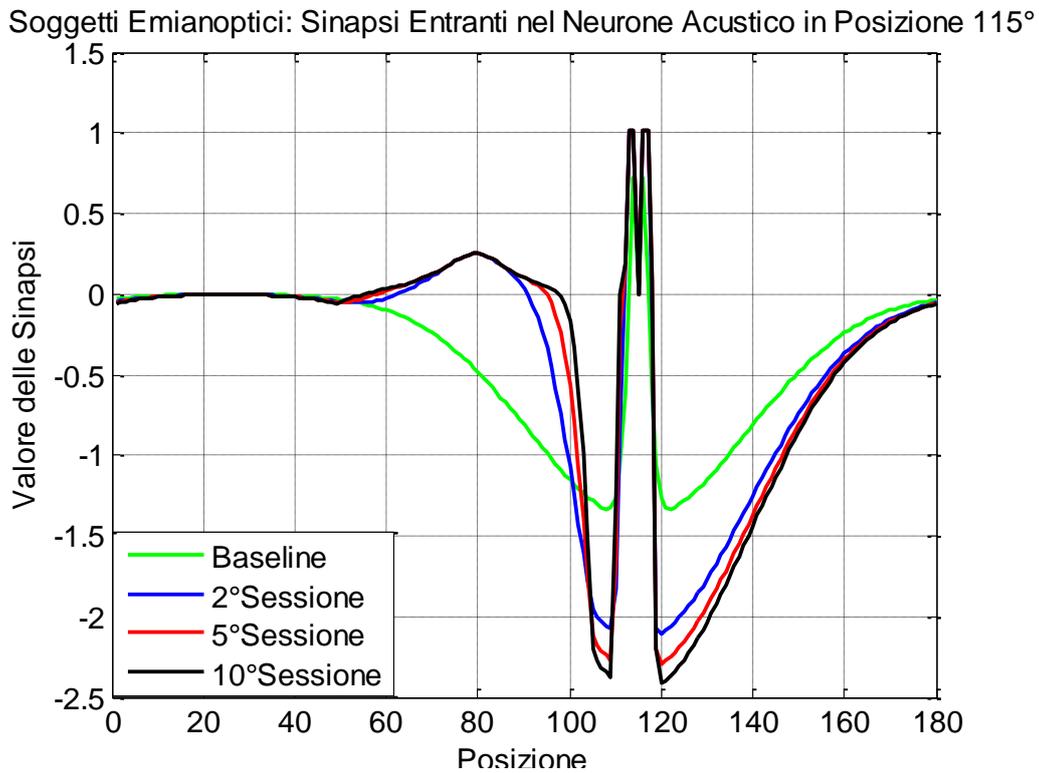


Figura 5.4. Sinapsi entranti al neurone acustico in posizione 115° in soggetti emianoptici.

Successivamente alla fase di training è stata condotta una fase di test (analogamente a quanto fatto nello studio in-vivo da Passamonti, Frissen, & Làdavas, 2009) durante la quale la rete è stata sottoposta ad uno stimolo unimodale acustico in posizione variabile da 50° a 130° con step di 10°. Lo shift di localizzazione è stato calcolato, per ciascuna posizione, come valor medio su 50 prove della differenza tra la posizione dello stimolo acustico percepita dopo l'addestramento e quella prima dell'addestramento

$$Shift = media[(Pos.Perc.)_{POST} - (Pos.Perc.)_{PRE}] \quad 5.9$$

dove *Pos.Perc.* è la posizione percepita dello stimolo acustico calcolata come:

$$Pos.Percipita = z_{bar}^r + std_z^r \cdot randn \quad 5.10$$

dove z_{bar}^r indica la coordinata del baricentro calcolata nella regione r ($r = a$) e $randn$ rappresenta un valore casuale estratto da una distribuzione gaussiana a valor medio nullo e deviazione standard pari a std_z^r (si veda il Capitolo 4 per una descrizione più dettagliata).

Lo shift è stato calcolato come positivo quando è nella direzione della discrepanza visiva (ovvero verso destra nel caso dell'addestramento nell'emicampo sano, verso sinistra nel caso dell'addestramento nell'emicampo leso), e negativo quando è in direzione opposta.

I risultati della fase di test sono visibili in Figura 5.5 per l'emicampo sano ed in Figura 5.6 per l'emicampo leso per soggetti emianoptici (in rosso) e con neglect (in verde).

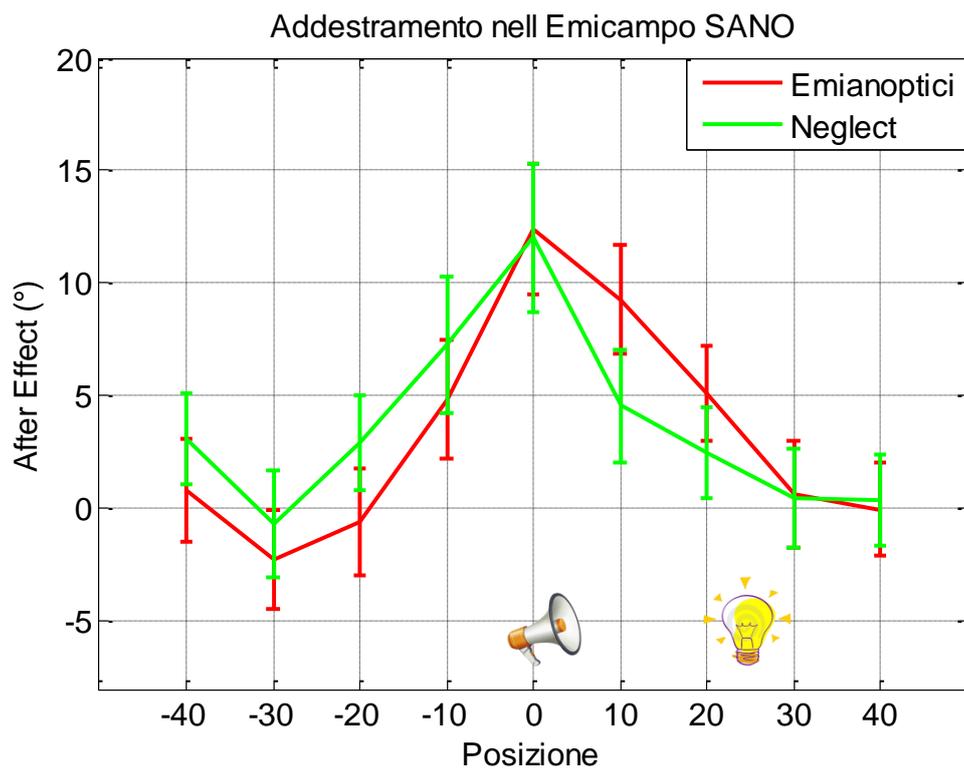


Figura 5.5. Risultato della fase di test nell'emicampo sano di soggetti emianoptici (in rosso) e con neglect (in verde).

Il comportamento, nell'emicampo sano, per entrambe le tipologie di soggetto è pressoché identico: si nota uno shift di localizzazione massimo nella posizione

occupata, in fase di training, dallo stimolo acustico (ovvero 0° , l'asse delle ascisse riporta la posizione dello stimolo acustico nella fase di test rispetto alla posizione dello stimolo acustico nella fase di training) ed una progressiva diminuzione spostandosi da esso. Tale comportamento indica dunque la presenza dell'after effect del ventriloquismo.

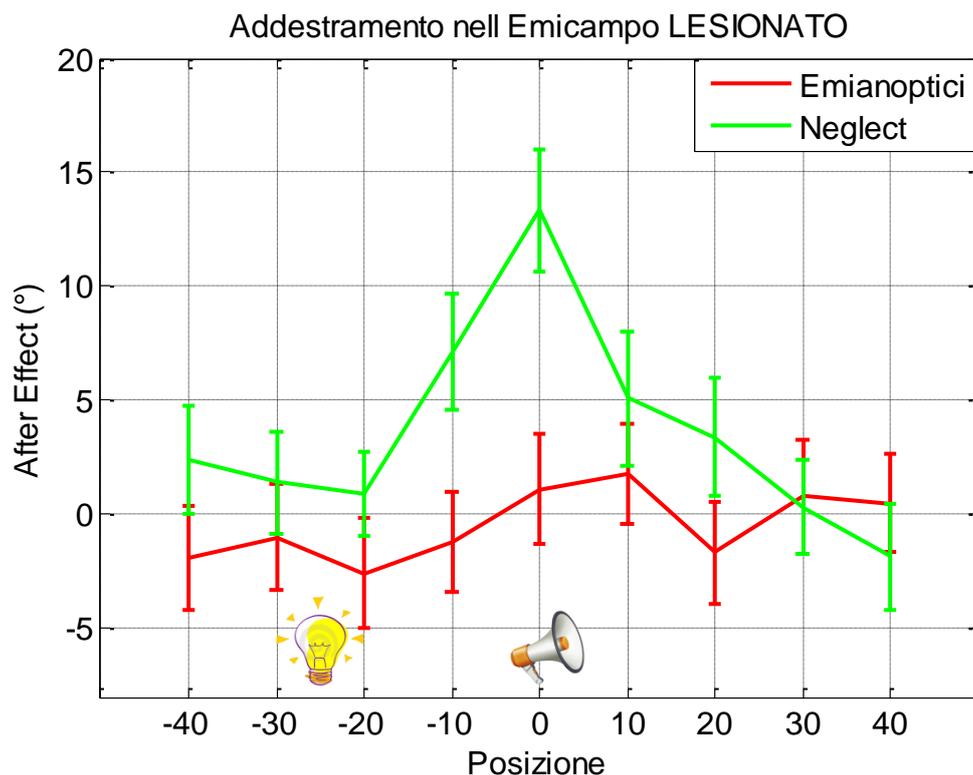


Figura 5.6. Risultato della fase di test nell'emicampo lesionato di soggetti emianoptici (in rosso) e con neglect (in verde).

Nell'emicampo lesionato appare evidente la differenza tra il comportamento dei soggetti con neglect (linea verde) i quali continuano, come nell'emicampo sano, a percepire lo stimolo acustico spostato nella direzione del bias verso quello visivo. Al contrario, gli emianoptici (linea rossa) non presentano alcuno shift di localizzazione. Questo risultato è consistente con quello ottenuto in Figura 5.2: le sinapsi non si sono rafforzate in prossimità del punto di applicazione dello stimolo visivo a causa della lesione dell'area *V* determinando l'assenza di qualsiasi shift di localizzazione.

I risultati di questo primo paradigma di addestramento trovano riscontro con gli studi sperimentali di Passamonti, Frissen & Làdavas (2009) secondo cui la corteccia visiva, selettivamente compromessa nei pazienti con emianopsia, ma non in quelli con neglect, gioca un ruolo cruciale nella calibrazione della percezione spaziale acustica quando essa implica una “correzione” del conflitto sensoriale tra input visivo e input acustico.

5.2 Descrizione del secondo paradigma di addestramento: stimoli cross-modalmente spazialmente coincidenti

Il secondo paradigma di addestramento consiste nel fornire alla rete stimoli visuoacustici spazialmente coincidenti, in posizione 70° per l’emicampo sinistro ed in posizione 110° per l’emicampo destro per 200 ms. Questo paradigma di addestramento è stato eseguito per riprodurre i risultati dell’Esperimento 2 eseguito da Passamonti, Frissen & Làdavas (2009).

L’effetto più evidente dell’addestramento è sicuramente un rafforzamento delle sinapsi vicino alle posizioni 70° e 110° con conseguente diminuzione, dovuta alla regola di normalizzazione, della forza sinaptica nelle regioni adiacenti.

In Figura 5.7 sono mostrate le sinapsi entranti al neurone acustico posizionato in 70° in soggetti emianoptici. Confrontando il comportamento sinaptico prima dell’addestramento (linea verde “Baseline”) e dopo diverse sessioni di addestramento si evince un rafforzamento delle sinapsi nelle posizioni prossime a 70° ed un indebolimento nei pressi di 60° ed 80° dovuti al fatto che la somma delle sinapsi entranti in qualsiasi neurone si deve mantenere costante.

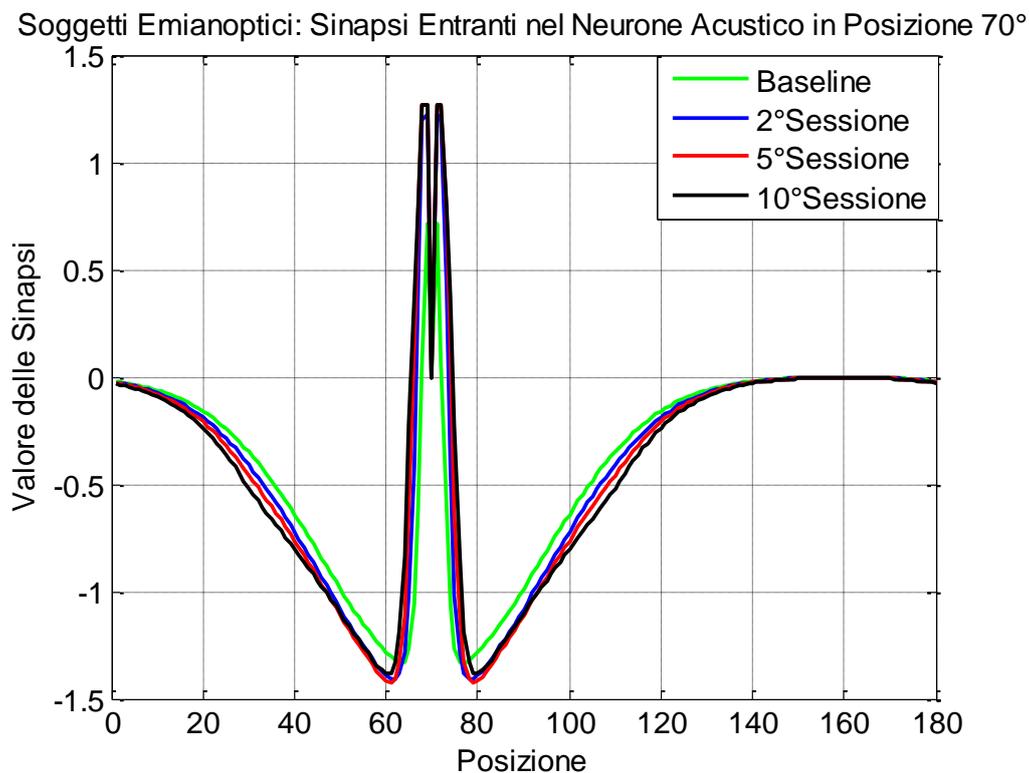


Figura 5.7. Sinapsi entranti nel neurone acustico posizionato in 70° in soggetti emianoptici.

Da un confronto con le sinapsi entranti nel neurone acustico in posizione 70°, in soggetti con neglect (Figura 5.8), si nota un comportamento molto simile fatta eccezione per un rafforzamento, maggiore, rispetto al caso di soggetti emianoptici delle sinapsi in prossimità di 70° ed un conseguente indebolimento più marcato delle sinapsi posizionate in 60° ed 80°.

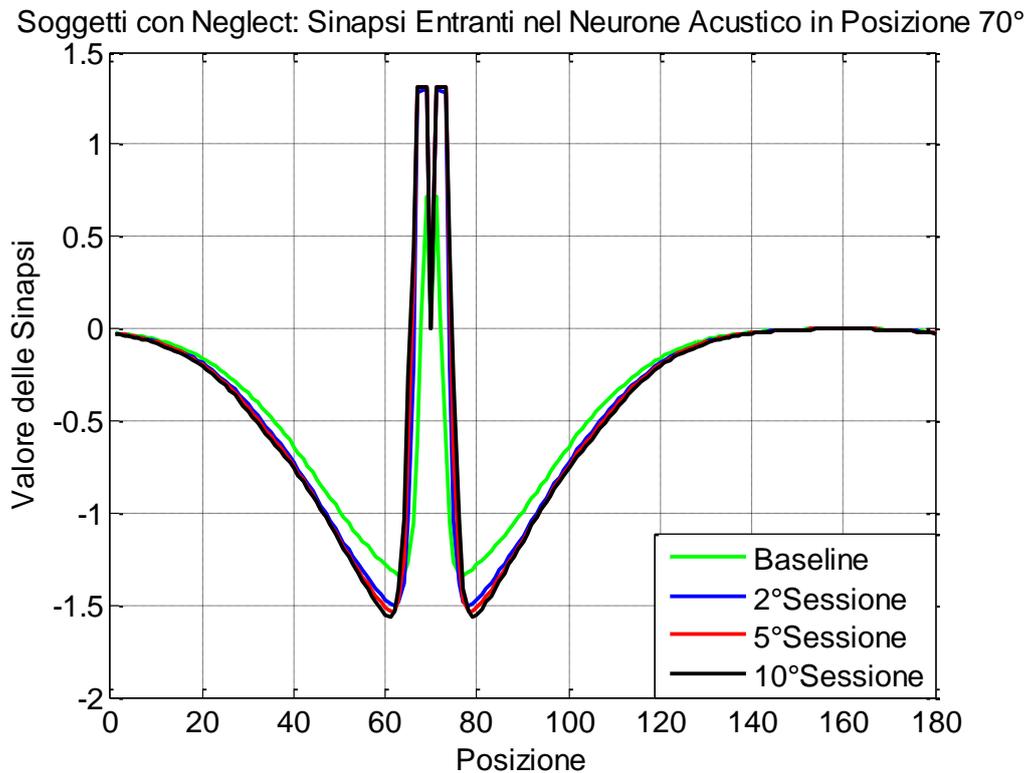


Figura 5.8. Sinapsi entranti nel neurone acustico posizionato in 70° in soggetti con neglect.

In Figura 5.9 è visibile, a titolo di esempio, il comportamento delle sinapsi entranti nel neurone acustico in posizione 110° in soggetti emianoptici. L'andamento delle sinapsi nell'emicampo sano risulta lo stesso per tutti i soggetti dal momento che non sono presenti lesioni e si traduce in un rafforzamento sinaptico attorno alla posizione 110° ed un indebolimento nei pressi di 100° e 120°.

Soggetti Emianoptici: Sinapsi Entranti nel Neurone Acustico in Posizione 110°

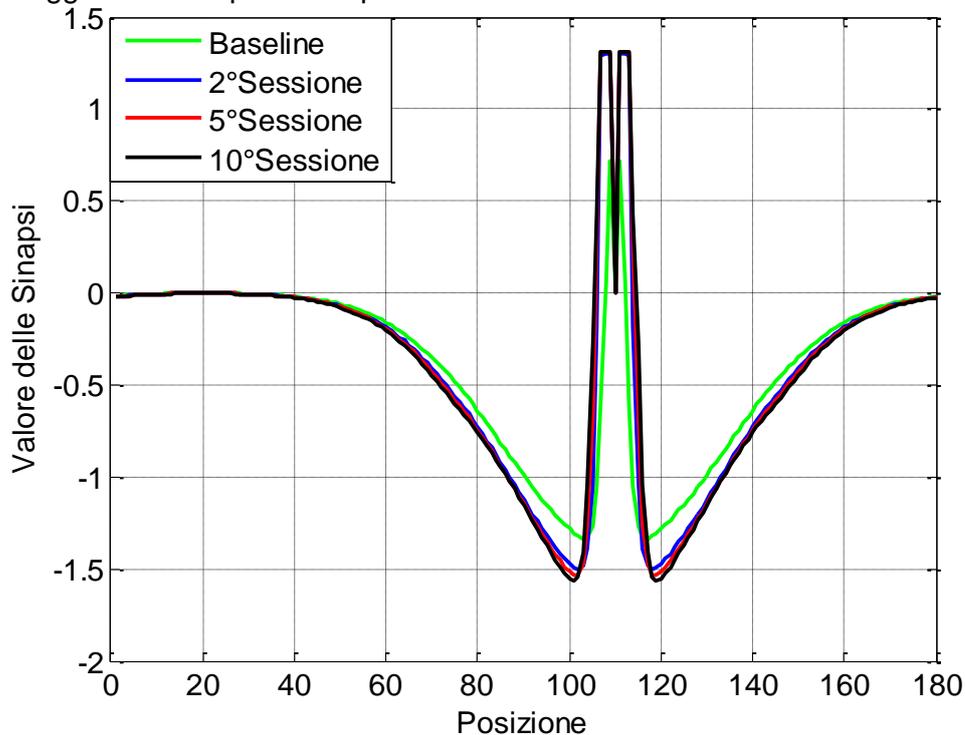


Figura 5.9. Sinapsi entranti nel neurone acustico posizionato in 110° in soggetti con emianopsia.

Durante la fase di test (analogamente a quanto fatto nello studio in-vivo da Passamonti, Frissen & Làdavas, 2009), è stato fornito uno stimolo unimodale acustico, di ampiezza 15, in posizioni variabili da 50° a 130° con step di 10°. In questo caso la grandezza che è stata valutata è il cambiamento dell'errore di localizzazione, calcolato come:

$$Camb.Err = media|P_p. - P_r|_{POST} - media|P_p. - P_r|_{PRE} \quad 5.11$$

dove $|P_p. - P_r|_{POST}$ è l'errore di localizzazione, in valore assoluto, tra la posizione di reale applicazione dello stimolo acustico (P_r) e la posizione percepita (P_p) dopo l'addestramento, mentre $|P_p. - P_r|_{PRE}$ è la stessa quantità, ma calcolata prima di effettuare l'addestramento.

In Figura 5.10 è mostrato l'andamento dell'errore di localizzazione nell'emicampo sano per soggetti emianoptici (in rosso) e per soggetti con neglect (in verde). Emerge una diminuzione dell'errore di localizzazione dopo l'addestramento nella posizione in cui, in fase di training, era presente lo stimolo visuoacustico (20°) mentre in tutte le altre posizioni l'errore di localizzazione dopo l'addestramento non differisce da quello prima dell'addestramento.

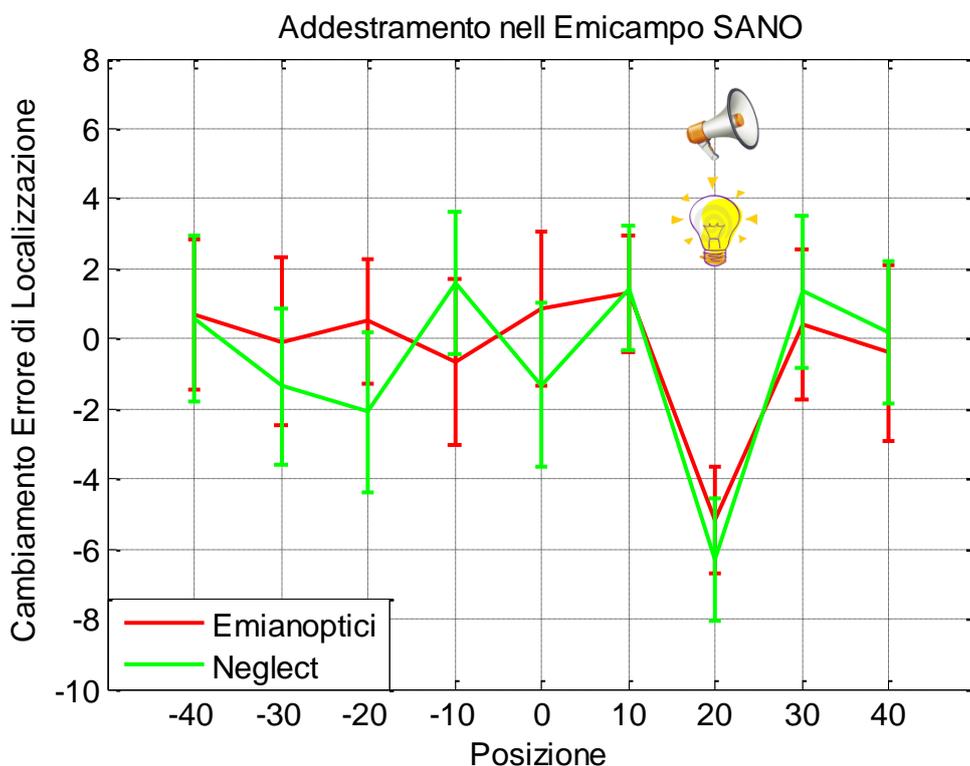


Figura 5.10. Cambiamento dell'errore di localizzazione nell'emicampo sano di soggetti emianoptici (in rosso) e con neglect (in verde).

In Figura 5.11 è mostrato l'andamento del cambiamento dell'errore di localizzazione nell'emicampo lesa di soggetti emianoptici (rosso) e con neglect (verde). Anche in questo caso non emergono differenze significative tra le due classi di pazienti; in entrambi i casi, a seguito dell'addestramento in posizione -20° , si verifica una diminuzione dell'errore commesso nella localizzazione acustica.

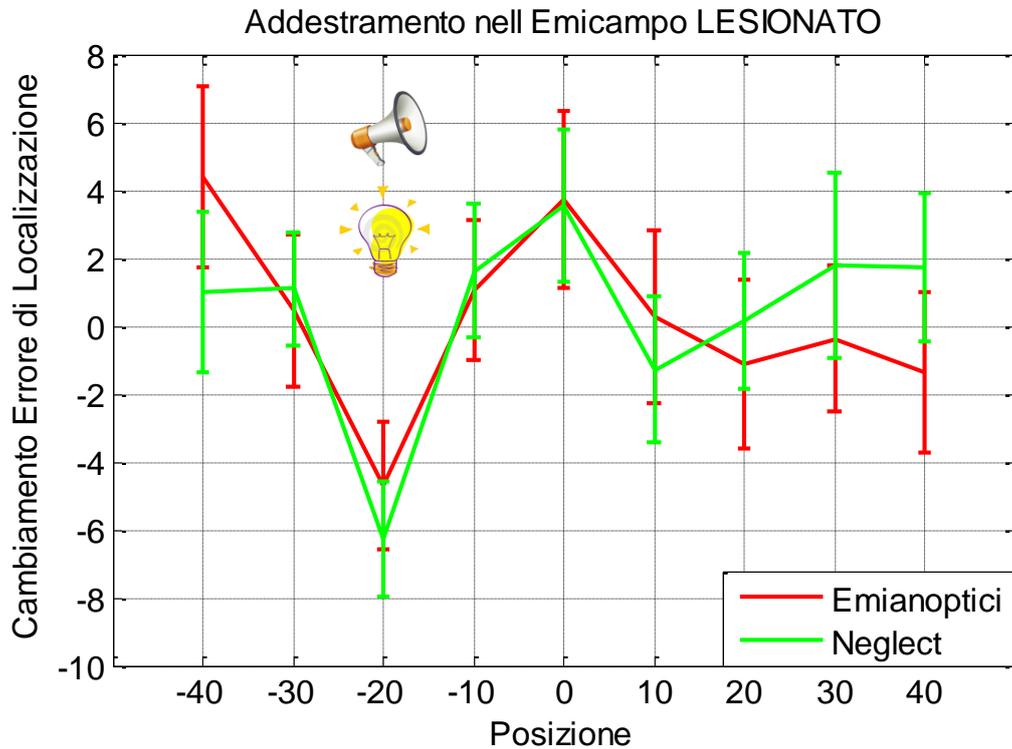


Figura 5.11. Cambiamento dell'errore di localizzazione nell'emicampo lesionato di soggetti emianoptici (in rosso) e con neglect (in verde).

5.3 Descrizione del terzo paradigma di addestramento: stimoli unimodali di posizione variabile

Il terzo paradigma fa uso sia delle Eq. 5.1-5.6 all'interno delle aree *A*, *E* e *V* sia delle Eq. 5.7-5.8 e prevede, per 2000 ms, stimoli visuoacustici che si esauriscono ciascuno dopo 100 ms, prendendo spunto dai lavori di Bolognini, Rasi, Coccia, & Làdavas (2005) e di Passamonti, Bertini & Làdavas (2008). Più precisamente gli stimoli sono stati forniti nel seguente ordine: il primo stimolo è stato fornito, nell'emicampo sinistro, in posizione 80° per i primi 100 ms terminati i quali è stato applicato un secondo stimolo, della medesima durata in 40°, seguito da un terzo stimolo in 60° ed infine l'ultimo stimolo è stato applicato, nell'emicampo destro, in posizione 120°. La fase di training appena descritta è stata applicata unicamente ai soggetti emianoptici.

L'effetto di questo terzo paradigma è sicuramente un rafforzamento delle sinapsi che collegano l'area *A* ed *E* con l'area *M* per tutte le posizioni in cui, durante la fase di addestramento, era presente lo stimolo visuoacustico. L'addestramento delle sinapsi laterali provoca un rafforzamento delle sinapsi entranti nei neuroni acustici collocati nelle posizioni "addestrate" ed un rafforzamento delle sinapsi entranti ai neuroni visivi, unicamente in posizione 120°, ovvero nell'emicampo sano. In Figura 5.12 ed in Figura 5.13 è visibile rispettivamente l'andamento delle sinapsi feedforward acustiche (k_a) e feedforward extrastriate (k_e). È evidente che le sinapsi acustiche si rinforzano di meno e ciò è dovuto sia al fattore di apprendimento sia al valore massimo che esse possono raggiungere (Tabella 4).

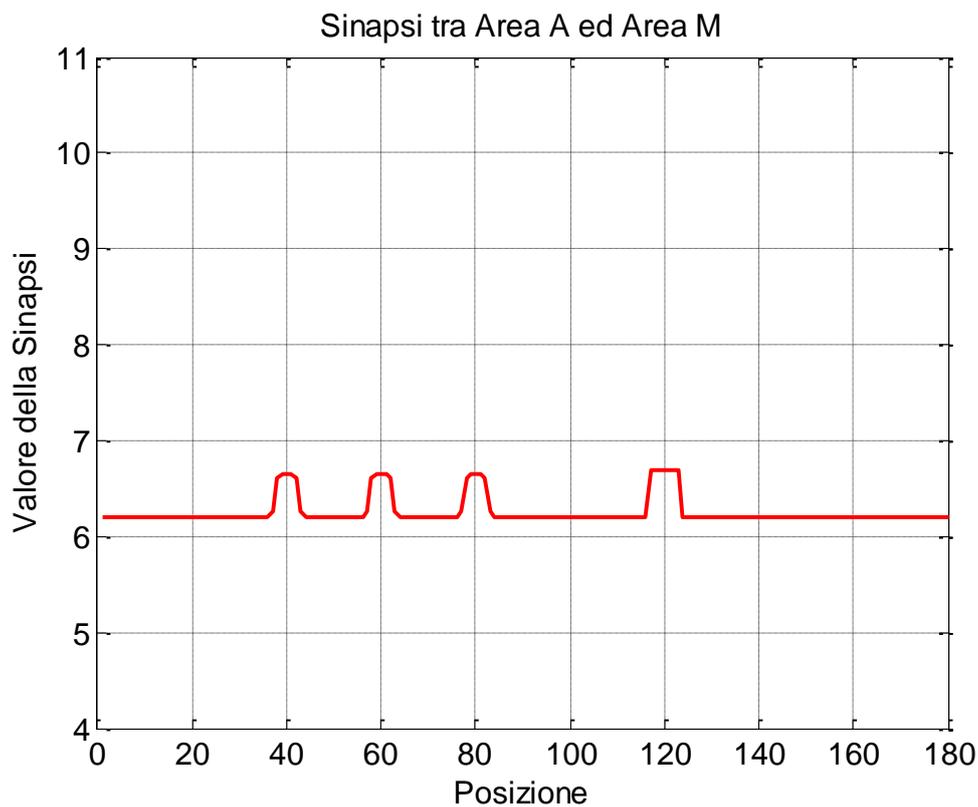


Figura 5.12. Rafforzamento delle sinapsi tra l'area acustica e l'area multisensoriale.

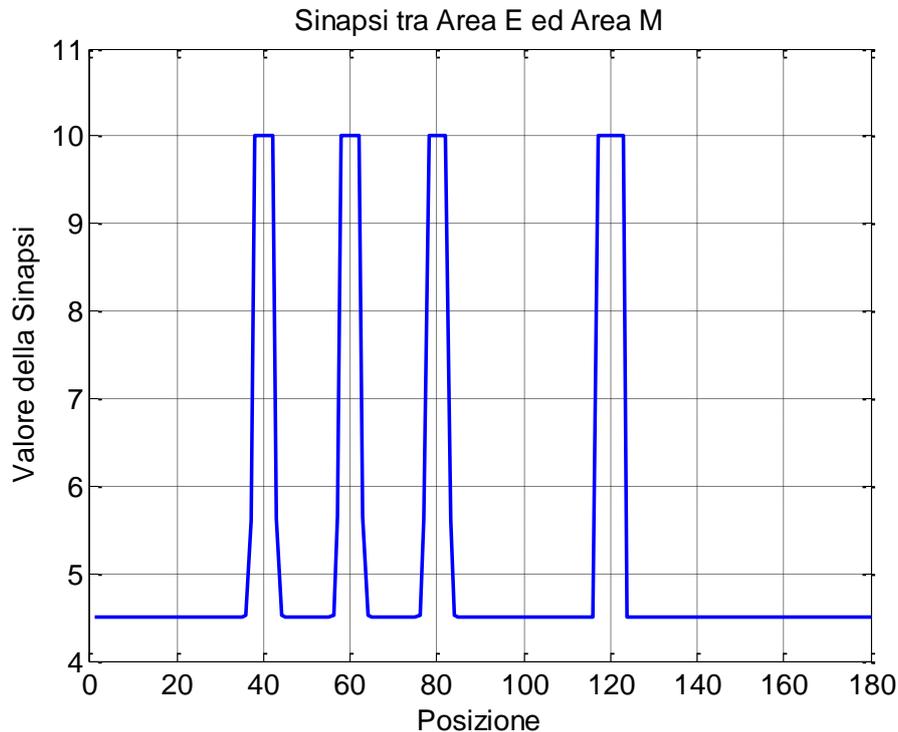


Figura 5.13 Rafforzamento delle sinapsi tra l'area extrastriata e l'area multisensoriale.

La fase di test è consistita nel sottoporre la rete ad uno stimolo unimodale visivo di posizione variabile da 20° a 160° con step di 10° con ampiezza 15. Grazie al rafforzamento delle sinapsi uno ad uno tra *E* ed *M* e *A* ed *M* ed all'addestramento delle sinapsi laterali all'interno di tutte le aree, l'andamento dell'attivazione nell'area multisensoriale a seguito di uno stimolo unimodale visivo risulta rafforzata in quelle posizioni in cui, in fase di addestramento, era presente lo stimolo visuoacustico. In Figura 5.14 è visibile l'attivazione nell'area *M* a seguito di stimolazione unimodale visiva in posizioni variabili. Si evince immediatamente un significativo aumento dell'attivazione nelle posizioni $40^\circ, 60^\circ$ ed 80° per l'emicampo leso ed in posizione 120° per l'emicampo sano. Se si suppone che i neuroni multisensoriali proiettino verso neuroni responsabili dei movimenti oculari, ad una maggiore attivazione dell'area multisensoriale consegue una maggiore esplorazione del campo visivo in quelle posizioni che sono state "addestrate". Anche questi risultati sono in linea con gli studi sperimentali di Bolognini, Rasi, Coccia & Làdavas (2005) e di Passamonti, Bertini & Làdavas

(2008) secondo cui un allenamento a stimoli cross-modali spazialmente coincidenti, nell'emicampo lesionato, di pazienti emianoptici, produce una maggiore esplorazione del campo visivo in quelle posizioni in cui, in fase di training, era stato presentato lo stimolo visuoacustico.

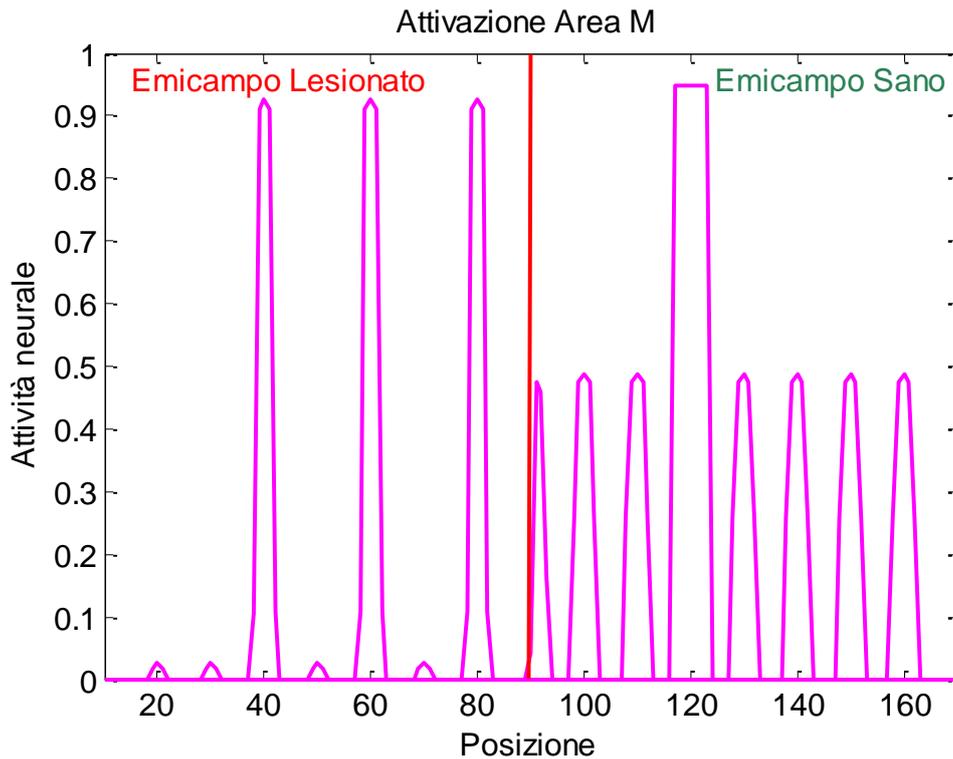


Figura 5.14. Attivazione dell'area multisensoriale a seguito di stimolazione unimodale visiva di posizione variabile da 20° a 160° con step di 10°.

Capitolo 6

Confronto tra i risultati del modello ed i risultati della letteratura

La rete, ampiamente descritta nei Capitoli 4 e 5, è stata utilizzata per simulare diversi fenomeni di interazione visuoacustica riportati in letteratura. In questo Capitolo saranno riportati i confronti tra i risultati ottenuti dal modello di rete neurale e quelli in vivo sia per i fenomeni on-line sia per quelli off-line.

Per la riproduzione delle condizioni patologiche sono stati utilizzati i parametri presentanti nel Capitolo 4 in Tabella 2 (emianoptici) ed in Tabella 3 (neglect).

La condizione di emianopsia è stata riprodotta anche annullando completamente l'area V ed i risultati sono del tutto analoghi a quelli ottenuti variando i parametri rispetto alla condizione di base, per questo motivo nella trattazione che segue saranno riportati solamente i risultati ottenuti con i parametri di Tabella 2.

6.1 Simulazione della stimolazione inibitoria Theta Burst (iTBS)

Un recente studio di Bertini, Leo, Avenanti & Làdavas (2010) ha esaminato, in modo dettagliato, gli aspetti neurali e funzionali dell'enhancement multisensoriale e del

ventriloquismo. Ai soggetti è stato chiesto di localizzare, mediante puntatore laser, uno stimolo acustico presentato isolatamente, o congiuntamente a uno stimolo visivo debolmente efficace (vicino alla soglia di rilevazione percettiva), presentato nella stessa posizione spaziale o in posizioni diverse. Una sessione è stata eseguita al di fuori (baseline) e l'altra entro gli effetti inibitori creati da stimolazione inibitoria Theta Burst (iTBS), somministrata sulla corteccia visiva primaria o sulla regione postero-parietale. Utilizzando la stimolazione magnetica transcranica, è stato analizzato il ruolo che la corteccia occipitale e la corteccia parietale-posteriore hanno nel determinare i fenomeni di enhancement visuo-acustico e di ventriloquismo. I risultati mostrano che l'attività dell'area V1 è necessaria alla mediazione del bias visivo. L'inibizione di quest'area, infatti, produce una riduzione significativa del bias visivo nell'emicampo controlaterale al sito stimolato. Tuttavia, l'enhancement multisensoriale osservato quando gli stimoli visuo-acustici sono presentati nella stessa posizione spaziale risulta mantenuto. Al contrario, l'inibizione dell'area postero-parietale lascia invariato l'effetto del bias visivo, ma riduce sensibilmente l'effetto di enhancement, suggerendo il ruolo cardine di quest'area corticale nella mediazione dell'integrazione multisensoriale visuo-acustica.

Per simulare la condizione di stimolazione inibitoria Theta Burst (iTBS) sono stati utilizzati gli stessi parametri (Tabella 2 e Tabella 3 del Capitolo 4) che simulano le condizioni di emianopsia e di neglect, ovvero sono state modificate la caratteristica sigmoidale, il valore di eccitazione delle sinapsi laterali e tutte le sinapsi che si dipartono dalle aree interessate dalla lesione (area V per i soggetti emianoptici ed aree E ed A per i soggetti con neglect).

I dati relativi all'emicampo controlaterale sono stati ottenuti, per tutte le prove, applicando la stimolazione visuoacustica in posizione 40° mentre per l'emicampo ipsilaterale si è considerata la posizione 100°.

I risultati ottenuti in merito all'inibizione dell'area postero-parietale in vivo sono mostrati in Figura 6.1, mentre in Figura 6.2 sono riportati i risultati ottenuti con la rete neurale.

La quantità riportata sui grafici, nota come Multisensory Enhancement Index, è stata calcolata, per la rete neurale (analogamente a quanto è stato fatto per i dati sperimentali), come:

$$MEI = \frac{\text{media}|P_p - P_r|_{AV} - \text{media}|P_p - P_r|_A}{\text{media}|P_p - P_r|_A} \quad 6.1$$

dove $|P_p - P_r|_{AV}$ è l'errore di localizzazione, in valore assoluto, tra la posizione di reale applicazione dello stimolo acustico (P_r) e la posizione percepita (P_p) in condizioni di stimolazione visuo-acustica con stimoli spazialmente coincidenti, mentre $|P_p - P_r|_A$ è la stessa quantità in condizioni di stimolazione unimodale acustica. Dal momento che nel modello è presente del rumore l'errore di localizzazione è stato calcolato come media su 50 prove.

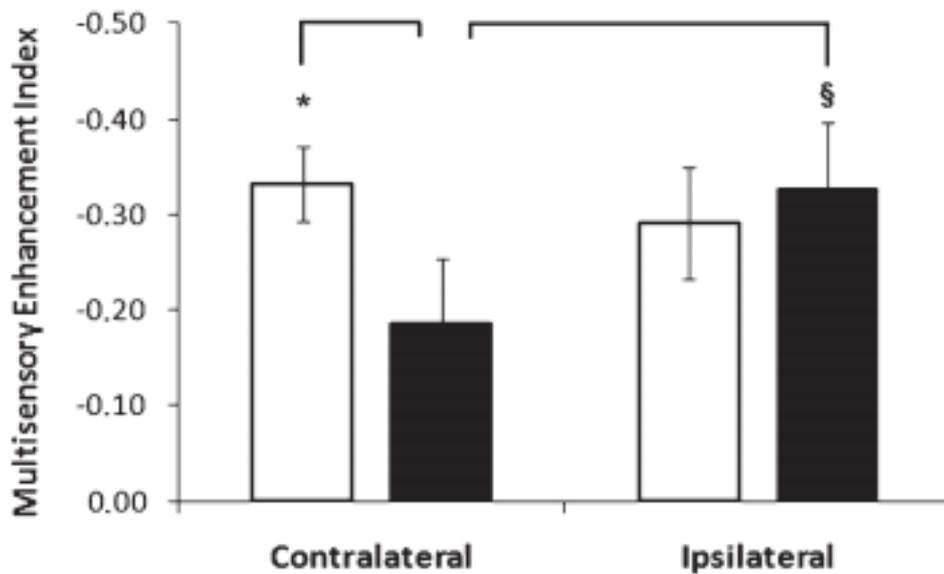


Figura 6.1. Risultati in vivo dell'indice di enhancement multisensoriale in assenza di inibizione (in bianco) e dopo stimolazione inibitoria (in nero) dell'area postero-parietale. I simboli * e § indicano i risultati dell'analisi statistica (* $P < 0.05$, § = 0.07)

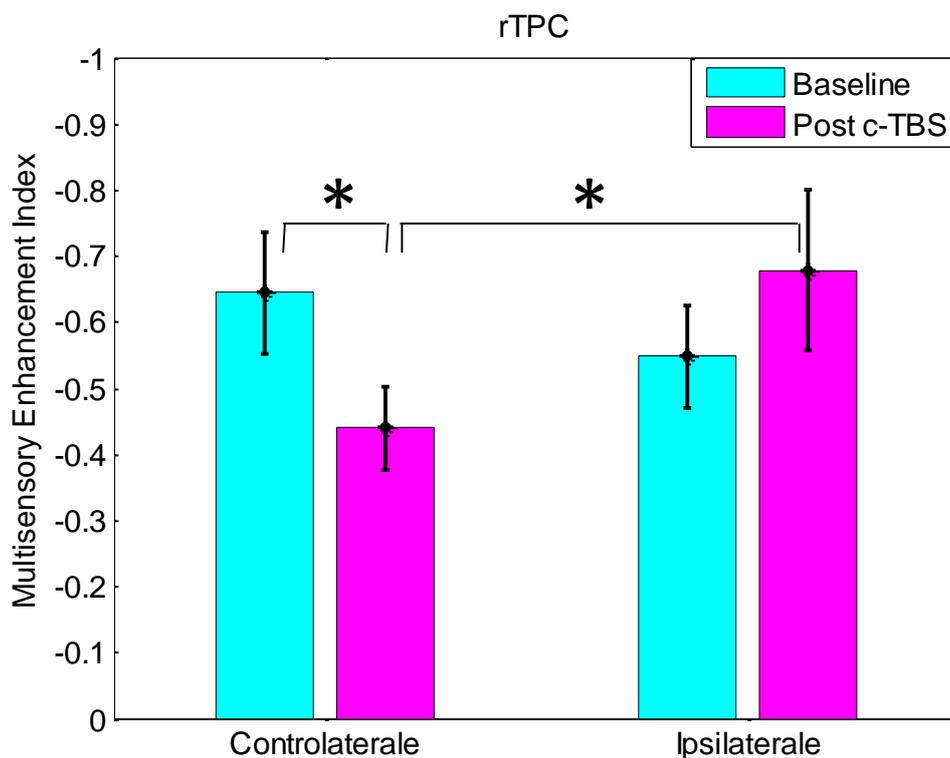


Figura 6.2. Risultati della rete dell'indice di enhancement multisensoriale con i parametri della rete ai valori di base (che simulano assenza di inibizione, in azzurro) e con i parametri della rete modificati come in Tabella 3 (che simulano la presenza di stimolazione inibitoria, in magenta). Il simbolo * indica il risultato dell'analisi statistica (* $P < 0.05$)

Dal confronto emerge un andamento qualitativamente simile tra il MEI riportato dallo studio in vivo ed i risultati del modello. In entrambi i casi si evince una diminuzione dell'enhancement nell'emicampo controlaterale, a seguito di stimolazione inibitoria della rTPC, mentre non si apprezzano differenze significative nell'emicampo ipsilaterale. A seguito di un t-test la differenza, nell'emicampo controlaterale, tra comportamento di base (baseline) ed il comportamento a seguito della lesione (post c-TBS) risulta statisticamente significativa ($P=0.036$), così come il comportamento della rete, a seguito di inibizione (post c-TBS), tra i diversi emicampi ($P=0.012$).

Per verificare il comportamento della rete a seguito di stimoli visuoacustici spazialmente separati sono stati forniti, per l'emicampo controlaterale, uno stimolo acustico in $p^a=40^\circ$ mentre per l'emicampo ipsilaterale lo stimolo era

posizionato in $p^a=100^\circ$. In entrambi i casi lo stimolo visivo era situato in $p^v=p^a+15^\circ$ e $p^v=p^a+30^\circ$. Tali disparità spaziali sono state scelte al fine di riprodurre, nel modo più veritiero possibile, le condizioni sperimentali dell'articolo di riferimento.

I risultati relativi al bias visivo sono riportati in Figura 6.3 (letteratura) ed in Figura 6.4 (rete neurale), dove il visual bias è stato calcolato come:

$$Visual\ Bias = \frac{media|P_p.-P_r|_{AV} - media|P_p.-P_r|_A}{Disparità\ Spaziale\ AV} \cdot 100 \quad 6.2$$

dove $|P_p.-P_r|_{AV}$ è l'errore di localizzazione, in valore assoluto, tra la posizione di reale applicazione dello stimolo acustico (P_r) e la posizione percepita (P_p) in condizioni di stimolazione visuoacustica (con stimoli visivo ed acustico spazialmente separati, vedi sopra), $|P_p.-P_r|_A$ è la stessa quantità in condizioni di stimolazione unimodale acustica e *Disparità Spaziale AV* indica la distanza tra la posizione di applicazione dello stimolo acustico e quella dello stimolo visivo. Dal momento che nel modello è presente del rumore l'errore di localizzazione è stato calcolato come media su 50 prove.

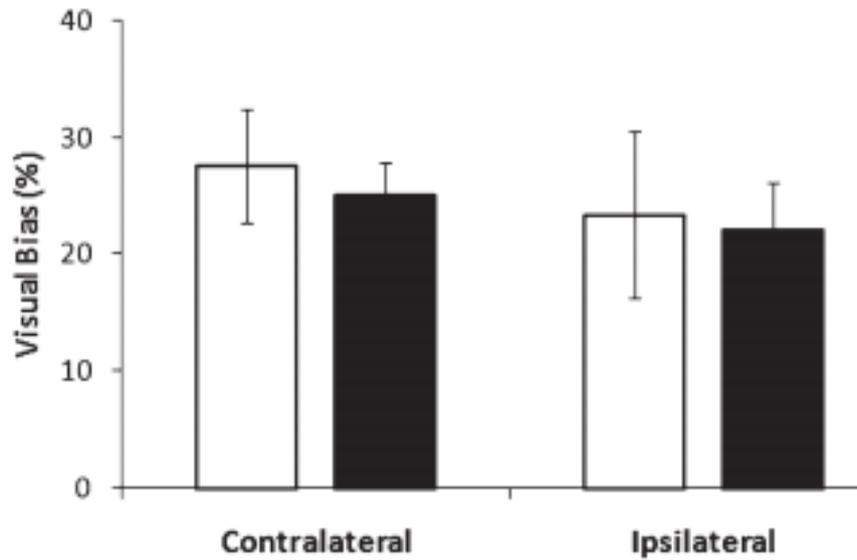


Figura 6.3. Visual Bias in vivo, in assenza di inibizione (in bianco) e dopo stimolazione inibitoria (in nero) dell'area postero-parietale

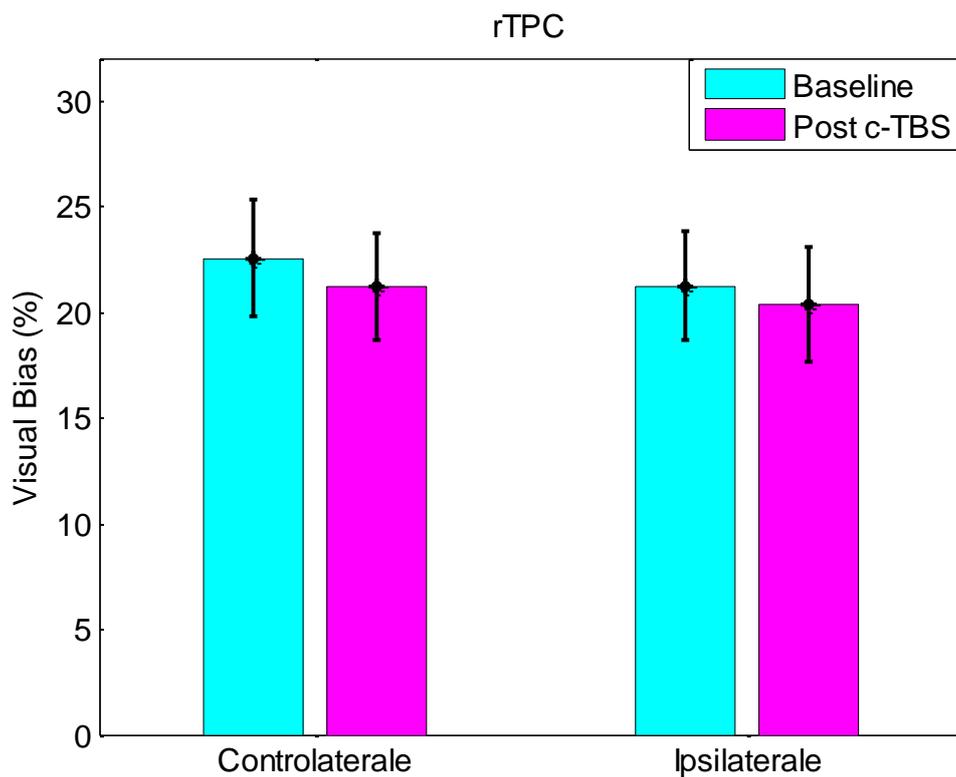


Figura 6.4. Visual Bias ottenuto con la rete neurale, con i parametri ai valori di base (che simulano l'assenza di inibizione, in azzurro), e con i parametri modificati come in Tabella 3 (che simulano la presenza di stimolazione inibitoria nell'area postero-parietale in magenta).

Anche in questo caso i risultati della rete sono in accordo con i dati sperimentali e non si evince alcuna differenza significativa né tra gli emicampi né tra l'applicazione dell'inibizione e la baseline.

Si è poi proceduto con la simulazione dei risultati di stimolazione inibitoria dell'area occipitale. In Figura 6.5 sono visibili i dati in vivo mentre in Figura 6.6 sono mostrati i risultati della rete per quanto riguarda l'indice di enhancement multisensoriale.

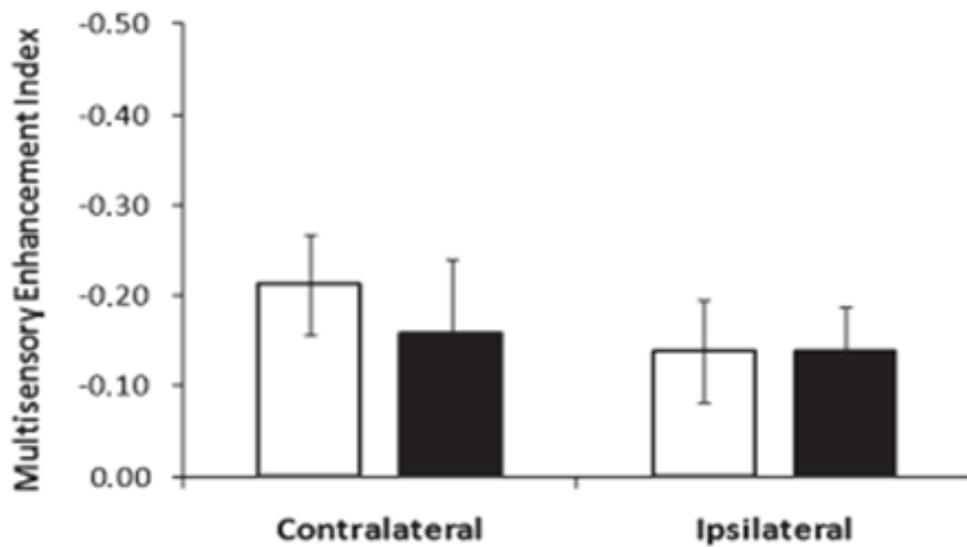


Figura 6.5. Risultati in vivo dell'indice di enhancement multisensoriale a seguito di inibizione della regione occipitale.

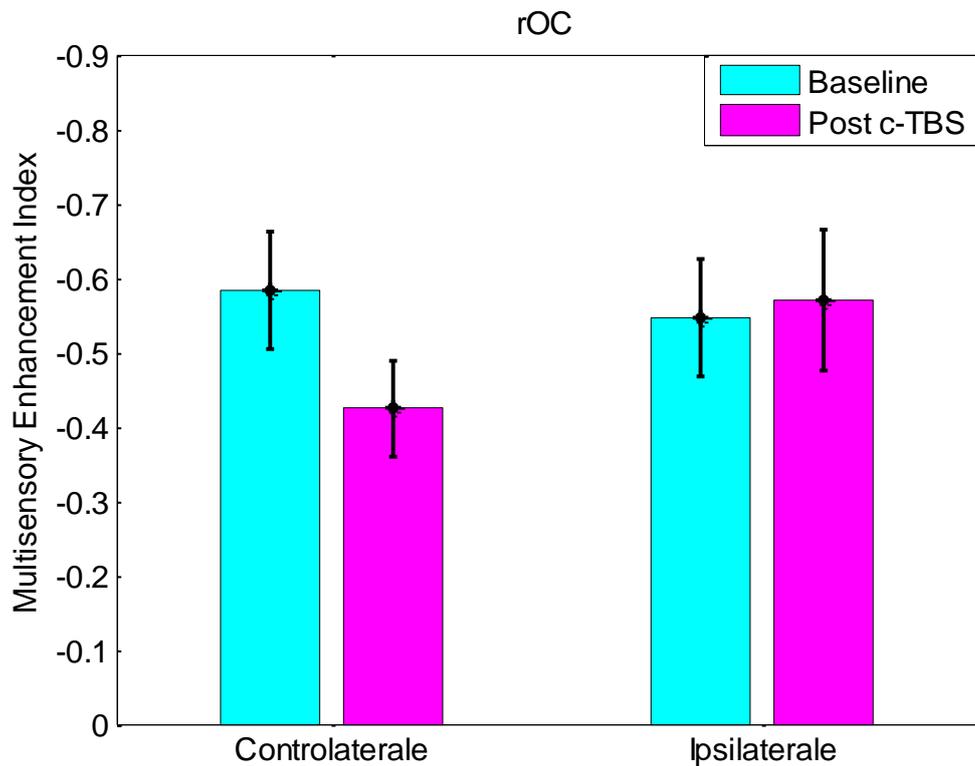


Figura 6.6. Risultati della rete dell'indice di enhancement multisensoriale a seguito di inibizione della regione occipitale. In azzurro sono riportati i valori di enhancement multisensoriale ottenuti con la rete in condizioni di base (assenza di inibizione); in magenta sono riportati i risultati della rete simulando l'inibizione della regione occipitale (parametri della rete modificati come in Tabella 2).

Nessuna differenza significativa emerge né per quanto riguarda l'emicampo né la condizione di stimolazione a dimostrazione che la rete riproduce in modo fedele i risultati ottenuti in vivo.

Il bias visivo fornito dalla letteratura è visibile in Figura 6.7 mentre i risultati della rete sono mostrati in Figura 6.8.

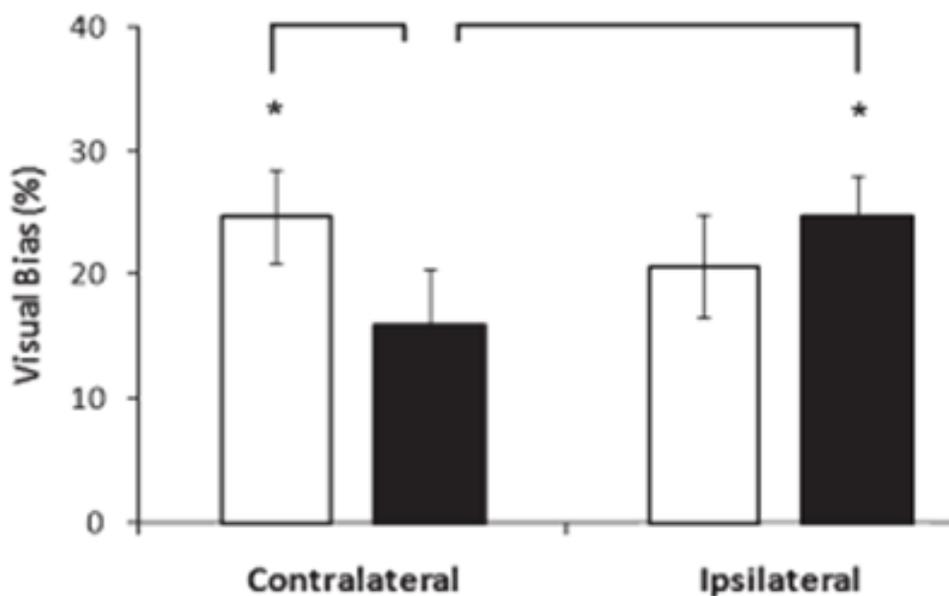


Figura 6.7. Visual Bias in vivo in assenza di inibizione (in bianco) e dopo stimolazione inibitoria (in nero) dell'area occipitale (*P<0.05).

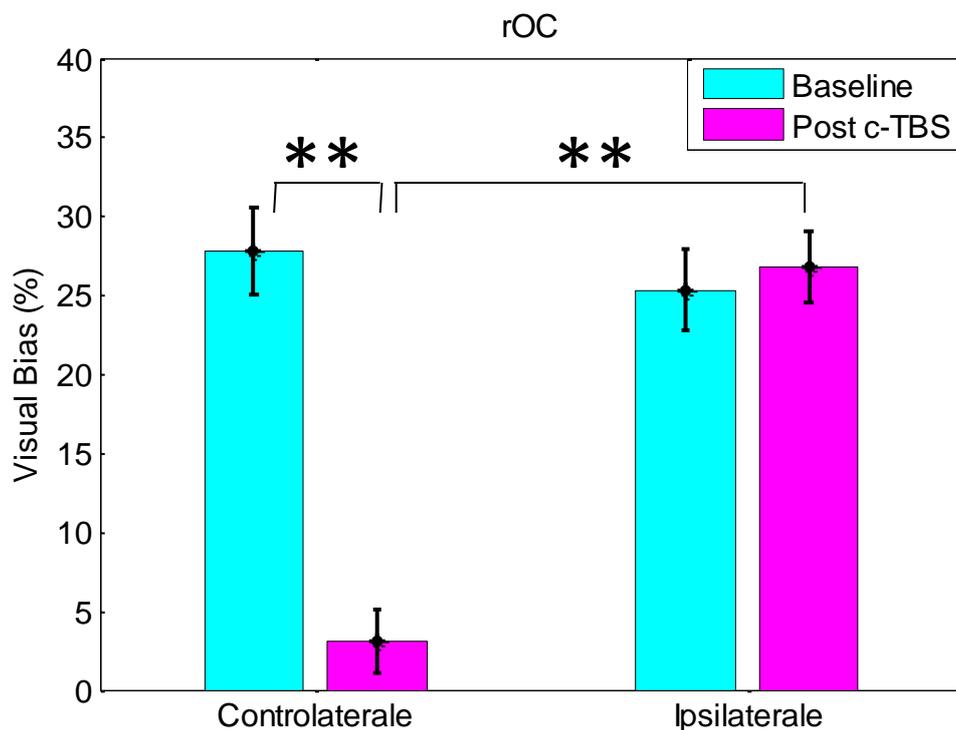


Figura 6.8. Visual Bias ottenuto con la rete, con i parametri al loro valore di base (assenza di inibizione (in azzurro)) e con i parametri modificati come in Tabella 2 (che simulano la presenza di stimolazione inibitoria dell'area occipitale (in magenta)) (**P<0.01)

Come si evince analizzando i risultati, la rete riproduce bene il peggioramento del ventriloquismo nell'emicampo controlaterale e a seguito di un'analisi statistica, sono emerse due differenze molto significative: nell'emicampo controlaterale (baseline vs Post c-TBS) $P= 0.0015$ e tra gli emicampi a seguito di stimolazione inibitoria $P= 0.0011$.

6.2 Simulazione degli effetti “on-line” della stimolazione visuoacustica in soggetti emianoptici

Per riprodurre lo studio di Leo, Bolognini, Passamonti, Stein & Làdavvas (2008) in merito agli effetti provocati da una stimolazione visuoacustica in soggetti emianoptici sono state esaminate le performance di localizzazione di stimoli unimodali acustici e cross-modali visuo-acustici, confrontando gli effetti di stimoli visivi presentati nel campo cieco e nel campo visivo normale sulle risposte agli stimoli acustici. La condizione di stimolazione cross-modale è stata condotta con stimoli presentati a differenti disparità spaziali ($0^\circ, 16^\circ, 32^\circ$). Per l'analisi del ventriloquismo sono stati forniti, per l'emicampo controlaterale, uno stimolo acustico in $p^a=40^\circ$ mentre per l'emicampo ipsilaterale lo stimolo era posizionato in $p^a=100^\circ$. In entrambi i casi lo stimolo visivo era situato in $p^v= p^a+16^\circ$ e $p^v=p^a+32^\circ$ in accordo con le condizioni sperimentali riportate dall'articolo.

I risultati della letteratura in merito all'errore di localizzazione sono riportati in Figura 6.9 mentre quelli del modello sono mostrati in Figura 6.10.

L'errore di localizzazione è stato calcolato come:

$$\text{Errore di localizzazione} = \text{media}|P_p. - P_r| \quad 6.3$$

dove $\text{media}|P_p. - P_r|$ è la media su 50 prove della differenza, in valore assoluto, tra la posizione di reale applicazione dello stimolo acustico (P_r) e la posizione percepita (P_p).

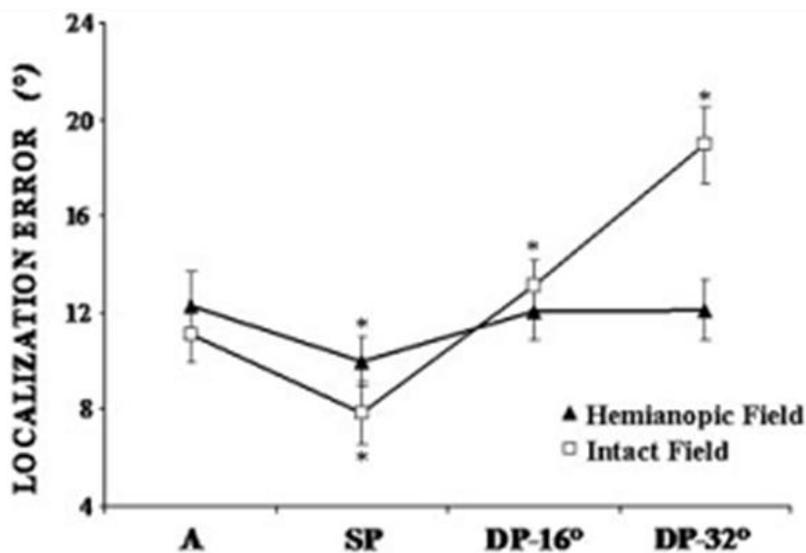


Figura 6.9. Risultati dello studio in vivo in merito all'errore di localizzazione acustica, espresso in gradi, per ogni condizione (A=unimodale acustica, SP=cross-modale con stimoli visuo-acustici nella stessa posizione, DP-16° cross-modale con stimoli visivi e acustici separati di 16°, DP-32° cross-modale con stimoli visivi e acustici con disparità spaziale di 32°) nell'emicampo emianoptico ed in quello intatto. (L'asterisco indica la presenza di una differenza significativa tra la condizione unimodale acustica e la condizione cross-modale)

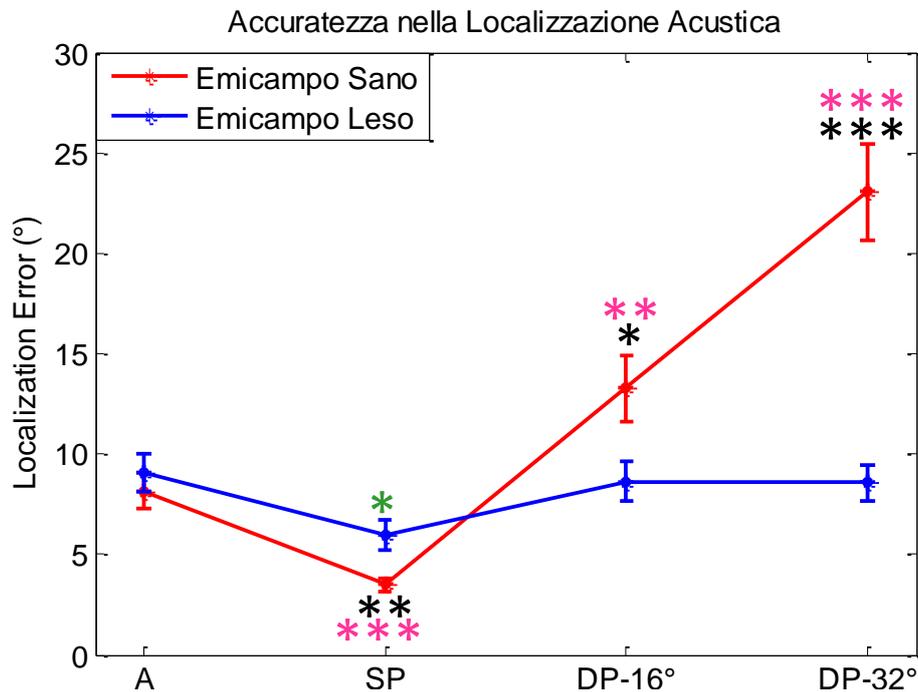


Figura 6.10. Risultati del modello in merito all'errore di localizzazione acustica, espresso in gradi, per ogni condizione (A=unimodale acustica, SP=cross-modale con stimoli visuo-acustici nella stessa posizione, DP-16° cross-modale con stimoli visivi e acustici separati di 16°, DP-32° cross-modale con stimoli visivi e acustici con disparità spaziale di 32°) nell'emicampo emianoptico ed in quello intatto. Gli asterischi indicano il livello di significatività dell'analisi statistica (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$), in particolare gli asterischi neri riportano il risultato del t-test effettuato tra gli emicampi mentre la differenza tra condizione di stimolazione unimodale acustica rispetto alle condizioni cross-modali è riportata in verde per l'emicampo lesso ed in rosa per l'emicampo sano.

In entrambi i grafici si nota una diminuzione dell'errore di localizzazione quando lo stimolo visuoacustico risulta collocato nella stessa posizione spaziale, indipendentemente dall'emicampo considerato (t-test in SP tra emicampo emianoptico ed intatto $P=0.0035$). Una differenziazione in termini di comportamento è presente quando gli stimoli sono applicati con disparità spaziale. Il ventriloquismo che permane nell'emicampo ipsilaterale, non è invece presente nell'emicampo emianoptico. Un'analisi statistica condotta tra gli emicampi, a seguito di stimoli spazialmente separati, rivela una differenza significativa ($P=0.0177$) quando è presente una disparità spaziale di 16° ed una differenza estremamente significativa ($P=1.43 \cdot 10^{-7}$) con disparità spaziale di 32°. È stato

successivamente effettuato un t-test tra la condizione di stimolazione unimodale acustica e le condizioni cross-modali. Per quanto riguarda l'emicampo lesa è presente un'unica differenza significativa ($P=0.0134$) tra stimolo unimodale acustico e stimoli spazialmente coincidenti (asterisco verde). Nell'emicampo sano tutte le condizioni crossmodali presentano differenze significative: $P=4.4531 \cdot 10^{-6}$ (unimodale acustico vs spazialmente coincidenti), $P=0.0075$ (unimodale acustico vs disparità spaziale di 16°) e $P=6.6326 \cdot 10^{-8}$ (unimodale acustico vs disparità spaziale di 32°).

In Figura 6.11 e Figura 6.12 sono riportati, rispettivamente, i risultati della letteratura e della rete riguardo al bias visivo. Per ottenere tale grandezza, nel modello è stata applicata la seguente equazione:

$$V. Bias = \frac{media(P_p. - P_r)_{AV} - media(P_p. - P_r)_A}{Disparità Spaziale AV} \cdot 100 \quad 6.4$$

dove $(P_p. - P_r)_{AV}$ è l'errore di localizzazione tra la posizione di reale applicazione dello stimolo acustico (P_r) e la posizione percepita (P_p) a seguito di stimolazione visuoacustica, $(P_p. - P_r)_A$ è la stessa quantità, ma a seguito di uno stimolo unimodale acustico e *Disparità Spaziale AV* indica la distanza tra lo stimolo acustico e quello visivo. Dal momento che nel modello è presente del rumore l'errore di localizzazione è stato calcolato come media su 50 prove.

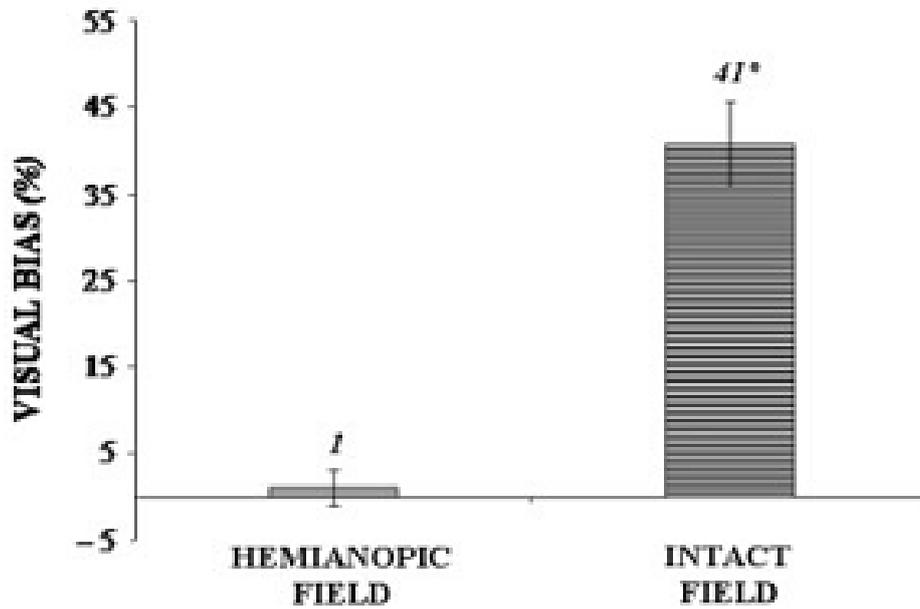


Figura 6.11. Bias visivo medio ottenuto in vivo nelle condizioni di disparità spaziale di 16° e 32°, nell'emicampo lesa ed in quello sano.

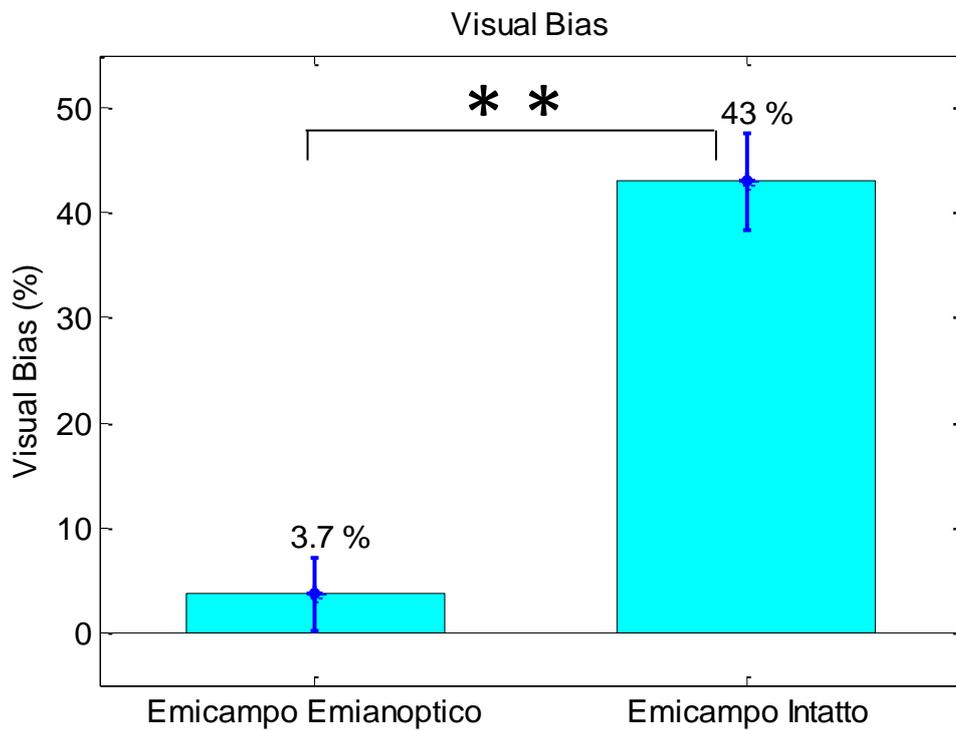


Figura 6.12. Bias visivo medio ottenuto con la rete, nelle condizioni di disparità spaziale di 16° e 32°, nell'emicampo lesa ed in quello sano. Gli asterischi indicano il livello di significatività dell'analisi statistica (**P<0.01).

I risultati del modello trovano riscontro con quelli di letteratura in quanto il bias visivo, nell'emicampo emianoptico risulta ridotto in modo molto significativo rispetto all'emicampo intatto, a conferma dell'importanza dell'area V1 per il fenomeno della cattura visiva.

6.3 Simulazione degli effetti “off-line” della stimolazione visuoacustica

Per verificare il comportamento della rete nella simulazione degli effetti a breve ed a lungo termine di una stimolazione visuoacustica sono stati applicati i tre paradigmi di addestramento ampiamente esposti nel Capitolo 5.

6.3.1 Effetti di stimoli spazialmente separati

Lo studio condotto da Passamonti, Frissen & Làdavas (2009) esamina la possibilità di indurre fenomeni di plasticità a breve termine della percezione spaziale acustica dopo limitata esposizione ad una stimolazione cross-modale, in cui gli stimoli sono spazialmente separati.

Per simulare le condizioni sperimentali sono stati applicati alla rete uno stimolo acustico in posizione $p^a=90^\circ$ ed uno visivo in posizione $p^v= p^a\pm 25^\circ$ per dieci volte, durante le quali le sinapsi laterali erano addestrate con il primo paradigma descritto nel Capitolo 5.

I risultati relativi all'emicampo sano dello studio in vivo sono riportati in Figura 6.13 mentre quelli del modello in Figura 6.14. Sull'asse delle ordinate è riportato lo shift di localizzazione che, nella rete, è stato calcolato come:

$$Shift = media(P_p \text{ post} - P_p \text{ pre}) \quad 6.5$$

Dove $P_p \text{ post}$ e $P_p \text{ pre}$ indicano, rispettivamente, la posizione in cui viene percepito lo stimolo acustico dopo l'addestramento e prima dell'addestramento.

Lo shift di localizzazione viene calcolato come positivo quando lo stimolo acustico è percepito spostato nella direzione in cui era posizionato lo stimolo

visivo durante la fase di training mentre risulta negativo quando lo stimolo acustico viene percepito nella direzione opposta rispetto a quella in cui era presente lo stimolo visivo.

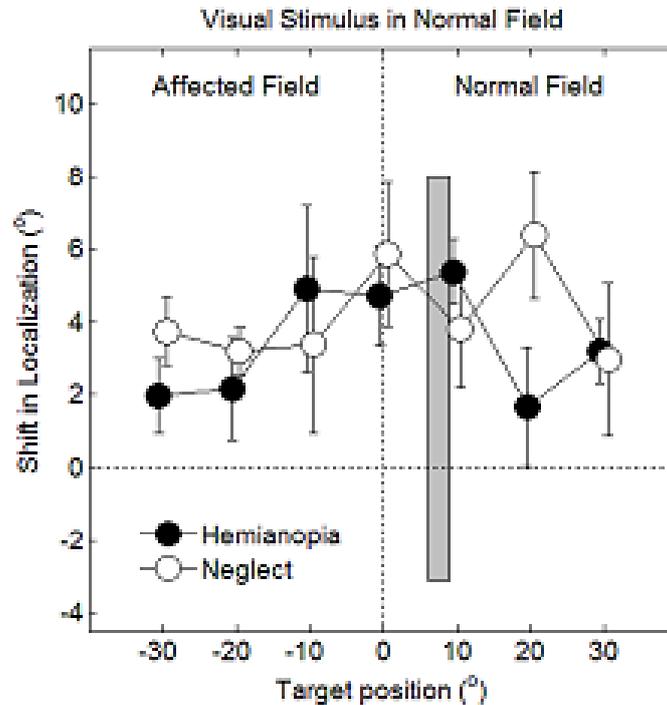


Figura 6.13. Risultati, in vivo, dell'adattamento a stimoli spazialmente separati. I grafici riportano medie ed errore standard degli After Effect nei pazienti con Emianopsia (cerchi neri) e nei pazienti Neglect (cerchi bianchi) dopo adattamento nel emicampo normale. Durante la fase di addestramento, lo stimolo acustico è posizionato in 0° mentre quello visivo in 7.5°. La barra grigia indica la posizione dello stimolo visivo durante l'addestramento

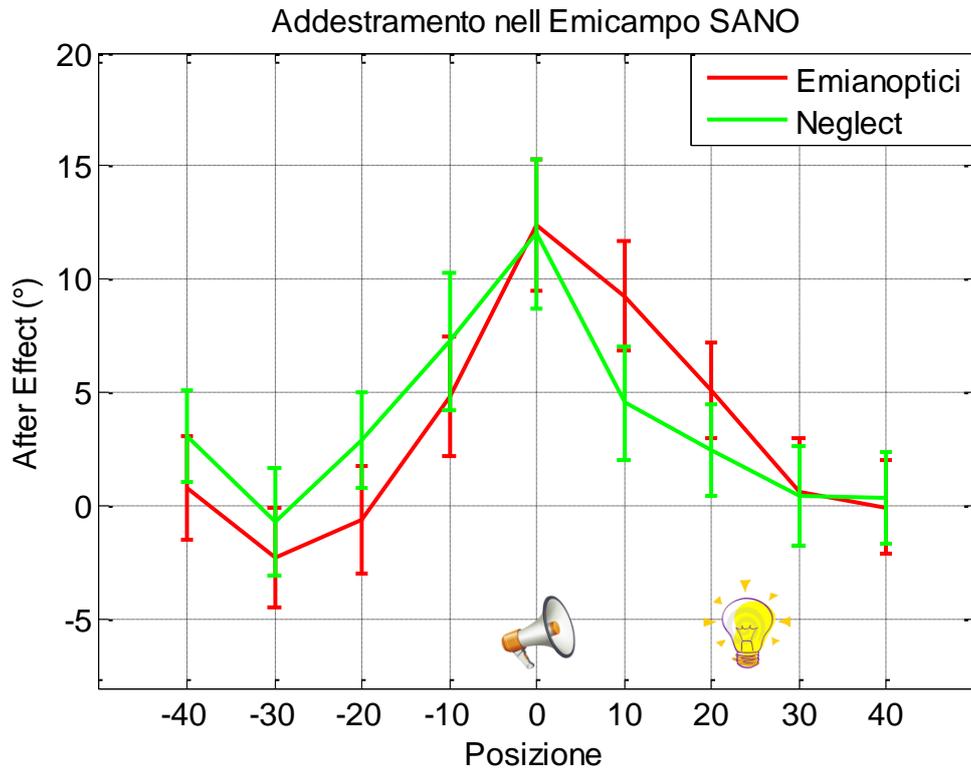


Figura 6.14. Risultati del modello, a seguito dell'adattamento a stimoli spazialmente separati. I grafici riportano medie ed errore standard degli After Effect nei pazienti con Emianopsia (in rosso) e nei pazienti con Neglect (in verde) dopo adattamento nell'emicampo normale. Durante l'addestramento, lo stimolo acustico è posizionato in 0° mentre quello visivo in 25°.

Dopo un adattamento nell'emicampo normale, tutti i soggetti mostrano significativi shift nelle risposte di localizzazione acustica nella direzione dello stimolo visivo precedentemente presentato. Nel modello, a differenza di quanto accade nei risultati in vivo si ha uno shift maggiore nella posizione che, durante l'addestramento, era occupata dallo stimolo acustico. Allontanandosi da tale posizione lo shift si riduce progressivamente.

I risultati relativi all'emicampo lesionato riportati in letteratura sono visibili in Figura 6.15 mentre in Figura 6.16 sono riportati quelli ricavati dal modello.

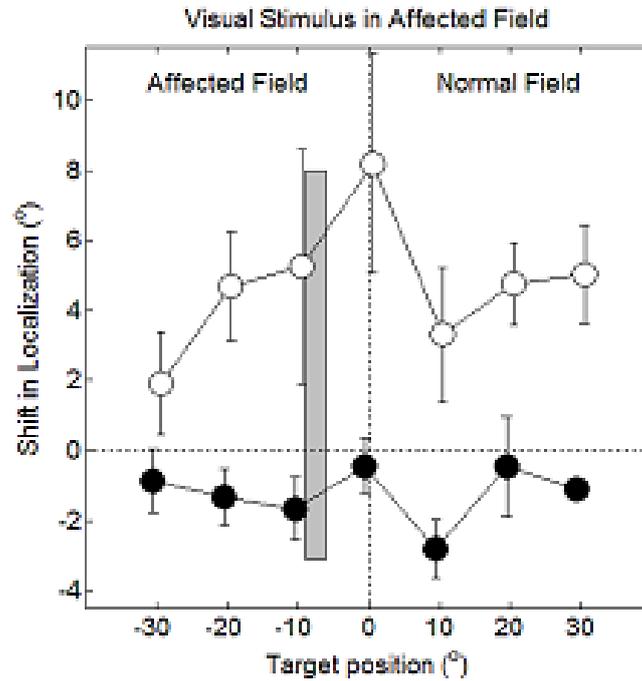


Figura 6.15. Risultati, in vivo, dell'adattamento a stimoli spazialmente separati. I grafici riportano medie ed errore standard degli After Effect nei pazienti con Emianopsia (cerchi neri) e nei pazienti Neglect (cerchi bianchi) dopo adattamento nell'emicampo lesionato. Durante l'addestramento, lo stimolo acustico è posizionato in 0° mentre quello visivo in -7.5°. La barra grigia indica la posizione dello stimolo visivo durante l'addestramento

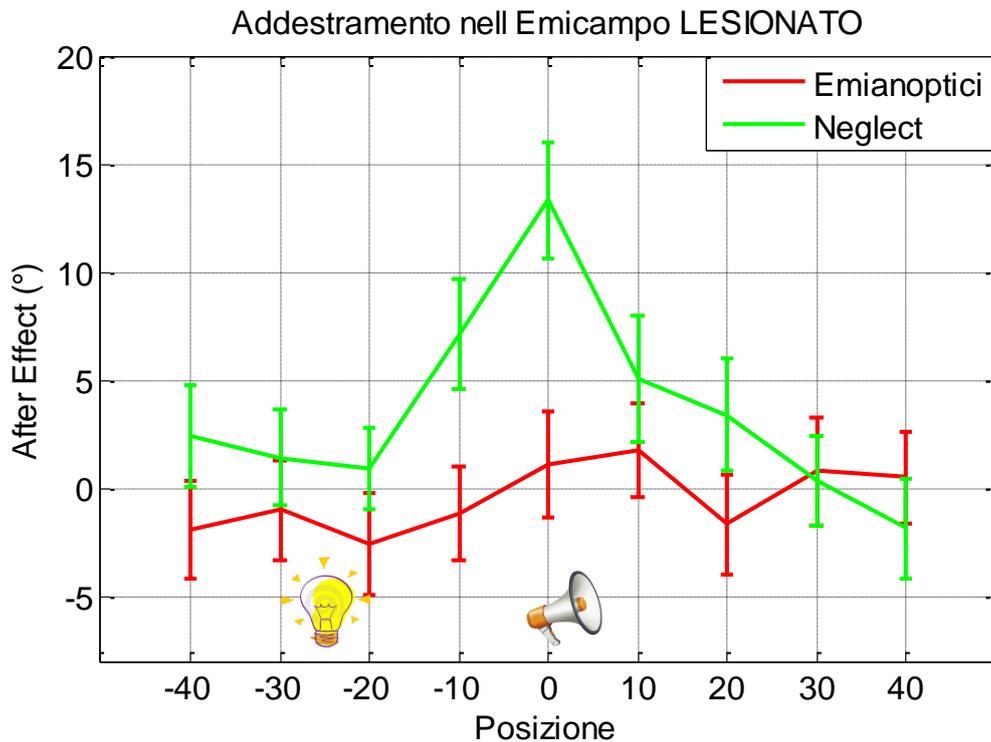


Figura 6.16. Risultati del modello, a seguito dell'adattamento a stimoli spazialmente separati. I grafici riportano medie ed errore standard degli After Effect nei pazienti con Emianopsia (in rosso) e nei pazienti con Neglect (in verde) dopo addestramento nell'emicampo lesionato. Durante l'addestramento, lo stimolo acustico è posizionato in 0° mentre quello visivo in -25° .

Il comportamento della rete trova riscontro nello studio in vivo. I pazienti emianoptici, a causa del danno nella regione occipitale, non presentano alcuno shift acustico, a differenza dei soggetti con neglect in cui il fenomeno permane.

Dai grafici riportati in Figura 6.14 ed in Figura 6.16 si è poi ricavato l'after effect, come media, su tutte le posizioni, dello shift di localizzazione, calcolato con l'Eq.6.5. Si ha quindi:

$$After\ Effect = media(media(P_p\ post - P_p\ pre)) \quad 6.6$$

Dove $P_p\ post$ e $P_p\ pre$ indicano, rispettivamente, la posizione in cui viene percepito lo stimolo acustico dopo e prima l'addestramento.

I risultati della letteratura sono visibili in Figura 6.17 mentre quelli della rete in Figura 6.18.

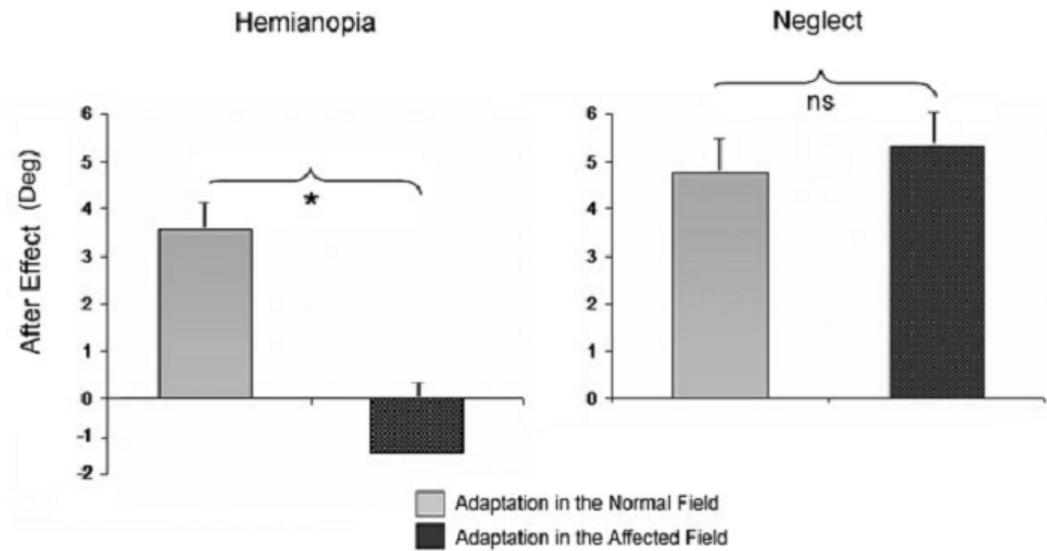


Figura 6.17. After effect calcolati in vivo, in soggetti con emianopsia (a sinistra) ed in soggetti con neglect (a destra) nel caso di addestramento nell'emicampo sano (in grigio) e nel caso di addestramento nell'emicampo lesionato (in nero).

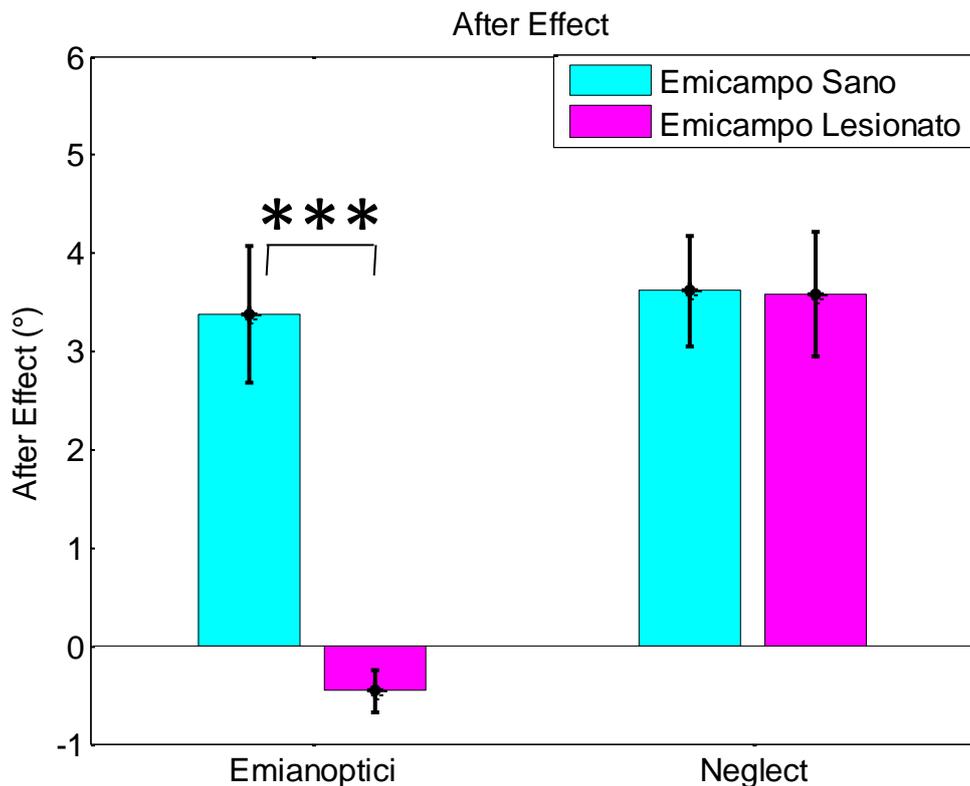


Figura 6.18. After effect, ottenuti con la rete, in soggetti con emianopsia (a sinistra) ed in soggetti con neglect (a destra) dopo addestramento nell'emicampo sano (in azzurro) e dopo addestramento nell'emicampo lesionato (in magenta).

I valori di after effect ottenuti con la rete rispecchiano i dati di letteratura. Quando l'adattamento viene condotto nell'emicampo sano non emergono differenze significative tra i due gruppi di soggetti e in entrambi i casi si ha un significativo effetto off-line dell'addestramento con stimoli spazialmente separati. Al contrario, quando l'adattamento è condotto nel campo visivo compromesso, un after effect è ancora osservabile nelle risposte dei pazienti con neglect, ma non in quelle degli emianoptici. La rete, in accordo con la letteratura, sottolinea come ci sia una differenza estremamente significativa in merito all'emicampo (sano vs lesionato) dei pazienti emianoptici ($P=6.3 \cdot 10^{-4}$).

Da questo studio si evince come la corteccia visiva, estremamente compromessa in soggetti con emianopsia, giochi un ruolo fondamentale nella generazione del fenomeno del ventriloquismo.

6.3.2 Effetti di stimoli spazialmente coincidenti

Successivamente è stata effettuata una fase di adattamento presentando stimoli cross-modalità nella stessa posizione spaziale. I risultati di letteratura sono riportati in Figura 6.19 mentre quelli del modello in Figura 6.20 per quanto riguarda l'addestramento nell'emicampo sano, e in Figura 6.21 (risultati della letteratura) e in Figura 6.22 (risultati del modello) per quanto riguarda l'addestramento nell'emicampo leso. La posizione di applicazione dello stimolo visuoacustico nell'emicampo sano è $p^v=p^a=110^\circ$ mentre nell'emicampo lesionato $p^v=p^a=70^\circ$. In ordinata è riportato il cambiamento dell'errore di localizzazione che, nella rete, è stato calcolato come:

$$Camb. Err = media|P_p. - P_r|_{POST} - media|P_p. - P_r|_{PRE} \quad 6.7$$

dove $|P_p. - P_r|_{POST}$ è l'errore di localizzazione, in valore assoluto, tra la posizione di reale applicazione dello stimolo acustico (P_r) e la posizione percepita (P_p) dopo l'addestramento mentre $|P_p. - P_r|_{PRE}$ è la stessa quantità, ma calcolata prima dell'addestramento.

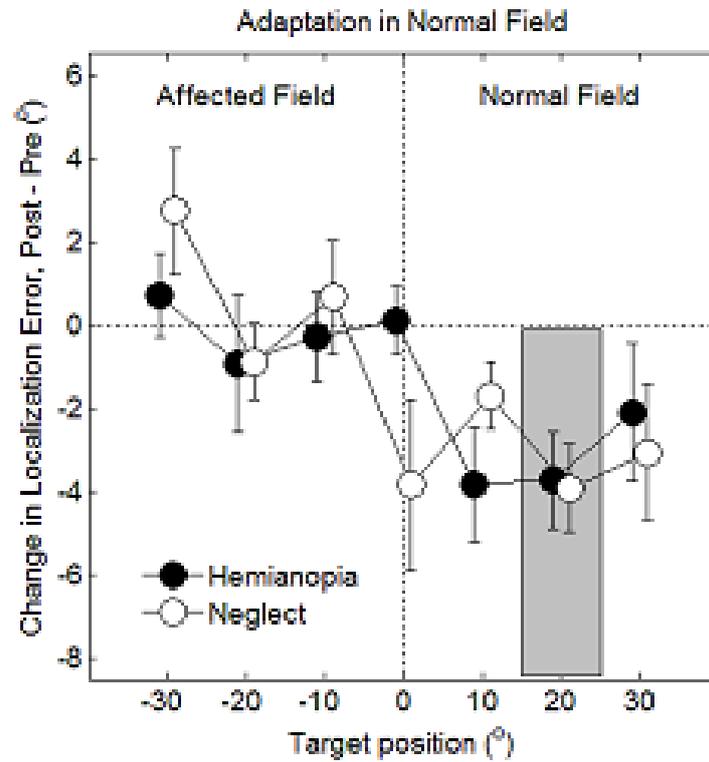


Figura 6.19. Risultati, in vivo, dell'adattamento a stimoli spazialmente coincidenti. I grafici riportano medie ed errore standard del cambiamento dell'errore di localizzazione nei pazienti con Emianopsia (cerchi neri) e nei pazienti con Neglect (cerchi bianchi) dopo adattamento nell'emicampo sano. Lo stimolo visuoacustico durante l'addestramento è posizionato in 20°.

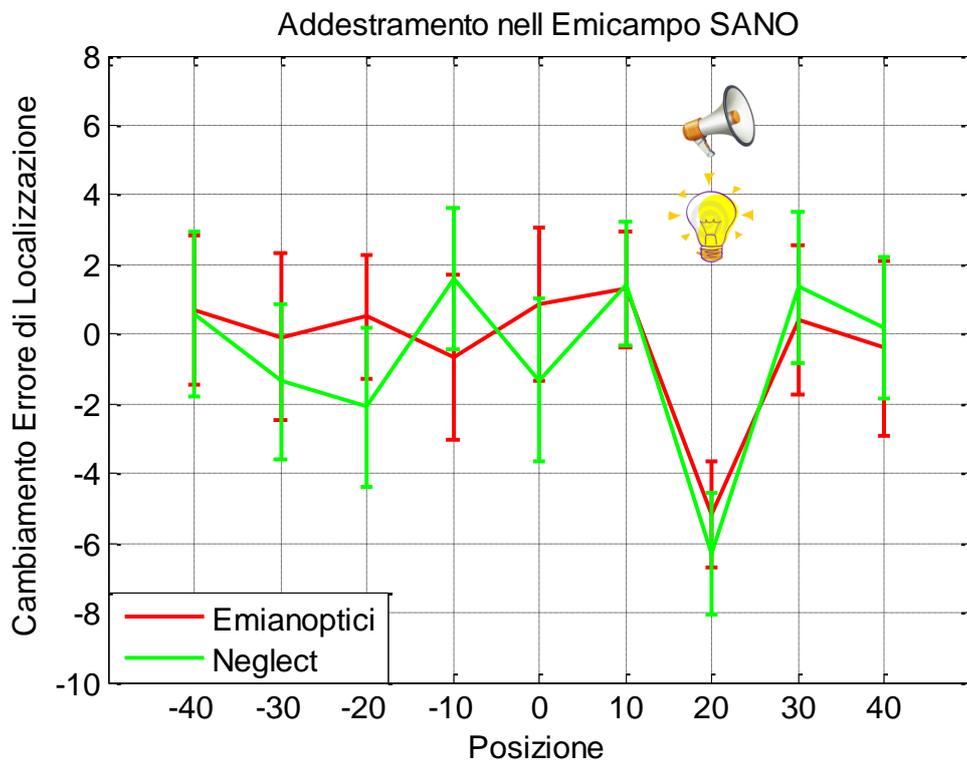


Figura 6.20. Risultati, ottenuti con il modello, dell'adattamento a stimoli spazialmente coincidenti. I grafici riportano medie ed errore standard del cambiamento dell'errore di localizzazione nei pazienti con Emianopsia (in rosso) e nei pazienti con Neglect (in verde) dopo adattamento nell'emicampo sano. Lo stimolo visuoacustico durante l'addestramento è posizionato in 20°.

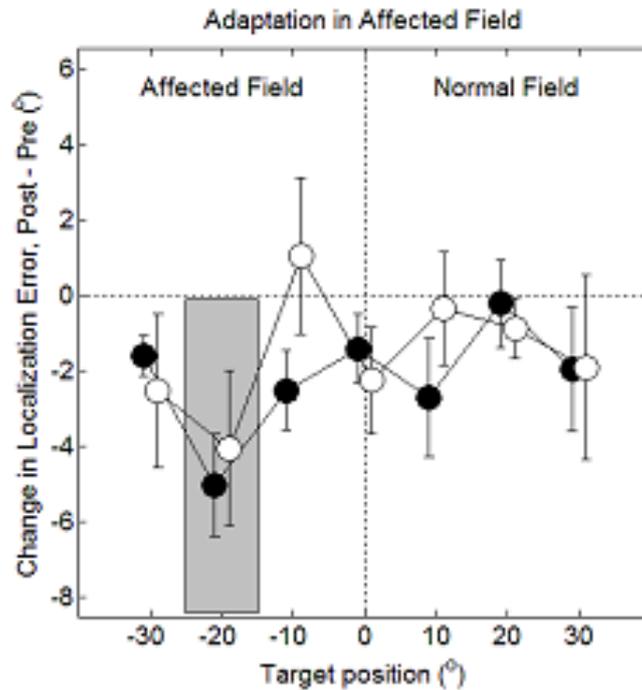


Figura 6.21. Risultati, in vivo, dell'adattamento a stimoli spazialmente coincidenti. I grafici riportano medie ed errore standard del cambiamento dell'errore di localizzazione nei pazienti con Emianopsia (cerchi neri) e nei pazienti con Neglect (cerchi bianchi) dopo adattamento nell'emicampo lesionato. Lo stimolo visuoacustico durante l'addestramento è posizionato in -20° .

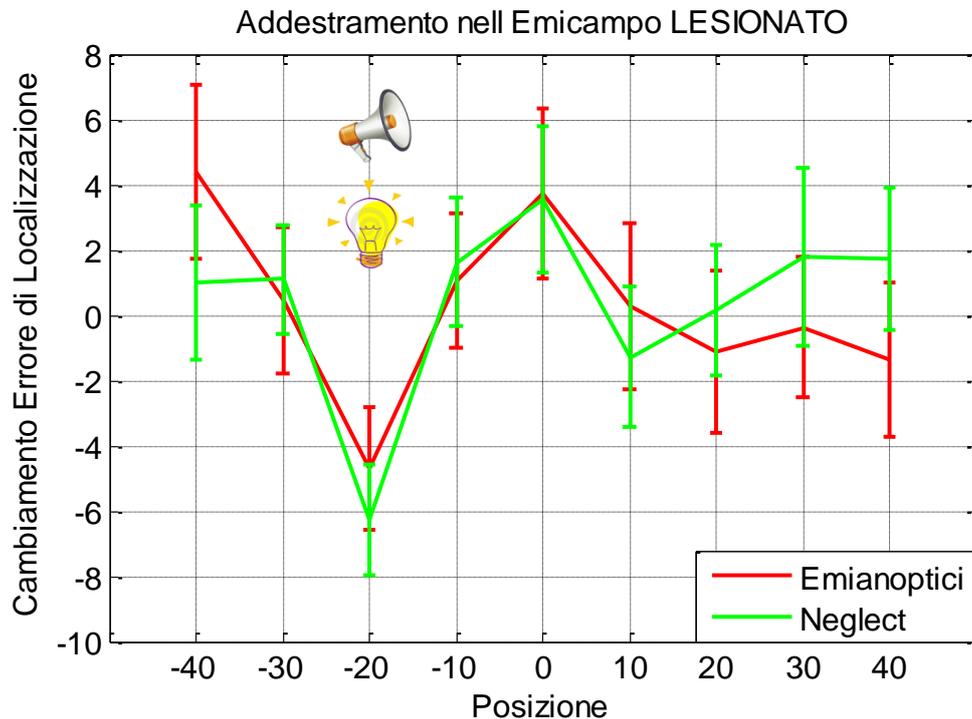


Figura 6.22. Risultati, ottenuti con il modello, dell'adattamento a stimoli spazialmente coincidenti. I grafici riportano medie ed errore standard del cambiamento dell'errore di localizzazione nei pazienti con Emianopsia (in rosso) e nei pazienti con Neglect (in verde) dopo adattamento nell' emicampo leso. Lo stimolo visuoacustico durante l'addestramento è posizionato in -20° .

In entrambi gli emicampi, sia dai risultati presenti in letteratura che da quelli ricavati da modello, si evince, in tutti i soggetti, una riduzione dell'errore di localizzazione acustica, indice del fatto che è avvenuto un miglioramento nella performance di localizzazione. Una differenza che emerge osservando i risultati forniti dal modello è una riduzione dell'errore molto pronunciata nella posizione in cui è stato applicato lo stimolo visuoacustico che va a scemare allontanandosi da essa. Nei risultati in vivo emerge invece una riduzione dell'errore, pressoché della stessa entità, anche nelle posizioni adiacenti a quella in cui era applicato lo stimolo.

Successivamente è stato calcolato l'after effect come:

$$AE = - \left(\text{media} |P_p - P_r|_{POST} - \text{media} |P_p - P_r|_{PRE} \right) \quad 6.8$$

dove $|P_p - P_r|_{POST}$ è l'errore di localizzazione, in valore assoluto, tra la posizione di reale applicazione dello stimolo acustico (P_r) e la posizione percepita (P_p) dopo l'addestramento mentre $|P_p - P_r|_{PRE}$ è la stessa quantità, ma calcolata prima dell'addestramento. Il segno meno davanti è stato inserito per rendere positiva la riduzione dell'errore (come viene fatto nello studio in-vivo). Dal momento che il calcolo di tale grandezza non risultava chiaro dall'articolo di riferimento, nel modello realizzato in questa Tesi, l'after effect è stato calcolato utilizzando la posizione in cui è stato applicato lo stimolo visuoacustico e quelle immediatamente adiacenti (per l'emicampo sano $100^\circ, 110^\circ$ e 120° mentre per l'emicampo lesa $60^\circ, 70^\circ$ e 80°).

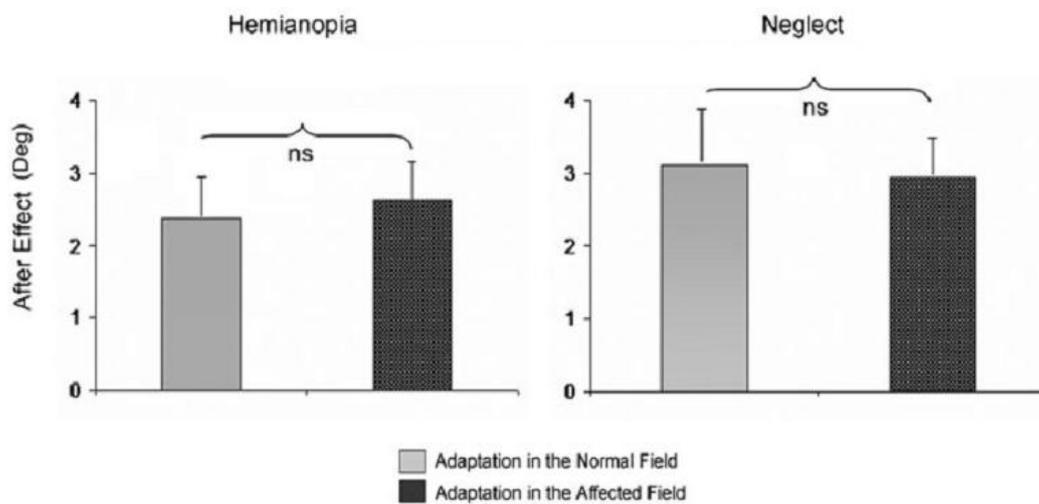


Figura 6.23. After effect calcolati in vivo, in soggetti con emianopsia (a sinistra) ed in soggetti con neglect (a destra) nel caso di addestramento nell'emicampo sano (in grigio) ed di addestramento nell'emicampo lesionato (in nero).

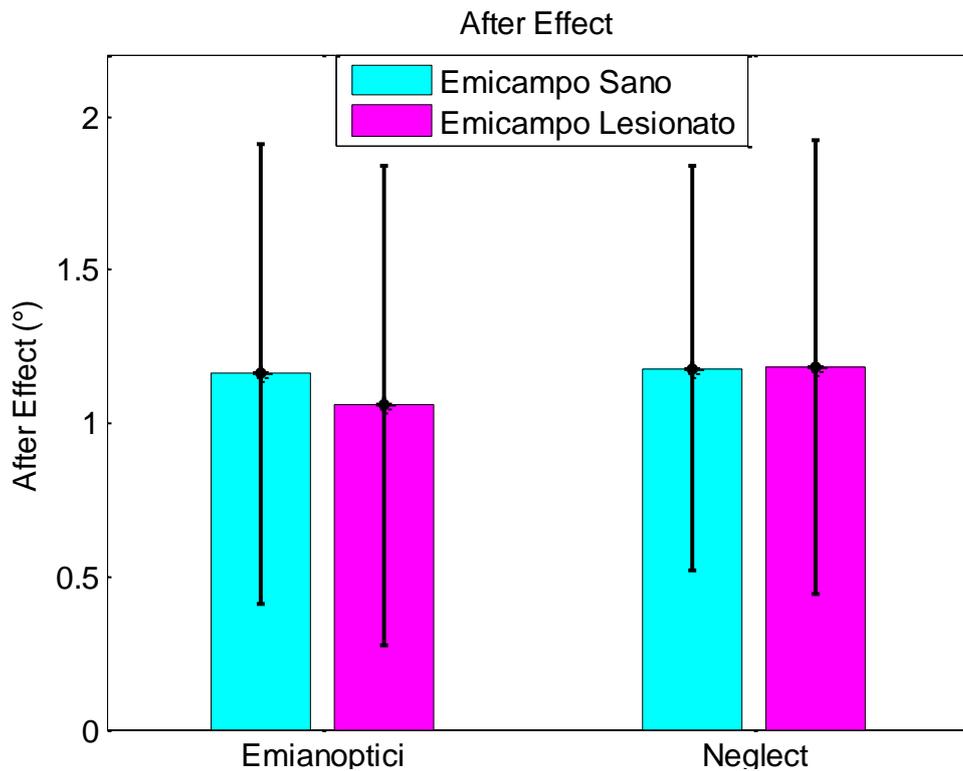


Figura 6.24. After effect ottenuti con il modello, in soggetti con emianopsia (a sinistra) ed in soggetti con neglect (a destra) nel caso di addestramento nell'emicampo sano (in azzurro) ed nei casi di addestramento nell'emicampo lesionato (in magenta).

Anche in questo caso la rete è in grado di riprodurre i risultati presenti in letteratura in quanto non emerge alcuna differenza significativa tra gli after effect calcolati in soggetti emianoptici e con neglect né tra gli emicampi all'interno dello stesso gruppo di soggetti.

6.4 Effetti di stimolazione visuoacustica in soggetti emianoptici per migliorare l'esplorazione del campo visivo

Gli studi di Bolognini, Rasi, Coccia & Làdavas (2005) e di Passamonti, Bertini & Làdavas (2008) esaminano gli effetti a lungo termine di un training di stimolazione visuo-acustica sul pattern oculomotorio di pazienti con emianopsia.

I soggetti sono stati sottoposti ad un training in cui venivano presentati stimoli cross-modalmente spazialmente coincidenti soprattutto nell'emicampo lesionato. Per verificare se la rete è in grado di riprodurre anche i risultati di tali esperimenti, la rete è stata addestrata con stimoli visuoacustici nelle posizioni 40°, 60° e 80° per l'emicampo danneggiato e 120° per l'emicampo sano. Il paradigma di training utilizzato è il terzo esposto nel Capitolo 5, durante il quale oltre all'addestramento, all'interno di tutte le aree, delle sinapsi laterali, è presente anche l'addestramento delle sinapsi feedforward dall'area acustica ed dall'area extrastriata verso l'area multisensoriale.

Il risultato dell'addestramento è stato verificato in fase di test applicando stimoli unimodali visivi. Stimoli unimodali visivi applicati nell'emicampo leso, che prima dell'addestramento danno luogo a una attivazione trascurabile nell'area multisensoriale, dopo l'addestramento producono attivazione notevolmente rinforzata.. In Figura 6.25 è visibile l'attivazione, nell'emicampo leso, dell'area multisensoriale a seguito di uno stimolo unimodale visivo, di ampiezza 15, con posizione variabile, da 30° a 80° con passo 10°.

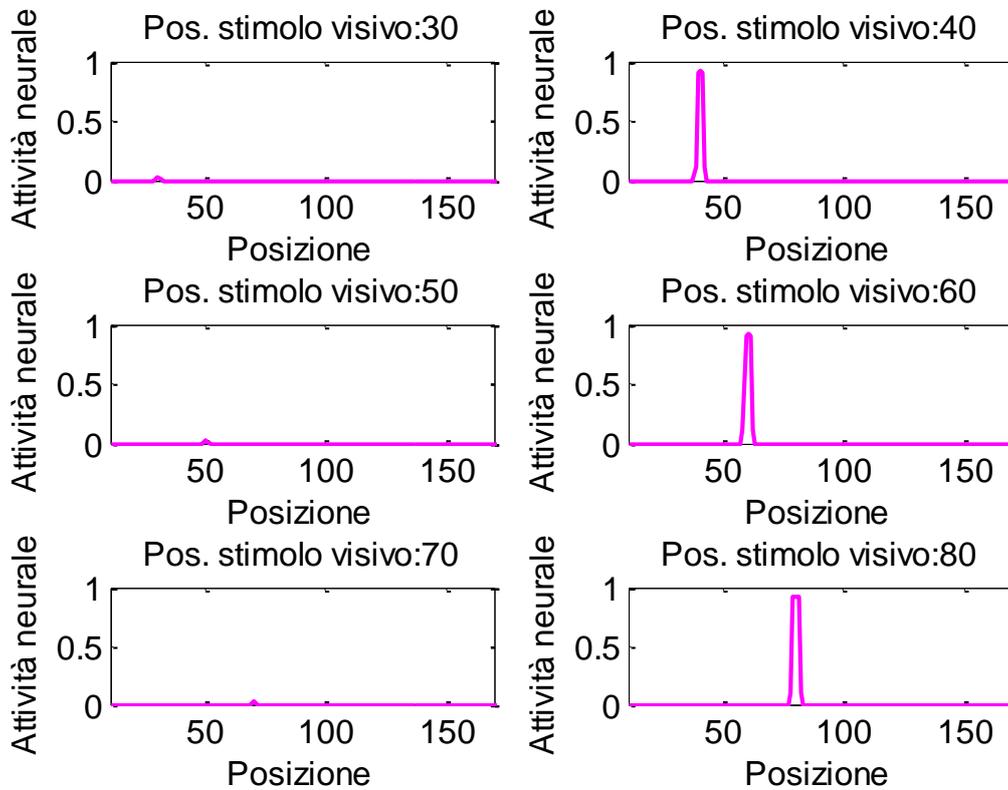


Figura 6.25. Attivazione nell'area multisensoriale a seguito di uno stimolo unimodale visivo di posizione variabile nell'emicampo lesa, dopo addestramento

Dai grafici risulta un'attivazione pressoché nulla in posizione 30°,50° e 70° (posizioni non addestrate) mentre un significativo aumento nelle posizioni 40°,60° ed 80°.

In Figura 6.26 è mostrata l'attivazione, nell'emicampo sano, dell'area multisensoriale a seguito di uno stimolo unimodale visivo, di ampiezza 15, con posizione variabile, da 100° a 150° con passo 10°.

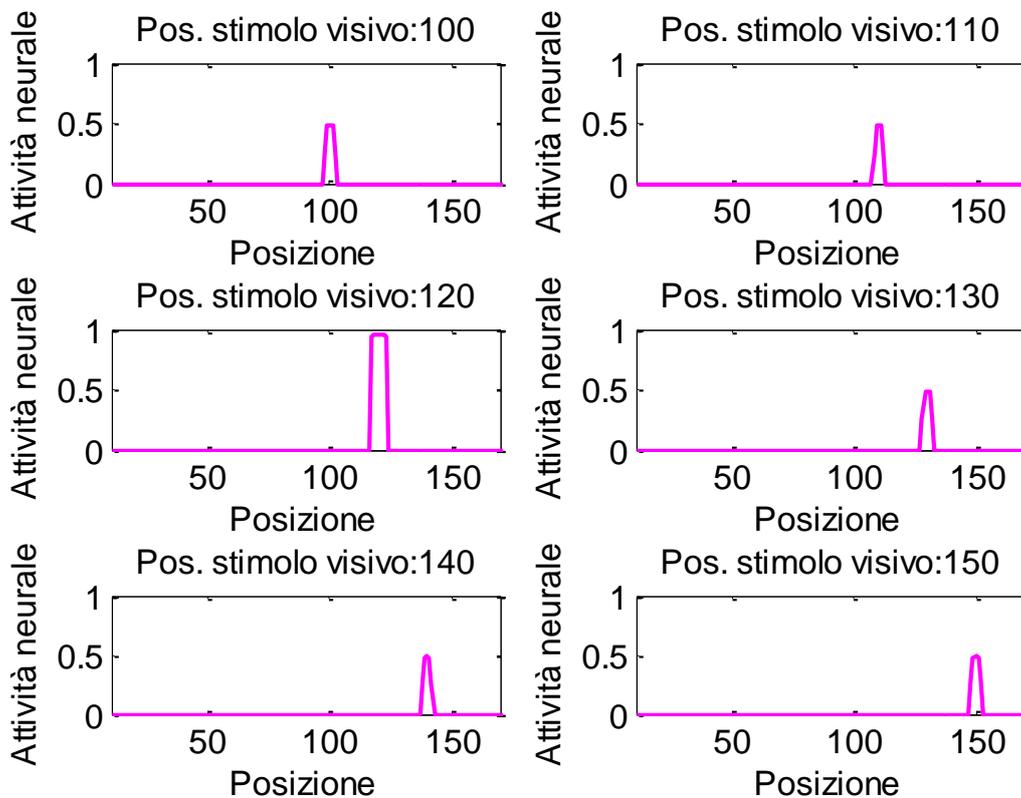


Figura 6.26. Attivazione nell'area multisensoriale a seguito di uno stimolo unimodale visivo di posizione variabile nell'emicampo sano, dopo addestramento

L'attivazione nella posizione 120° risulta notevolmente maggiore rispetto alle altre in quanto si tratta di una posizione addestrata (l'addestramento produce anche nell'emicampo sano una maggiore attivazione).

Supponendo poi che i neuroni presenti nell'area multisensoriale proiettino le loro sinapsi verso neuroni deputati al movimento oculare, una maggiore attivazione nell'area *M* si traduce in una più ampia esplorazione del campo visivo, soprattutto in quelle posizioni, in cui, in fase di addestramento, è stata applicata la stimolazione visuoacustica.

Negli articoli di letteratura non si fa alcun riferimento a cosa accade, nei soggetti emianoptici, a seguito di questo tipo di addestramento se, in fase di test, viene applicato uno stimolo unimodale acustico. La rete neurale sviluppata, essendo un modello, può simulare tale condizione effettuando delle predizioni.

Sottoponendo quindi la rete, in fase di test, ad una stimolazione unimodale acustica di ampiezza 15 si evince uno shift nell'attivazione massima dell'area

acustica verso quelle posizioni, in cui, in fase di addestramento era presente lo stimolo visuoacustico. I risultati del modello per l'emicampo leso sono visibili in Figura 6.27. Si noti come, l'attivazione a seguito di uno stimolo acustico posizionato in 30° venga shiftata verso la posizione 40° , così come l'attivazione a seguito di stimoli posizionati in 50° e 70° venga spostata verso 60° .

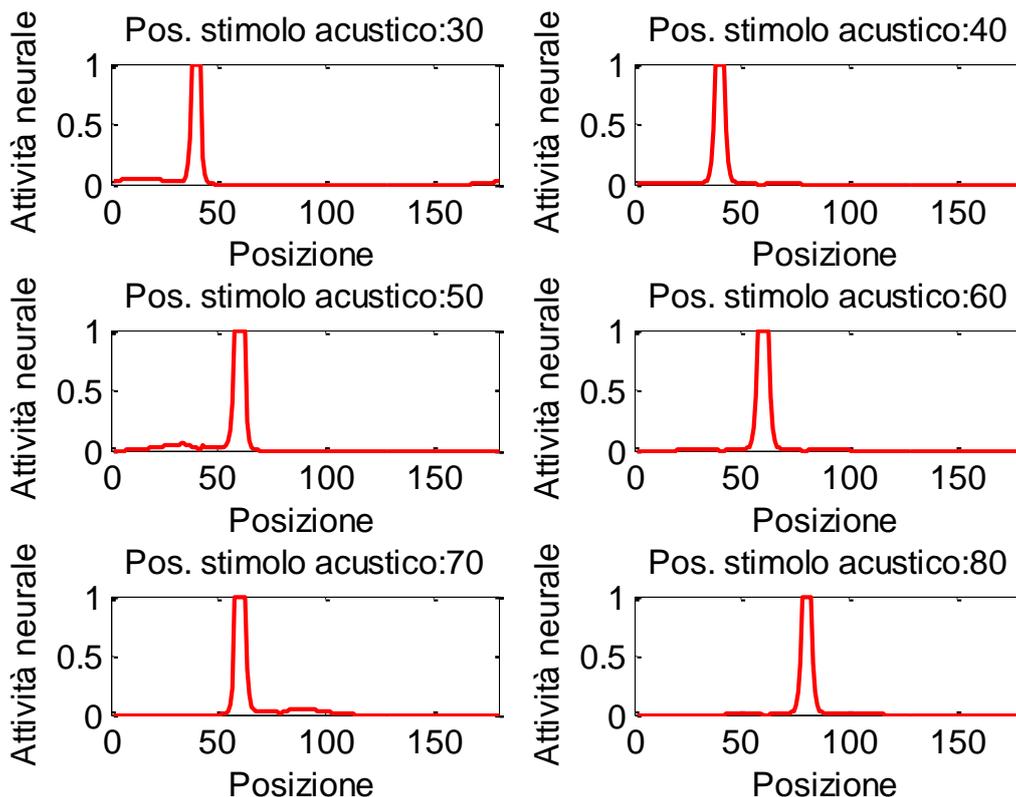


Figura 6.27. Attivazione nell'area acustica a seguito di uno stimolo unimodale acustico di posizione variabile nell'emicampo leso.

Analogamente a quanto accade per l'emicampo lesionato, in Figura 6.28 è visibile il comportamento della rete, nell'emicampo sano, a seguito di uno stimolo unimodale acustico, di ampiezza 15, in posizioni variabili da 90° a 140° con passo 10° . L'attivazione massima, in risposta ad uno stimolo in 90° , avviene in 80° (posizione, nell'emicampo leso, in cui era stato applicato lo stimolo visuoacustico), così come l'attivazione massima degli stimoli applicati in 110° e 130° si colloca in 120° , posizione "addestrata".

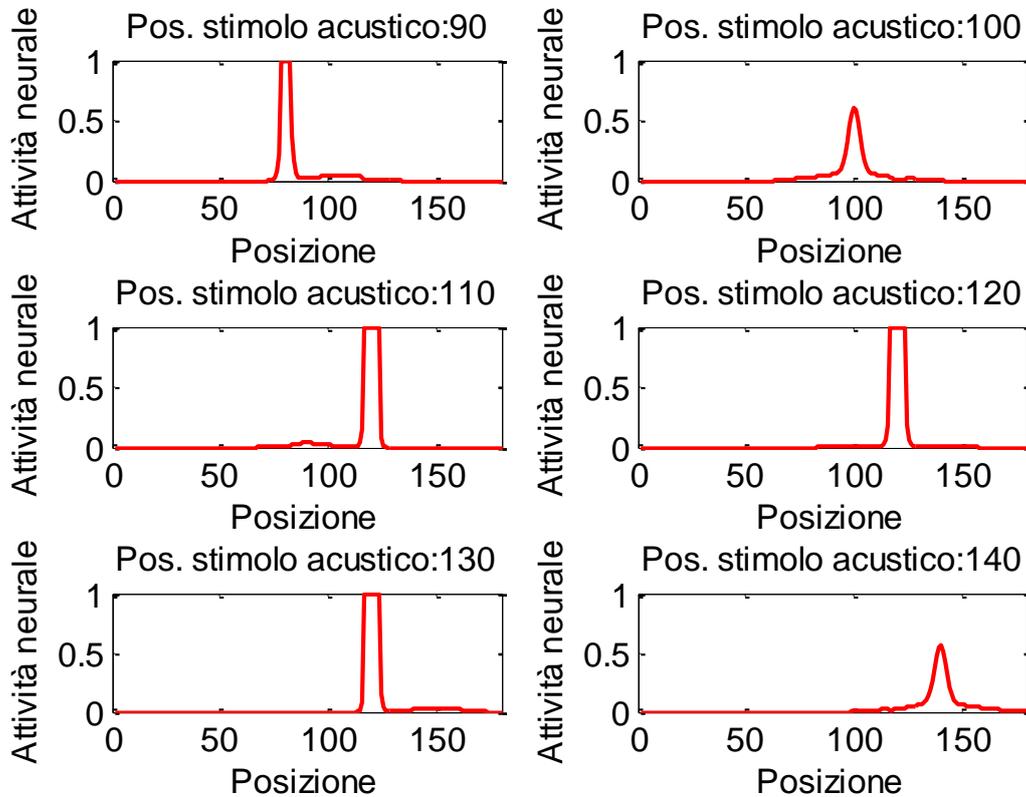


Figura 6.28. Attivazione nell'area acustica a seguito di uno stimolo unimodale acustico di posizione variabile nell'emicampo sano.

I soggetti sottoposti a terapia riabilitativa, oltre a beneficiare degli effetti positivi di una maggiore esplorazione del campo visivo, potrebbero diventare anche più sensibili ad una stimolazione acustica, percependola come proveniente dalle posizioni “addestrate”. Tuttavia tale predizione del modello non trova riscontro nei risultati di letteratura in quanto in essi non vengono esposti i risultati in merito ad una fase di test in cui viene sottoposto uno stimolo unimodale acustico.

In conclusione, i risultati del modello riescono a riprodurre quelli di letteratura. Le precedenti simulazioni infatti, hanno dimostrato che il training visuo-acustico è in grado di indurre effetti a lungo termine sulla risposta dei neuroni multisensoriali. Considerando che i neuroni multisensoriali hanno importanti output motori, i risultati della rete possono spiegare i miglioramenti delle funzioni visuo-spaziali dei pazienti emianoptici, fornendo una prova convincente dell'efficacia di una

stimolazione cross-modale come un valido metodo compensativo per i soggetti con disturbi del campo visivo.

Capitolo 7

Conclusioni

Neuroni in grado di rispondere a stimoli di diversa modalità sensoriale sono stati individuati in diverse regioni cerebrali (Stein & Meredith, 1993, Calvert, Hansen, Iversen, & Brammer, 2001, Meredith, 2002, Calvert, Spence & Stein, 2004, Macaluso & Driver, 2005). L'integrazione delle informazioni che questi neuroni operano sembra svolgere un ruolo fondamentale nell'orientare il comportamento sulla base delle informazioni provenienti dall'esterno. Tuttavia, il funzionamento di tali reti neurali risulta tuttora poco chiaro. Nel presente lavoro di Tesi è stato proposto un modello di rete neurale in grado di spiegare diversi risultati della letteratura neurofisiologica ed i principali test psicofisici relativi all'integrazione visuoacustica, per giungere ad una più profonda comprensione dei meccanismi neurali sottostanti. Inoltre, il modello sviluppato può essere utile per investigare come le proprietà di integrazione visuoacustica possano essere modificate dall'esperienza e dall'addestramento.

Per comprendere quali aree siano coinvolte nei meccanismi di integrazione multisensoriale nel modello sono state simulate, analogamente a quanto avviene negli studi in vivo, condizioni patologiche (emianopsia e neglect). Da questo punto di vista infatti, un importante contributo, per una maggiore comprensione dei circuiti neurali coinvolti nei processi integrativi, può venire dallo studio di

soggetti con lesioni cerebrali: alterazioni nelle risposte e nel comportamento dei soggetti patologici possono essere utili per chiarire quali aree cerebrali sono coinvolte e per fare luce sui meccanismi neurali sottostanti.

La rete neurale proposta considera le interazioni fra quattro aree differenti che possono corrispondere a distinte regioni cerebrali: un'area acustica, un'area visiva rappresentativa della via genicolo-striata, un'area extrastriata rappresentativa della via collicolo-extrastriata ed infine una regione multisensoriale. Il modello simula i singoli neuroni (semplici unità di elaborazione) e le loro reciproche connessioni; infatti, per riprodurre i meccanismi di comunicazione fisiologici, le aree sono provviste sia di sinapsi laterali intra-area che di connessioni eccitatorie inter-area. Con questa organizzazione la rete proposta è stata utilizzata non solo per riprodurre i fenomeni di interazione visuo-acustica on-line (ventriloquismo ed enhancement multisensoriale), ma anche i fenomeni di adattamento ad esperienze cross-modali (effetto off-line o aftereffect), implementando delle regole di addestramento hebbiane per le connessioni tra neuroni, riproducendo così la plasticità sinaptica.

La rete è in grado di riprodurre diversi fenomeni dell'integrazione visuoacustica, facendo uso di un numero ridotto di ipotesi biologicamente plausibili. Nel seguito verranno evidenziati e discussi alcuni aspetti rilevanti della rete neurale realizzata.

- *Aree di neuroni del modello.* Come è stato precedentemente sottolineato, il modello include diverse aree. Sebbene il modello non sia rivolto ad una fedele riproduzione anatomo-fisiologica di aree corticali, è possibile ipotizzare alcune corrispondenze tra le aree di neuroni inserite nel modello ed aree corticali reali. L'area extrastriata può essere considerata come rappresentativa della via collicolo-extrastriata mentre l'area visiva tiene conto della via genicolo-striata. In particolare, l'area visiva potrebbe coincidere con l'area visiva primaria (V1), mentre l'area acustica potrebbe riprodurre l'area acustica primaria (A1) L'area multisensoriale può rappresentare aree corticali associative e/o strutture sottocorticali che sono

note contenere neuroni in grado in grado di ricevere informazioni da diversi canali sensoriali. Ciò che è certo è che i neuroni dell'area visiva, extrastriata ed acustica hanno la capacità di rispondere ad un'unica modalità di stimolazione (visiva o acustica). I neuroni dell'area multisensoriale sono invece in grado di rispondere a stimoli provenienti da modalità sensoriali differenti, e sono in grado di riprodurre le proprietà di risposta osservate in vivo in neuroni multisensoriali.

- *Risoluzione spaziale.* Il modello assume, a priori, che la risoluzione spaziale dei neuroni acustici sia inferiore a quella dei neuroni visivi. Tale ipotesi trova riscontro in letteratura: diversi studi (Cavonius & Robbins, 1973, Recanzone, Guard, & Phan, 2000, Recanzone, 2009) riportano che il campo recettivo dei neuroni acustici è maggiore di quello dei neuroni visivi e che la modalità acustica è caratterizzata da una ridotta un'acuità spaziale. Tuttavia se si degrada la risoluzione spaziale dello stimolo visivo (ad esempio andando ad agire sulla sua deviazione standard) il modello è in grado di riprodurre il fenomeno di cattura dello stimolo visivo da parte di quello acustico. Questo comportamento è in accordo con alcuni studi (Alais & Burr, 2004) che sottolineano come, nel caso in cui la risoluzione dello stimolo visivo venga compromessa (applicando, ad es., stimoli visivi spazialmente estesi), la modalità acustica tende a prevalere su quella visiva.

- *Caratteristica sigmoidale.* Il modello assume che ciascun neurone sia caratterizzato da una risposta descritta tramite una dinamica del primo ordine e, in condizione di regime stazionario, da una relazione sigmoidale. Si è utilizzata la stessa costante di tempo e la stessa relazione sigmoidale per tutte le aree unimodali in condizioni di base anche se è possibile che, nella realtà, possano presentare caratteristiche differenti. Tuttavia si è

preferito utilizzare gli stessi parametri per tutti i neuroni in modo da evitare l'introduzione di ulteriori ipotesi. Una differente relazione sigmoidale è stata impiegata per la riproduzione dell'attivazione dei neuroni dell'area multisensoriale. L'introduzione di tale ipotesi è giustificata dalla necessità che i neuroni di tale area presentassero un'attivazione significativa a fronte di stimoli cross-modalmente spazialmente coincidenti, seppure di lieve intensità (ovvero che fossero in grado di riprodurre l'enhancement multisensoriale di attivazione ed il fenomeno dell'efficacia inversa).

- *Condizioni patologiche.* Per simulare le condizioni di emianopsia e di neglect si è rivelato necessario cambiare i parametri rispetto a quelli dei neuroni di base. I soggetti emianoptici presentano una lesione della via neurale che trasporta ed elabora l'informazione visiva dal chiasma ottico alla corteccia visiva primaria (Zihl & Kennard, 1996). Per simulare questa condizione si è agito sulle sinapsi laterali, sulla caratteristica sigmoidale e sulle sinapsi uscenti dall'area visiva. La riduzione del valore delle sinapsi uscenti dall'area *V* vuole simulare l'effetto di un numero minore di neuroni all'interno della regione unimodale visiva conseguente al danno cerebrale, mentre la modifica dei parametri della sigmoide intende simulare una ridotta capacità di risposta dei neuroni *V* residui. I risultati sperimentali su soggetti emianoptici possono essere ben riprodotti dal modello anche rimuovendo completamente l'area *V* (cioè annullando l'attività dei neuroni dell'area *V*). Il primo caso potrebbe corrispondere a una lesione che mantiene una debole attività residua nell'area visiva, il secondo caso a una lesione che comporta l'inattivazione completa dell'area *V*. Per la simulazione del neglect è stata danneggiata la caratteristica sigmoidale e tutte le sinapsi eccitatorie che emergono dai neuroni dell'area *E* (sia le sinapsi laterali, sia le sinapsi feedforward). La riduzione di queste connessioni sinaptiche vuole simulare un danno alle

aree temporali-parietali-frontali che si riscontra frequentemente nei neglect e all'interno delle quali sono localizzate le aree extrastriate visive.

- *Rumore.* Per valutare le performance del modello, è stata utilizzata la metrica del baricentro per estrarre, dall'attivazione neurale, un indice quantitativo che indicasse la posizione dello stimolo percepita dell'ipotetico soggetto. Per tenere conto della variabilità nelle risposte di percezione spaziale che si osserva in vivo, è stato sovrapposto un rumore alla risposta in uscita dalla rete. Ovvero, alla posizione calcolata con il metodo del baricentro è stato sovrapposto un rumore gaussiano a valor medio nullo e con deviazione standard pari alla deviazione standard dell'attività neurale in risposta allo stimolo preso in considerazione. Così facendo è stata introdotta l'ipotesi che l'attività neurale venga considerata come una distribuzione di probabilità gaussiana.

All'interno della rete i meccanismi di connessione tra i neuroni giocano un ruolo fondamentale nella generazione dei fenomeni integrativi. Qui di seguito verranno messe in evidenza le caratteristiche principali delle connessioni presenti e dei meccanismi fondamentali per il funzionamento del modello.

- *Connessioni inter-area.* Un meccanismo fondamentale all'interno del modello è l'esistenza di connessioni eccitatorie dirette tra le diverse aree, tra i neuroni che occupano la stessa posizione spaziale. I valori parametri delle sinapsi che collegano le aree *A* e *V* sono state adottate in modo che uno stimolo unimodale (acustico o visivo) non generi attivazione nell'area di una modalità differente: uno stimolo acustico non deve attivare l'area visiva e, analogamente, uno stimolo unimodale visivo non deve generare attivazione all'interno dell'area acustica. Un'importante questione, non ancora del tutto chiara dagli studi di letteratura (Roach, Heron, & McGraw, 2006, Bonath, et al., 2007, Recanzone, 2009) è se l'interazione

tra l'area visiva e quella acustica avvenga attraverso una comunicazione diretta o attraverso un feedback positivo proveniente da neuroni multisensoriali. Nel presente modello sono presenti entrambe le vie di comunicazione: la connessione diretta tra le aree *A* e *V* svolge un ruolo fondamentale nel generare il fenomeno di ventriloquismo mentre il feedback proveniente dai neuroni multisensoriali che raggiunge l'area visiva e quella acustica partecipa al fenomeno di enhancement multisensoriale di detezione e di localizzazione dello stimolo.

Una stimolazione cross-modale ottenuta combinando stimoli unimodali sotto soglia, determina all'interno dell'area multisensoriale una attivazione ben oltre la soglia, e di gran lunga superiore alla risposta a ciascun stimolo applicato separatamente. Questo è principalmente la conseguenza delle sinapsi feedforward dall'area *A* ed *E* verso l'area *M* e della caratteristica sigmoidale adottata per i neuroni multisensoriali. L'elevata attivazione multisensoriale è fondamentale non solo per migliorare la detezione dello stimolo cross-modale, ma anche per migliorare la detezione delle caratteristiche dei singoli stimoli che lo compongono. Infatti, il feedback proveniente dai neuroni dell'area multisensoriale verso le aree unimodali contribuisce ad un rafforzamento dell'attivazione all'interno delle aree unimodali (enhancement multisensoriale).

- *Sinapsi intra-area.* Un terzo meccanismo di connessione è implementato attraverso le sinapsi laterali intra-area, che realizzano una sorta di meccanismo competitivo: ogni neurone eccita quelli vicini e inibisce, ed è inibito, da quelli più distanti. Così facendo stimoli della stessa modalità che sono spazialmente distanti tendono a reprimersi reciprocamente. La presenza di sinapsi con tale disposizione spaziale è ampiamente documentata nelle aree percettive e motorie (Georgopoulos, Taira, & Lukashin, 1993, Yishai, Bar-Or, & Sompolinsky, 1995, Salinas & Abbott, 1996). Le sinapsi laterali non sono fondamentali per generare il fenomeno

del vetrioloquismo e dell'enhancement, infatti, se vengono eliminate, il fenomeno permane grazie alle connessione inter-area. Tuttavia le sinapsi laterali svolgono due ruoli chiave: da una parte contribuiscono, nel caso di stimoli cross-modalmente spazialmente disparati, a rafforzare l'attività acustica laddove è presente lo stimolo visivo e di attenuarla nella posizione originaria dello stimolo acustico, aumentando il bias visivo, dall'altra la plasticità delle sinapsi laterali costituisce la base per i fenomeni di after effect..

- *Plasticità delle sinapsi.* Durante la costruzione del modello è stato assunto che solo le sinapsi laterali e le sinapsi feedforward verso l'area multisensoriale potessero essere addestrate al fine di riprodurre i fenomeni "off-line" di integrazione visuoacustica. Si è deciso di non addestrare anche le sinapsi di feedback provenienti dall'area multisensoriale né quelle tra l'area acustica e quella visiva al fine di evitare la presenza di attivazione nelle aree unimodali a fronte di uno stimolo proveniente dall'altra area unisensoriale. Le regole di apprendimento hebbiane utilizzate presentano due particolarità che sono spesso usate nei modelli neurocomputazionali di letteratura (Miller & MacKay, 1994, Dayan & Abbott, 2001, Van Ooyen, 2011). In primo luogo la regola hebbiana utilizzata include una soglia per l'attività del neurone post-sinaptico; secondo luogo fa uso di un fattore di normalizzazione che garantisce che le sinapsi inattive, provenienti dai neuroni silenti, si indeboliscano sempre di più. I paradigmi di addestramento utilizzati durante le simulazioni prendono spunto dai training visuoacustici riportati negli studi di letteratura riprodotti (Bolognini, Rasi, Coccia & Ládavas, 2005, Passamonti, Bertini & Ládavas, 2008, Passamonti, Frissen & Ládavas, 2009).

Facendo uso delle ipotesi e dei meccanismi appena descritti il modello è in grado di riprodurre diversi aspetti dell'integrazione visuoacustica in soggetti sani e patologici. Nel seguito vengono discussi i risultati ottenuti con il modello.

- *Integrazione multisensoriale come proprietà emergente dalla rete.* Il modello si è dimostrato capace di riprodurre fenomeni di integrazione visuo-acustica, in particolare il ventriloquismo e l'enhancement di localizzazione (discussi in dettaglio nei successivi punti). È importante sottolineare che i fenomeni di integrazione multisensoriale non sono introdotti a priori nella rete ma emergono dalla interazione e dalle connessioni tra le diverse aree, a partire da poche ipotesi inserite. Ad esempio il fenomeno del ventriloquismo emerge dall'interazione tra l'area A e l'area V e dalla presenza di sinapsi laterali all'interno di ciascuna area. Le uniche ipotesi introdotte sono che tali aree siano spazialmente organizzate, e che lo stimolo acustico sia spazialmente meno affidabile di quello visivo. Analogamente, l'enhancement di localizzazione acustica, in caso di stimolazione cross-modale spazialmente coincidente, origina dalle sinapsi feedforward, dalle proprietà di risposta dei neuroni multisensoriali, nonché dalla proprietà di risposta dei neuroni acustici e dalle sinapsi laterali acustiche.

Da questo punto di vista il modello di rete neurale è molto importante per comprendere come risposte comportamentali e percettive emergano dalla sovrapposizione complessa e non lineare di diversi meccanismi neurali, la cui analisi sarebbe estremamente difficile basandosi solo su ragionamenti o modelli qualitativi.

- *Ventriloquismo.* Il fenomeno del ventriloquismo nasce dall'interazione diretta tra area acustica ed area visiva. In condizioni basali, quando vengono forniti alla rete due stimoli sufficientemente prossimi tra di loro si nota una cattura visiva dello stimolo acustico. Lo stimolo acustico viene

infatti percepito non nella sua reale posizione bensì spostato verso quello visivo. Non è invece presente alcuna influenza dello stimolo acustico nei confronti di quello visivo, come dimostra la pressoché totale assenza di shift di localizzazione visiva. Tali risultati trovano riscontro in numerosi studi sperimentali (Sahraie, Treveltham, MacLeod, Murray, & Olson, 2008; Welch & Warren, 1980, Bertelson & Radeau, 1981; Howard & Templeton, 1966; Slutsky & Recanzone, 2001, Alais & Burr, 2004, Bonath, et al., 2007, Recanzone, 2009). Se si considerano i soggetti patologici, la rete non riproduce l'effetto del ventriloquismo nell'emicampo lesionato degli emianoptici, mentre continua a permanere in quello dei soggetti con neglect. Questo risultato, in linea con diversi lavori sperimentali (O'Leary & Rhodes, 1984, Bertelson, Pavani, Làdavass, Vroomen & De Gelder, 2000, Leo, Bolognini, Passamonti, Stein & Làdavass, 2008, Bolognini, Miniussi, Savazzi, Bricolo & Maravita, 2009), dimostra come la lesione delle aree striate (emianopsia) annulli qualunque bias visivo, suggerendo così un ruolo cruciale delle aree visive primarie in questo fenomeno. Al contrario, un danno dell'area temporo-parietale (neglect) non produce alcun effetto sul ventriloquismo escludendo quindi il coinvolgimento di tale regione cerebrale nella mediazione del fenomeno.

- *Enhancement multisensoriale.* L'enhancement multisensoriale nasce, a seguito di stimoli cross-modalmente spazialmente coincidenti, a causa dell'attivazione significativa dell'area *M* (anche a seguito di input unimodali prossimi alla soglia percettiva), che invia un feedback alle aree *A* e *V*. In queste aree, all'attivazione dovuta all'input unimodale, si aggiunge il contributo dell'area multisensoriale e quello dovuto alla comunicazione diretta tra area acustica e visiva, producendo un incremento della risposta. In tal modo, uno stimolo unimodale acustico (o visivo) che, in condizioni di stimolazione unimodale avrebbe provocato un'attivazione ridotta (e spazialmente diffusa, nel caso di stimolo

acustico), è ora in grado di produrre una attivazione neurale maggiore e spazialmente più localizzata. Questo comportamento si presenta sia nelle simulazioni con i parametri in condizioni di base sia nei soggetti emianoptici mentre per i soggetti con neglect si nota una diminuzione del fenomeno. Ciò suggerisce che la corteccia striata non sia coinvolta nel mediare questo effetto ed indica un ruolo diretto del circuito collicolo-extrastrariato (area *E*) che è risparmiato negli emianoptici mentre è leggermente danneggiato nei soggetti con neglect. Il mantenimento, nei soggetti con emianopsia, di una via di elaborazione sensoriale secondaria, la via retino-collicolo-extrastrariato potrebbe permettere di compensare i disturbi visuo-spaziali indotti dalla lesione cerebrale. I risultati della rete sono ancora una volta in linea con quelli degli studi in vivo (Stein, Huneycutt & Meredith, 1988; Bolognini, Leo, Passamonti, Stein & Làdavas, 2007, Bolognini, Miniussi, Savazzi, Bricolo, & Maravita, 2009).

- *After Effect del Ventriloquismo*. L'esposizione della rete a stimoli cross-modali spazialmente separati nel campo visivo normale induce in tutti i soggetti significativi AEs; al contrario, quando la stessa condizione di adattamento viene presentata nel campo visivo compromesso, consistenti AEs sono osservabili 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 trova riscontro nei risultati sperimentali di Passamonti, Frissen & Làdavas (2009) e recenti dati di neuroimaging (Bonath, et al., 2007), i quali dimostrano come l'effetto ventriloquismo sia correlato all'influenza di proiezioni visive sull'attività della corteccia acustica. I risultati dimostrano, inoltre, che il circuito neurale coinvolto nell'attenzione spaziale visiva (presumibilmente situato nelle aree temporo-parietali) non ha un ruolo cruciale nella generazione

degli AEs, dal momento che i soggetti con neglect esibiscono gli stessi AEs dopo adattamento nell'emicampo ipsilesionale e contralesionale.

- *Miglioramento della performance di localizzazione acustica.* Sottoponendo la rete ad una fase di training con stimoli visuoacustici spazialmente coincidenti sia i soggetti con neglect che quelli con emianopsia esibiscono consistenti AEs, indipendentemente dall'emicampo adattato. Questi risultati riproducono bene quelli in vivo di Passamonti, Frissen & Làdavas (2009) e sottolineano come la performance di localizzazione acustica è sensibilmente migliorata in seguito all'adattamento, anche quando gli stimoli visivi non sono consapevolmente percepiti. La presenza degli AEs in pazienti con emianopsia tende ad escludere il coinvolgimento della corteccia striata suggerendo invece un ruolo fondamentale della via alternativa collicolo-extrastriata.

- *Miglioramento dell'esplorazione del campo visivo.* Per la riproduzione dei training riabilitativi in soggetti emianoptici la rete è stata sottoposta ad una sistematica stimolazione visuoacustica con stimoli spazialmente coincidenti presentati sia nell'emicampo sano che in quello leso. A seguito di tale training emerge una maggiore attivazione dell'area multisensoriale. Supponendo poi che i neuroni presenti in tale area proiettino le loro sinapsi verso neuroni deputati al movimento oculare, una maggiore attivazione nell'area *M* si traduce in una più ampia esplorazione del campo visivo, soprattutto in quelle posizioni, in cui, in fase di addestramento, è stato applicata la stimolazione visuoacustica. Questo risultato trova riscontro negli studi sperimentali di Bolognini, Rasi, Coccia & Làdavas (2005) e di Passamonti, Bertini & Làdavas (2008) che sottolineano come a seguito di molte sessioni di training i soggetti emianoptici presentino un

miglioramento dell'abilità di compensazione del deficit visivo dovuto ad una maggiore esplorazione del campo visivo.

Infine vale la pena sottolineare alcuni limiti della rete.

- *Campo recettivo.* Il modello non tiene esplicitamente in considerazione il campo recettivo dei neuroni, ma l'input esterno che raggiunge l'area A e l'area V è già il risultato finale di uno stimolo locale spazialmente filtrato dal campo recettivo del neurone.

- *Varibilità e rumore nei parametri della rete.* I valori dei parametri sono identici all'interno dei neuroni della stessa area, senza alcun cambiamento dei pesi sinaptici e delle funzioni di attivazione dei neuroni. Le reti neurali reali hanno invece una distribuzione random di tali parametri attorno ad un valore medio. Si suppone che, utilizzando una distribuzione casuale dei parametri, i neuroni all'interno di ciascuna area possano esibire diversi comportamenti come viene osservato sperimentalmente.

- *Aspetti temporali dell'integrazione multisensoriale.* In questo lavoro, non sono stati presi in considerazione in alcun modo gli aspetti temporali dell'integrazione visuoacustica. In particolare, gli stimoli sono sempre stati considerati temporalmente coincidenti, e non si è tenuto conto della presenza di latenze temporali nelle risposte dei neuroni, né di possibili differenze nella risposta dinamica a stimoli acustici e visivi. Studi su animali e sull'uomo (Meredith & Stein, 1986a, Meredith & Stein, 1986b, Meredith, Nemitz & Stein, 1987, Stein & Meredith, 1993), hanno dimostrato che l'interazione multisensoriale avviene anche quando lo stimolo acustico e visivo non sono temporalmente coincidenti, purché siano presentati solo se i due stimoli sono presentati con una distanza temporale dell'ordine delle centinaia di millisecondi (fino a 500 ms). Probabilmente questa finestra temporale di integrazione multisensoriale

nasce da caratteristiche specifiche delle risposte dinamiche agli stimoli (diverse latenze, costanti di tempo) che non sono state trattate nel presente lavoro.

La rete neurale consente anche di effettuare diverse predizioni in merito al ruolo delle varie aree nei meccanismi di integrazione visuoacustica, qui di seguito, a titolo di esempio, ne verranno riportate tre.

- In base alla letteratura (Bertini, Leo, Avenanti & Làdavas 2010), i soggetti con neglect visivo continuano a presentare sia ventriloquismo sia enhancement di localizzazione acustica (seppure un po' ridotto rispetto ai soggetti sani). La rete ha riprodotto questi risultati assumendo che siano compromesse aree visive di più alto livello (area *E*) localizzate nelle aree temporoparietali o frontoparietali. Il ventriloquismo permane per la presenza di *V* che agisce direttamente su *A* mentre l'enhancement di localizzazione permane principalmente grazie all'area visiva e, in parte, per il feedback dall'area multisensoriale. Il modello prevede che, nel caso di applicazione della stimolazione inibitoria (iTBS), alla regione occipitale di soggetti con neglect, scompaia sia il fenomeno dell'enhancement che il fenomeno del ventriloquismo, a causa dell'inibizione di *V* che nel caso del neglect gioca un ruolo fondamentale nella mediazione di entrambi i fenomeni.
- Diversi studi (Bertini, Leo, Avenanti & Làdavas 2010, Leo, Bolognini, Passamonti, Stein, & Làdavas, 2008) documentano che i soggetti emianoptici mostrano enhancement di localizzazione (nonostante la mancanza dell'area *V*). L'interpretazione del modello per questo risultato è che lo stimolo visivo raggiunga aree multisensoriali attraverso via alternative, in particolare la retino-collicolo-extrastriata. Dall'area multisensoriale, attraverso un feedback, lo stimolo visivo agisce

sull'attivazione nell'area acustica, migliorando la detezione e localizzazione dello stimolo acustico. Il modello quindi prevede che solo stimoli visivi "visibili" alla via retino-collicolare abbiano un effetto positivo sulla detezione e localizzazione dello stimolo acustico, mentre, l'applicazione di stimoli visivi "invisibili" alla via retino-collicolare non abbia alcun effetto sulla percezione acustica (tali stimoli non potrebbero infatti in alcun modo raggiungere le aree extrastriate e da qui l'area multisensoriale). È noto dalla letteratura neurofisiologica (Marrocco & Li, 1977, Schiller & Malpeli, 1977, De Monasterio, 1978) che i coni di tipo S nella retina non mandano proiezioni al collicolo, quindi stimoli a cui rispondono solo gli S-coni sono invisibili alla via retino-collicolare. Stimoli di questo tipo sono stimoli a bassa lunghezza d'onda (colore viola). Il modello dunque predice che, stimolando soggetti emianoptici con stimoli visuoacustici usando, per esempio lo stimolo visivo rosso, si dovrebbe osservare l'effetto di enhancement sulla percezione acustica; mentre applicando insieme allo stimolo acustico stimolo visivi di colore viola, non si dovrebbe verificare alcun effetto sulla percezione acustica.

- È noto da letteratura (Bolognini, Rasi, Coccia & Làdavas, 2005, Passamonti, Bertini & Làdavas, 2008) che, a seguito di training di stimolazione visuoacustica, nell'emicampo lesionato di soggetti emianoptici, questi presentino una maggiore esplorazione del campo visivo. Tuttavia nessuno studio mette in evidenza cosa accade se, in fase di test, venga presentato uno stimolo unimodale acustico, anziché uno stimolo unimodale visivo. La predizione del modello è che i soggetti diventino più sensibili ai suoni presentati nelle posizioni in cui, durante la fase di addestramento, era presente lo stimolo visuoacustico.

In conclusione il presente modello riproduce bene sia i fenomeni di integrazione visuoacustica quali ventriloquismo ed enhancement multisensoriale, ma anche i

fenomeni che emergono a seguito di training di stimolazione visuoacustica, quali l'after effect del ventriloquismo, il miglioramento della localizzazione spaziale di stimoli acustici e la maggiore esplorazione del campo visivo.

I punti di forza del presente modello possono essere così riassunti:

- È interamente basato su meccanismi plausibili dal punto di vista neurobiologico;
- Tramite un unico set di parametri (condizione di base) è in grado di simulare diversi fenomeni di integrazione visuoacustica, in accordo con i risultati di letteratura e di riprodurre un'ampia casistica di studi comportamentali neuropsicologici;
- Cambiando i parametri del modello, ma mantenendo intatta l'organizzazione, è possibile riprodurre la variabilità del comportamento in vivo;
- È in grado di riprodurre i risultati degli studi in vivo in soggetti emianoptici e con neglect variando i parametri di alcuni meccanismi che possono essere compromessi dalla lesione;
- È in grado di effettuare delle predizioni;
- Il livello di complessità computazionale è moderato.

Il modello fornisce quindi un valido strumento per riprodurre diversi risultati sperimentali. Esso, tramite opportune modifiche ed estensioni potrebbe essere utilizzato per indirizzare gli studi neuropsicologici riguardo problemi cognitivi, per effettuare predizioni in merito ad eventuali terapie riabilitative e per comprendere in maniera più efficace i correlati neurali dell'integrazione visuoacustica.

Bibliografia

Alais, D., & Burr, D. (2004). The ventriloquism effect results from near-optimal integration. *Current Biology* (14), 257-262.

Bell, A., Meredith, M., Van Opstal, A., & Munoz, D. (2005). Crossmodal integration in the primate superior colliculus underlying the preparation and initiation of saccadic eye movements. *Journal of Neurophysiology* (93), 3659-3673.

Bertelson, P., & De Gelder, B. (2004). The psychology of multisensory perception. In S. C. & D. J., *Crossmodal space and crossmodal attention* (p. 141–177). Oxford: Oxford University Press.

Bertelson, P., & Radeau, M. (1981). Cross-modal bias and perceptual fusion with auditory-visual spatial. *Perception & Psychophysics* (29), 578-584.

Bertelson, P., Pavani, F., Làdavas, E., Vroomen, J., & De Gelder, B. (2000). Ventriloquism in patients with unilateral visual neglect. *Neuropsychologia* (38), 1634-1642.

Bertini, C., Leo, F., Avenanti, A., & Làdavas, E. (2010). Independent mechanisms for ventriloquism and multisensory integration as revealed by theta-burst stimulation. *European Journal of Neuroscience* (31), 1791-1799.

Bolognini, N., Leo, F., Passamonti, C., Stein, B., & Làdavas, E. (2007). Multisensory-mediated auditory localization. *Perception* (36), 1477-1485.

Bolognini, N., Miniussi, C., Savazzi, S., Bricolo, E., & Maravita, A. (2009). TMS modulation of visual and auditory processing in the posterior parietal cortex. *Exp Brain Res*, 195, 509–517.

Bolognini, N., Rasi, F., Coccia, M., & Làdavas, E. (2005). Visual search improvement in hemianopic patients after audio-visual stimulation. *Brain* (128), 2830-2842.

Bonath, B., Noesselt, T., Martinez, A., Mishra, J., Schwiecker, K., Heinze, H., et al. (2007). Neural basis of the ventriloquist illusion. *Current Biology* (17), 1697–703 .

Budinger, E., Heil, P., Hess, A., & Scheich, H. (2006). Multisensory processing via early cortical stages: Connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. *Neuroscience* (143), 1065-1083.

Burnett, L., Stein, B., Perrault, J., & Wallace, M. (2007). Excitotoxic lesions of the superior colliculus preferentially impact multisensory neurons and multisensory integration. *Experimental Brain Research* (179), 325-338.

Bushara, K., Grafman, J., & Hallet, M. (2001). Neural correlates of auditory-visual stimulus onset asynchrony detection. *Journal of Cognitive Neuroscience* (21), 300-304.

Calvert, G., Campbell, R., & Brammer, M. (2000). Evidence from functional magnetic resonance imaging of crossmodal binding in the human heteromodal cortex. *Current Biology* (10), 649–657.

Calvert, G., Hansen, P., Iversen, S., & Brammer, M. (2001). Detection of multisensory integration sites by application of electrophysiological criteria to BOLD response. *Neuroimage* (14), 427-438.

Calvert, G., Spence, C., & Stein, B. (2004). *The Handbook of Multisensory Processing*. Cambridge: MIT Press.

Cavonius, C., & Robbins, D. (1973). Relationships between luminance and visual acuity in the rhesus monkey. *Journal of Physiology* (232), 239-246.

Dayan, L., & Abbott, P. (2001). *Theoretical Neuroscience. Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. MIT Press.

De Monasterio, F. (1978). Properties of ganglion cells with atypical receptive-field organisation in the retina of macaques. *Journal of Neurophysiology* (40), 1435–1449.

Eimer, M. (2004). Multisensory integration: how visual experience shapes spatial perception. *Current Biology* (3), 115-117.

Ernst, M., & Banks, M. (2002). Humans integrate visual and haptic information in a statistically optimal fashion. *Nature* (415), 429–433.

Fodor, J. (1983). *The modularity of the mind*. MIT Press.

Frassinetti, F., Bolognini, N., & Làdavas, E. (2002). Enhancement of visual perception by crossmodal visuo-auditory interaction. *Experimental Brain Research* (147), 332-343.

Georgopoulos, A., Taira, M., & Lukashin, A. (1993). Cognitive neurophysiology of the motor cortex. *Science* (260), 47-52.

Gepshtein, S., & Banks, M. (2003). Viewing geometry determines how vision and haptics combine in size perception. *Current Biology* (13), 483-488.

Ghazanfar, A., & Schroeder, C. (2006). Is neocortex essentially multisensory? *Trends in Cognitive Sciences* (10), 278–285.

Heron, J., Whitaker, D., & McGraw, P. (2004). Sensory uncertainty governs the extent of audio-visual interaction. *Visual Research* (144), 2875-2884.

Howard, I., & Templeton, W. (1966). *Human spatial orientation*. London.

Kadunce, D., Vaughan, J., Wallace, M., & Stein, B. (2001). The influence of visual and auditory receptive field organization on multisensory integration in the superior colliculus. *Experimental Brain Research* (139), 303-310.

Knill, D., & Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in Neuroscience* (27), 712–719.

Làdavas, E. (2008). Multisensory-based Approach to the Recovery of Unisensory Deficit. *Ann. New York Academy of Sciences* , 1124, 98-110.

Laurienti, P., Burdette, J., Wallace, M., Yen, Y., Field, A., & Stein, B. (2002). Deactivation of sensory-specific cortex by cross-modal stimuli. *Journal of Cognitive Neuroscience* (14), 420–429.

Laurienti, P., Kraft, R., Maldjian, J., Burdette, J., & Wallace, M. T. (2004). Semantic congruence is a critical factor in multisensory behavioral performance. *Experimental Brain Research* (158), 405-414.

Leo, F., Bolognini, N., Passamonti, C., Stein, B., & Làdavas, E. (2008). Cross-modal localization in hemianopia: new insights on multisensory integration. *Brain* (131), 855-865.

Leo, F., Bolognini, N., Passamonti, C., Stein, B., & Làdavas, E. (2008). Cross-modal localization in hemianopia: new insights on multisensory integration. *Brain* (131), 855-865.

Macaluso, E., & Driver, J. (2005). Multisensory spatial interactions: a window onto functional integration in the human brain. *Trends in Neuroscience* (28), 264–271.

- Magosso, E., Cuppini, C., Serino, A., Di Pellegrino, G., & Ursino, M. (2008). A theoretical study of multisensory integration in the superior colliculus by a neural network model. *Neural Networks* (21), 817–829.
- Marrocco, R., & Li, R. (1977). Monkey superior colliculus: properties of single cells and their afferent inputs. *Journal of Neurophysiology* (40), 844–860.
- Martuzzi, R., Murray, M., Michel, C., Thiran, J., Maeder, P., Clarke, S., et al. (2007). Multisensory Interactions within Human Primary Cortices Revealed by BOLD Dynamics. *Cerebral Cortex* (17), 1672-1679.
- Meienbrock, A., Naumer, M., Doehrmann, O., Singer, W., & Muckli, L. (2007). Retinotopic effects during spatial audio-visual integration. *Neuropsychologia* (45), 531-539.
- Meredith, M. (2002). On the neural basis for multisensory convergence: a brief overview. *Cognitive Brain Research* (14), 31-40.
- Meredith, M., & Stein, B. (1983). Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science* (221), 389-391.
- Meredith, M., & Stein, B. (1986b). Spatial factors determine the activity of multisensory neurons in cat superior colliculus. *Brain Research* (19), 350-304.
- Meredith, M., & Stein, B. (1986a). Visual, auditory and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *Journal of Neurophysiology* (156), 640-662.
- Meredith, M., Nemitz, J., & Stein, B. (1987). Determinants of multisensory integration in superior colliculus: temporal factors. *Journal of Neuroscience* (10), 3215-3229.
- Miller, K., & MacKay, D. (1994). The Role of Constraints in Hebbian Learning. *Neural Computation* (6), 100-126.
-

O'Leary, A., & Rhodes, G. (1984). Cross-modal effects on visual and auditory object perception. *and Psychophysics* (35), 565-569.

Oruç, I., Maloney, T. M., & Landy, M. (2003). Weighted linear cue combination with possibly correlated error. *Vision Research* (43), 2451- 2468.

Pambakian, A., & Kennard, C. (1997). Can visual function be restored in patients with homonymous hemianopia? *British Journal of Ophthalmology* (81), 324–328.

Passamonti, C., Bertini, C., & Làdavas, E. (2008). Audio-visual stimulation improves oculomotor patterns in patients with hemianopia. *Neuropsychologia* (47), 546-555.

Passamonti, C., Frissen, I., & Làdavas, E. (2009). Visual recalibration of auditory spatial perception: two separate neural circuits for perceptual learning. *European Journal of Neuroscience* (30), 1141-1150.

Perrault, J., 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), 2575-2586.

Recanzone, G. (2009). Interactions of auditory and visual stimuli in space and time. *Hear Research* (258), 89-99.

Recanzone, G. (1998). Rapidly induced auditory plasticity: the ventriloquism aftereffect. *Proceedings of National Academy of Science* (95), 869–875.

Recanzone, G., Guard, D., & Phan, M. (2000). Frequency and intensity response properties of single neurons in auditory cortex of the behaving macaque monkey. *Journal of Neurophysiology* (83), 2315-2333.

Ro, T., & Rafal, R. (2006). Visual restoration in cortical blindness: insights from natural and TMS-induced blindsight. *Neuropsychological Rehabilitation* (16), 377-396.

- Roach, N., Heron, J., & McGraw, P. (2006). Resolving multisensory conflict: a strategy for balancing the costs and benefits of audio-visual integration. *Proceedings of the royal society of biology* (273), 2159-2168.
- Rowland, B., Quessy, S., Stanford, T., & Stein, B. (2007). Multisensory integration shortens physiological response latencies. *Journal of Neuroscience* (22), 5879-5884.
- Sahraie, A., Trevelyan, C., MacLeod, M., Murray, A., & Olson, J. (2008). Increased sensitivity after repeated stimulation of residual spatial channels in blindsight. *Proc Natl Acad Sci* (103), 14971-14976.
- Salinas, E., & Abbott, L. (1996). A model of multiplicative neural responses in parietal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (93), 11956–11961.
- Schiller, P., & Malpeli, J. (1977). Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *Journal of Neurophysiology* (40), 428–445.
- Schroeder, C., & Foxe, J. (2005). TMS modulation of visual and auditory processing in the posterior parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology* (15), 454–458.
- Spence, C., & Driver, J. (2004). *Crossmodal Space and Crossmodal Attention*. Oxford: University Press.
- Spence, C., & Driver, J. (2004). *Crossmodal Space and Crossmodal Attention*. Oxford: Oxford University Press.
- Spence, C., & Driver, J. (2000). Multisensory perception: Beyond modularity and convergence. *Current Biology* (20), 731-735.
- Stein B.E., J. W. (2004). Multisensory integration in single neurons of the midbrain. In S. C. Calvert G., *The handbook of multisensory processes*.
-

Stein, B. E., Huneycutt, W., & Meredith, M. (1988). Neurons and behavior: the same rules of multisensory integration apply. *Brain Research* (448), 355–358.

Stein, B., & Meredith, M. A. (1993). *Merging of senses*. Cambridge: MIT Press.

Stoerig, P., & Cowey, A. (1997). Blindsight in man and monkey. *Brain*, 535–59.

Ursino M., C. C. (2009). Multisensory integration in the superior colliculus: a neural network model. *J Comput Neurosc* (26), 55– 73.

Van Ooyen, A. (2011). Using theoretical models to analyse neural development. *Nature Reviews Neuroscience* (12), 311-326.

Wallace, M., Wilkinson, L., & Stein, B. (1996). Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* (2), 1246-1266.

Weiskrantz, L. (1986). *Blindsight: a case study and implications*. Oxford: Oxford University.

Welch, R., & Warren, D. (1980). Immediate perceptual response to intersensory discrepancy. *Psychological Bulletin* (88), 638-67.

Witton, I., & Knudsen, E. (2005). Why seeing is believing: merging auditory and visual worlds. *Neuron* (48), 489-496.

Yishai, B., Bar-Or, L., & Sompolinsky, H. (1995). Theory of orientation tuning in visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (92), 3844-3848.

Zhang, X., Kedar, S., Lynn, M., Newman, N., & Biousse, V. (2006). Homonymous Hemianopia in Stroke. *Journal of Neuro-Ophthalmology* (26), 180–183.

Zihl, J. (2000). *Rehabilitation of visual disorders after brain injury*. Psychological Press.

Zihl, J., & Kennard, C. (1996). Disorders of higher visual function. In T. Brandt, L. R. Caplan, J. Dichgans, & H. K. Diener, *Neurological disorders: course and treatment*. San Diego: Academic Press.

Zwiers, M., Van Opstal, A., & Paige, G. (2003). Plasticity in human sound localization induced by compressed spatial vision. *Nature Neuroscience* (6), 175–181.