

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**Sinestesia, ovvero la contaminazione reciproca tra i sensi.**

**Basi neurofisiologiche e tecniche di analisi**

Elaborato in

Strumentazione Biomedica

Relatore

Prof. Ing Cristiano Cuppini

Presentata da

Elena Buldrini

Sessione III

Anno Accademico: 2015/2016







# Indice

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>pag. 7</b>
<b>CAPITOLO 1 – Sinestesia</b>	<b>pag. 9</b>
<b>1.1 Cos'è la sinestesia?</b>	pag. 9
<b>1.2 Diffusione e basi genetiche</b>	pag. 10
<b>1.3 Modelli neurali della sinestesia</b>	pag. 12
1.3.1 Modello di attivazione incrociata	pag. 14
1.3.2 Modello di disinibizione delle connessioni a feedback	pag. 16
1.3.3 Modello dell'elaborazione rientrante	pag. 17
<b>1.4 Integrazione multisensoriale e sinestesia</b>	pag. 20
<b>CAPITOLO 2 – Forme di sinestesia</b>	<b>pag. 25</b>
<b>2.1 Sinestesia grafema-colore</b>	pag. 27
2.1.1 Paradigmi comportamentali per sinestesia grafema colore	pag. 28
• <i>Paradigma di Stroop</i>	pag. 28
• <i>Compiti di ricerca visiva</i>	pag. 29
• <i>Esperimenti di Crowding (affollamento) percettivo</i>	pag. 34
• <i>Potenziali spiegazioni di tali contraddizioni</i>	pag. 35
2.1.2 Studi di neuroimaging	pag. 36
2.1.3 Differenze individuali nei sinesteti grafema-colore	pag. 37
<b>2.2 Sinestesia audio-visiva</b>	pag. 39
2.2.1 Cromestesia	pag. 40
2.2.2 Percezione di oggetti geometrici	pag. 44
<b>2.3 Sinestesia visuo-tattile (mirror-touch)</b>	pag. 48
2.3.1 Teoria della soglia	pag. 50
2.3.2 Teoria sè-altro	pag. 53
• <i>Autoconsapevolezza in MTS</i>	pag. 53
• <i>Meccanismi di controllo sé-altro</i>	pag. 54

<b>CAPITOLO 3 – Metodi di analisi della sinestesia</b>	<b>pag. 57</b>
<b>3.1 Elettroencefalografia (EEG) e Potenziali Evento-correlati (ERP)</b>	pag. 59
3.1.1 Il segnale EEG	pag. 60
3.1.2 Ritmi cerebrali	pag. 63
3.1.3 Strumentazione e acquisizione del segnale EEG	pag. 64
3.1.4 Potenziali Evocati Evento-Correlati (ERP)	pag. 67
3.1.5 EEG e sinestesia	pag. 69
<b>3.2 Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI)</b>	pag. 70
3.2.1 Il fenomeno di risonanza magnetica	pag. 71
3.2.2 Risposta emodinamica (HDR) ed effetto BOLD	pag. 76
3.2.3 Disegni sperimentali	pag. 78
3.2.4 Preprocessing	pag. 80
3.2.5 Esecuzione dell'esame e strumentazione	pag. 81
3.2.6 fMRI e sinestesia	pag. 83
<b>3.3 Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)</b>	pag. 86
3.3.1 Principi e funzionamento della TMS	pag. 86
3.3.2 Tipologie di stimolazione	pag. 87
3.3.3 Strumentazione	pag. 89
3.3.4 TMS e sinestesia	pag. 92
<b>CAPITOLO 4 – Applicazioni tecnologiche della sinestesia</b>	<b>pag. 95</b>
<b>4.1 Sinestesia e realtà virtuale</b>	pag. 95
<b>4.2 The vOICe</b>	pag. 99
<b>4.3 Eyeborg</b>	pag. 101
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>pag. 105</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>pag. 107</b>

# INTRODUZIONE

Il seguente elaborato si prefigge di presentare ed indagare il fenomeno della sinestesia, nelle sue forme più varie, e di esaminare come questi avvenimenti siano intimamente legati ai fenomeni di integrazione multisensoriale che si verificano tra stimoli di diversa natura. Dallo studio della sinestesia, infatti, che è una condizione insolita e particolare, è possibile risalire e comprendere meglio i processi neurali dell'integrazione multisensoriale, di cui qualunque essere umano può avere esperienza nella propria quotidianità.

Nel *primo capitolo* verrà trattato il fenomeno della sinestesia nel suo complesso. Vedremo cos'è, come si manifesta, e qual è la sua diffusione all'interno della popolazione.

Dato lo sviluppo relativamente recente degli studi sulla sinestesia, le basi neurali sottostanti ad essa non sono ancora completamente note. Indagheremo quindi tre teorie che sono state proposte al fine di comprendere come opera il cervello di un sinesteta: il modello di attivazione incrociata, il modello di disinibizione delle connessioni a feedback ed il modello dell'elaborazione rientrante. In conclusione al capitolo verrà analizzato il rapporto tra sinestesia ed integrazione multisensoriale.

Il *secondo capitolo* è dedicato alle diverse tipologie di sinestesia finora osservate. Ci si soffermerà in particolare su tre delle forme più comuni: la sinestesia grafema-colore, la sinestesia audio-visiva e la sinestesia mirror-touch (MTS). Di ognuna verranno approfonditi la fenomenologia e molti degli studi condotti in merito ad esse, distinguendo tra studi di tipo comportamentale e studi di neuroimaging.

Il *terzo capitolo*, affronta le tecniche di indagine cerebrale impiegate nello studio della sinestesia. Anche in questo caso ci soffermeremo su tre di queste tecniche di analisi, ovvero l'elettroencefalografia (EEG), la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la

stimolazione magnetica transcranica (TMS). Ogni metodo verrà innanzitutto descritto in generale, analizzandone i principi di funzionamento e la strumentazione necessaria, infine sarà posto in relazione con la sinestesia; si illustrerà cioè come la tecnologia si applica allo studio della sinestesia e si riporteranno in breve alcune di queste ricerche.

Nel *quarto* ed ultimo *capitolo* saranno trattate tre nuove tecnologie a cui sono applicati i principi ed i vantaggi della sinestesia, rendendole strumenti di assistenza a pazienti con diverse patologie o disturbi. Esamineremo la sinestesia come applicazione alla realtà virtuale, utile ad alleviare il dolore; verrà poi illustrata una tecnologia chiamata “The vOICE”, che assiste i non vedenti nella loro quotidianità; infine sarà presentato un occhio elettronico, detto “Eyeborg”, che permette ai daltonici di percepire i colori “ascoltandoli”.



# CAPITOLO 1

## Sinestesia

### 1.1 Cos'è la sinestesia?

La parola sinestesia deriva dal greco *syn* e *aisthesis*, che significa letteralmente “percepire insieme”. Seguendo unicamente l’etimologia della parola potremmo considerare ogni attività percettiva come un'attività sinestetica; infatti, anche se le diverse modalità sensoriali vengono di solito studiate separatamente, la percezione avviene per lo più sinesteticamente, in quanto la maggior parte degli stimoli, eccitano più di un canale sensoriale e ognuno di noi "percepisce insieme" suoni, colori, odori e sapori. Ma in realtà la sinestesia è un più raro processo percettivo che consiste nell’interazione e sovrapposizione spontanea e incontrollata di più sensi: ovvero la stimolazione di una modalità sensoriale induce automaticamente una percezione in una seconda modalità, anche in assenza di una reale stimolazione di quest’ultima. Essa è una involontaria e concreta esperienza sensoriale, che può risultare particolarmente vivida. Nella sinestesia lessico-gustativa, ad esempio, suoni o parole inducono sensazioni gustative.

La sinestesia può esprimersi in svariate forme, tuttavia tutte le esperienze sinestetiche presentano caratteristiche comuni:

1. L’esperienza sinestetica è composta da due elementi: l’evento induttore (*inducer*), ovvero l’evento che effettivamente stimola un canale sensoriale, e l’evento concorrente (*concurrent*), ovvero la sensazione che viene evocata contemporaneamente senza reale stimolazione. La relazione tra un *inducer* e un *concurrent* è sistematica: a ogni *inducer* corrisponde un preciso *concurrent*.
2. L’esperienza è involontaria ed automatica, cioè sorge contemporaneamente allo stimolo, come una specie di riflesso.

3. La sensazione ha carattere di realtà, cioè è percepita come proveniente dallo stimolo e non come frutto della fantasia.
4. La sensazione è altamente consistente, cioè si riproduce identica a distanza di tempo.
5. Generalmente la sensazione è rigida ed unidirezionale, cioè l'associazione si stabilisce tra una data modalità sensoriale, ad esempio acustica, ed un'altra, ad esempio visiva, ma non viceversa.

## 1.2 Diffusione e basi genetiche

Manifestazioni di sinestesia sono state documentate fin dal 1800, tuttavia fino agli anni '70 del 1900 lo studio del fenomeno venne trattato prevalentemente come una curiosità in psicologia e neuroscienze. Solo dopo l'avvento dei moderni metodi di *imaging cerebrale*, e delle tecniche per studiare le basi neurofisiologiche dei fenomeni psicologici, un numero crescente di neuroscienziati ha sviluppato interesse per lo studio della sinestesia.

Vari studiosi negli anni analizzarono la diffusione della sinestesia all'interno della popolazione; le loro stime, tuttavia, variano sensibilmente tra loro: Galton (1883) ipotizzò una relazione di 1 persona sinestetica ogni 20; secondo Cytowic (1989), invece, la sinestesia interessava una persona su 25.000; studi più recenti affermano 1 su 2.000 (Baron-Cohen et al., 1996), mentre Ramachandran e collaboratori sostengono l'ipotesi di 1 sinesteta ogni 200 persone (Ramachandran e Hubbard, 2001b).

Questa variabilità è probabilmente dovuta al fatto che i diversi ricercatori hanno effettuato le loro statistiche sulla base di differenti forme di sinestesia. Cytowic, ad esempio, concentrò la propria attenzione sulla sinestesia gusto-forma, mentre Ramachandran tratta la sinestesia grafema colore, che è la tipologia più comune.

La sinestesia presenta una componente genetica, evidenziata dal fatto che il 40% dei sinestetici ha un membro della famiglia che mostra la medesima peculiarità. Precedenti studi riguardo le basi genetiche della sinestesia mostravano una particolare diffusione

tra soggetti di sesso femminile (con un rapporto di 6:1 rispetto ai maschi) (Baron-Cohen et al., 1996), per cui si supposeva che il tratto responsabile della sinestesia si trovasse sul cromosoma X; tuttavia, studi più recenti, condotti utilizzando campionatura casuale, hanno mostrato una diffusione più ampia della sinestesia tra i due generi, suggerendo che la discrepanza rilevata precedentemente fosse dovuta a difetti metodologici (J.E. Asher, comunicazione personale).

Una volta note le basi genetiche della sinestesia, oggetto di numerosi studi negli ultimi anni è stata l'indagine delle cause fisiologiche celate dietro questo sorprendente «talento» e dei motivi per cui tale carattere non sia stato eliminato dal patrimonio genetico nel corso dell'evoluzione, ma venga ancora trasmesso ed ereditato.

La risposta di Ramachandran, autore assieme a David Brang di un lavoro recentemente pubblicato su PLoS Biology (2001), sarebbe racchiusa nelle capacità intellettive notevolmente superiori degli individui sinestetici. I due studiosi avrebbero infatti avuto modo di riscontare abilità mnemoniche e cognitive notevolmente superiori alla media, grazie alle automatiche associazioni che i sinestetici operano nella propria mente. Risulta eclatante, ad esempio, il caso dello scrittore autistico e sinestetico Daniel Tammet, il quale, per merito della sua sinestesia è stato in grado di memorizzare fino a 22.514 cifre del pi greco.

Può darsi che il gene o i geni correlati alla sinestesia siano espressi in questi soggetti non solo nelle aree deputate al riconoscimento di colori e numeri (nel caso di sinestesia grafema-colore), ma un po' dappertutto. Queste persone avrebbero perciò un cervello molto più “interconnesso” rispetto alla norma e risulterebbero capaci di correlare fra loro idee e concetti apparentemente distanti. Oltre ad avere anche una memoria molto migliore, le persone con sinestesia sarebbero quindi anche più creative, e non a caso, secondo Ramachandran, nei poeti, nei musicisti e negli artisti, la sinestesia ricorrerebbe in percentuali notevolmente più alte.

Dalla semplice combinazione di sfere sensoriali diverse tra loro, dunque, risulterebbe un potenziamento delle capacità percettive e di quelle legate alla memoria e alla creatività.

### 1.3 Modelli neurali della sinestesia

Fino ad ora sono state identificate oltre 80 tipologie di sinestesia, tuttavia è stato osservato, in primis dal neuroscienziato Ramachandran e dai suoi collaboratori, che la forma più comune di sinestesia è quella “grafema-colore”, nella quale la visione di lettere o numeri porta contemporaneamente anche all’esperienza di un colore, specifico per ogni grafema (in questo caso l’inducer è uno stimolo lessicale che genera un concurrent di tipo visivo).

Data la maggiore diffusione di questa forma rispetto alle altre, essa è diventata la principale protagonista degli studi sulla sinestesia. È proprio dallo studio di questa, infatti, che sono nate le teorie riguardanti le basi neurali di questo particolare fenomeno, che risultano però essere applicabili anche alle altre forme.

I principali modelli neurali proposti sono due, a cui si può aggiungere un terzo, che è una sorta di ibrido tra gli altri.

1. *Modello di attivazione incrociata* (Hubbard e Ramachandran, 2001a);
2. *Modello di disinibizione delle connessioni a feedback* (Grossenbacher e Lovelace, 2001);
3. *Modello dell’elaborazione ri-entrante* (Myles et al., 2003, Smilek et al., 2001).

Prima di approfondire questi modelli, però, è necessario fare alcune premesse. L’elaborazione degli stimoli visivi a livello neurale avviene in un circuito di 30 o più aree corticali visive separate, che sono localizzate all’interno di due vie visive, ognuna specializzata nell’elaborazione di un diverso aspetto dello stimolo:

- Via ventrale: analizza le caratteristiche dello stimolo per arrivare a fare una discriminazione della forma ed un’identificazione dell’oggetto.
- Via dorsale: trasporta le informazioni che riguardano il movimento e la collocazione degli stimoli nello spazio.

L’elaborazione dell’informazione, entro ciascuna di queste vie, procede in modo largamente gerarchico; vale a dire che procedendo lungo una via, aumentano

progressivamente la latenza delle risposte visive, le dimensioni del campo visivo e la complessità degli stimoli adeguati ad attivare ciascuna area.

Dal punto di vista anatomico, poi, si possono distinguere tre tipi di connessioni tra aree visive:

- Connessioni a *feedforward*: trasmettono informazioni da aree gerarchicamente inferiori ad aree superiori. Il processamento feedforward può essere identificato come una visione preattentiva ed inconsapevole: è l'analisi dello stimolo così come è presentato, e l'attivazione delle aree dipende dalle caratteristiche dello stimolo.
- Connessioni *orizzontali*: trasmettono segnali tra neuroni appartenenti ad aree allo stesso livello gerarchico. Lo stimolo che viene processato dipende non solo da ciò che cade nel campo recettivo del neurone, ma anche dagli stimoli esterni, che esercitano un'influenza. Il neurone risente delle risposte degli altri neuroni, i quali rispondono ad altri stimoli, contestuali rispetto al proprio.
- Connessioni a *feedback*: trasmettono segnali di rientro da un livello gerarchico superiore ad uno inferiore. Il processamento a feedback è correlato con la visione consapevole e corrisponde alla modulazione delle informazioni in entrata.

Le connessioni a feedback permettono di affinare la percezione sensoriale, oppure possono avere un ruolo di priming, e quindi inviare informazioni rispetto a quello che ci si aspetta di vedere. Ad esempio, se mi aspettassi di vedere uno stimolo colorato, il segnale a feedback sarebbe un segnale di preattivazione delle aree deputate al colore e inibizione delle aree non coinvolte.

Tutto ciò che è stato appena discusso riguarda l'elaborazione di stimoli visivi, in quanto le teorie, come già accennato, sono riferite alla sinestesia grafema-colore; tuttavia i concetti di organizzazione gerarchica delle aree cerebrali e di connessioni a feedforward, a feedback e orizzontali, sono comuni a tutti gli stimoli sensoriali.

### 1.3.1 Modello di attivazione incrociata

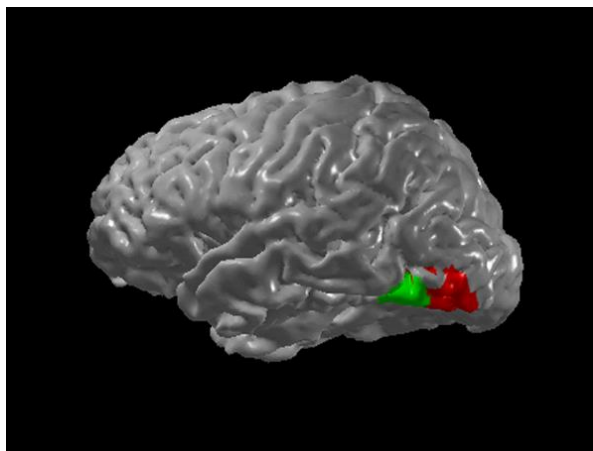
Secondo la teoria formulata da Hubbard e Ramachandran l'esperienza sinestetica deriva da un eccesso di interconnessioni anatomiche, che generalmente vengono eliminate durante lo sviluppo.

Tramite studi fMRI (risonanza magnetica funzionale) i due studiosi hanno riscontrato che l'area VWFA (visual word form area), deputata all'elaborazione della forma dei grafemi, e l'area V4, specifica per i colori, giacciono vicine nella corteccia cerebrale; e sono perciò giunti alla conclusione che la sinestesia grafema-colore scaturisca da connessioni in eccesso tra queste due regioni.

Sono inoltre state osservate connessioni simili, tra le regioni temporali inferiori e l'area V4, in alcuni feti di macachi, mentre risultavano notevolmente ridotte in macachi adulti.

Durante i primi anni di sviluppo cerebrale, infatti, avviene un processo definito *pruning* sinaptico (potatura, sfoltimento), in cui alcune delle sinapsi che si erano formate nella fase prenatale vengono eliminate: sono rimosse le connessioni non più funzionali, in modo da affinare la connettività neurale.

Se una mutazione genetica portasse ad un fallimento nel *pruning* sinaptico, le connessioni tra VWFA e V4 potrebbero mantenersi integre fino all'età adulta, quindi provocare una coattivazione delle due aree, conducendo alla percezione di un colore durante la vista di numeri o lettere.

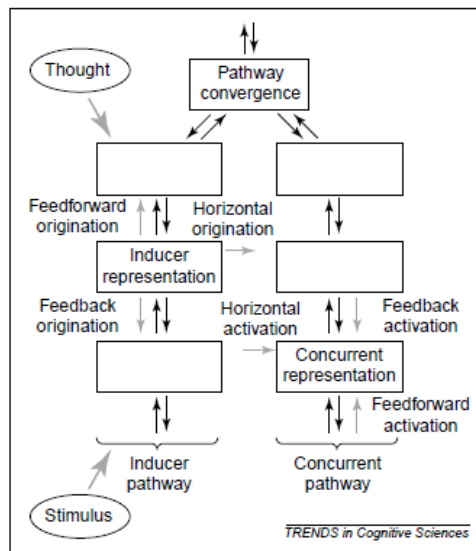


**Figura 1.1.** Area V4, indicata in verde, e area VWFA, in rosso

Hubbard e Ramachandran intendono evidenziare non tanto il fatto che le due regioni siano vicine, piuttosto l'importanza della presenza delle interconnessioni tra esse; questo concetto di attivazione incrociata, quindi, può estendersi anche alle altre forme di sinestesia, senza tener conto se le aree siano adiacenti o meno.

Dalle supposizioni di Hubbard e Ramachandran nacque anche una teoria secondaria, detta "ipotesi della sinestesia neonatale", secondo cui la sinestesia sarebbe un'esperienza comune nei neonati, che scompare durante lo sviluppo (Maurer, 1993). Recentemente sono aumentati gli studi comportamentali sui bambini per testare questa ipotesi. È stato scoperto, ad esempio, che bambini di 2 o 3 anni associavano suoni acuti ad oggetti piccoli e chiari (Mondloch & Maurer, 2004); o che alcuni neonati associavano la lettera X al colore nero e la lettera O al bianco (Spector & Maurer, 2008), un altro studio ha rivelato che bambini di 3 mesi associavano suoni acuti ad oggetti alti e appuntiti. Queste scoperte risultarono tuttavia piuttosto inconsistenti, in quanto questo tipo di associazioni è stato più volte riscontrato anche in adulti non sinestetici. Wagner & Dobkins (2011) in un loro studio giunsero a conclusioni più soddisfacenti, osservando che la presenza di particolari forme (considerate per i neonati precursori dei grafemi) influenzava le preferenze per determinati colori in bambini di 2 e 3 mesi, ma non in bambini di 8 mesi o in adulti. Dimostrarono quindi la presenza di associazioni forma-colore in bambini di pochi mesi, tuttavia lo studio di questa ipotesi è ancora agli inizi.

### 1.3.2 Modello di disinibizione delle connessioni a feedback



**Figura 1.2.** Rappresentazione schematica dei meccanismi neurali alla base della sinestesia secondo il modello di disinibizione delle connessioni a feedback. A sinistra abbiamo il percorso dello stimolo induttore, a destra quello dello stimolo concorrente. Il flusso di informazioni afferenti alle aree di convergenza è trasmesso attraverso connessioni a feedforward (freccie nere rivolte verso l'alto), mentre i segnali provenienti dalle aree di convergenza che ritornano alle aree primarie sono trasmessi tramite connessioni a feedback (freccie nere rivolte verso il basso). Le frecce grigie rappresentano come la sinestesia si origina, dall'attività nel percorso neurale dell'inducer, e come si attiva, o tramite connessioni orizzontali tra i percorsi (modello di attivazione incrociata), o in seguito alla convergenza tra i percorsi.

Il modello di Grossenbacher e Lovelace diverge dal precedente poiché, al contrario di quest'ultimo, che sosteneva che la sinestesia fosse dovuta ad un eccesso di connessioni neurali generalmente non presenti, esso postula normali patterns di connettività nei sinesteti, ma con alcune connessioni attive che non sono più "utilizzate" da chi non sperimenta tale modo di percepire.

Grossenbacher e Lovelace affermano che nel cervello, sia sinestetico che non, gli stimoli sensoriali vengono elaborati all'interno di percorsi neurali distinti, tutti attraversati da connessioni a feedback, feedforward e orizzontali, per poi convergere verso aree cerebrali che ricevono segnali da diversi tratti, operando un'integrazione di tali stimoli.

Ciò che cambia nel cervello dei sinesteti è che, quando viene processato lo stimolo induttore, il segnale raggiunge come previsto le aree di convergenza, dette aree multimodali, ma da lì, tramite connessioni a feedback, si propaga all'indietro lungo un



altro percorso neurale, quello dello stimolo concorrente, dando origine all'esperienza sinestetica.

Nella maggior parte delle persone questo non succede, poichè i segnali top-down attraverso queste connessioni a feedback, sono sufficientemente inibiti, in modo da evitare l'induzione sinestetica.

Un elemento a sostegno di questa tesi è la capacità di alcune sostanze allucinogene di indurre esperienze sinestetiche in non sinesteti. Questo suggerisce che tale esperienza dipenda da reti neurali normalmente esistenti negli adulti, piuttosto che dalla formazione di nuove connessioni tra percorsi neurali (nella figura 2 l'ipotesi di ramachandran è evidenziata dalle connessioni orizzontali tra i due tratti).

### **1.3.3 Modello dell'elaborazione rientrante**

Come già detto, il modello dell'elaborazione rientrante è un ibrido tra i due modelli precedenti, proposto nel 2001 da Smilek, e nel 2003 da Myles. Esso condivide con il modello di attivazione incrociata la nozione dell'iperconnettività tra le aree di elaborazione della forma e del colore nell'area fusiforme, e suggerisce, come il modello di disinibizione dei feedback, che i colori sinestetici richiedano il feedback dell'attività neurale che origina in aree di più alto livello (ad esempio l'area anteriore-inferiore temporale, AIT e quella posteriore-inferiore temporale, PIT) al V4.

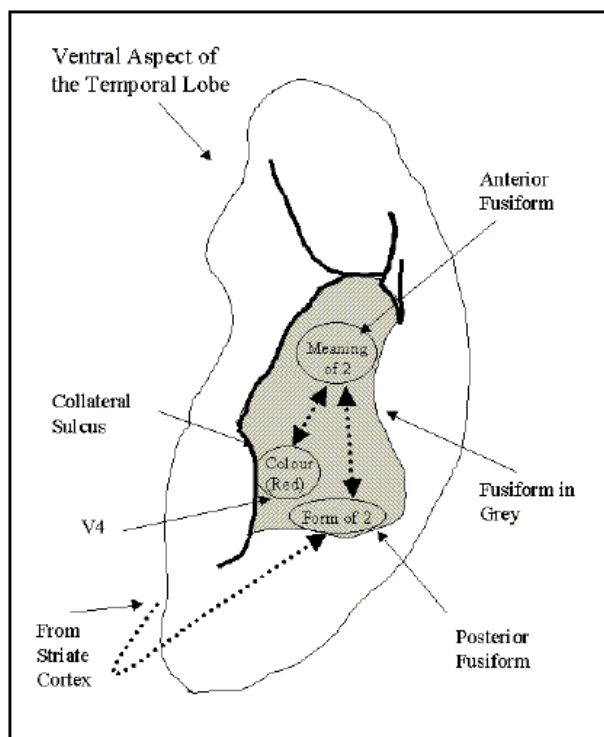
Gli studi di Smilek si sono concentrati in particolare su una paziente, C, che manifestava sinestesia grafema colore, e che non associava semplicemente una cifra ad un colore nella sua mente, ma vedeva lo stesso numero, che sulla pagina era nero, come se fosse ricoperto da uno strato colorato.

Smilek ipotizzò che, come i non sinesteti, quando C vedeva una cifra nera, l'informazione attraversasse, tramite connessioni a feedforward, inizialmente le aree posteriori del giro fusiforme, che processano la forma della cifra, e l'area V4, sul bordo del solco collaterale, deputata al colore della cifra (in questo caso nero); poi l'informazione riguardante la forma e il colore della cifra procedeva in avanti verso le aree fusiformi anteriori (o anteriori inferiori temporali) e aree posteriori inferiori temporali, dove veniva elaborato il significato della cifra nel suo insieme.

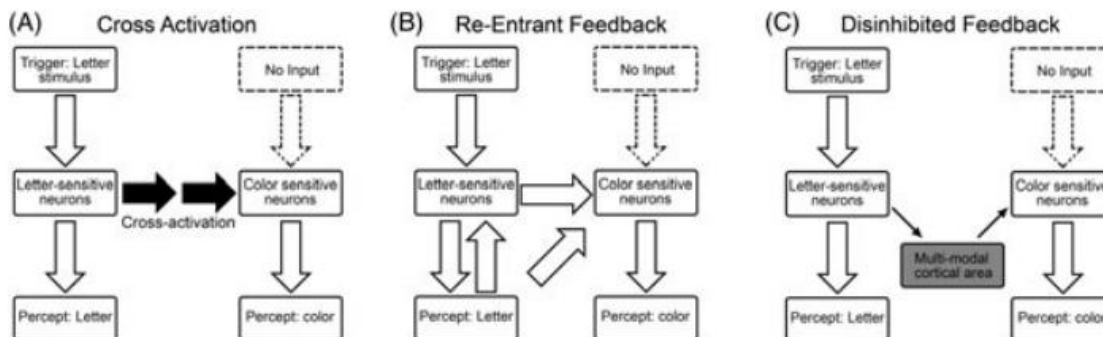
L'elaborazione della cifra di C differiva dai non sinesteti per il fatto che, una volta elaborato il significato della cifra, il segnale fluiva dalle aree fusiformi anteriori all'indietro verso l'area V4, dove veniva processato un nuovo colore, questa volta non nero.

E' importante notare che, secondo il modello, la percezione non avviene tutta in una volta, ma piuttosto matura dopo iterazioni successive cicliche. Le aree ai livelli inferiori contattano le aree superiori usando connessioni a feedforward, e le aree ai livelli superiori contattano le aree inferiori tramite connessioni a feedback, con segnali che avanzano e rientrano in un ciclo continuo finchè emerge una percezione consapevole.

Consideriamo, ad esempio, l'elaborazione a livello neurale del numero 2, che viene interpretato da C come rosso. Il modello propone che, appena i vari segmenti che compongono il 2 vengono processati nella corteccia striata e nelle aree posteriori fusiformi, questa informazione procede in avanti, portando all'attivazione delle aree fusiformi anteriori associate al significato di 2. Inizialmente, questa parziale attivazione del significato potrebbe non essere sufficiente per portare all'esperienza consapevole di un 2, tuttavia essa attiverà comunque connessioni a feedback, che genereranno sinapsi nelle aree di V4 corrispondenti al colore rosso. Dopo successive ripetizioni di questo circuito rientrante, i segnali lungo connessioni a feedforward continueranno ad aumentare l'attivazione per il concetto del 2, e queste a turno faranno sì che i segnali vengano propagati lungo connessioni a feedback che aumenteranno l'attivazione per il colore rosso. La percezione che gradualmente matura dopo successive iterazioni sarà quella di un 2 rosso.



**Figura 1.3.** Riproduzione schematica dei percorsi coinvolti nell'attivazione del colore rosso alla vista di un 2 nell'esperienza sinestetica. Le frecce tratteggiate rappresentano il flusso di informazioni. Le frecce a due punte rappresentano entrambe le connessioni a feedforward e feedback.



**Figura 1.4.** I tre modelli a confronto. Le frecce indicano il flusso di informazioni, i blocchi rappresentano le fasi e le aree di elaborazione. Le linee continue indicano regioni e percorsi attivi, mentre le linee tratteggiate indicano regioni e percorsi non attivi. (A) Modello di attivazione incrociata. Una lettera in ingresso porta all'attivazione incrociata delle aree del colore (freccie nere), che poi conducono alla percezione doppia di lettera e colore. (B) Modello di elaborazione rientrante. Da aree di livello concettualmente superiore coinvolte nella percezione consapevole della lettera partono connessioni a feedback sia verso le aree adibite alla forma della lettera, sia verso aree del colore, portando alla percezione di un colore. (C) Modello di disinibizione dei feedback. L'informazione si propaga dall'area che processa la lettera verso un'area corticale multi-modale (blocco grigio) prima di fluire all'indietro verso aree selettive per i colori.

I tre modelli non si escludono a vicenda, e non è detto che un unico modello debba valere per tutte le forme di sinestesia, data l'alta variabilità delle esperienze sinestetiche. Le diverse teorie proposte, infatti, si sono incentrate su diverse tipologie

di sinestesia: il modello di attivazione incrociata e quello dell'elaborazione rientrante sono basati sulla sinestesia grafema colore, mentre il modello di disinibizione dei feedback si basa sulle sinestesie parola-colore e tono-colore. È probabile, visto che grafemi, fonemi, musica e colori, vengono processati da differenti regioni del cervello, che anche le forme di sinesteria abbiano diversi substrati neurali. Tuttavia, il fatto che i sinesteti all'interno della stessa famiglia possano ereditare forme diverse di sinestesia, fa presupporre che esista un meccanismo neurofisiologico comune alle differenti tipologie.

La conoscenza del substrato neurale della sinestesia può chiarirci numerose questioni legate all'integrazione multisensoriale. Da un lato, se la sinestesia comporta connessioni neurali anormali, allora i sinesteti costituiscono un'importante popolazione da studiare, con riferimento alle cause (e agli effetti) di queste connessioni anormali. Dall'altro lato, se la sinestesia comporta solo normali connessioni neurali, allora la scoperta del meccanismo alla base della sinestesia può migliorare la nostra conoscenza riguardo la multisensorialità nella percezione normale, non sinestetica.

Vediamo quindi di analizzare più a fondo il tema dell'integrazione multisensoriale, che abbiamo finora soltanto accennato, e come esso si relaziona con la sinestesia.

## **1.4 Integrazione multisensoriale e sinestesia**

L'“integrazione multisensoriale” consiste nell'interazione tra i sensi e nella fusione del loro contenuto informativo. Più specificamente, con tale termine si intendono definire i processi neurali implicati nella sintesi dell'informazione proveniente da stimoli cross-modalità (cioè stimoli provenienti da più modalità sensoriali contemporaneamente).

Gli esseri umani e gli animali si trovano quotidianamente a contatto con un mondo esterno molto complesso in cui gli oggetti percepiti durante le esperienze comuni trasmettono un'elevata quantità di informazione.

Il nostro corpo è dotato di recettori che rispondono a diversi tipi di informazione sensoriale proveniente dall'ambiente circostante. Alcuni rilevano onde di pressione (udito), altri onde luminose (vista), altri ancora codificano concentrazioni chimiche (gusto e olfatto). Una volta catturate, le diverse informazioni vengono convertite tutte in segnali elettrici, per poi poter essere processati dal cervello. A livello cerebrale, i dati sensoriali trasportati dai singoli sensi devono essere combinati ed integrati al fine di migliorare la percezione di oggetti ed eventi. Ma in che modo avviene questa integrazione?

Una visione più tradizionale, la più diffusa fino a qualche decennio fa, sostiene che i sistemi sensoriali siano organizzati in modo gerarchico, in cui i segnali attraversano aree di complessità funzionalmente crescente (Mesulam, 1998). Per ogni modalità sensoriale, i recettori specializzati si collegano ad aree corticali primarie unisensoriali; una serie di aree secondarie poi integra diversi aspetti dell'informazione, relativi alla medesima modalità sensoriale (ad esempio colore e movimento di un oggetto osservato), e solo alla fine i segnali processati derivanti dalle diverse modalità vengono ricombinati in aree di associazione multisensoriale del cervello di ordine superiore (ad esempio il colore ed il suono prodotto da uno stesso oggetto).

Questo punto di vista è ancora valido in parte. I dati raccolti recentemente hanno però modificato questa visione, mostrando che anche le aree corticali primarie (come la corteccia visiva primaria, V1, e la corteccia uditiva primaria, A1) ricevono informazioni da altre aree unisensoriali o da aree associative multisensoriali e mostrano dei comportamenti di tipo multisensoriale (Ghazanfar & Schroeder, 2006; Musacchia & Schroeder, 2009).

Alcuni studi con risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno dimostrato che, se presentati contemporaneamente uno stimolo visivo ed uno tattile, lo stimolo tattile è in grado di modulare l'attività all'interno di aree corticali ritenute strettamente visive (Driver e Spence, 1998; Macaluso et al., 2000; Cappe e Barone, 2005).

Una volta affermato questo, possiamo chiederci: quando un neurone è multisensoriale? Per rispondere a questo quesito esistono due differenti quanto corrette definizioni del comportamento multisensoriale.

Nel primo caso un neurone multisensoriale è un neurone che risponde a stimoli unisensoriali di almeno due differenti modalità (ad esempio visiva e uditiva). Ciò significa che questo neurone possiede un campo recettivo per ciascuna modalità. Questo tipo di comportamento multisensoriale è tipico dei neuroni appartenenti al collicolo superiore, una profonda struttura subcorticale del mesencefalo coinvolta principalmente nei movimenti di occhi e testa verso gli stimoli esterni, e delle aree corticali associative.

Una seconda definizione assume che un neurone mostra un comportamento multisensoriale se la risposta a uno stimolo unisensoriale di una modalità (definita convenzionalmente modalità 1) è affetta (ovvero eccitata o inibita) da uno stimolo proveniente da un'altra modalità (modalità 2). Il punto cruciale di questa definizione è che lo stimolo unisensoriale proveniente dalla modalità 2 non induce una risposta apprezzabile quando agisce da solo; esso può solo condizionare la risposta della modalità opposta durante la stimolazione cross-modale (quando sono presenti gli stimoli di entrambe le modalità).

Questo tipo di multisensorialità appartiene ai neuroni della corteccie primarie, in passato considerati puramente unisensoriali, ma di cui oggi ne abbiamo riconsiderato le caratteristiche.

È inoltre interessante sottolineare che, in situazioni in cui una modalità sensoriale non venga mai sviluppata o non sia più presente (come nel caso della cecità congenita o acquisita rispettivamente), le aree cerebrali normalmente associate al senso mancante vengono “reclutate” dalle rimanenti modalità sensoriali, in modo compensativo.

Questo è dovuto al fatto che le aree visive (in questo caso) sono considerate tali soltanto perché i neuroni di queste regioni sono più adatti all'elaborazione di informazioni visive, tuttavia esse ricevono input anche da altre modalità e, nel caso di privazione della vista, queste connessioni vengono “smascherate”, permettendo di elaborare informazioni non visive.

La collaborazione tra i sensi implica notevoli vantaggi, come quello di estrarre informazioni complementari che originano dallo stesso oggetto o evento per migliorarne e facilitarne la percezione, riducendo notevolmente l'incertezza che caratterizzerebbe le misure provenienti dai singoli sensi.

Per di più, le informazioni nelle diverse modalità percettive non si sommano banalmente assieme, ma interagiscono in modo fortemente complesso durante l'elaborazione del fenomeno percepito. In questo modo, 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 relazione tra integrazione multisensoriale e sinestesia è stata evidenziata da alcuni studi riguardanti corrispondenze cross-modali in individui non sinestetici (Marks, 1989; Marks e Mulvenna, 2013). Ciò significa che anche i non sinestetici presentano una sorta di debole sinestesia, riuscendo a fare associazioni tra stimoli di diversa natura. Alla maggioranza della popolazione viene infatti naturale associare un colore chiaro e luminoso ad un tono acuto o un colore scuro ad un tono basso. La differenza con i sinestetici è che questi ultimi non soltanto collegano i due stimoli nella propria mente, ma vedono chiaramente i colori in modo involontario.

L'interazione cross-modale legata alle corrispondenze cross-modali è stata rilevata anche nel caso dei compiti di discriminazione. I risultati mostrano che, quando si chiede di discriminare tra una luce debole e una brillante che compaiono contemporaneamente ad un suono acuto o grave, i tempi di reazione sono migliori e la performance è più accurata quando vi è congruenza tra i due stimoli (luce brillante e suono acuto; luce debole e suono basso).

In alcuni casi la corrispondenza, e di conseguenza l'integrazione, sembrano derivare da associazioni apprese tra gli stimoli, che potrebbero quindi avere una funzione di facilitazione nell'identificazione degli stimoli stessi. Un esempio di ciò è dato dalla corrispondenza tra colore caldo e temperatura elevata e tra colore freddo e bassa temperatura. L'ipotesi che tali associazioni siano apprese è suggerita dal fatto che esse non sono presenti nei bambini piccoli. Tuttavia, in altri casi, all'origine di una

corrispondenza (ad esempio quella tra tonalità del suono e brillantezza o tra intensità del suono e brillantezza) non può essere identificata un'influenza ambientale. Possiamo quindi affermare che la sinestesia rappresenti una sorta di accentuazione di queste corrispondenze cross-modali.



# CAPITOLO 2

## Forme di sinestesia

Sono state fin'ora osservate circa 80 tipologie di sinestesia, e ciascuna forma, come già affermato, include un evento induttore ed un evento concorrente.

Eccetto per alcune forme di sinestesia, che possiedono un nome specifico, per evitare ambiguità di frasi come “ascolto colorato”, utilizziamo notazioni nella forma generica “I-C”, dove ‘I’ indica l’inducer e ‘C’ il concurrent. In questo modo la sinestesia suono-colore si riferisce alla forma di sinestesia in cui un suono induce la percezione di un colore.

Possiamo distinguere inoltre due tipi di sinestesia, a seconda che l’inducer sia sensoriale o concettuale: nella “*percezione sinestetica*”, il concurrent è indotto dalla percezione di un particolare stimolo sensoriale. Nella “*concezione sinestetica*” il concurrent viene suscitato semplicemente immaginando un particolare stimolo sensoriale (Grossenbacher e Lovelace, 2001).

Nella tabella 2.1 possiamo osservare uno schema, indicativo della grande quantità di tipologie di sinestesia esistenti. In esso le sinestesie sono organizzate in base ai possibili inducer (colonna a sinistra) e ai rispettivi concurrent (riga in alto). I riquadri bianchi indicano le tipologie di sinestesia che sono state fino ad ora documentate; i rossi invece indicano che non sono ancora stati registrati casi relativi a quelle particolari forme; i riquadri neri, infine, non rappresentano sinestesie vere e proprie. I riquadri bianchi sono in totale 72, a cui si aggiungono altri tipi, più particolari, che non potevano essere inclusi all’interno della tabella.

	emotions	flavors	graphemes	kinetics	lexeme	music note	music sound	odors	orgasm	pain	pers.	phon.	prop.	sound	spat. loc.	temp	time	touch	vision/color	
emotions	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
flavors	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
graphemes	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
kinetics	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lexeme	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
music note	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
music sound	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
odors	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
orgasm	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
pain	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
personality	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
phoneme	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
prop.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sound	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
spatial loc	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
temp	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
time	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
touch	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
vision/color	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

**Tabella 2.1.** Schema rappresentante le diverse forme di sinestesia.

Elencheremo ora in breve alcune di queste forme di sinestesia, per poi approfondirne tre, esaminando a fondo gli studi che sono stati condotti in merito ad esse.

- Sinestesia grafema-colore: una delle forme più comuni. Ogni numero o lettera dell’alfabeto suscita la visione di un colore specifico.
- Sinestesia audio-visiva: un qualsiasi suono o melodia porta alla sensazione di stimoli visivi, che possono essere colori (cromestesia) o altri elementi come forme geometriche.
- Sinestesia del tatto a specchio: osservare altre persone che vengono toccate induce sensazioni tattili fisiche sul corpo dell’osservatore.
- Sinestesia lessico-gustativa: associa ad ogni parola che viene ascoltata un particolare gusto.
- Sinestesia spazio-temporale: questo tipo di sinesteti riesce a percepire il tempo con una certa disposizione spaziale, ad esempio percepiscono i mesi dell’anno come se fossero disposti in un anello attorno a loro, che ruota col passare dei mesi.
- Sinestesia number-form: non appena questi sinesteti pensano ad un numero, appare nella loro mente una mappa in cui tutti i numeri sono disposti in una certa posizione.
- Sinestesia audio-tattile: alcuni suoni possono indurre sensazioni tattili in parti del corpo, come un tocco o un formicolio.

- Sinestesia con personificazione del linguaggio: ad ogni lettera, numero, parola è associato un genere ed una personalità, ad esempio il numero 2 potrebbe essere un giovane ragazzo irascibile.
- Misofonia: alcuni suoni specifici suscitano emozioni negative (rabbia, terrore, disprezzo, disgusto).

## 2.1 Sinestesia grafema-colore

La sinestesia grafema-colore è una delle forme più diffuse e sarà quindi trattata più approfonditamente, dati i numerosi studi effettuati su di essa, sia comportamentali, che psicofisiologici che di neuroimaging.

Come suggerito dal nome, lo stimolo induttore è un grafema, quindi una lettera o un numero, che evoca nel sinesteta la visione di un colore (detto anche fotismo), sia che tale grafema venga letto, ascoltato o immaginato. Tali colori variano, per ogni sinesteta, in base a forma, disposizione spaziale, trasparenza, grado di copertura, intensità e sfumatura; inoltre anche l'associazione tra grafema e colore è diversa da sinesteta a sinesteta: se per un soggetto la lettera A è rossa, per un altro potrebbe essere blu.

Una delle domande che sono state poste riguardo la sinestesia grafema colore è: quale caratteristica di un certo grafema suscita la visione di un colore? La forma o il significato semantico? Uno studio (Dixon et al., 2006) ha dimostrato che non è la forma della lettera a causare il colore, ma il suo significato. Nell'esperimento venivano mostrate ai pazienti parole e serie di numeri in cui alcune lettere ed alcune cifre erano indicate con lo stesso simbolo, ad esempio la lettera S e il numero 5, o la lettera Z e il numero 2 (vedi fig. 2.1). Nonostante lettere e numeri fossero scritti con stessa forma e carattere, i sinesteti percepivano lo stesso simbolo in colori diversi, a seconda che lo riconoscessero, ad esempio, come un 5 o come una S.



**Figura 2.1.** Rappresentazione dello studio di Dixon.

Questo tipo di esperimento fa parte dei numerosi studi comportamentali (o cognitivi) eseguiti su sinesteti, ovvero studi basati sul metodo *stimolo* (ambiente) – *risposta* (comportamento) direttamente osservabile dal ricercatore. Questi studi non forniscono informazioni sul funzionamento del cervello in tempo reale, come le tecniche di neuroimaging, ma il funzionamento viene dedotto esaminando le trasformazioni tra i dati in entrata e i dati in uscita, e misurando i parametri caratteristici di tali trasformazioni, quali i tempi di reazione e l'accuratezza nello svolgimento di un compito.

### **2.1.1 Paradigmi comportamentali per sinestesia grafema-colore**

Esaminiamo ora tre paradigmi comunemente utilizzati per esaminare il carattere delle risposte sinestetiche e comprendere la sinestesia grafema-colore.

#### ***Paradigma di Stroop***

Con il paradigma di Stroop modificato, applicato alla sinestesia grafema-colore, varie ricerche hanno dimostrato che la sinestesia è automatica e involontaria (Dixon et al., 2000; Mattingley et al., 2001; Mills et al., 1999; Odgaard et al., 1999; Wollen and Ruggiero, 1983).

È necessario innanzitutto spiegare cos'è il paradigma di Stroop standard. Si tratta di un test nel quale ai pazienti vengono presentati dei nomi di colori, scritti con inchiostro colorato, che può essere congruente o incongruente con il colore scritto. Ad esempio: viene presentata la parola "ROSSO" stampata sia in rosso che in verde (rispettivamente congruente e incongruente). I pazienti devono semplicemente dire di che colore vedono scritta la parola. Nella condizione di incongruenza, viene rilevato

un ritardo nelle risposte rispetto alla condizione di congruenza, da cui si deduce che il significato semantico della parola interferisce con il compito da eseguire. Dato che il compito non riguarda leggere la parola, ma solamente osservare il colore, questa “interferenza di Stroop” mostra che la lettura della parola è automatica.

In modo simile, nel paradigma di Stroop sinestetico vengono presentati ai pazienti (in questo caso sinestetici) dei grafemi, stampati in colori sia congruenti che incongruenti per ogni sinesteta. Ciò significa che per un sinesteta che vede ad esempio il numero 7 come giallo, un 7 stampato in giallo sarebbe congruente, mentre un 7 stampato con inchiostro di qualsiasi altro colore sarebbe incongruente. Come per il test di Stroop standard, i sinestetici devono riportare il colore in cui è scritto il grafema. Anche in questo caso viene osservato un ritardo nelle risposte quando il colore è incongruente rispetto a quando è congruente. Questo dimostra, quindi, che la sinestesia si manifesta in modo automatico e involontario.

Un interessante esperimento condotto da Mattingley et al. (2001) ha dimostrato come sia possibile eliminare l’interferenza prodotta da sinestesia. Ai soggetti venivano mostrati grafemi per poco tempo, prima di essere coperti. I risultati hanno mostrato che, in questo modo, i grafemi venivano processati dal cervello, ma la sinestesia non faceva in tempo a manifestarsi.

Ciò significa che il legame automatico tra grafema e colore, nella sinestesia, si verifica in seguito al completamento del processo iniziale di riconoscimento di lettere e numeri.

### ***Compiti di ricerca visiva***

Tramite i compiti di ricerca visiva è possibile analizzare la relazione tra sinestesia ed attenzione.

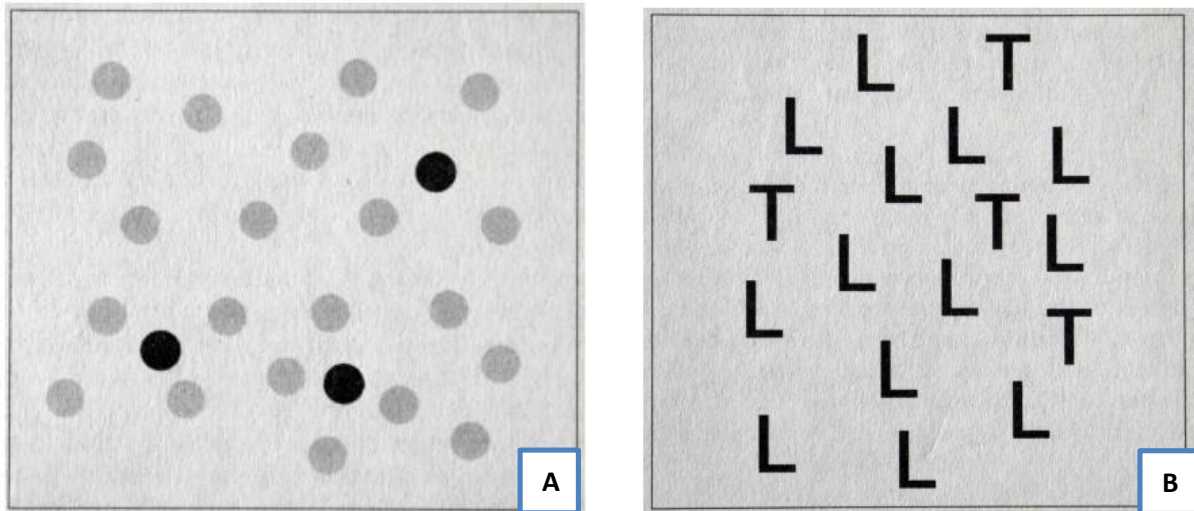
Generalmente, in un compito di ricerca visiva vengono mostrati ai pazienti una serie di stimoli visivi, e viene chiesto loro di rispondere alla presenza o assenza di uno stimolo “target”, che differisce dagli altri stimoli, detti “distrattori”, per qualche caratteristica visiva, come colore, orientamento o forma.

Gli oggetti che differiscono da tutti i distrattori circostanti per una caratteristica visiva elementare, sono processati automaticamente e in modo preattentivo in tutte le posizioni del campo visivo; si dice che hanno un effetto “pop out”, cioè “saltano fuori”, si fanno notare. Il tempo necessario per identificare questi attributi elementari è indipendente dal numero di distrattori (ricerca semplice o in parallelo).

Oggetti, invece, che hanno in comune con i distrattori circostanti alcune caratteristiche visive, richiedono che l’attenzione selettiva venga allocata serialmente in tutte le posizioni del campo visivo. Il tempo necessario per identificare questi oggetti dipende in modo critico dal numero di distrattori presenti (ricerca complessa o in serie).

Consideriamo ad esempio la figura 2.3A: i punti neri sparsi tra quelli grigi saltano fuori vividamente e, mettendoli insieme mentalmente, delineano la forma generale di un triangolo. Nella figura 2.3B, invece, le T sparse tra le L non producono lo stesso effetto “pop-out”, nonostante differiscano tra loro, per riconoscerle dovremmo impegnarci in un esame oggetto per oggetto. Possiamo quindi concludere che solo certe caratteristiche percettive “primitive” o elementari, come il colore e l’orientamento della linea, forniscono la base per il raggruppamento e il pop-out. Segni percettivi più complessi come lettere o numeri non lo fanno, per quanto differenti gli uni dagli altri.

Se la caratteristica dà pop out e raggruppamento, il cervello deve ricavarla all’inizio dell’elaborazione sensoriale; se pop out e raggruppamento sono silenti o assenti, nella rappresentazione degli oggetti in questione dev’essere per forza coinvolta un’elaborazione sensoriale di ordine superiore o addirittura concettuale.



**Figura 2.2.** – La figura (A) rappresenta punti di colore diverso che provocano un’effetto “pop-out”. La figura (B) rappresenta un insieme di due lettere diverse che non provocano questo effetto.

Si vuole quindi applicare tutto ciò alla sinestesia, e verificare se anche i colori sinestetici mostrano questo effetto pop-out durante i compiti di ricerca visiva. Se questo avviene, allora significa che i colori indotti dalla sinestesia vengono processati preattentivamente, negli stadi iniziali dell’elaborazione sensoriale.

Per testare questa ipotesi Ramachandran e Hubbard (2001) condussero uno studio su 2 sinestetici e 40 soggetti di controllo (ossia non sinestetici) in cui presentavano ai partecipanti uno schema simile a quello della figura 2.3: una selva di 5 con pochi 2 sparsi al suo interno i quali, raggruppati mentalmente, costituivano una forma specifica. Quando guardiamo l’immagine è evidente che non c’è alcun effetto pop out: individuiamo i 2 solo esaminandoli a uno a uno. E non si distingue facilmente la forma globale (un grande triangolo) raggruppando mentalmente i 2, i quali non si separano dallo sfondo.

Venne perciò chiesto ai partecipanti di identificare la figura nascosta, scegliendola tra 4 possibili opzioni. Le performance dei sinestetici si rivelarono decisamente migliori rispetto ai soggetti di controllo nello svolgere il compito. I ricercatori giunsero quindi alla conclusione che presumibilmente i grafemi inducevano colori che avevano un effetto pop-out rispetto allo sfondo. Questo dimostrava, in ogni caso, che i colori esperiti dai sinestetici erano autenticamente sensoriali e non potevano essere, ad esempio, originati da ricordi infantili

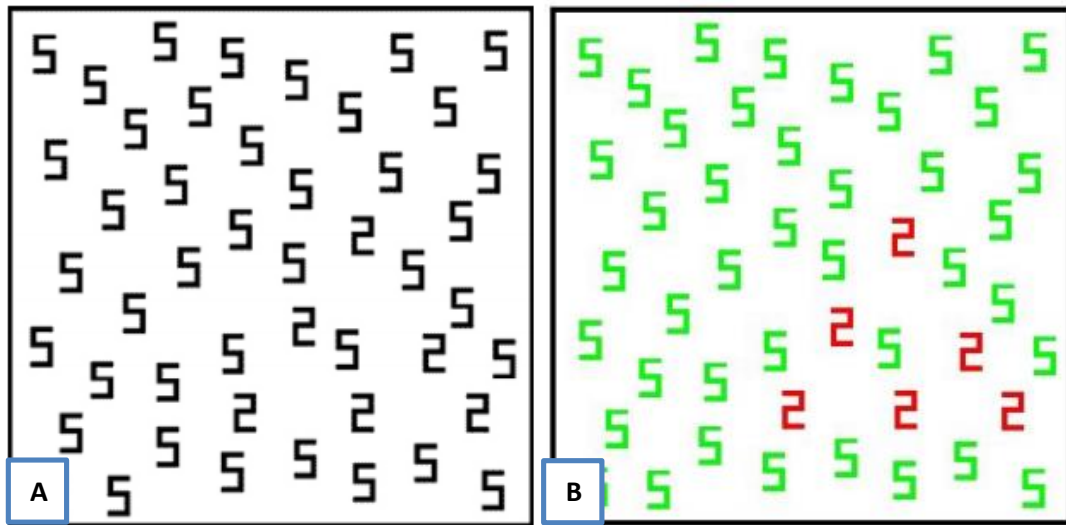


Figura 2.3 – Immagini mostrate ai partecipanti allo studio di Ramachandran e Hubbard (2001)

Altri studi, in seguito, tentarono di replicare questi risultati, tuttavia non tutti con successo.

Alcuni di essi furono svolti anche su campioni più numerosi di sinesteti e utilizzavano paradigmi di ricerca visiva più tradizionali, in cui i partecipanti non dovevano identificare figure complesse, ma semplicemente localizzare un certo stimolo target, circondato da stimoli distrattori. I risultati conseguiti si rivelarono contrastanti, come si può notare dalla tabella 2.1.



Authors of study	Type of visual search task	Number of synesthetes tested	Superior performance for synesthetes?
Nijboer et al., 2011	Single target	9 synesthetes	No
Palmeri et al., 2002	Single target	1 synesthete	Yes
Laeng et al., 2004	Single target	1 synesthete	Yes
Edquist et al., 2006	Single target	14 synesthetes	No
Sagiv et al., 2006	Single target	2 synesthetes	No
Gheri et al., 2008	Single target	7 synesthetes	No
Ramachandran and Hubbard, 2001	Embedded figure	2 synesthetes	Yes
Hubbard et al., 2005	Embedded figure	6 synesthetes	Yes
Rothen and Meier, 2009	Embedded figure	13 synesthetes	No
Ward et al., 2010	Embedded figure	36 synesthetes	Yes
Hubbard et al., 2006	Embedded figure	1 synesthete	Yes

**Tabella 2.2.** Un riepilogo degli studi condotti per testare le performance dei sinesteti in compiti di ricerca visiva

Tenuto conto di ciò, non si può giungere alla conclusione generale che sinesteti abbiano performance migliori nei compiti di ricerca visiva, ma quando questo avviene, possiamo dire con certezza che le reazioni sinestetiche generino effetto pop-out?

Ward e i suoi collaboratori (Ward et al., 2010) esaminarono questa supposizione. Condussero uno studio con 36 sinesteti utilizzando il paradigma di ricerca visiva di Hubbard e Ramachandran con forme nascoste, includendo questa volta dei test di autovalutazione per i partecipanti, in cui essi, rispondendo ad alcune domande, descrivevano personalmente la propria esperienza. Nonostante i sinesteti tendessero ad avere performance migliori dei soggetti di controllo, molti di essi riferirono di non percepire i colori sinestetici tutti in una volta, ma piuttosto come se apparissero gradualmente nel campo visivo. Dovevano prima prestare attenzione ed elaborare in qualche modo i simboli e i grafemi per poter poi vedere i colori.

Questi resoconti verbali sono poi stati avvalorati da un altro recente studio (Nijboer et al., 2011). I ricercatori hanno leggermente modificato un compito di ricerca visiva tradizionale: i pazienti dovevano individuare una singola cifra target tra distrattori, ma

potavano effettuare solo un singolo movimento oculare, diretto verso il target, e non potevano muovere gli occhi liberamente per tutto il campo visivo. Il compito era svolto in due condizioni: acromatica (target e distrattori tutti grigi) e cromatica (target di un colore diverso rispetto ai distrattori).

Le performance dei sinesteti e dei soggetti di controllo erano equiparabili in entrambe le condizioni. È stato rilevato che l'accuratezza diminuiva con l'aumentare degli stimoli distrattori nella condizione acromatica, sia per i sinesteti che per i soggetti di controllo: questo dimostrava che per entrambi i gruppi non era presente l'effetto pop-out. Al contrario, nella condizione cromatica, il numero dei distrattori non aveva nessuna influenza sull'accuratezza delle risposte, quindi entrambi i gruppi mostravano pop-out in questo caso.

Tutte queste prove mettono in dubbio la teoria secondo la quale le risposte sinestetiche vengano generate preattentivamente.

### ***Esperimenti di Crowding (affollamento) percettivo***

Un ulteriore paradigma utilizzato per analizzare la sinestesia fa uso di un altro importante effetto percettivo. Un grafema presentato da solo alla periferia del campo visivo risulta piuttosto semplice da identificare visivamente; se però questo grafema target viene circondato da altri grafemi distrattori, allora risulterà più complicato identificarlo. Questo effetto è noto appunto come effetto "crowding", ovvero di affollamento (Flom et al., 1963; Bouma, 1970; Chung et al., 2001; Levi, 2008). Tuttavia, l'identificazione, nella condizione di affollamento, risulta più semplice se il grafema target è di un colore diverso rispetto ai distrattori (Gheri et al., 2007).

I sinesteti sono stati testati utilizzando questo paradigma per poter determinare se i colori sinestetici facilitino l'identificazione di un target circondato, così come i colori reali. Anche in questo caso, però, i risultati non sono stati coerenti tra loro.

Ramachandran e Hubbard (2001) hanno testato un sinesteta in questo compito, il quale riferì di aver percepito il colore sinestetico, ma che solo in base a questo era stato in

grado di identificare il grafema circondato. In questo caso, il colore sinestetico l'aveva solamente aiutato a dedurre che cosa quel grafema poteva rappresentare, piuttosto che aiutarlo a vedere il grafema coscientemente, così come i colori regolari permettono di fare, nelle stesse condizioni.

Hubbard poi, ritentò lo stesso esperimento di crowding (Hubbard et al., 2005) con sei sinesteti. Solo tre sinesteti su sei, però, manifestarono performance migliori rispetto ai soggetti di controllo.

Quindi nel complesso i sinesteti non mostrano prestazioni significativamente superiori rispetto alle persone comuni nei compiti di crowding, come ci si aspetterebbe se i colori sinestetici si comportassero come colori normali.

### ***Potenziati spiegazioni di tali contraddizioni***

Complessivamente, tutti questi studi effettuati hanno dimostrato la natura sensoriale dei colori sinestetici; ciò nonostante quasi ogni ricerca pubblicata si è poi scontrata con studi contrapposti che conducevano a risultati apparentemente contraddittori con differenti gruppi di sinesteti e differenti paradigmi. Si può presupporre che ci siano almeno tre possibili interpretazioni di questi risultati.

Innanzitutto un crescente numero di prove suggerisce che ci sia una sostanziale variabilità tra i sinesteti, e questo potrebbe giustificare in qualche modo i risultati contrastanti in letteratura. Bisogna tener conto, ad esempio, che probabilmente solo il 10% dei sinesteti è del tipo “projector” (Dixon et al., 2004) e percepisce il colore esternamente, e non nella propria mente (esamineremo in un paragrafo successivo questo tipo di differenze tra sinesteti) per cui è molto probabile che i risultati dei paradigmi per queste due tipologie siano diversi. Gli stessi sinesteti dovrebbero essere testati con diversi paradigmi per determinare se alcuni di questi esiti contraddittori siano dovuti a differenze individuali tra sinesteti o a differenze nei paradigmi sperimentali, o ad una qualche combinazione di entrambi.

In secondo luogo, anche per i rari soggetti in cui i colori sinestetici si manifestano nei primi stadi dell'elaborazione visiva, potrebbero comunque non essere strettamente preattentivi. Per cui i paradigmi che testano il processamento strettamente preattentivo

potrebbero non essere in grado di trovare effetti di colori sinestetici, mentre i paradigmi che esaminano le prime fasi dell'elaborazione visiva potrebbero trovare effetti di colori sinestetici. Questo potrebbe essere utile a comprendere i risultati contrastanti, suggerendo che, nonostante i colori sinestetici vengano suscitati all'inizio dell'elaborazione, essi non sono equivalenti ai colori reali del mondo esterno, infatti non sono altrettanto efficienti nel migliorare le performance in compiti come quello di crowding o delle figure nascoste.

Infine, è possibile che la visione duale dei processi attenzionali esclusivamente come pre- o post-attentivi sia una concezione troppo semplificata, e la sinestesia semplicemente evidenzia l'inadeguatezza di questa distinzione dicotomica. Sia studi psicofisici (Pashler, 1998) che studi di neuroimaging (Kastner e Pinsk, 2004) suggeriscono che l'attenzione possa operare a più livelli. È possibile che sia necessario un certo grado di attenzione per suscitare la sinestesia, ma non lo stesso necessario a risolvere compiti più complessi.

### **2.1.2 Studi di neuroimaging**

Hubbard et al. (2005), e Sperling et al. (2005) effettuarono studi sia comportamentali che di neuroimaging (il primo con fMRI, il secondo con fMRI BOLD, basata sulle proprietà magnetiche dell'emoglobina) su sinesteti grafema-colore e rispettivi soggetti di controllo non sinestetici per determinare se la sinestesia grafema-colore si manifestasse in conseguenza all'attivazione della regione cerebrale selettiva per il colore hV4 (o V4) nel giro fusiforme. Entrambi osservarono, con fMRI, un'attivazione maggiore dell'area hV4 nei sinesteti rispetto ai soggetti di controllo. È importante notare, inoltre, che è stata trovata una correlazione positiva all'interno dei soggetti tra i risultati comportamentali e quelli derivanti da fMRI: i partecipanti con performance migliori negli esperimenti comportamentali mostravano anche risposte fMRI più intense nelle aree visive inferiori (V1, V2, V3 e hV4). Questi dati, quindi, supportano il concetto per cui i risultati contrastanti dei diversi studi siano dovuti a differenze individuali tra i sinesteti.

Due altri studi di neuroimaging hanno utilizzato fMRI cerebrale completa per esplorare le basi neurali della sinestesia grafema-colore. Rich et al. (2006) identificarono inizialmente le regioni di interesse (ROI) utilizzando quadri colorati che dovevano attivare selettivamente le aree del colore. Poi misurarono le risposte fMRI all'interno di queste ROI sia nei sinesteti che nei soggetti di controllo mostrando loro sia lettere colorate (che inducevano anch'esse sinestesia nei sinesteti) che lettere in scala di grigi. Diversamente dai due studi menzionati precedentemente, Rich non riscontrò una maggiore attivazione di V4 nei sinesteti, ma osservò invece attivazione delle aree del colore più anteriori rispetto ad essa, connesse ai nomi e alla categorizzazione dei colori.

Nunn et al. (2002), al contrario trovarono che i grafemi a colori fossero in grado di provocare attivazione in V4 sia nei sinesteti che nei non sinesteti.

Tutti questi risultati, messi insieme, suggeriscono che una rete di aree cerebrali è coinvolta nella generazione di esperienze sinestetiche, tra cui, oltre a V4, troviamo le regioni del giro linguale anteriore, coinvolte nella categorizzazione e nomina dei colori, e le regioni del solco intraparietale, coinvolte nell'attenzione e in processi multisensoriali.

### **2.1.3 Differenze individuali nei sinesteti grafema-colore**

All'interno della stessa forma di sinestesia, i pazienti possono essere distinti in altre sottocategorie, in base a differenze individuali. A questo proposito sono state proposte, da diversi gruppi di ricercatori, due tipi di classificazioni.

Smilek e Dixon (Dixon et al., 2004) distinguevano in base al “luogo” del colore percepito. A seconda che i sinesteti vedessero il colore “proiettato direttamente sulla pagina” o “nella propria mente”, essi venivano definiti rispettivamente sinesteti “projector” e “associator”.

Se sottoposti al paradigma di Stroop, i sinesteti, raggruppati nelle due categorie, mostravano differenti schemi di interferenza: per i projector nominare il colore dell'inchiostro in cui un grafema veniva presentato provocava una maggiore

interferenza rispetto al nominare il colore del fotismo, mentre per gli associatori fu osservato lo schema opposto.

Ramachandran e il suo studente Hubbard, invece, hanno avanzato una distinzione alternativa (Ramachandran and Hubbard, 2001; Hubbard et al., 2005), basata non solo sulle differenze nel luogo di percezione del concurrent, ma anche sulle differenze degli inducer, causa scatenante della sinestesia.

Sappiamo che le regioni specializzate sono organizzate in gerarchie. Per esempio, le informazioni relative al colore elaborate in V4 sono trasmesse ad aree del colore superiori che si trovano più in alto nei lobi temporali, vicino al giro angolare. Queste aree superiori forse si occupano di aspetti più complessi dell'elaborazione del colore. E anche il calcolo numerico pare avvenire a stadi: uno stadio iniziale nel giro fusiforme, dove sono rappresentate le forme dei numeri, e uno stadio successivo nel giro angolare, che presiede a concetti matematici come l'ordinalità (sequenza) e la cardinalità (quantità). È stato questo aspetto dell'anatomia cerebrale, la stretta prossimità di colori e numeri nel cervello sia nel giro fusiforme sia vicino al giro angolare, a far sospettare a Ramachandran che la sinestesia grafema-colore (in questo caso numero-colore) fosse causata da una reciproca interferenza tra queste aree specializzate, portandolo a formulare la teoria di attivazione incrociata.

Basandosi su questi dati, Ramachandran e Hubbard dividono i sinesteti in “inferiori” e “superiori”, nei quali la sinestesia si manifesta a diversi stadi dell'elaborazione delle informazioni. Essi ritengono che nei sinesteti inferiori l'attivazione incrociata avvenga tra regioni adiacenti del giro fusiforme coinvolte nel riconoscimento dei grafemi e nell'elaborazione del colore, mentre nei sinesteti superiori si abbia attivazione incrociata nella corteccia parietale, in particolare nella regione del giro angolare, dell'area ventrale intraparietale e dell'area laterale intraparietale.

Risulta quasi automatico, a questo punto, associare la classificazione inferiore/superiore a quella percettiva/concettuale. Infatti, a seconda della regione cerebrale in cui si esprime il gene anomalo della sinestesia, si hanno tipi diversi di

sinesteti: i sinesteti inferiori rappresentano i sinesteti percettivi, in cui la sinestesia è innescata dall'aspetto visivo di una lettera o un numero. Dato che questo tipo di sinestesia nasce nelle regioni inferiori, in cui vengono elaborati gli aspetti più semplici e basilari dagli stimoli, è necessario uno stimolo fisico per poter suscitare il colore sinestetico. I sinesteti superiori, invece, rappresentano i sinesteti concettuali, in cui è il concetto di numero o lettera a innescare la sinestesia; basta anche solo immaginare un grafema per dar vita al colore.

Un sinesteta percettivo (inferiore) che vede il numero 7 come rosso, non vedrà nessun colore se messo di fronte ad un VII in numeri romani, mentre per un sinesteta concettuale (superiore) anche il numero romano susciterà il colore.

Risulta invece una domanda empirica ancora aperta chiedersi in che modo siano collegate tra loro le distinzioni projector/associator e inferiore/superiore.

Una possibilità è che i sinesteti superiori percepiscano più probabilmente i colori nella loro mente mostrando, di conseguenza, effetti percettivi più deboli. Perciò sono probabilmente classificabili come associator.

Un'altra possibilità è che projector e associator siano differenze nella forza delle esperienze percepite dai soli sinesteti inferiori.

Sarebbero necessarie ulteriori ricerche per trovare risposta alla domanda.

## **2.2 Sinestesia audio-visiva**

La sinestesia audio-visiva è la forma di sinestesia in cui uno stimolo sonoro può suscitare un'esperienza visiva. Al contrario della sinestesia grafema-colore, inducer e concurrent in questo caso sono di due modalità sensoriali diverse.

Per questa tipologia di sinestesia è più complicato distinguere i sinesteti in projector e associator, come per i grafema-colore. Se si chiedeva ai sinesteti come vedevano le proprie esperienze sinestetiche, le risposte risultavano piuttosto ambigue. C'era chi affermava di vederle "nello spazio esterno" e chi "nella propria mente", ma anche questi ultimi talvolta aggiungevano: "è come se fosse di fronte a me" oppure "è nella mia mente, ma con un forte senso spaziale", trovando quindi difficoltà nel descrivere

la localizzazione spaziale di un'esperienza generata internamente. Pertanto, probabilmente la distinzione projector e associator potrebbe non essere adatta a descrivere questo tipo di sinestesia. Per esempio, un sinesteta sia grafema-colore che audio-visivo che afferma di vedere il colore indotto dalla visione di un grafema come giacente sulla pagina, potrebbe invece descrivere l'immagine indotta dal suono come "nella propria mente", poiché non c'è nessuno stimolo visivo esterno su cui poter proiettare spazialmente la propria esperienza, portando a categorizzazioni contraddittorie.

I sinesteti audio-visivi possono pertanto essere categorizzati in altri modi: sia in base al tipo di stimolo acustico che induce la sinestesia, sia in base al tipo di stimolo visivo che viene suscitato: per alcuni la sinestesia è suscitata solo da parole pronunciate a voce, per altri invece da qualsiasi stimolo acustico, dai semplici suoni singoli a vere e proprie melodie, in questi due casi la sinestesia potrebbe dipendere da aspetti diversi dello stimolo sonoro: da una parte la rappresentazione linguistica, dall'altra proprietà percettive come il tono.

Per quanto riguarda lo stimolo visivo suscitato invece, alcuni sinesteti percepiscono colori, in modo simile alla sinestesia grafema-colore, e in questo caso la sinestesia viene chiamata cromestesia, altri invece percepiscono ad esempio forme geometriche. Approfondiamo principalmente questi ultimi due casi.

### **2.2.1 Cromestesia**

Ward et al. (2006) hanno svolto alcuni studi su sinesteti suono-colore, confrontando per la prima volta, per questa forma di sinestesia, i risultati anche con soggetti di controllo non sinestetici, utilizzando stessi compiti e stimoli.

Il primo esperimento effettuato testava la costanza nel tempo e la specificità delle risposte dei partecipanti.

Venivano presentati ai partecipanti, tramite cuffie, 70 stimoli sonori in ordine casuale. Questi, una volta ascoltato il suono, dovevano scegliere su uno schermo il colore da abbinare con uno strumento prelievo colore. L'intera procedura veniva ripetuta altre due volte: la prima all'interno della stessa sessione, dopo un intervallo di 10 minuti,



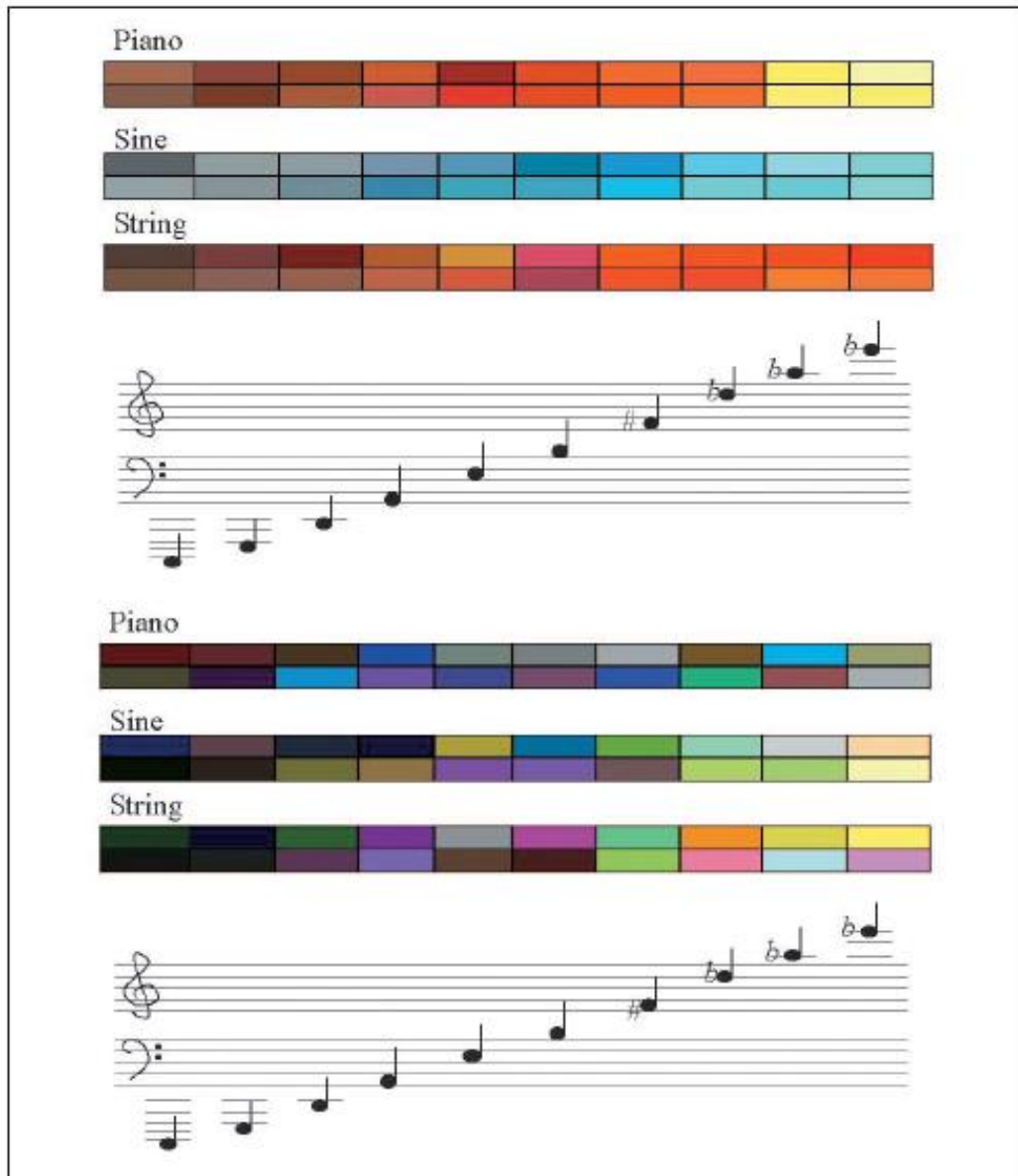
utilizzando un diverso ordine casuale; la seconda ripetizione invece aveva luogo dopo 2-3 mesi dalla prima.

Da questo primo esperimento è stato osservato che sia i sinesteti che i soggetti di controllo mostravano una tendenza ad associare a note acute colori più chiari, e a note basse colori più scuri, mentre il timbro del suono influiva sulla saturazione: note musicali di alcuni strumenti erano più “colorate” rispetto alle stesse note di altri strumenti. Tuttavia risultarono evidenti alcune differenze sostanziali tra sinesteti e soggetti di controllo.

I sinesteti erano molto più coerenti nel tempo nelle loro associazioni suono-colore: anche dopo mesi i colori scelti erano pressoché gli stessi selezionati la prima volta; le scelte dei soggetti di controllo, invece, erano più variabili.

Un'altra caratteristica dei sinesteti era la specificità delle scelte. I partecipanti, una volta ascoltato il suono, potevano decidere se scegliere il colore da una tavolozza di 48 colori o se creare il proprio colore autonomamente, modificando uno dei colori proposti. I sinesteti tendevano a personalizzare maggiormente i colori rispetto ai soggetti di controllo, quindi a scegliere colori molto specifici per rappresentare le proprie esperienze (ad es. Un giallo particolare invece di un giallo generico).

Per riassumere, il primo esperimento ha dimostrato che sia soggetti di controllo che sinesteti sembrano utilizzare un'identica strategia per abbinare colori ai suoni, con associazioni tono-luminosità e timbro-saturazione, tuttavia la sinestesia suono-colore può essere distinta oggettivamente da associazioni suono-colore generate dal resto della popolazione in termini di costanza e specificità dei colori selezionati. Ward e colleghi ritengono quindi che la sinestesia suono-colore possa essere interpretata come un'esagerazione dei comuni meccanismi cross-modali.



**Figura 2.4** – Un esempio dei colori scelti (in due occasioni) per 10 note su pianoforte, suono puro e strumento a corda, da un sinesteta (in alto) e da un soggetto di controllo (in basso).

Il secondo esperimento aveva come scopo quello di mostrare che nei sinesteti, ma non nei soggetti di controllo, le esperienze colorate venivano suscitate automaticamente con la presentazione di un suono. Per far ciò quindi, i ricercatori hanno utilizzato il paradigma di Stroop, così come era stato fatto per la sinestesia grafema-colore, adattandolo però a questa forma differente di sinestesia.

In questo caso i partecipanti dovevano dichiarare il colore di una macchia sullo schermo, mentre contemporaneamente veniva fatto ascoltare loro un suono nelle cuffie, che essi dovevano ignorare. Per i sinesteti il suono ascoltato evocava un colore

che poteva essere congruente o incongruente con quello sullo schermo. Nella condizione di colore incongruente si osservava un'interferenza di Stroop.

I risultati suggerivano che i colori sinestetici erano suscitati automaticamente, anche quando lo stimolo induttore era irrilevante per il compito, e anche in una diversa modalità sensoriale. Questo dimostra che la cromestesia è una forma autentica di sinestesia, nonostante le analogie riscontrate tra sinesteti e soggetti di controllo.

Paulesu et al. (1995) usarono la tomografia ad emissione di positroni (PET) per confrontare le differenze di flusso di sangue nelle aree cerebrali tra sei sinesteti suono-colore e sei non sinesteti mentre i partecipanti ascoltavano delle parole. Subito dopo aver ascoltato le parole, i sinesteti mostravano un'attività significativamente più intensa rispetto ai non sinesteti nella corteccia prefrontale, nell'insula e nel giro temporale superiore. Inoltre, soprattutto, per i sinesteti lo stimolo acustico induceva un'attivazione significativa nelle aree associative visive (area infero-temporale posteriore, detta PIT, e giunzioni parieto-occipitali). Fu osservato anche un aumento dell'attivazione di V4, ma non abbastanza rilevante.

Gaschler-Markefski et al. (2011) studiarono con fMRI sinesteti suono-colore e non sinesteti, esponendo loro parole e toni. Lo studio rivelò attivazioni significativamente maggiori nei sinesteti rispetto ai soggetti di controllo delle aree visive del lobo occipitale destro,

del giro fusiforme e del giro medio-temporale di sinistra, e in più delle aree uditive del giro temporale superiore sinistro.

Anche Neufeld et al. (2012) esaminarono con tecniche di neuroimaging, in particolare con fMRI, sinesteti audio-visivi. La maggiore scoperta della ricerca fu una più forte connessione della corteccia parietale inferiore (IPC) sinistra, che è un'area associativa, con la corteccia uditiva primaria sinistra e la corteccia visiva primaria destra nel gruppo di sinesteti. Questi risultati supportano quindi il modello di disinibizione dei feedback.

### **2.2.2 Percezione di oggetti geometrici**

I ricercatori Chiou, Stelter e Rich (2013) hanno studiato sette soggetti sinestetici audio-visivi per i quali l'esperienza sinestetica consisteva nella visione di oggetti geometrici aventi una specifica forma, un specifico colore ed una specifica disposizione spaziale, in risposta a vari stimoli uditivi, come voci, musica, suoni ambientali.

Per i sette soggetti le esperienze visive indotte da suoni di diversi strumenti rimanevano costanti col passare del tempo e, nonostante per ognuno fossero diverse, fu comunque osservato uno schema comune a tutti quanti: a mano a mano che il tono del suono diventava più acuto, gli oggetti diventavano gradualmente più piccoli in dimensioni, più brillanti nei colori e disposti più in alto nello spazio, analogamente all'andamento delle associazioni suono-colore dei sinesteti e delle corrispondenze cross-modalità implicite osservate nei non sinesteti (Spence, 2011).

Gli studi effettuati su questa tipologia di sinestesia sono simili a quelli visti precedentemente per lo studio della cromestesia.

Per testare la costanza nel tempo delle esperienze sinestetiche, veniva chiesto ai partecipanti di disegnare la propria immagine sinestetica, più dettagliatamente possibile, in risposta a 60 suoni in ordine sparso. Il compito veniva poi ripetuto dopo un certo tempo con i suoni riprodotti in un ordine diverso dal primo. I ricercatori poi valutavano la costanza delle risposte in base a tre caratteristiche:

- Se i colori scelti nelle due prove erano simili in tonalità e saturazione
- Se gli oggetti riportati erano simili nella forma e nelle dimensioni
- Se gli oggetti erano disposti all'incirca nella stessa posizione spaziale

Le risposte venivano considerate coerenti e costanti solo se tutti e tre gli aspetti erano soddisfatti.

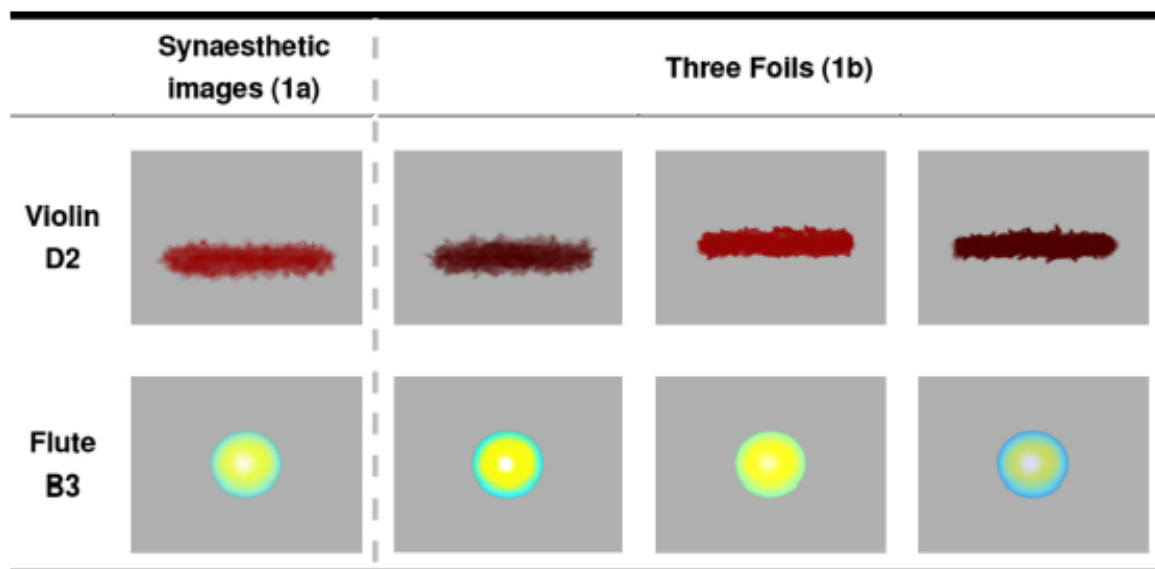
Come per la cromestesia, anche in questo caso venne valutata anche la specificità delle esperienze dei sinesteti. Per ogni sinesteta, e per ogni suono, erano state create con photoshop 4 immagini su misura, una delle quali doveva replicare l'oggetto sinestetico

percepito dal paziente in tutto e per tutto, mentre per le altre erano state effettuate minime variazioni nel colore, nella forma o nella posizione rispetto all'esperienza originale.

Una volta fatti ascoltare dei suoni, veniva mostrata loro una delle 4 immagini e veniva chiesto quanto l'immagine combaciava con la propria esperienza sinestetica, su una scala da 1 a 5.

Questo era un test sia di costanza, perché veniva effettuato qualche mese dopo il primo, descritto sopra, quindi si valutava quanto la risposta fosse simile a quella precedente, sia di specificità, dato che le immagini modificate erano molto simili a quella originale.

Coerentemente con le previsioni effettuate dagli studiosi, i sinesteti valutarono le immagini create per replicare le esperienze sinestetiche principalmente con punteggi 4 (abbinamento molto buono) e 5 (abbinamento perfetto), e con punteggi più bassi le immagini modificate, che sembravano molto simili ma differivano in modo discreto per una o due aspetti, dimostrando quindi forte costanza e specificità.



**Figura 2.5** – Esempi di immagini utilizzate nello studio della costanza e specificità. (1a) Immagine basata sui disegni e descrizioni originali del sinesteta, per replicare la sua esperienza sinestetica. (1b) Tre immagini modificate che differiscono in modo minimo dall'immagine sinestetica per colore, forma o posizione.

I successivi due esperimenti misurarono l'”effetto di congruenza” per questo tipo di sinestesia, ovvero quella che precedentemente abbiamo chiamato “interferenza di

Stroop sinestetica”, per misurare l’impatto di forme e colori sinestetici sulle performance comportamentali.

Nel primo esperimento i partecipanti svolgevano due compiti separati, con stimoli identici:

- Identificare il colore di un oggetto mostrato sullo schermo, scegliendo tra quattro alternative
- Identificare la forma dell’oggetto sullo schermo

Prima, però, veniva fatto ascoltare loro un suono, che poteva suscitare un oggetto sinestetico congruente o incongruente con l’immagine sullo schermo, per certe caratteristiche.

In questo primo esperimento venivano manipolati il colore o la forma dell’immagine, mantenendo la posizione dell’oggetto sullo schermo sempre congruente con la posizione sinestetica generata dal suono. Ne risultavano quindi 4 condizioni di congruenza:

- 1) Sia colore che forma congruenti
- 2) Colore congruente, forma incongruente
- 3) Colore incongruente, forma congruente
- 4) Colore e forma incongruenti

La seconda e la terza condizione sono dette “parzialmente incongruenti”

Considerando i due compiti insieme (di identificazione del colore e di identificazione della forma), i sinesteti risultarono significativamente più lenti nelle due condizioni parzialmente incongruenti e nella condizione di colore e forma incongruenti rispetto alla condizione in cui entrambe le caratteristiche erano congruenti, senza però sostanziali differenze tra le prime tre condizioni.

Non furono osservati effetti significativi sui soggetti di controllo.

Considerando i due compiti separatamente, invece, è stato riscontrato che l’effetto di congruenza è modulato dall’attenzione connessa al compito: la congruenza sinestetica

influenza le performance in modo diverso a seconda che i partecipanti prestino attenzione al colore (primo compito) o alla forma (secondo compito). Risultava infatti che nelle due prove le due condizioni di parziale incongruenza erano significativamente diverse tra loro: nella “prova di colore” la condizione di colori incongruenti aveva un impatto maggiore sulle risposte rispetto alla condizione di forme incongruenti, mentre avveniva il contrario per la “prova di forma”.

Il fatto che anche le caratteristiche a cui non si sta prestando attenzione generino un effetto di congruenza (ad esempio una forma incongruente mentre si sta osservando il colore) è coerente con l’idea che, una volta che viene selezionato un oggetto, tutte le caratteristiche che lo costituiscono vengono processate dal cervello, indipendentemente dalla loro importanza per il compito da svolgere. Tuttavia la caratteristica a cui si presta attenzione sembra causare una maggiore interferenza rispetto a quelle irrilevanti. Questo suggerisce che, in seguito alla generazione di immagini sinestetiche nella loro integrità, l’attenzione agisce su questi oggetti per selezionare e dare priorità alle caratteristiche rilevanti, che modulano l’impatto comportamentale.

Il secondo esperimento effettuato era molto simile al primo, con uguale schema, procedimento ed istruzioni, ma con lo scopo, questa volta, di esaminare l’impatto della localizzazione spaziale dell’esperienza sinestetica. Veniva quindi manipolata la posizione dell’oggetto sullo schermo, mantenendo costante una delle altre due caratteristiche:

- Prova di colore: il colore e la posizione dell’immagine sullo schermo potevano essere sia congruenti che incongruenti con colore e posizione sinestetici, mentre la forma sinestetica indotta dal suono rimaneva sempre congruente con la forma dell’immagine sullo schermo
- Prova di forma: in questo caso il colore era sempre congruente mentre variavano gli altri due aspetti

Per ogni compito erano quindi possibili quattro condizioni:

- 1) Entrambe le caratteristiche congruenti
- 2) Posizione incongruente
- 3) Colore o forma incongruente (rispettivamente nella prova di colore e nella prova di forma)
- 4) Entrambe le caratteristiche incongruenti

Gli esiti riscontrati erano molto simili a quelli del primo esperimento: nella prova di colore i sinesteti mostrarono risposte più lente nelle condizioni di posizione incongruente, colore incongruente ed entrambe le caratteristiche incongruenti. E allo stesso modo nella prova di forma si osservarono ritardi nelle condizioni di posizione incongruente, forma incongruente ed entrambe le caratteristiche incongruenti.

Per quanto riguarda le basi neurali di questa particolare forma di sinestesia, ancora devono essere esplorate a fondo, dato che gli studi effettuati si basano principalmente su sinestesi che implicano la visione di colori. Possiamo però supporre che le aree cerebrali selettive per la forma e per la posizione, come la corteccia occipitale laterale svolgano sì un ruolo importante, ma che non siano le uniche regioni potenzialmente coinvolte in questi fenomeni, nello stesso modo in cui numerosi studi hanno dimostrato che l'area V4 non è l'unica regione coinvolta nella visione di colori sinestetici, come si pensava inizialmente.

Possiamo quindi esaminare altre aree cerebrali oltre la corteccia visiva, come quelle coinvolte nella conoscenza delle forme e degli oggetti, come ad esempio il giro temporale medio ed il giro frontale inferiore. Inoltre il lobulo parietale destro potrebbe svolgere un ruolo importante nell'integrazione di diverse caratteristiche sinestetiche, analogamente a come integra le caratteristiche visive di oggetti reali.

### **2.3 Sinestesia visuo-tattile (mirror-touch)**

La sinestesia visuo-tattile, o più precisamente sinestesia "Mirror-touch" (MTS), è stata per la prima volta riportata da Blakemore et al. (2005) in un caso singolo, e consiste in



un'esperienza in cui l'osservazione di un tocco su un'altra persona evoca sensazioni tattili sul corpo dello stesso osservatore (Banissy, 2013).

Partendo dal primo studio di Blakemore, Banissy e Ward (2007) condussero il primo studio di gruppo su questo tipo di sinestesia, giungendo alla conclusione che esistono almeno due schemi spaziali con cui MTS può manifestarsi:

- *Mappatura spaziale a specchio*, in cui il tocco osservato ad esempio sulla guancia sinistra di un'altra persona induce il tocco sinestetico sulla propria guancia destra, come di fronte ad uno specchio.
- *Mappatura spaziale anatomica*, in cui il tocco osservato su una guancia sinistra evoca il tocco sulla propria guancia sinistra.

La mappatura spaziale dell'esperienza, anatomica o a specchio, è stata dimostrata essere costante nel tempo (Holle et al., 2011) e coerente lungo le varie parti del corpo: ovvero, se la vista di un tocco sul viso provoca una esperienza a specchio, allora sarà lo stesso anche per la vista di un tocco osservato sulla mano (Banissy and Ward, 2007).

Lo schema a specchio tende comunque ad essere più comune rispetto a quello anatomico.

In alcuni studi, inoltre, una minoranza di individui affermava di provare sensazioni tattili, sulle mani o sul corpo, anche in risposta al tocco su oggetti.

Altri ancora, non solo si sentivano toccati dopo la vista di un'altra persona toccata, ma provavano anche dolore vedendo un'altra persona venire ad esempio ferita o punta. In questo caso viene detta sinestesia del dolore a specchio, o sinestesia pain-touch.

La sinestesia mirror-touch è un po' diversa dalle tipologie affrontate finora, tanto che è stato dibattuto a lungo se essa potesse essere classificata o meno come una reale forma di sinestesia. Sono state quindi proposte teorie alternative rispetto all'attivazione incrociata o alla disinibizione dei feedback per poter comprendere i meccanismi neurali sottostanti: la "teoria della soglia" e la "teoria sé-altro".

### **2.3.1 Teoria della soglia**

La teoria della soglia spiega la MTS in termini di iperattività di un meccanismo neurale comune a tutti, ovvero il sistema mirror per il tatto e/o il dolore.

Il sistema mirror è composto da neuroni, detti appunto neuroni specchio o neuroni mirror, che non distinguono tra sé e l'altro: si attivano indistintamente sia quando si esegue personalmente una certa azione, sia quando si osserva l'azione compiuta da altri (Rizzolatti & Craighero, 2004).

Il sistema mirror risponde anche ad emozioni, sensazioni tattili e dolore, e si ritiene che un'iperattività dei neuroni nel sistema somatosensoriale in questi ultimi due casi, possa superare la soglia della consapevolezza nei sinesteti mirror-touch e mirror-pain, portandoli a percepire consciamente l'esperienza tattile. Per le persone comuni, invece, l'attività tende a rimanere al di sotto di tale soglia, risultando quindi in una risposta riflessa che rimane implicita.

Questa teoria fu la primissima spiegazione fornita per la MTS da Blakemore et al. (2005), col passare del tempo, poi vennero accumulate prove a favore di essa, portando anche altri studiosi ad adottarla.

A sostegno della sua tesi, Blakemore condusse uno studio fMRI su un singolo caso di sinesteta visuo-tattile e su un gruppo di soggetti di controllo. Registrava l'attività cerebrale mentre mostrava loro spezzoni di film raffiguranti umani o oggetti che venivano toccati. Il sinesteta affermava che solo il tocco su umani suscitava in lui sensazioni tattili.

Nel gruppo di soggetti di controllo, l'osservazione del tocco ad umani, più che quello ad oggetti, attivava regioni coinvolte nella percezione fisica del tocco (incluse le cortecce somatosensoriali primaria e secondaria). Questo forniva una prova di un sistema mirror per il tatto, cioè una rete neurale che si attiva sia quando si viene toccati, sia quando si vede un'altra persona che viene toccata.

Anche nel sinesteta fu osservata attivazione dello stesso sistema mirror, ma ad un livello significativamente maggiore rispetto ai soggetti di controllo, e fu quindi ritenuto il correlato neurale della sua esperienza tattile consapevole.

Ulteriori prove a favore della teoria e del sistema mirror per il tatto vennero da studi con registrazione dell'attività di singole cellule su primati.

Alcuni neuroni della corteccia parietale rispondevano sia quando una precisa parte del corpo veniva fisicamente toccata, sia quando si osservava un'altra persona venire toccata in quella stessa parte (Ishida et al., 2009), mentre neuroni registrati nella corteccia cingolata anteriore si attivavano sia al dolore fisico che alla vista del dolore in altri (Hutchinson et al., 1999).

Altre ricerche poi, hanno rivelato qualche incongruenza con lo studio di Blakemore et al. (2005), mostrando che il sistema somatosensoriale si attivava anche durante l'osservazione di tocco ad oggetti. Questa attivazione potrebbe riflettere una sorta di antropomorfismo collegato agli oggetti, oppure potrebbe rappresentare la conseguenza, non tanto della cosa che viene toccata (persona o oggetto), ma più dell'azione stessa del toccare.

Holle, Banissy & Ward (2013) cercarono di affrontare tali questioni con l'uso di fMRI, confrontando un gruppo di sinesteti mirror-touch ed un gruppo di controllo, mostrando loro tre tipi di stimoli (su facce umane, su facce di manichini e su oggetti) nelle due condizioni di tocco e non-tocco.

Sia sinesteti che soggetti di controllo mostrarono attività in regioni sensoriali nella condizione di tocco, ma non in quella di non tocco. Inoltre alcune regioni somatosensoriali (ad esempio parte della regione della faccia nella corteccia somatosensoriale primaria, SI) non facevano distinzione tra i tipi di stimoli osservati, coerentemente all'idea di antropomorfismo per gli oggetti. In più, entrambi i gruppi mostravano attività nell'area della mano della SI, suggerendo che nel cervello venissero rappresentati sia chi (o cosa) veniva toccato, sia chi toccava.

Nel confronto tra i gruppi i sinesteti mostrarono iperattività sia nella corteccia somatosensoriale primaria (SI) che nella secondaria (SII), rispetto ai soggetti di controllo, come predetto dalla teoria della soglia.

Holle et al. (2013) ipotizzarono che SII fosse più strettamente legata, rispetto a SI, alle esperienze tattili consapevoli. Questo perché ulteriori analisi rivelarono che, con il tocco fisico del viso, si attivava la corteccia secondaria, ma non la primaria.

In generale, gli stimoli sensoriali che sono consapevolmente percepiti (non subliminali) tendono ad essere collegati ad una maggiore attività in parti del cervello coinvolte nella percezione dello stimolo. Per quanto riguarda il tatto, questo si riflette quindi probabilmente in una maggiore attivazione del sistema somatosensoriale, in particolare di SII.

Osborn & Derbyshire (2010) studiarono con fMRI la sinestesia mirror-pain. Sia nei sinesteti che nei soggetti di controllo riscontrarono simili livelli di attivazione agli stimoli dolorosi nella regione cingolata medio-anteriore, regione, quindi, che è stata associata agli aspetti affettivi del dolore, e che è spesso attivata dalla vista del dolore altrui (Lamm, Decety & Singer, 2011). Tuttavia il gruppo di sinesteti mostrò livelli di attività significativamente più alti in SII (regione collegata agli aspetti sensoriali del dolore) e nell'insula anteriore.

Oltre che con tecniche di brain imaging, altri studi hanno cercato di dimostrare la teoria della soglia, usando metodi differenti. Bolognini et al. (2013) utilizzarono tecniche stimolazione cerebrale per indurre i sintomi della MTS nei non sinesteti. Applicarono tDCS (stimolazione transcranica a corrente diretta) sulla corteccia somatosensoriale primaria per incrementare l'eccitabilità corticale, e così potenzialmente aumentare l'attività oltre la soglia della consapevolezza percettiva.

In questo studio, come abbiamo visto per le altre tipologie di sinestesia, fu adattato il paradigma di Stroop, per cui i sinesteti mirror-touch mostravano un'interferenza nel localizzare il luogo in cui venivano toccati fisicamente, se nel frattempo veniva loro mostrato il tocco su un'altra persona che induceva in loro il tocco sinestetico su un'altra parte del corpo. La tDCS, diretta a SI, portava nei non sinesteti ad un simile profilo comportamentale, e l'interferenza veniva accompagnata da racconti individuali di sintomi simili alla MTS. Una finta stimolazione o la stimolazione su un'altra regione cerebrale, invece, non producevano lo stesso effetto.

La teoria della soglia è una spiegazione plausibile, ma probabilmente non completa, dato che non tiene conto di tutti gli aspetti.

È stato stimato, infatti, tramite morfometria basata sui voxel (VBM), che persone con MTS presentano differenze nel cervello non solo funzionali, ma anche strutturali, che non si limitano al sistema somatosensoriale. I sinesteti mostrano una densità di materia grigia ridotta nella regione del giunto temporo-parietale destro (rTPJ) e nella corteccia prefrontale mediale (mPFC), mentre hanno una maggiore densità di materia grigia e materia bianca nel lobo temporale destro (Holle et al., 2013). La precisa funzione di queste tre regioni è argomento di discussione. mPFC sembra essere maggiormente attiva quando si pensa a sé stessi relativamente agli altri, ma anche alle persone più vicine a noi, come i familiari o le persone che più ci assomigliano (Krueger et al. 2009). rTPJ, invece, si attiva di più quando pensiamo agli altri che quando pensiamo a noi stessi (Ruby and Decety, 2004).

Un altro aspetto che la teoria della soglia non tiene in considerazione è il fatto che molti di questi sinesteti, oltre a MTS, percepivano anche altre strane sensazioni corporee, che tendevano ad essere guidate da stimoli visivi e si estendevano oltre la sfera somatosensoriale, includendo sensazioni di forme del corpo e movimenti. La teoria della soglia forniva solo una spiegazione per le sensazioni di tocco e di dolore.

### **2.3.2 Teoria sé-altro**

Partendo dalle incongruenze della teoria della soglia, è stata proposta questa teoria alternativa, che non esclude la prima ma la completa, secondo cui la sinestesia mirror-touch derivi da disturbi nell'abilità di distinguere sé stessi dagli altri, che amplificano le risposte riflesse di quando si osservano altri venire toccati.

Questo disturbo nell'elaborazione sé-altro può essere interpretato in due modi:

- Come rappresentazione atipica della consapevolezza di sé (autoconsapevolezza)
- Atipiche abilità di controllo della rappresentazione di sé e di quella dell'altro

### ***Autoconsapevolezza in MTS***

Le prime considerazioni riguardo le differenze nel processamento sé-altro si basavano sugli studi effettuati sui non sinesteti, che mostravano che il livello di somiglianza a sé stessi dell'altro può modulare il grado in cui tutti rappresentiamo indirettamente il dolore e il tocco di altri. Per esempio, Serino et al (2009) mostrarono che osservare

un'altra persona che viene toccata può modulare la propria percezione tattile, ma questo è mediato dal grado in cui l'altra persona è avvertita come simile a sé stessi.

Estendendo ciò alla MTS, è stato proposto che nei sinesteti la rappresentazione di sé stessi possa essere più estesa rispetto alle persone comuni, portandoli ad incorporare le esperienze altrui nella rappresentazione del proprio corpo, non rendendoli più in grado di determinare “chi” è il soggetto del tocco (Banissy et al., 2009; Aimola Davies & White, 2013).

Per i sinesteti semplicemente osservare un tocco su altri provocava un cambiamento nella rappresentazione mentale di sé stessi.

Questo fu misurato con due illusioni: “enfacement illusion” e “rubber hand illusion”. Sono prove solitamente effettuate su non sinesteti. La prima consiste nell’osservare il tocco sul viso di un'altra persona e contemporaneamente ricevere una stimolazione tattile sincrona sul proprio viso. Questo porta l'individuo non sinestetico ad incorporare nella rappresentazione di sé stessi alcuni aspetti dell'altro (Tsakiris, 2008). Gli individui con MTS sperimentavano “enfacement illusion” quando vedevano semplicemente gli altri venire toccati, senza stimolazione tattile fisica (Maister et al., 2013).

Nella rubber hand illusion classica, invece, osservare il tocco ad una mano finta di gomma, accompagnato da una stimolazione tattile sincrona della propria mano (che viene nascosta alla vista) fa sì che la mano di plastica venga incorporata nel senso di appartenenza del proprio corpo. Anche in questo caso, per i sinesteti, semplicemente osservare il tocco sulla mano finta, senza una stimolazione tattile fisica era sufficiente ad evocare l'illusione.

### ***Meccanismi di controllo sé-altro in MTS***

In aggiunta alla rappresentazione di sé stesso, ultimamente è stato suggerito che i disturbi sé-altro in MTS possano essere associati ad un indebolimento nell'abilità di controllare le rappresentazioni sé-altro (Banissy & Ward, 2013; Sowden & Shah, 2014).

I soggetti comuni riescono solitamente a controllare queste rappresentazioni inibendo la rappresentazione degli altri mentre amplificano la rappresentazione di sé stessi, o viceversa. Ad esempio, per poter assumere il punto di vista di qualcun altro è necessario amplificare la rappresentazione dell'altro ed inibire la propria, viceversa quando dobbiamo cercare di eliminare comportamenti imitatori. I sinesteti, invece, probabilmente non sono del tutto in grado di controllare i meccanismi che regolano ciò, portando ad un insuccesso nell'inibire le esperienze altrui.

Queste supposizioni si basano sul fatto che, come abbiamo detto, i soggetti con MTS presentano una densità minore di materia grigia in rTPJ, una regione importante nell'abilità di controllare l'estensione in cui la rappresentazione di sé o dell'altro può essere potenziata o inibita.

Altre ricerche suggerirono che TPJ potesse avere un ruolo importante nella mediazione di reazioni riflesse: fu osservato con fMRI un fenomeno detto di "iperalgia compassionale", dove vedere un'altra persona che prova dolore incrementa l'intensità percepita di un seguente stimolo doloroso applicato sull'osservatore. Si pensava che ciò fosse collegato ad un aumento dell'attività nella rete cerebrale del dolore (dato che parte di questo sistema funziona come un sistema mirror), invece l'aumento del dolore era legato ad una rete cerebrale che non aveva a che fare con i centri del dolore, ma che comprendeva anche TPJ. Anche l'iperalgia compassionale è legata ai meccanismi di discriminazione sé-altro.

Questa teoria sé-altro include, così, anche quelle differenze cognitive rispetto ai non sinesteti, che non sono legate al tocco o al dolore, che non erano predette dalla teoria della soglia. Inoltre recenti studi suggeriscono che l'abilità di controllare le rappresentazioni sé-altro possa avere un ruolo chiave in altri processi socio-cognitivi, come l'assumere il punto di vista altrui, l'empatia e la teoria della mente (attribuire stati mentali a sé stessi e agli altri) (Sowden & Shah, 2014; Bird & Viding, 2014).





# CAPITOLO 3

## Metodi di analisi della sinestesia

Fino ad ora, nel descrivere le ricerche condotte su sinesteti abbiamo solamente nominato le tecniche con le quali venivano effettuate. In questo capitolo approfondiamo quindi i principali metodi di indagine cerebrale applicati allo studio della sinestesia, analizzandone la strumentazione, il funzionamento e i maggiori utilizzi.

Storicamente, lo studio della mente e lo studio del cervello sono stati a lungo separati. La psicologia si avvicinava alla mente e ne esplorava il funzionamento attraverso studi comportamentali: esaminando le trasformazioni tra i dati in entrata e i dati in uscita e misurando i parametri caratteristici di tali trasformazioni, quali i tempi di reazione e l'accuratezza nello svolgimento di un compito.

Lo studio del cervello, invece, era il regno della biologia. L'analisi del sistema nervoso di topi, gatti e primati ha svelato molti aspetti importanti della struttura e del funzionamento del cervello, ma le tecniche a disposizione erano troppo invasive per poter essere applicate su esseri umani, per cui l'unica soluzione era dedurre il funzionamento del sistema nervoso umano a partire da quello animale.

La situazione è cambiata radicalmente negli ultimi decenni grazie agli straordinari progressi teorici e tecnologici, che hanno favorito lo sviluppo di alcune metodiche non invasive in grado di investigare il funzionamento cerebrale: le tecniche di neuroimaging (o brain imaging). Esse ci forniscono una maggiore comprensione dei meccanismi alla base dei diversi processi neurali.

Si ritiene che variazioni a livello regionale di alcuni parametri fisiologici durante lo svolgimento di compiti motori o cognitivi, riflettano variazioni nell'attività neuronale locale associata allo svolgimento di quei compiti. Ed è proprio su ciò che si basano le tecniche di neuroimaging: misurando questi segnali fisiologici, come cambiamenti nell'attività elettrica o nell'emodinamica del cervello, esse ci permettono di

individuare le aree che risultano attive durante l'esecuzione del compito. In alcuni casi questi studi delineano "l'anatomia funzionale" di un compito cognitivo, ossia identificano i circuiti cerebrali responsabili dello svolgimento del compito; in altri, tentano di determinare in modo più dettagliato il tipo di computazione che una regione compie.

Per quanto riguarda la sinestesia, fin dai primissimi studi i ricercatori hanno tentato di comprendere i meccanismi neurali che danno origine al fenomeno. Tuttavia è solo con l'avvento delle sofisticate tecniche di neuroimaging che questi quesiti poterono essere affrontati empiricamente, esaminando schemi di attivazione cerebrale, sia in sinesteti che in non sinesteti.

I principali metodi di indagine cerebrale impiegati nello studio della sinestesia sono:

- L'elettroencefalografia (EEG)
- I potenziali evento-correlati (ERP)
- La tomografia ad emissione di positroni (PET)
- La risonanza magnetica funzionale (fMRI)
- La magnetoencefalografia (MEG)
- La stimolazione magnetica transcranica (TMS)

MEG, EEG ed ERP si basano sulla misurazione diretta dei campi elettromagnetici prodotti dall'attività encefalica. PET ed fMRI misurano le variazioni di flusso ematico localizzato, correlato all'aumento dell'attività neuronale. Esse restituiscono immagini indirette dell'attività encefalica. Importanti parametri che caratterizzano le diverse metodiche di Brain Imaging sono la risoluzione spaziale, ossia la distanza minima alla quale la modalità riconosce due attività distinte (come la distanza fra due pixel in un'immagine digitale), e la risoluzione temporale, che identifica il tempo di acquisizione delle immagini. Il Brain Imaging ha come obiettivo principale la comprensione delle funzioni specifiche delle diverse aree cerebrali e come queste interagiscono in un sistema integrato di reti neurali.

La TMS, diversamente dalle altre, non è propriamente una tecnica di neuroimaging, ma piuttosto una tecnica di stimolazione cerebrale.

### **3.1 Elettroencefalografia (EEG) e Potenziali Evento-Correlati (ERP)**

L'EEG, così come la MEG, ha permesso di delineare la sequenza temporale delle attivazioni neurofisiologiche durante le esperienze sinestetiche, in quanto consente la misura dell'attivazione corticale con una risoluzione temporale dell'ordine dei millisecondi.

L'analisi della sequenza temporale delle attivazioni neurofisiologiche durante l'esperienza sinestetica consente di testare i precedenti modelli neurofisiologici della sinestesia. Gli stessi dati della sequenza temporale forniscono anche un utile mezzo con cui studiare se le esperienze sinestetiche siano guidate da percezioni precoci (bottom – up) o da fasi tardive di elaborazione più cognitive (top-down), o anche dalla loro interazione. Studi recenti hanno proposto che sia i processi bottom-up che quelli top-down possano essere coinvolti nella sinestesia.

L'EEG è una procedura diagnostica non invasiva che consente la registrazione dell'attività elettrica dei neuroni, spontanea o evocata da stimoli di diversa natura.

La registrazione avviene mediante elettrodi applicati sul cuoio capelluto, che possono variare in numero da 20 a 256. Tutti gli elettrodi sono collegati ad un comune elettrodo di riferimento a potenziale nullo, posto ad esempio su un orecchio o su una guancia, e ciascun elettrodo misura la differenza di potenziale tra il sito cerebrale sottostante e l'elettrodo di riferimento.

I ritmi dell'EEG in condizioni normali sono solitamente ben definiti e costanti nei diversi individui, per cui tracciati EEG di forma diversa dal normale corrispondono ad anomalie della funzione cerebrale, che sono quindi facilmente rilevabili.

### 3.1.1 Il segnale EEG

L'Elettroencefalogramma è determinato principalmente dall'attività elettrica spontanea del cervello. Essa è misurata sullo scalpo o, in casi sperimentali, direttamente sulla corteccia cerebrale; nel secondo caso, essa è definita in modo più appropriato elettrocorticogramma. L'attività spontanea è continuamente presente nel cervello. L'ampiezza massima dei potenziali EEG può essere di circa 10-100  $\mu\text{V}$  nel caso di misura sullo scalpo, mentre ampiezze di circa 300  $\mu\text{V}$  (o superiori) possono essere possibili per registrazioni sulla superficie della corteccia cerebrale. La banda del segnale EEG si estende da circa 1 a 50 Hz anche se tipicamente la maggiore quantità del contenuto informativo si estende fino a 30 Hz (Figura 3.1).

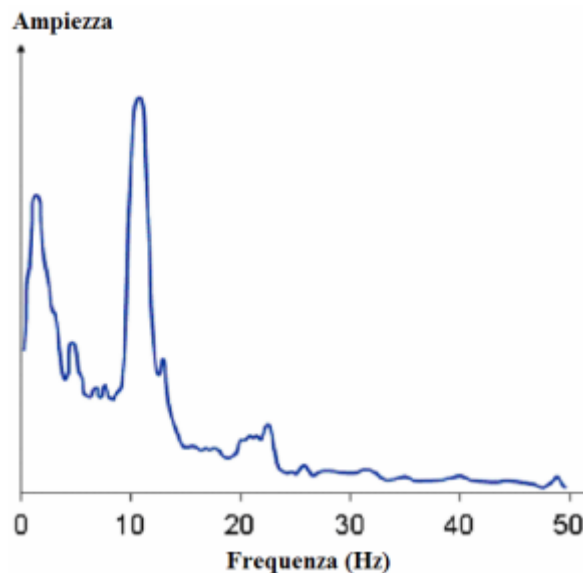


Figura 3.1 – spettro di frequenza di un segnale EEG

La corteccia cerebrale svolge un ruolo primario da un punto di vista bioelettrico. I neuroni corticali non sono distribuiti in maniera casuale sulla superficie della corteccia cerebrale, ma mostrano un certo ordine nella loro disposizione, formando i cosiddetti strati corticali. La materia grigia che costituisce la corteccia è generalmente divisa in sei sottostrati che contengono neuroni e fasci di fibre. Si possono distinguere due tipi principali di cellule neuronali corticali: le cellule piramidali e le cellule non piramidali. Le *cellule piramidali* presentano un corpo di forma triangolare con la base rivolta verso il basso e l'apice diretto verso la superficie della corteccia, disposte in modo

perpendicolare alla superficie stessa della corteccia. Le cellule piramidali sono composte da un lungo dendrite che scende dall'apice del corpo cellulare attraversando i vari strati corticali ed infine si ramifica in diverse terminazioni, e da dense ramificazioni alla base del triangolo che si dispongono anche parallelamente alla superficie corticale.

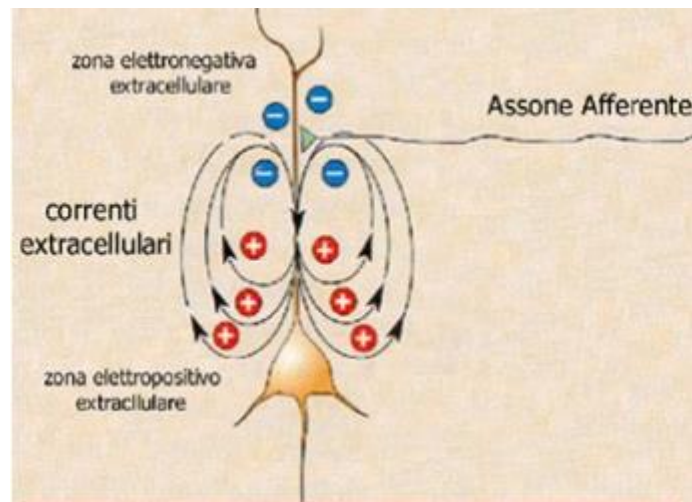
Le *cellule non piramidali*, invece, hanno un corpo cellulare piccolo e i loro dendriti si ramificano in tutte le direzioni nelle immediate vicinanze della cellula.

I segnali EEG non derivano dalla somma dei potenziali d'azione degli assoni neurali, i quali producendo scariche in modo asincrono tendono ad annullarsi reciprocamente, bensì dipendono dai potenziali sinaptici nel soma e nei dendriti delle cellule piramidali a livello della corteccia. Questi segnali possono essere facilmente misurati in superficie, poiché vengono generati da migliaia di neuroni sincroni fra loro e attivati simultaneamente nella stessa regione cerebrale. L'attivazione sincrona delle cellule genera *campi elettrici aperti* che, se sommati, generano un segnale sufficientemente intenso da poter essere rilevato dagli elettrodi.

Ma in che modo viene generato il segnale?

Gli input sinaptici tra due neuroni possono essere di due tipi: quelli che producono *potenziali postsinaptici eccitatori* (EPSP) e quelli che inducono *potenziali postsinaptici inibitori* (IPSP). I primi provocano una depolarizzazione nella membrana postsinaptica del neurone, aumentando così la probabilità che venga generato un potenziale d'azione, ovvero il fenomeno caratteristico dei neuroni che prevede un rapido cambiamento di carica tra l'interno e l'esterno della loro membrana cellulare, portando ad avere l'esterno caricato positivamente (+) e l'interno negativamente (-); i secondi agiscono in modo contrario, iperpolarizzando la membrana del neurone e abbassando così la probabilità che quest'ultimo scarichi un potenziale d'azione. Ogni neurone è raggiunto sia da terminazioni eccitatorie che inibitorie, pertanto la somma temporale e spaziale di tutti i EPSP e IPSP determina se l'effetto finale sarà eccitatorio o inibitorio.

Un neurone raggiunto da un EPSP è equivalente ad un dipolo, avente polo positivo a livello del corpo cellulare e polo negativo a livello dell'albero dendritico. Nel caso di IPSP la polarità è invertita. La variazione di potenziale di una parte della cellula rispetto ad un'altra crea un campo che imprime una corrente ionica che scorre attraverso il mezzo extracellulare (vedi figura 3.2).



**Figura 3.2** – Rappresentazione della corrente ionica generata in un neurone piramidale in seguito a depolarizzazione della membrana dei dendriti apicali per EPSP

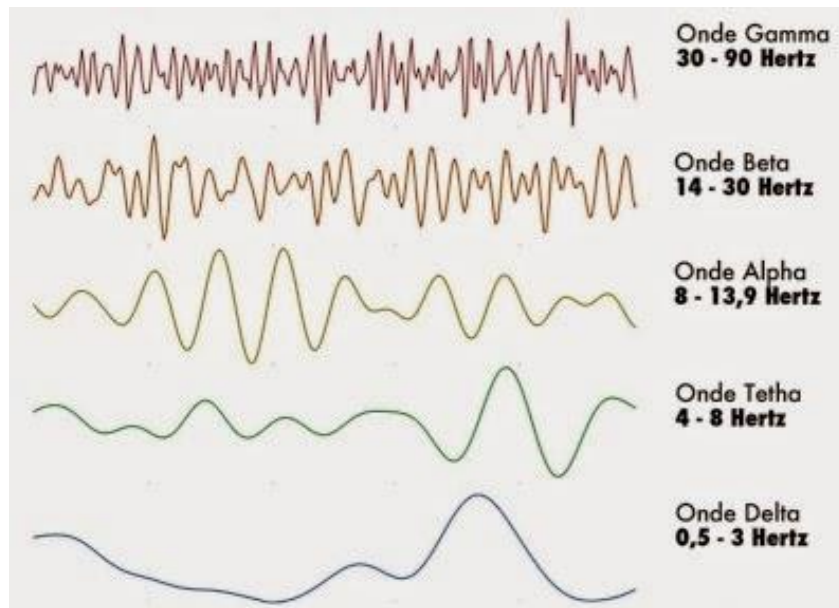
Gli spostamenti delle cariche ioniche causati da EPSP o da IPSP generano i potenziali extracellulari, i *Local Field Potentials* (LFPs), che sono l'essenza del segnale EEG registrato dallo scalpo. Tali potenziali, infatti, pur essendo di ampiezza decisamente minore rispetto al potenziale d'azione (ampio ma molto breve: 1 ms o meno), hanno una durata maggiore (15÷20 ms) e presuppongono un flusso di correnti più ampio che interessa superfici più estese.

La distribuzione ordinata delle cellule piramidali, i cui dendriti sono disposti parallelamente uno all'altro, contribuisce fortemente alla genesi del segnale EEG, poiché altrimenti, se tutti i dendriti delle cellule corticali fossero disposti casualmente nella corteccia, la corrente totale sarebbe pressoché nulla.

### 3.1.2 Ritmi cerebrali

L'attività ritmica del cervello è caratterizzata da frequenze tipiche. Possono essere distinti cinque tipi di segnali, denominati *onde alfa* ( $\alpha$ ), *onde beta* ( $\beta$ ), *onde teta* ( $\theta$ ) *onde delta* ( $\delta$ ) e *onde gamma* ( $\gamma$ ), corrispondenti a diversi intervalli frequenziali.

- *Ritmi Alfa*: hanno oscillazioni a frequenze comprese tra 8-14 Hz e ampiezza tra 20 e 200  $\mu\text{V}$ . Sono generati con maggiore intensità nell'area occipitale; sono tipici nei pazienti in condizione di quiete e riposo cerebrale, in uno stato di veglia ad occhi chiusi, ma sono assenti durante il sonno. Le onde Alfa sono interrotte istantaneamente da percezioni visive e sono sostituite da un ritmo più rapido di bassa ampiezza (di tipo beta).
- *Ritmi Beta*: sono distinti in *Beta lento* (14-18 Hz) e *Beta rapido* (18-30 Hz) con ampiezze di circa 5-10  $\mu\text{V}$ . Il Beta lento è influenzato dall'attività mentale; il Beta rapido è caratteristico di situazioni di stress e di attività intensa del sistema nervoso centrale. Il ritmo Beta viene associato, in generale, a livelli di coscienza quali l'attenzione e la concentrazione. Viene misurato principalmente nelle regioni dei lobi parietali e frontali
- *Ritmi Teta*: hanno frequenza compresa tra i 4 e gli 8 Hz, ed ampiezza media di 100  $\mu\text{V}$ . Nei soggetti adulti in fase di veglia questa attività è generalmente assente, ma appare durante il sonno o gli stati di tensione emotiva, mentre si trova abitualmente nei neonati.
- *Ritmi Delta*: hanno frequenze comprese tra 0.5 e 4 Hz ed ampiezza media di circa 150  $\mu\text{V}$ . In condizioni fisiologiche, non sono riconoscibili nello stato di veglia negli adulti, mentre sono caratteristici nel sonno non-REM (sonno ad onde lente). Possono comparire in condizioni di anestesia generale e, in certi casi, possono rappresentare l'espressione di alcune patologie cerebrali.
- *Ritmi Gamma*: sono oscillazioni ad alta frequenza (30-90 Hz) ed a bassa ampiezza, correlate con i più alti processi cognitivi, legate a stati di elaborazione attiva delle informazioni.



**Figura 3.3 – Ritmi cerebrali**

I ritmi cerebrali vengono influenzati dai compiti cognitivi svolti dal paziente durante il monitoraggio. L'andamento del tracciato EEG è indice di integrità delle strutture cerebrali e della loro funzionalità. L'assenza di attività spontanea per la durata di almeno 30 minuti accerta la morte cerebrale.

### **3.1.3 Strumentazione e acquisizione del segnale EEG**

Il sistema di registrazione dei segnali EEG, chiamato elettroencefalografo, è costituito da un'unità di acquisizione dei segnali misurati sullo scalpo, da un'unità di elaborazione dei segnali e da una unità di visualizzazione/memorizzazione dei dati. In particolare l'acquisizione dei segnali dallo scalpo avviene tramite elettrodi con mezzi di conduzione, mentre l'unità di elaborazione dei segnali è composta da:

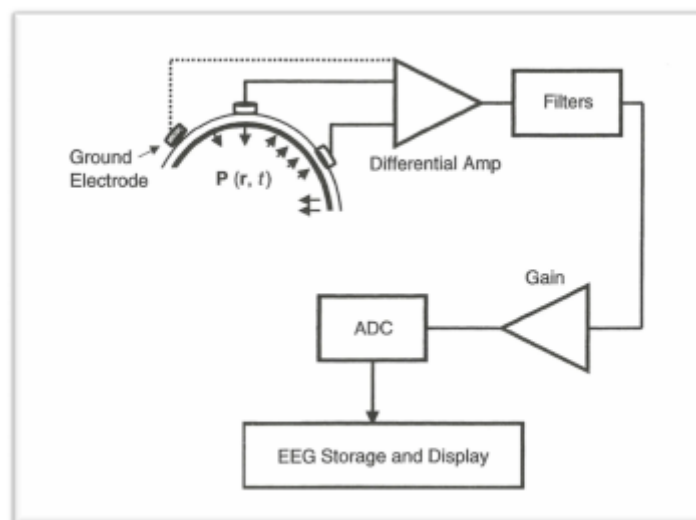
- *Amplificatori differenziali* con elevata impedenza d'ingresso. Ad ogni elettrodo corrisponde un amplificatore. Sono in grado di amplificare il voltaggio del segnale rilevato fino a 1000 volte.
- *Filtri analogici* sia di tipo Passa Basso (Low Pass) con frequenza di taglio tra 35-100 Hz, sia di tipo Passa Alto (High Pass) con frequenza di taglio tra 0.5-1 Hz. I filtri contribuiscono a ridurre sia gli artefatti soggetto-dipendenti, cioè dovuti a piccoli movimenti del corpo o degli occhi, sia quelli tecnologia-



dipendenti, riguardanti le fluttuazioni di impedenza, il movimento dei cavi ed il materiale usato come gel conduttore.

- *Convertitore Analogico-Digitale (A/D)* a 12 bit, al fine di avere  $2^{12}$  livelli codificati. All'ingresso del convertitore, spesso, viene posto un dispositivo di Sample&Hold, in modo da mantenere costante il valore analogico in ingresso durante il tempo necessario alla conversione.

In questo modo il segnale registrato sullo scalpo viene amplificato, filtrato e, dopo aver attraversato un ulteriore stato di amplificazione, viene digitalizzato per mezzo di un convertitore A/D, per poter poi essere memorizzato e visualizzato su un monitor (vedi figura 3.4).



**Figura 3.4** – Schema di acquisizione di un EEG

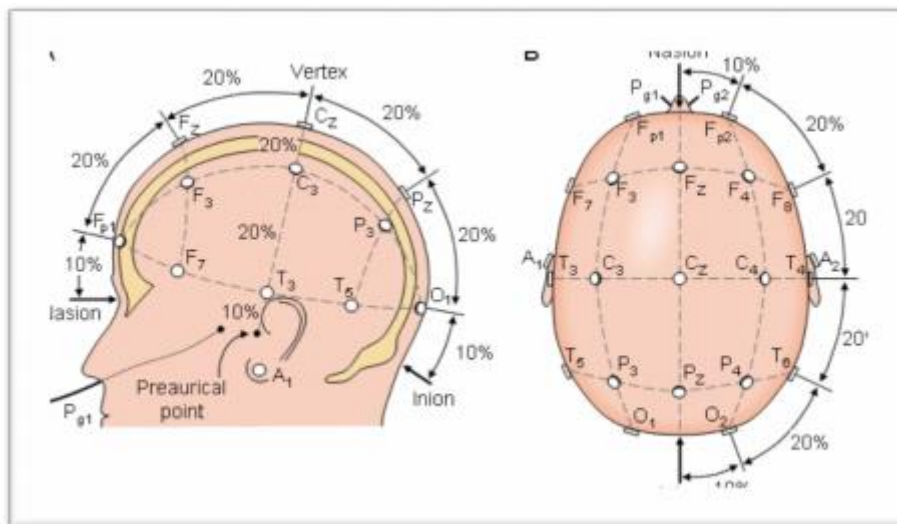
Gli elettrodi, che costituiscono l'interfaccia tra il corpo e la strumentazione di misura, sono forse l'elemento più importante, in quanto fungono da trasduttori, poiché mentre nel corpo la corrente è trasportata da ioni, negli elettrodi e nei fili conduttori la corrente deve essere trasportata da elettroni.

Gli elettrodi vengono fissati alla cute con l'ausilio di collarini adesivi, cerotti o attraverso una cuffia con elettrodi già incorporati. L'interno degli elettrodi viene poi riempito con un gel elettroconduttore, che ha lo scopo di creare un contatto ottimale elettrodo-cute, favorendo in tal modo la conduzione del segnale. Una volta applicati gli

elettrodi, si verifica che il sistema di elettrodi abbia un'impedenza d'ingresso minore rispetto all'impedenza d'ingresso dell'amplificatore a cui gli elettrodi sono collegati, al fine di non distorcere il segnale da acquisire.

Il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo segue solitamente le specifiche del sistema internazionale 10-20, che assicura una denominazione coerente degli elettrodi tra i vari studi. Questo sistema consiste in una matrice simmetrica di elettrodi posti sul cuoio capelluto al 10% o 20% della distanza tra quattro punti anatomici: *inion* (prominenza alla base dell'osso occipitale), *nasion* (attaccatura superiore del naso) e i *punti preauricolari*, in modo da fornire una copertura adeguata a tutte le regioni del cervello.

A ciascun elettrodo è assegnata una nomenclatura che prevede una lettera e un numero. Le lettere indicano le aree dello scalpo: F (frontale), C (centrale), T (temporale), P (posteriore) e O (occipitale). I numeri sono dispari per il lato sinistro della testa, pari per il lato destro e la lettera Z indica la linea mediana (figura 3.5).



**Figura 3.5** – Schema dello standard internazionale 10-20

La differenza di potenziale registrata viene misurata rispetto ad un punto di riferimento.

Le differenti modalità di posizionamento degli elettrodi costituiscono i cosiddetti *montaggi*. Il montaggio può essere:

- *Monopolare*, se un elettrodo viene posto in un sito attivo, mentre l'elettrodo di riferimento in un sito elettricamente neutro (ad esempio il lobo dell'orecchio, o il mento) e ciascun canale misura la differenza di potenziale tra i due elettrodi;
- *Bipolare*, se entrambi gli elettrodi sono posti su siti attivi dell'area di interesse e il segnale rilevato corrisponde alla differenza di potenziale tra i due siti.

Il Sistema Internazionale 10-20 è alla base dell'*Elettroencefalografia convenzionale*, la quale, nonostante abbia un'ottima risoluzione temporale (dell'ordine dei millisecondi) presenta una risoluzione spaziale piuttosto scarsa, e non permette una corretta localizzazione delle sorgenti corticali. Ogni elettrodo, avendo risoluzione spaziale di circa 1 cm<sup>2</sup> di corteccia (che contiene centinaia di migliaia di neuroni), non registra solo l'attività dell'area sottostante, ma raccoglie anche il contributo dell'area adiacente. Così il segnale EEG è dato dalla media dei campi elettrici di una grande popolazione di neuroni, e non consente di risalire all'esatta origine del potenziale corticale.

Per queste ragioni, l'aggiunta di più elettrodi non è sufficiente di per sé a portare un miglioramento significativo della risoluzione spaziale nella registrazione EEG, in quanto elettrodi molto vicini registrerebbero l'attività media di superfici sovrapposte.

Sono state sviluppate così tecnologie EEG *ad alta risoluzione spaziale*, che utilizzano fino a 256 elettrodi in modo da ottenere un elevato campionamento spaziale e in più, attraverso vari algoritmi di filtraggio, riescono a ridurre il volume effettivo sul quale l'elettrodo rileva il segnale medio, migliorando così la risoluzione spaziale.

### **3.1.4 Potenziali Evocati Evento-Correlati (ERP)**

L'EEG standard è molto utile per lo studio del sonno o di alcune patologie come l'epilessia. In ambito neuro-cognitivo, però, si ricorre principalmente alla tecnica di indagine ERP (*Event-Related Potentials, potenziali evocati evento-correlati*), derivante dall'EEG standard, la quale aiuta a comprendere come le funzioni cognitive, e le rispettive manifestazioni in comportamenti ed esperienze soggettive, sono correlate all'attività cerebrale.

Mentre l'EEG descrive l'attività elettrica cerebrale di base, un *Potenziale Evocato* (PE) consiste in una variazione specifica del segnale bioelettrico conseguente alla stimolazione di una via sensoriale o ad un evento motorio. I potenziali evento-correlati, in più, dipendono anche dallo stato di elaborazione cerebrale dello stimolo, e rappresentano l'attività media elettroencefalografica che si registra in concomitanza alla stimolazione e al compito motorio o cognitivo somministrato al soggetto.

I segnali ERP si misurano con elettroencefalografo, tuttavia sono difficili da registrare, poiché sono generalmente di piccola ampiezza rispetto all'attività spontanea e si confondono all'interno di essa. Per indurre ed analizzare i potenziali evocati si utilizzano treni di impulsi di stimolazione, al fine di registrare segnali multipli per poi farne una media (tecnica detta di *averaging*). In questo modo si sommano algebricamente tutte le onde risultanti da queste stimolazioni e ciò fa sì che l'attività cerebrale di fondo, che è casuale, tende a ridursi o annullarsi, mentre l'attività evocata dall'evento emerge dal rumore di fondo dell'EEG, poiché si ripete identicamente ad ogni ripetizione, con un certo ritardo temporale rispetto alla comparsa dello stimolo.

Gli ERP sono definiti da:

- *Ampiezza*: entità della deflessione della componente rispetto al livello basale; solitamente dell'ordine dei  $\mu\text{V}$
- *Latenza*: distanza temporale tra il momento di applicazione dello stimolo e il momento di comparsa dell'ERP
- *Topografia*: posizione sulla superficie cranica in cui è registrabile la massima ampiezza della componente (frontale F, parietale P, occipitale O, centrale C, temporale T)

I potenziali evocati forniscono una registrazione temporale precisa della sottostante attività neurale, ovvero indicano come varia nel tempo l'attività neurale mentre il cervello umano è impegnato nell'elaborare certe informazioni.

Gli ERP riflettono la somma dell'attività elettrica di un gran numero di neuroni che rispondono in modo sincrono allo stimolo e sono coinvolti nella sua elaborazione. La registrazione sincrona permette di individuare la zona dove si verifica l'eventuale ritardo nella trasmissione dello stimolo. Tuttavia gli ERP registrati sullo scalpo sono correlati in modo complesso alle strutture nervose sottostanti, i neuroni che rispondono allo stimolo possono essere localizzati in più di una regione cerebrale oppure, ad esempio una deflessione registrata da un elettrodo parietale sinistro, non necessariamente è riconducibile all'attività di neuroni nel lobo parietale sinistro. Esistono però modelli matematici che tentano di correlare ERP registrati in superficie e sedi di attivazione all'interno del cervello, producendo mappe di attivazione. Per questa difficoltà di localizzazione dei "generatori neurali", gli ERP risultano utili soprattutto per descrivere il corso temporale dei processi cognitivi piuttosto che per identificare le strutture cerebrali da cui hanno origine gli eventi elettrici.

### **3.1.5 EEG e sinestesia**

Come già affermato, EEG ed ERP hanno consentito di delineare la sequenza temporale delle attivazioni neurofisiologiche nelle esperienze sinestetiche.

In particolare queste tecniche si sono rivelate utili nell'indagare se la sinestesia si manifestasse in maniera pre-attentiva o se l'attenzione allo stimolo induttore fosse necessaria per suscitare l'esperienza sinestetica.

Molti degli studi condotti hanno rivelato che i sinesteti mostrano diverse reazioni neurofisiologiche in tempi piuttosto precoci nell'elaborazione, circa 80-150 ms dopo la presentazione dello stimolo induttore, e queste differenze neurofisiologiche si estendono anche fino alle fasi di elaborazione successive, fino a 300-400 ms dopo la presentazione dello stimolo. Quindi i sinesteti elaborano gli stimoli induttori in modo diverso per un lungo periodo, ma le differenze compaiono piuttosto presto, quando ancora è improbabile che avvenga un'elaborazione conscia.

Ne vediamo brevemente alcuni.

Schiltz et al. (1999) effettuarono uno dei primi studi EEG su 17 sinesteti grafema-colore e 17 soggetti di controllo. Misurarono i potenziali evento-correlati evocati da

sei lettere e 4 numeri presentati visivamente per 300 ms. Osservarono grandi differenze tra i due gruppi, che erano significative solo per gli elettrodi frontali e parietali (in un sistema di 29 elettrodi) e all'interno di una finestra temporale tra 200 e 300 ms. Da questo però era difficile dedurre in cosa l'elaborazione dello stimolo differiva tra i due gruppi, dato che non era stata osservata nessuna differenza agli elettrodi occipitali, e dato che non erano stati registrati e confrontati ERP in risposta a stimoli visivi che non inducessero colore sinestetico.

Beeli et al. (2008) registrarono i segnali EEG di 13 sinesteti suono-colore e soggetti di controllo. I partecipanti ascoltavano ad occhi chiusi 300 stimoli (parole e lettere) che inducevano tutte esperienze colorate. Utilizzarono ERP in combinazione con un'altra tecnica di neuroimaging detta LORETA (low-resolution brain electromagnetic tomography) e mostrarono che le aree V4 e PIT (area inferotemporale posteriore) nei sinesteti suono-colore si attivavano molto presto, 122 ms dopo la presentazione dello stimolo uditivo induttore. Questa attivazione precoce supportava l'idea che la sinestesia fosse guidata da un processo automatico, che si manifestava nei primi stadi di elaborazione. Questi risultati però non erano completamente coerenti tra lettere e parole.

Jäncke et al. (2012) infine osservarono che le associazioni tono-colore nei sinesteti audio-visivi erano accompagnate da processi preattentivi precoci che interessavano la corteccia uditiva, i lobuli parietali inferiore e superiore e le aree occipitali ventrali.

### **3.2 Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI)**

La risonanza magnetica funzionale (fMRI) oggi è uno strumento di indagine fondamentale in campo neurologico ed è diventata il principale strumento di indagine della sinestesia, svolgendo un ruolo molto importante nel testare i principali modelli neurali

È una tecnica completamente non invasiva che permette di localizzare l'attività cerebrale con una buona accuratezza temporale (nell'ordine dei secondi) , ma

soprattutto con un'accuratezza spaziale millimetrica. La fMRI si basa sui principi della risonanza magnetica (MRI) per misurare la risposta emodinamica che accompagna l'aumento di attività neuronale in precise regioni cerebrali in seguito ad una stimolazione. Lo scopo principale degli esperimenti con fMRI è quello di individuare, sia in soggetti normali che in soggetti patologici, le aree del cervello attivate durante task di stimolazione predefiniti, attraverso la generazione di mappe di attivazione che mostrano quali aree cerebrali sono coinvolte nel particolare task scelto.

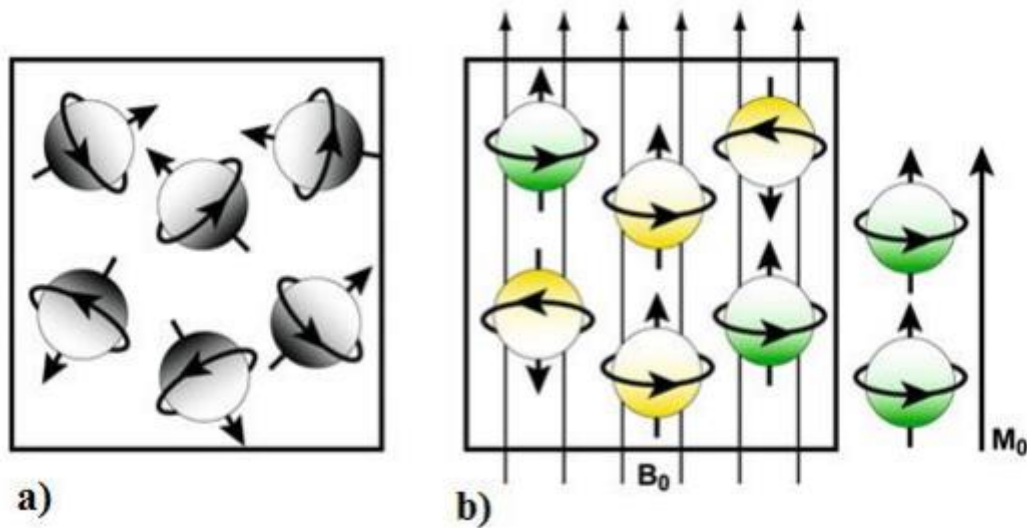
### 3.2.1 Il fenomeno di risonanza magnetica

La risonanza magnetica nucleare è un fenomeno fisico a cui sono soggetti alcuni nuclei atomici, in particolare quelli che hanno numero di neutroni e protoni dispari. Gli isotopi principali soggetti a questo fenomeno sono  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ . Quello più abbondante nei tessuti umani è l'idrogeno, perciò è anche il più usato dei quattro, ed è detto nucleo marker principale.

Alla base del fenomeno c'è la capacità di questi nuclei atomici di assorbire energia quando sono immersi in un campo magnetico uniforme. La proprietà che permette ad un nucleo atomico di interagire con un campo magnetico esterno è il cosiddetto spin intrinseco, che consente ai nuclei di ruotare liberamente intorno al proprio asse, con momento angolare di spin  $\vec{I}$ . A causa della presenza di una distribuzione di carica (nuclei-elettroni) ai nuclei è associato anche un momento magnetico elementare  $\vec{\mu}$ , caratteristico del nucleo in esame. I nuclei possono essere assimilati a spire percorse da corrente o a dei dipoli magnetici.

In assenza di un campo magnetico esterno, i nuclei ruotano attorno al proprio asse, ma i vari dipoli sono orientati casualmente nello spazio e la loro somma vettoriale è nulla. Applicando un campo magnetico statico esterno  $\vec{B}_0$ , gli assi di rotazione tendono ad allinearsi con il campo magnetico, assumendo verso *parallelo* (nel verso del campo magnetico) o *antiparallelo* (in verso opposto). Questo orientamento dipende dall'energia dei nuclei stessi in quanto i versi parallelo e antiparallelo rappresentano due condizioni energetiche differenti, rispettivamente a bassa ed alta energia, di

conseguenza il verso antiparallelo è meno probabile di quello parallelo poiché necessita di maggiore energia.

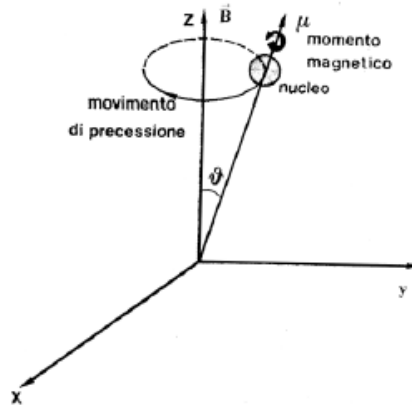


**Figura 3.6** – Effetto provocato sui protoni da un campo magnetico statico esterno. (a) in assenza di campo magnetico gli spin sono diretti in tutte le direzioni. (b) il campo magnetico determina una magnetizzazione dei nuclei, i cui assi di rotazione si dispongono parallelamente al campo.

Quando vengono sottoposti a campo magnetico statico  $\vec{B}_0$ , i protoni, inoltre, compiono un movimento di *precessione*, ovvero il loro vettore momento magnetico  $\vec{\mu}$  ruota attorno alla direzione del campo magnetico con movimenti simili alle oscillazioni di una trottola.

Tale movimento di precessione è caratterizzato da una velocità angolare, proporzionale al campo magnetico secondo la relazione:  $\vec{\omega} = \gamma * \vec{B}_0$ , dove  $\gamma$  è detto *rapporto giromagnetico* ed è caratteristico del nucleo in esame.





**Figura 3.7** – Rappresentazione del movimento di precessione dei nuclei attorno al vettore campo magnetico  $\vec{B}_0$

La velocità angolare è correlata con la frequenza secondo la relazione  $\omega = 2\pi\nu$

Per cui il momento magnetico nucleare sottoposto all'azione di  $\vec{B}_0$  precessa parallelamente o antiparallelamente ad esso con frequenza pari a:

$$\nu = \frac{|\gamma B_0|}{2\pi}$$

Tale frequenza, detta *frequenza di Larmor*, è la frequenza di risonanza e dipende, attraverso  $\gamma$ , dalla particolare specie nucleare e, attraverso  $\vec{B}_0$  dal campo magnetico applicato.

Complessivamente l'insieme dei nuclei forma un vettore *magnetizzazione*  $\vec{M}$ , che è dato dalla somma vettoriale di tutti i momenti magnetici elementari. Poiché in generale i nuclei a spin parallelo sono maggiori di quelli a spin antiparallelo, il vettore magnetizzazione è sempre positivo e con verso e direzione identici a quelli del campo magnetico  $\vec{B}_0$ .

Perché si verifichi il fenomeno di risonanza magnetica deve essere perturbata la condizione di equilibrio creata da  $B_0$ . Si applica quindi un altro campo magnetico  $\vec{B}_1$ , orientato perpendicolarmente a quello già presente, e lo si fa ruotare ad una frequenza pari a quella di risonanza. Grazie a questo nuovo campo i nuclei assorbono energia e si sincronizzano nella stessa fase di precessione, ovvero ruotano non solo alla stessa

frequenza, ma anche in maniera coordinata. In questo modo si genera un vettore magnetizzazione trasversale, che si deflette dall'asse z (asse del campo magnetico  $\vec{B}_0$ ) verso il piano xy (su cui giace il campo  $\vec{B}_1$ ) di un certo angolo, detto *angolo di nutazione*.

Variando il tempo di applicazione del campo oscillante, si può indurre il vettore magnetizzazione a ruotare su un piano ortogonale alla direzione del campo statico esterno (*impulso di ribaltamento a 90°*) oppure lo si può costringere a portarsi in posizione antiparallela al campo stesso (*impulso di inversione a 180°*).

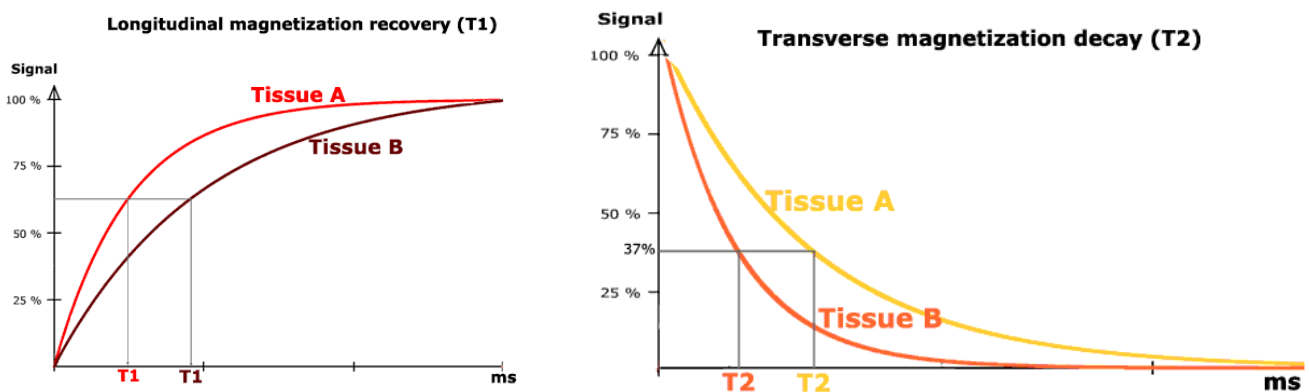
Condizione necessaria affinché avvenga questo tipo di movimento è che la frequenza di rotazione del campo magnetico  $B_1$  sia uguale a quella di Larmor per il caso scelto, e che quindi il campo magnetico sia di adeguata intensità. Generalmente le frequenze di radiazione elettromagnetica oscillano nel campo delle *radiofrequenze* (tra i 0.1 e 10 MHz).

Al cessare dell'impulso di eccitazione a radiofrequenza, il sistema si trova in una condizione di non equilibrio dovuta alla quantità di energia assorbita che genera instabilità. Il vettore magnetizzazione, e così anche gli assi di rotazione dei vari nuclei, avranno raggiunto una certa inclinazione rispetto all'asse z e tenderanno a ritornare in allineamento con esso, entro un certo tempo e con andamento esponenziale, rilasciando energia. Questo processo è detto *processo di rilassamento* e coinvolge due fenomeni:

- Recupero della magnetizzazione longitudinale  $M_z$ , governato dalla costante di tempo  $T_1$ , definita *tempo di rilassamento spin-reticolo*, che è una misura del tempo richiesto ai protoni per tornare alle condizioni di equilibrio iniziale, grazie alla cessione di energia al reticolo circostante.
- Annullamento della componente trasversale  $M_{xy}$ , governato dalla costante di tempo  $T_2$ , definita *tempo di rilassamento spin-spin*, che è una misura del tempo impiegato dallo spin dei nuclei per desincronizzarsi, provocando l'annullamento della magnetizzazione trasversale nel piano xy

Inoltre a causa di alcune disomogeneità del campo magnetico  $B_0$  si verifica un'ulteriore dispersione di fase, descritta da costante di tempo  $T_2'$  (oltre a quella dovuta all'interazione spin-spin) che produce un ancor più rapido decadimento del segnale. Si definisce quindi un'altra costante di tempo  $T_2^*$  che esprime la velocità di decadimento trasversale complessiva:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}$$



**Figura 3.8** – Fenomeno di rilassamento spin-reticolo (a sinistra) e fenomeno di rilassamento spin-spin (a destra) per due tipi di tessuto diversi caratterizzati da costanti temporali diverse.

Il segnale di risonanza magnetica che ne deriva è multiparametrico, ovvero descritto contemporaneamente da più parametri: la densità degli atomi marker scelti ( $\rho$ ), il tempo di rilassamento spin-reticolo ( $T_1$ ) e il tempo di rilassamento spin-spin ( $T_2$ ), che dipendono dal tipo di tessuto che circonda i protoni.

Gli impulsi a radiofrequenze utilizzati sono generati e ricevuti da un sistema di una o più bobine magnetiche. La bobina viene posta in direzione ortogonale al campo esterno e si comporta come un'antenna: la variazione del componente trasversale del vettore magnetizzazione  $M$  dà luogo ad un flusso magnetico variabile che a sua volta induce nella bobina una forza elettromotrice. Questa forza elettromotrice rappresenta il segnale di risonanza magnetica misurato ed è chiamato *decadimento ad induzione libera (FID, free induction decay)*. È approssimativamente monocromatico e oscilla alla frequenza di Larmor, attenuandosi in maniera esponenziale col tempo.

Data la tripla dipendenza del segnale di risonanza, l'analisi del segnale diventa difficoltosa, per cui esistono accorgimenti durante l'acquisizione del segnale per eliminare la dipendenza da uno dei tre parametri. Nel caso venga eliminata la dipendenza da  $T_1$ , l'acquisizione sarà detta  $T_2$ -pesata, e  $T_1$ -pesata se viene eliminato  $T_2$ , mentre viene detta  $\rho$ -pesata se viene eliminata la dipendenza sia di  $T_1$  che di  $T_2$ . E' possibile a questo punto estrapolare dal segnale i parametri necessari, e associarli ai tessuti, i quali possiedono valori medi caratteristici di ciascuno di questi parametri.

### 3.2.2 Risposta emodinamica (HDR) ed effetto BOLD

La fMRI sfrutta la variazione del contenuto di ossigeno nel sangue in aree cerebrali attivate, che risulta in una differenza del valore di  $T_2^*$  tra le aree attive e quelle non attive.

La costruzione dell'immagine fMRI è incentrata sulle proprietà magnetiche dell'emoglobina, la proteina che trasporta l'ossigeno nel sangue.

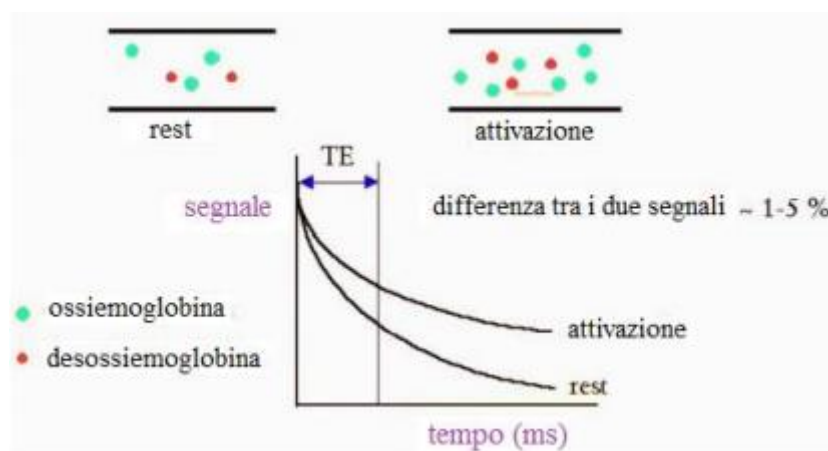
Pauling e Coryell (1936) dimostrarono che l'emoglobina presenta proprietà magnetiche differenti a seconda che essa sia, o meno, legata all'ossigeno. L'emoglobina *deossigenata* (Hb) è *paramagnetica*, ovvero possiede elettroni spaiati aventi momento magnetico diverso da zero. L'emoglobina *ossigenata* (HbO<sub>2</sub>) invece è *diamagnetica*, perciò non possiede elettroni liberi di muoversi e ha momento magnetico nullo.

Il sangue completamente deossigenato è caratterizzato da una suscettività magnetica, cioè da un'intensità della magnetizzazione del materiale, maggiore del 20% rispetto a quella del sangue completamente ossigenato. La suscettività magnetica di Hbr interagisce con il campo magnetico statico  $B_0$  e ne provoca una distorsione. Questo provoca uno sfasamento degli spin dei nuclei portando ad un decadimento più rapido della magnetizzazione trasversale caratterizzato dalla costante di tempo  $T_2^*$ .

Ogawa et al. (1990) dimostrarono che il segnale rilevato dalla Risonanza Magnetica Nucleare varia nel tempo in funzione del livello di ossigenazione del sangue. Questo effetto è detto *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD).

Quando si trovano in uno stato inattivo, i neuroni, per poter svolgere il loro metabolismo basale, prelevano una certa quantità di ossigeno dall'HbO<sub>2</sub>, che si trasforma in Hbr. La presenza di emoglobina deossigenata in una condizione di riposo fa sì che il segnale, in immagini T<sub>2</sub>\*-pesate, decada rapidamente.

Quando i neuroni passano ad uno stato attivo, durante l'esecuzione di una certa funzione motoria, cognitiva o sensoriale, la richiesta di ossigeno aumenta, quindi aumenta di conseguenza anche il flusso ematico, che trasporta una quantità di HbO<sub>2</sub> maggiore rispetto allo stato basale. Il consumo effettivo di O<sub>2</sub> da parte dei neuroni, però, è nettamente inferiore all'apporto nell'area interessata; ciò significa che, nelle aree cerebrali attive, ci sarà un netto aumento della concentrazione di HbO<sub>2</sub> con conseguente diminuzione del rapporto Hbr/HbO<sub>2</sub>, che si traduce in un minor sfasamento degli spin e quindi in un aumento del segnale MR (pesato in T<sub>2</sub>\*). Ad aree cerebrali attive corrispondono segnali BOLD più intensi, cosicché le regioni attivate appariranno come più intense sull'immagine MR funzionale.



**Figura 3.9** – Effetto, sul segnale di risonanza T<sub>2</sub>\*-pesato, della diminuzione della concentrazione di emoglobina deossigenata nelle aree attivate, rispetto alla condizione di riposo. Si osserva un aumento del segnale nelle regioni cerebrali attive.

La variazione di segnale MR causata da modifiche dell'attività neurale viene definita come *risposta emodinamica* (HDR). Attraverso un'acquisizione T<sub>2</sub>\* pesata è possibile ricavare una mappa spaziale relativa al livello di ossigenazione del sangue, quindi relativa all'attivazione delle aree cerebrali.

L'andamento del segnale BOLD (figura 3.10) è strettamente legato ai fenomeni metabolici coinvolti nell'attivazione neuronale in seguito ad uno stimolo.

Si ha inizialmente una leggera caduta di segnale (*initial dip*), dovuta ad un iniziale aumento di concentrazione di Hbr in seguito all'estrazione di ossigeno dai capillari arteriosi.

A questa fase segue un aumento del segnale (che raggiunge un picco attorno ai 5 secondi seguenti lo stimolo) causato dall'aumento del flusso sanguigno nella zona interessata, che induce una diminuzione del rapporto Hbr/HbO<sub>2</sub>.

Se l'attività neurale rimane nel tempo, per esempio in seguito ad uno stimolo prolungato nel tempo, allora il valore di picco viene mantenuto e nel segnale si forma un *plateau*.

Dopo il picco del segnale, il metabolismo dei neuroni attivi causa un continuo consumo di ossigeno che provoca un aumento di concentrazione di Hbr. Questo porta ad una diminuzione del segnale fino a raggiungere un minimo, al di sotto della baseline, chiamato *undershoot*.

Dopo aver raggiunto il minimo, il segnale riprende ad aumentare fino a stabilizzarsi sul livello basale, precedente all'attivazione

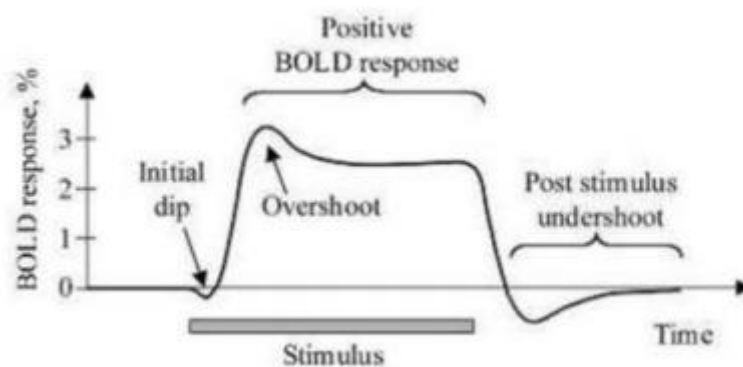


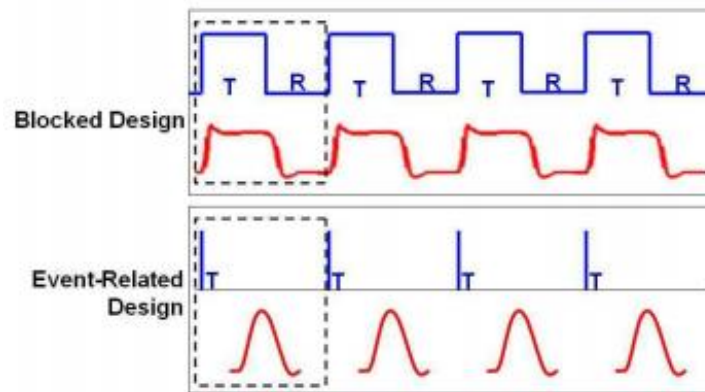
Figura 3.10 – Andamento del segnale BOLD in risposta ad uno stimolo.

### 3.2.3 Disegni sperimentali

Gli approcci sperimentali maggiormente utilizzati per l'acquisizione del segnale BOLD sono il *Blocked Design* e l'*Event Related*.

Nel *Blocked Design* vengono alternati nel tempo degli intervalli di task e degli intervalli di rest. Il blocco di task è composto da una serie di stimoli uguali e successivi, che possono essere motori, sensitivi o cognitivi, mentre durante il blocco di rest il soggetto rimane in condizioni di riposo. Durante il blocco di stimolazione la risposta emodinamica non torna quasi mai alla condizione di base. Per trarre informazioni sulle aree attivate dai task, vengono confrontati i segnali BOLD acquisiti durante la fase di attivazione e durante la fase di riposo. Le risposte ai singoli stimoli ripetuti in continuazione all'interno dell'intervallo di task si sommano linearmente, permettendo un miglioramento del rapporto segnale/rumore (SNR), che definisce alta risoluzione all'immagine. Tuttavia l'utilizzo di questo disegno sperimentale è limitato solo ad alcune tipologie di task e, inoltre, vista la durata dell'intervallo di stimolazione, si rilevano frequentemente dei movimenti indesiderati del soggetto che compromettono la qualità del segnale acquisito.

Il disegno sperimentale *event-related* presenta gli stimoli singolarmente ed in modo casuale. L'intervallo temporale che separa due eventi successivi è detto intervalli di interstimolo (ISI) ed assume, tipicamente, valori nel range 2-20 s. In questo intervallo il segnale ha il tempo di tornare al livello basale. Il segnale BOLD che si acquisisce in questo caso è notevolmente più debole rispetto a quello relativo ad un blocco ed è maggiormente corrotto dal rumore, dal momento che rappresenta la risposta ad un singolo evento. Il fatto di presentare lo stimolo in maniera random permette di evitare fenomeni di abitudine o apprendimento da parte del soggetto che potrebbero rendere più difficoltosa la determinazione delle aree di attivazione dello specifico stimolo.



**Figura 3.11** – Schematizzazione dei due principali disegni sperimentali utilizzati in fMRI, in alto Blocked Design e in basso Event-Related design. In blu viene rappresentato l'alternarsi di condizioni di task e rest, mentre in rosso è indicata la risposta emodinamica attesa.

### 3.2.4 Preprocessing

Prima di essere analizzati statisticamente, i dati vengono sottoposti ad operazioni di pre-processing, tra cui:

- Ricostruzione delle immagini
- Co-allineamento delle immagini funzionali e strutturali
- Riduzione del rumore e dei movimenti della testa
- Filtraggio spaziale

Le immagini funzionali mostrano come i diversi tessuti cerebrali svolgano funzioni differenti. La realizzazione delle immagini funzionali è basata sui tempi di rilassamento dei protoni di idrogeno contenuti nell'emoglobina, misurati dallo scanner. Per ottenere immagini strutturali lo scanner misura il rilassamento dei protoni di idrogeno contenuti nelle molecole d'acqua. Poiché le strutture hanno differenti concentrazioni di acqua, la velocità del rilassamento varia a seconda della struttura cerebrale. Tali immagini sono più contrastate e con maggiore risoluzione rispetto alle immagini funzionali. Nelle analisi dei dati fMRI, le immagini strutturali vengono allineate con quelle funzionali al fine di ottenere una mappatura accurata delle regioni in cui si verifica l'attivazione neurale durante un compito sperimentale.

Per ottenere una visualizzazione migliore dell'immagine funzionale, è necessario aumentare l'intensità del campo magnetico. Questo provoca incremento del SNR, vista



la proporzionalità tra SNR e intensità del campo. Gli artefatti da rumore sono generati principalmente da:

- *Rumore termico*, dovuto alle componenti elettroniche dello scanner (bobine di ricezione, preamplificatori, amplificatori, convertitore A/D)
- *Rumore fisiologico*, di cui sono responsabili il ciclo cardiaco e il ciclo respiratorio. In questo caso, per minimizzare l'errore viene utilizzata una tecnica di acquisizione rapida chiamata Echo-planar imaging (EPI) che permette di "congelare" i movimenti fisiologici
- *Rumore di sistema*, dato dalle fluttuazioni dell'intensità del segnale MR, dovute ad un non perfetto funzionamento dello scanner.

Una tecnica utilizzata per ridurre i movimenti della testa del soggetto, è data dalla registrazione di immagini 2D o 3D, successivamente confrontate con un'immagine di base, per stimare l'eventuale rotazione e/o traslazione del capo. Un'ulteriore soluzione è data dall'utilizzo di dispositivi di immobilizzazione.

Per aumentare il SNR e migliorare la qualità dei dati, si ricorre ad un filtraggio spaziale dei dati, utilizzando un filtro Gaussiano di smoothing. Esso è approssimabile ad un filtro passa basso, il cui effetto è quello di ridurre il rumore alle alte frequenze e lasciare i volumi cerebrali inalterati alle basse frequenze. Questa tipologia di filtraggio spaziale produce uno sfocamento delle immagini, con conseguente perdita di risoluzione spaziale.

### **3.2.5 Esecuzione dell'esame e strumentazione**

Prima della scansione vera e propria, il paziente viene istruito al compito che dovrà eseguire una volta all'interno dello scanner. Gli viene chiesto di simulare il movimento da compiere (ad esempio, apertura e chiusura della mano) o il compito mentale da eseguire (ad esempio leggere delle parole proiettate su un monitor). Prima di procedere con l'esame è fondamentale accertarsi che il paziente non possieda sul proprio corpo o all'interno di esso nessun oggetto di natura ferromagnetica (orologi, occhiali, pacemaker, placche ossee, viti ossee etc.) che renderebbe pericoloso anche solo

l'avvicinamento allo scanner. Se gli oggetti di questo tipo non sono rimovibili, come avviene per i dispositivi medici, non è possibile effettuare l'esame.

Durante la procedura di fMRI, il paziente è sdraiato supino su un lettino, avente il capo posizionato al centro del magnete dello scanner (macchina di risonanza magnetica), dove il campo magnetico è più intenso (circa dieci mila volte superiore all'intensità del campo magnetico terrestre: 1.5 Tesla o più); inoltre la testa del paziente è posta all'interno della bobina a radiofrequenza, cosicché durante le misurazioni il tessuto cerebrale sia esposto sia al campo magnetico statico esterno che a brevi sequenze di onde radio.

Il campo magnetico e le onde radio non vengono percepiti dal paziente.

Un esame fMRI ha una durata generalmente compresa tra 15 minuti e due ore, dipendentemente dall'obiettivo dello studio. I soggetti possono essere sottoposti a vari test come visione di video, ascolto di suoni, percezione di odori, esecuzione di operazioni cognitive come memorizzare o immaginare qualcosa, premere alcuni pulsanti o altri tipi di compiti

I segnali emessi vengono rilevati e successivamente analizzati da un computer.

Le immagini di attivazione che vediamo non sono delle foto istantanee perché la fMRI, a differenza della MRI su cui comunque si basa, non produce immagini dirette di quello che avviene nel cervello. Sono frutto di un'elaborazione di dati (statistica) e raffigurano un effetto secondario dell'attività neuronale (che è molto più rapida). Sono delle mappe della distribuzione di questo effetto su tutto il cervello. Ecco perché è importante che il paziente in esame collabori e ripeta lo stesso semplice compito, in modo da consentire l'elaborazione statistica dei dati che li trasforma in mappa 3D.

L'imaging tramite Risonanza Magnetica è in continuo sviluppo. La tecnologia ha permesso la realizzazione di magneti più forti, più compatti e meno costosi. Mentre i primi magneti avevano intensità di campo minore o uguale a 1T, oggi sono raggiunti i 7T, tuttavia sono in via di sviluppo magneti con intensità pari a 11T. Questa alta intensità di campo ha portato a miglioramenti nel rapporto segnale/rumore (SNR), e nel contrasto delle immagini funzionali.

Un significativo progresso interessa anche il campo dei rivelatori. Rivelatori multichannel, composti da più di 128 elementi, hanno portato ad un ulteriore incremento del SNR. Essi consentono un'acquisizione più rapida delle immagini, riducendo effetti dannosi provocati dai movimenti che ne influenzano la qualità.

### **3.2.6 fMRI e sinestesia**

Negli anni '80 e '90 il principale metodo di neuroimaging impiegato nella sinestesia era la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), basata sul decadimento di isotopi radioattivi instabili. Anch'essa, come la fMRI è in grado di fornire dettagliate informazioni spaziali riguardo alle differenze di flusso sanguigno tra le regioni e produce un'immagine tomografica (a fette) del cervello.

Lo studio PET più importante sulla sinestesia è quello di Paulesu et al. (1995). Essi testarono sei sinesteti parola-colore sia mentre ascoltavano parole (che quindi suscitavano la visione di colori), sia mentre ascoltavano dei toni (che invece non suscitavano colori). Durante l'ascolto di parole, e non di toni, si attivarono nei sinesteti le aree della corteccia temporale infero-posteriore e della giunzione parieto-occipitale, mentre non venne osservata un'attivazione delle prime aree visive V1, V2 o V4.

Questo fallimento nel trovare attività nelle prime aree visive potrebbe però essere dovuto ad una sensibilità limitata dello strumento, piuttosto che ad una reale assenza di attività.

Dopo questi studi iniziali di neuroimaging trascorsero sette anni prima che fossero effettuati altri studi di imaging sulla sinestesia, e in questi anni i metodi di neuroimaging migliorarono ancora, soprattutto con la scoperta del segnale fMRI BOLD. Da quel momento la risonanza magnetica funzionale diventò il principale metodo di studio in ambito sinestetico, in quanto presentava alcuni vantaggi rispetto alla PET, primo fra tutti la non invasività dell'esame. Infatti, diversamente dalla PET, che necessita dell'uso di traccianti radioattivi iniettati, indubbiamente dannosi per la salute del paziente, il segnale BOLD dipende dalle naturali proprietà magnetiche delle molecole di emoglobina nel sangue.

Gli studi effettuati tramite fMRI erano e sono tutt'ora volti a provare i modelli neurali proposti riguardo la sinestesia. Si è interessati a scoprire quali aree cerebrali si attivano mentre un soggetto prova un'esperienza sinestetica, e come l'attività cerebrale varia tra sinesteti e non sinesteti in risposta ad uno stesso stimolo.

I primi studi fMRI si concentrarono sulla sinestesia parola-colore.

Nunn et al. (2002) eseguirono una ricerca simile a quella di Palesu et al. Testarono sei sinesteti parola-colore e sei corrispondenti non sinesteti. Riportarono che le regioni del cervello coinvolte nell'elaborazione dei colori (tra cui i centri del colore V4 e V8) erano più attive quando i sinesteti ascoltavano parole rispetto a quando ascoltavano toni, ma non erano attive le precedenti aree visive, come V1 o V2. Questa differenza non era stata osservata nei non sinesteti.

Tuttavia, in un altro caso di studio di un sinesteta parola-colore, Aleman et al. (2001) riportarono attivazione della corteccia visiva primaria, mentre non furono in grado di determinare se l'area V4 fosse attiva.

Mentre le indagini di neuroimaging erano rivolte alla sinestesia parola-colore, nel frattempo gli studi comportamentali si focalizzavano sulla sinestesia grafema-colore.

Si cominciò quindi ad utilizzare la sinestesia grafema-colore come *sistema modello* anche per quanto riguardava le indagini fMRI. Questa forma di sinestesia, infatti, si adatta perfettamente ai limiti degli ambienti di risonanza magnetica. Questi ambienti sono tipicamente molto rumorosi, il che complica gli studi effettivi dei meccanismi neurali dell'elaborazione del linguaggio parlato; inoltre, a causa del campo magnetico intenso, tutti gli oggetti metallici dovrebbero essere tenuti al di fuori dello scanner, rendendo difficile, ad esempio, creare dispositivi meccanici utili a presentare sapori, odori o stimolazioni tattili ai partecipanti all'interno dello scanner. La presentazione di immagini, invece, necessita semplicemente di un computer e di un proiettore posizionati al di fuori dell'ambiente in cui è posto lo scanner, e di un sistema di specchi per riflettere l'immagine agli occhi dei partecipanti mentre sono stesi sul lettino.

I primi studi cercarono di capire unicamente se le aree selettive per il colore fossero attive o meno durante l'esperienza sinestetica, fino al punto di raccogliere dati di brain imaging funzionale solo da specifiche regioni che si ipotizzava fossero coinvolte nella generazione delle esperienze sinestetiche (regioni di interesse, ROI). Più recentemente, poi, le indagini si sono estese oltre alle regioni selettive per il colore, per investigare più a fondo le proprietà di connessione della sinestesia.

Vediamo ora qualche esempio, alcuni dei quali erano stati già affrontati nel capitolo 2. Tra i primi studi ricordiamo Hubbard, Arman et al. (2005) e Sperling et al. (2006) che misurarono le risposte nelle regioni di interesse dei colori e dei grafemi. Entrambi i gruppi di studiosi osservarono maggiore attivazione di queste aree, in particolare V4, in risposta a grafemi che suscitavano colori sinestetici.

Tuttavia non tutti gli studi riconobbero attività nella regione V4. Rich et al. (2006) eseguirono un'indagine fMRI del cervello intero su sette sinesteti e sette soggetti di controllo. Essi non trovarono maggiore attivazione in V4 nei sinesteti, trovarono invece attivazione nelle aree del colore più anteriori, legate alla categorizzazione e all'attribuzione di nomi ai colori. Inoltre osservarono che l'immaginazione di colori provocava attivazione in V4 sia nei sinesteti che nei soggetti di controllo.

Anche Weiss et al. (2005) esaminarono segnali fMRI in 9 sinesteti grafema-colore. Non osservarono attivazione significativa delle aree visive, ma piuttosto nel solco intraparietale sinistro.

Queste discrepanze, oltre ad essere dovute probabilmente a differenze individuali tra i sinesteti, potrebbero derivare anche dal fatto che, fino a poco tempo fa, molti studi sulla sinestesia erano poco sviluppati a livello statistico. Analisi fMRI del cervello intero richiedono un minimo di 20 partecipanti per consentire deduzioni più specifiche. Per le analisi che utilizzano ROI ridotte, invece, il ristretto numero di voxel presi in considerazione riduce l'impatto statistico sfavorevole.

Coerentemente a ciò, gli studi che esaminarono un numero più ampio di partecipanti sinestetici, trovarono attivazione delle regioni selettive per il colore nei pressi delle coordinate di V4 (Rouw and Scholte 2007; van Leeuwen et al. 2010).

### 3.3 Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

La stimolazione magnetica transcranica è una tecnica non invasiva di stimolazione elettromagnetica del tessuto cerebrale. Mediante questa tecnica è possibile studiare il funzionamento dei circuiti e delle connessioni neuronali all'interno del cervello provocando un'interferenza temporanea e locale con l'attività cerebrale normale.

Oggi la TMS viene utilizzata sia nello studio di varie funzioni neuropsicologiche (come percezione, attenzione, linguaggio), sia per lo studio e il trattamento di alcuni disturbi neurologici e psichiatrici (come la depressione e la tossicodipendenza)

#### 3.3.1 Principi e funzionamento della TMS

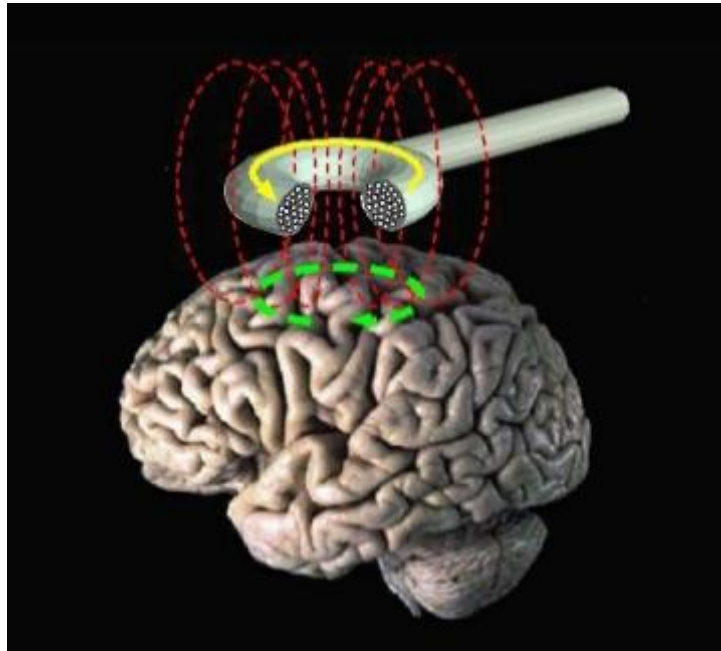
La tecnica della TMS si basa sul *principio di induzione elettromagnetica di Faraday*, secondo il quale una corrente elettrica *variabile* che attraversa una bobina di stimolazione genera un campo magnetico variabile nel tempo. Il campo magnetico, a sua volta, genera un campo elettrico, che induce un flusso di corrente in direzione opposta nei conduttori vicini.

L'intensità del campo elettrico (E) e la corrente prodotta sono proporzionali alla velocità di variazione del campo magnetico (B):

$$E \sim dB/dt$$

Questo è il processo che avviene nella stimolazione magnetica transcranica, dove la variazione di campi magnetici è in grado di generare nei conduttori, nello specifico nei tessuti nervosi cerebrali circostanti, delle correnti parassite. Queste correnti elettriche provocano la depolarizzazione o l'iperpolarizzazione delle cellule nervose producendo rispettivamente l'eccitazione o l'inibizione dell'attività cerebrale stimolata.

Per produrre un campo magnetico viene utilizzata una bobina (coil) di materiale conduttore percorsa da corrente, che viene posta tangenzialmente allo scalpo, inducendo così un campo magnetico che ha linee di flusso perpendicolari al piano tangenziale al cranio. Ne consegue che la corrente del campo indotto fluisce su anelli posti su piani paralleli a quello della bobina (figura 3.12).



**Figura 3.12** - Rappresentazione schematica della corrente indotta per mezzo di una bobina circolare.

Il campo magnetico che si sviluppa dal coil è caratterizzato da un'intensità che diminuisce rapidamente con l'aumentare della distanza dal punto di somministrazione. Per questo motivo gli stimoli riescono a raggiungere solo gli elementi neurali nella corteccia cerebrale e nella sostanza bianca sottocorticale, quindi non interessano aree più profonde del cervello. Per poter raggiungere le zone cerebrali più profonde bisognerebbe generare campi magnetici di intensità maggiore in modo da contrastare l'indebolimento del campo in funzione della distanza, ma così facendo si produrrebbe una più elevata attività delle zone corticali, rendendo difficoltosa l'interpretazione dei segnali provenienti dalle zone interne.

### **3.3.2 Tipologie di stimolazione**

La stimolazione tramite TMS può essere di tre tipi: stimolazione a impulso singolo, a doppio impulso e ripetitiva. La tipologia da utilizzare varia a seconda dell'ambito di applicazione e dei risultati che si vogliono conseguire.

Nella TMS ad impulso singolo (single pulse TMS) gli impulsi vengono somministrati uno alla volta e la distanza temporale minima tra la somministrazione di un impulso e la successiva è di almeno 3 secondi. Questo tipo di stimolazione produce risposte

istantanee, i cui effetti decadono immediatamente. In questo modo si può ottenere un'alta risoluzione temporale, che permette di osservare con precisione come variano i tempi di reazione dei processi cognitivi.

Una delle fondamentali applicazioni di questo tipo di stimolazione è lo studio del sistema motorio. Se si stimola un'area scelta della corteccia motoria, si può suscitare una contrazione del muscolo corrispondente e contemporaneamente registrare tramite elettromiografia un potenziale motorio indotto (MEP). Valori alterati nella latenza o nell'ampiezza del segnale corrispondono spesso a disturbi neurodegenerativi, per cui l'analisi del segnale MEP è utile nella valutazione, per esempio di pazienti con sclerosi multipla o con danni al midollo spinale.

La TMS a doppio impulso (paired pulse o ppTMS) prevede la presentazione accoppiata di uno stimolo di condizionamento sotto-soglia seguito da uno stimolo sopra-soglia a diversi possibili intervalli di tempo. Il secondo stimolo può essere somministrato con lo stesso coil, e quindi nella stessa posizione, o con un altro coil posizionato in un'area diversa. La risposta a questa coppia di stimoli può essere aumentata (facilitazione), o diminuita (inibizione), a seconda dell'intervallo temporale tra gli stimoli (Inter Stimulus Interval, ISI). Se gli intervalli tra i due impulsi sono molto brevi, o molto lunghi, si ottiene un effetto inibitorio, mentre la facilitazione delle risposte viene ottenuta impiegando intervalli intermedi. La ppTMS viene soprattutto applicata allo studio delle funzioni inibitorie ed eccitatorie di circuiti cerebrali.

La TMS ripetitiva (rTMS) consiste in un'applicazione di un treno di impulsi della stessa intensità ad una singola area cerebrale ad una data intensità e frequenza (che va da 1 a 20 o più Hz). Come per la ppTMS, anche la rTMS può causare l'inibizione o l'eccitazione neuronale a seconda dei parametri di stimolazione.

Gli effetti della rTMS permangono più a lungo rispetto alla TMS ad impulso singolo, nell'ordine di qualche minuto. Maggiore è la frequenza e l'intensità, maggiore è l'interferenza corticale prodotta durante la stimolazione.

Esistono tre tipi di modalità d'esame in questo tipo di stimolazione:



- *Online*, dove il paziente svolge dei compiti e vengono inviati treni di impulsi subito prima o durante gli stessi. In questo approccio vengono utilizzati principalmente rTMS ad alte frequenze.
- *Offline*, attraverso la stimolazione di un'area di interesse per alcuni minuti prima dell'inizio del test. Questa è una delle caratteristiche fondamentali della rTMS, che sembra infatti in grado di modificare l'attività di una regione cerebrale oltre la durata del tempo di stimolazione. Si utilizzano approcci a basse frequenze con lo scopo di rendere più duratura la soppressione dell'attività neuronale.
- *Theta burst*, consiste in tre brevi scariche ad alta frequenza (50 Hz) ripetute ogni 200 ms. Come rTMS a bassa frequenza, questa modalità si prefigge di indurre effetti inibitori neuronali che durino più a lungo al termine della stimolazione.

### 3.3.3 Strumentazione

Lo stimolatore magnetico, dal punto di vista progettuale, può essere schematizzabile nel circuito base in figura 3.13.

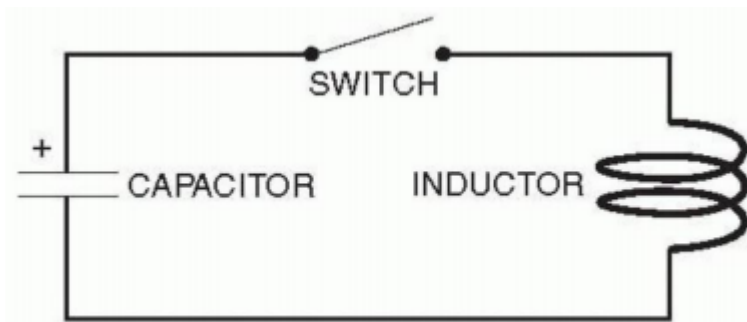


Figura 3.13 – Circuito semplificato dello stimolatore TMS

Il circuito è composto da un induttore, che rappresenta la bobina di stimolazione; da un condensatore, formato da due armature di metallo separate da uno spazio, sulle quali viene immagazzinata carica elettrica ed energia; e da un interruttore, in grado di interrompere il passaggio di corrente nel dispositivo.

Inizialmente il condensatore è carico e tutta la carica ed energia è immagazzinata al suo interno; l'interruttore è aperto per cui la corrente viene considerata a 0. Quando l'interruttore chiudendosi, pone in collegamento le due strutture, viene generato l'impulso di stimolazione e, nella fase di scarica, l'energia precedentemente accumulata, viene trasferita alla bobina. In conclusione, come casi limite si ha che, quando la corrente assume un valore nullo, l'energia viene concentrata nel condensatore, mentre quando la corrente è massima, l'energia risulta concentrata nell'induttore.

Le continue oscillazioni tra i due stati continuano in tempo indefinito, eccetto qualora l'energia venga dissipata in un circuito resistivo e nel caso in cui l'interruttore venga aperto.

L'elemento più importante della TMS risulta senza dubbio il coil, la bobina da cui viene generato il campo magnetico.

I coil possono essere di diverse forme e dimensioni a seconda della grandezza dell'area cerebrale da stimolare, in quanto forme diverse definiscono diverse focalità del campo magnetico. Le due tipologie di bobine più in uso sono la bobina circolare e la bobina a forma di 8.

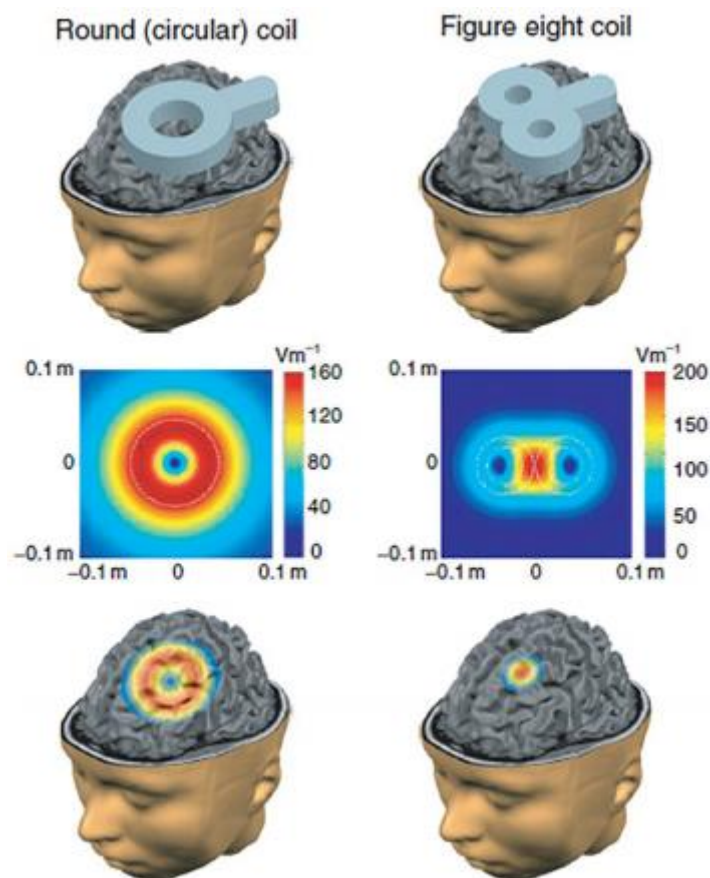
La bobina circolare è la più semplice, ha un diametro esterno di 8-15 cm e contiene un numero di spire al suo interno variabile da 5 a 20. I fili costituenti gli avvolgimenti sono composti di rame isolato. La variazione di corrente nel coil è massima lungo la circonferenza esterna della bobina, e diminuisce avvicinandosi verso il centro, in cui risulta pressoché nulla.

Il flusso di corrente indotto dalla bobina nel cervello è anch'esso circolare, e con direzione opposta al primo, ma è anche particolarmente vasto e diffuso. Questo tipo di coil risulta quindi indicato nella stimolazione di aree corticali relativamente ampie, ad esempio quando si vogliono stimolare entrambi gli emisferi contemporaneamente, mentre non è adatto a regioni più ristrette.

Per risolvere questa assenza di focalità sono stati introdotti i coil a forma di 8, anche definiti coil “a farfalla”, composti da due spire rotonde affiancate. In questo caso la corrente, e con essa il campo magnetico, risulta molto più intensa all’intersezione dei due anelli. Questo conferisce quindi alla bobina una maggiore focalità e precisione nella stimolazione di aree cerebrali anche più ristrette.

È stato osservato a livello sperimentale che l’area interessata dalla stimolazione per mezzo di una bobina ad 8 ha una risoluzione spaziale di circa  $1 \text{ cm}^2$ , con una profondità di penetrazione di circa  $2 \text{ cm}^2$ , mentre nel caso di una bobina circolare, la profondità registrata è piuttosto inferiore.

A volte viene utilizzata anche una combinazione di bobine multiple per permettere una precisa focalizzazione del campo elettrico indotto attraverso la sovrapposizione di molti campi in differenti posizioni all’interno del cervello. Molto spesso, però l’aumento di complessità che questo tipo di stimolazione comporta non la rende una soluzione conveniente.



**Figura 3.14** – Confronto tra le due tipologie di coil: a sinistra la bobina circolare e a destra la bobina ad otto

### 3.3.4 TMS e sinestesia

La TMS è uno strumento molto importante nell'ambito delle neuroscienze cognitive. Grazie all'elevata risoluzione temporale (ordine dei millisecondi) e una buona risoluzione spaziale (che varia a seconda del tipo di coil utilizzato), la TMS rappresenta uno strumento di indagine efficace sia indipendentemente che in modo complementare ad altre tecniche neuroscientifiche (come EEG e tecniche di neuroimaging) che consentono la visualizzazione dell'anatomia funzionale del cervello.

Rispetto a queste altre tecniche, tuttavia, la TMS presenta un notevole vantaggio; infatti, le tecniche di neuroimaging funzionale possono mettere in correlazione una certa area o circuito cerebrale con una certa funzione (quando si svolge il compito A, si attiva l'area X), senza poter determinare se il coinvolgimento di quell'area sia necessario o meno per generare quella determinata funzione (per svolgere il compito A deve attivarsi l'area X).

La TMS, diversamente, durante le stimolazioni genera *lesioni virtuali*, temporanee e reversibili, e consente di stabilire un nesso causale tra l'area dove viene prodotta l'interferenza, cioè la lesione virtuale, e le alterazioni prodotte in una particolare funzione cognitiva.

Per quanto riguarda la sinestesia, la TMS, anziché creare "lesioni virtuali", può creare una sorta di "sinestesia virtuale", ossia permette di suscitare esperienze sinestetiche in non sinesteti.

Un particolare studio, in questo senso, è stato condotto recentemente dai ricercatori dell'università di Milano-Bicocca (Bolognini et al. 2013). Questi studiosi hanno focalizzato la propria attenzione sulla sinestesia mirror-touch e, utilizzando TMS e tDCS (stimolazione transcranica a correnti dirette), hanno mostrato che la sinestesia poteva essere indotta anche in soggetti non sinestetici, aumentando il livello di eccitazione cerebrale nelle aree deputate all'elaborazione di esperienze corporee, come l'area somatosensoriale primaria. Questi dati si sono rivelati a favore della teoria della soglia, secondo cui la sinestesia mirror-touch deriva da un'iperattività del sistema mirror.

Un'altra tipologia di studio con TMS è stata condotta da Esterman et al. (2006) e Muggleton et al. (2007), i quali osservarono una riduzione dell'interferenza di Stroop sinestetica durante l'applicazione della TMS sulla corteccia parietale posteriore. Entrambi notarono che l'attenuazione non si verificava se la TMS veniva applicata all'emisfero sinistro o in un'area parietale destra più anteriore. I risultati suggerivano quindi che la corteccia parietale posteriore destra potesse svolgere un ruolo importante nell'associazione di forme e colori sinestetici.

Terhune et al. (2011) utilizzarono TMS applicata alla corteccia visiva primaria per indagare se i sinestetici grafema-colore mostrassero un'eccitabilità corticale maggiore. La TMS, infatti, se applicata alla corteccia visiva primaria, suscita in tutti, anche in non sinestetici, la visione di fosfeni, ovvero sensazioni visive quali lampi di luce o puntini luminosi. Gli studiosi osservarono che la soglia necessaria perché venissero suscitati questi fosfeni era nei sinestetici 3 volte più bassa rispetto ai soggetti di controllo. Questi dati dimostravano quindi un'eccitabilità corticale maggiore nei sinestetici.



# CAPITOLO 4

## Applicazioni tecnologiche della sinestesia

In questo ultimo capitolo verranno analizzate brevemente alcune nuove tecnologie basate sulla sinestesia. Si tratta di dispositivi o applicazioni tramite le quali viene creata una sorta di “sinestesia artificiale”, al fine di assistere pazienti con diverse patologie o disturbi. La sinestesia si rivela utile ad esempio nell’alleviare il dolore di una ferita, o nell’aiutare i non vedenti nella vita di tutti i giorni, o ancora può consentire a persone daltoniche di vedere colori “ascoltandoli”.

Vediamo queste applicazioni tecnologiche più nel dettaglio.

### 4.1 Sinestesia e Realtà Virtuale

Gli studiosi John Reif e Wade Al-Halabi (2014) hanno tentato per primi di applicare tecniche e strumenti della sinestesia ad un settore dell’informatica, quale la *Realtà Virtuale (VR)*.

La realtà virtuale può essere definita come un ambiente tridimensionale generato da un computer in cui il soggetto o i soggetti interagiscono tra loro e con l’ambiente come se fossero realmente al suo interno. Si può distinguere poi tra realtà virtuale *immersiva* e *non immersiva*. La realtà virtuale è immersiva quando è in grado di creare un senso di assorbimento e “immersione” sensoriale nell’ambiente tridimensionale generato dal computer; questo è possibile grazie ad un dispositivo di visualizzazione (o visore), ossia un casco capace sia di visualizzare in due o tre dimensioni gli ambienti generati dal computer, sia di isolare l’utente dall’ambiente esterno. Nella realtà virtuale non immersiva, al contrario, il casco è sostituito da un semplice monitor, e il soggetto interagisce con l’ambiente tridimensionale tramite un joystick.

Altri studi precedenti a quelli di Reif e Al-Halabi (Hoffman et al., 2001; Wismeijer et al., 2005) avevano dimostrato che la realtà virtuale immersiva, anche senza il

coinvolgimento della sinestesia, poteva assumere interessanti proprietà terapeutiche in ambito medico. In particolare lo strumento permetteva di alleviare il dolore di un paziente con effetti analoghi ad un antidolorifico oppiaceo, poichè, immergendo il paziente in un ambiente diverso da quello reale, consentiva di distrarlo e spostare la sua attenzione lontano dal dolore.

Oggi, grazie anche ai minori costi della strumentazione, la realtà virtuale è una tecnologia sempre più diffusa non solo nel trattamento del dolore acuto, ma anche per alleviare stati d'ansia o per distrarre i pazienti durante operazioni che possono causare stress.



**Figura 4.1** – Realtà virtuale utilizzata nella terapia di distrazione dal dolore.

Lo studio di Reif e Alhalabi è ancora in fase di sviluppo. Il loro scopo è quello di sfruttare i vantaggi propri della sinestesia e applicarli alla realtà virtuale per uso terapeutico, al fine di ridurre maggiormente il dolore dei pazienti.

È stato precedentemente osservato in questo elaborato, come nei sinesteti l'attenzione verso oggetti coinvolti nella percezione sinestetica sia maggiore rispetto ai non sinesteti. Ad esempio grafemi o parole a cui sono associati dei colori sono individuati prima nel campo visivo. In questo modo la sinestesia fornisce un'opportunità unica per amplificare alcune percezioni.



Si vuole quindi ricreare una sinestesia artificiale, tramite la costruzione di finte associazioni tra sensi all'interno della realtà virtuale, ad esempio tra colori e caratteri, o suoni e colori, o tra suoni e posizioni di stimoli tattili. La conseguenza di queste associazioni sensoriali indotte sarebbe quindi una maggiore attenzione da parte dell'utilizzatore, e questo permetterebbe di migliorare il controllo dell'attenzione del paziente per distoglierla dal dolore. Raggruppando più sensazioni contemporaneamente percepite da un soggetto, la sua attenzione verrà molto probabilmente diretta verso questi stimoli, in modo maggiore rispetto a quando viene presentato un singolo stimolo alla volta.

Le esperienze sinestetiche verrebbero create nella realtà virtuale attraverso associazioni tra elementi di diverse mappe sensoriali (sense maps). Ogni modalità sensoriale infatti, può essere schematizzata tramite una mappa 2D.

I colori, per esempio, possono essere organizzati attorno ad un cerchio, secondo le somiglianze tra essi, in modo da formare una mappa dei colori. La posizione angolare rappresenta la tonalità di colore e la coordinata radiale individua la saturazione del colore (questa mappa è detta sistema dei colori di Munsell).

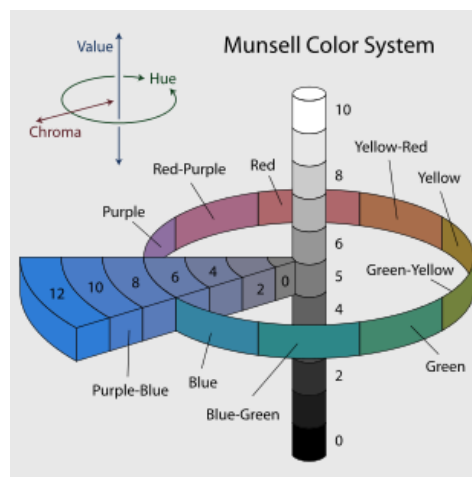


Figura 4.2 – Rappresentazione del sistema Munsell dei colori.

Per quanto riguarda gli stimoli uditivi, questi possono essere disposti in base alla tonalità all'interno di una matrice in cui sono rappresentati gruppi di suoni, come gli accordi. La distanza tra i punti che rappresentano gli accordi indica la differenza

percepita dall'orecchio umano tra i suoni (una minore distanza significa una transizione più gradevole tra accordi consecutivi). Questo modello geometrico dei suoni è stato sviluppato da Dmitri Tymoczko.

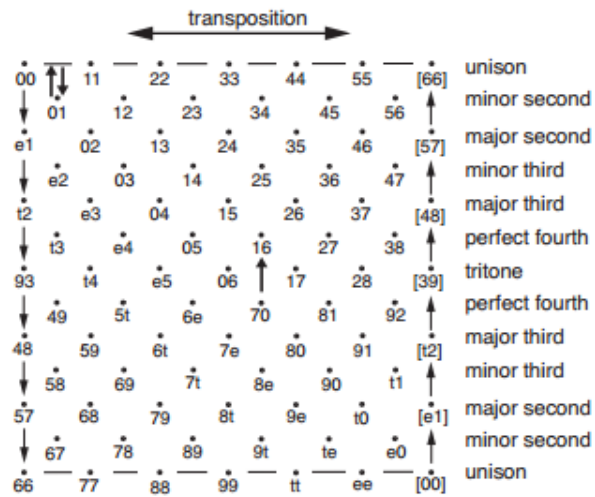


Figura 4.3 – Geometria degli accordi musicali secondo Dmitri Tymoczko.

Le sensazioni tattili sono invece organizzate nella corteccia somatosensoriale secondo una mappa somatotopica, detta humunculus, in cui ad ogni posizione nel cervello corrisponde una specifica area del corpo.

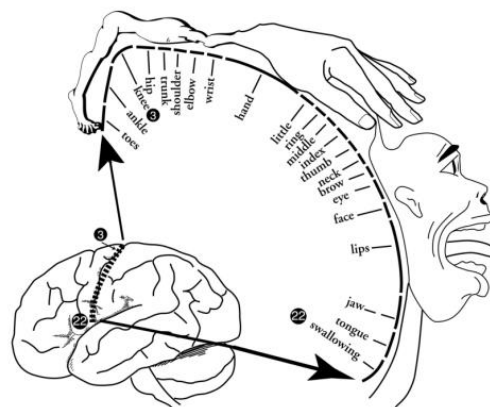


Figura 4.4 – Mappa somatotopica della corteccia somatosensoriale.

L'idea degli studiosi è di sfruttare queste mappe per creare associazioni che possano determinare un aumento delle risposte nel paziente.

I sensi, presi individualmente, hanno al loro interno degli abbinamenti o raggruppamenti che risultano armoniosi: ad esempio un accordo di note, per quanto riguarda i suoni, oppure una serie di colori di gradazione crescente (questi tipi di raggruppamenti sono ben rappresentati all'interno delle mappe sensoriali). Vengono quindi create inizialmente delle associazioni “sinestetiche” tra due gruppi di elementi che al loro interno risultano armoniosi.

Viene poi ricreata la sinestesia artificiale all'interno del sistema di realtà virtuale, in diversi modi: vengono ad esempio presentati grafemi colorati in modo specifico, o prodotti suoni in associazione a grafemi, oppure ancora vengono prodotte sensazioni tattili in risposta a dei colori. I pazienti vengono allenati ad acquisire queste specifiche associazioni, e col tempo questo provocherà un aumento della loro attenzione verso questi stimoli, diminuendo di conseguenza l'attenzione verso il dolore.

Come già affermato, questo studio è ancora in fase sperimentale, ma potrebbe portare ad evidenti vantaggi nella terapia del dolore.

## **4.2 The vOICe**

La seconda tecnologia, sviluppata da Peter Meijer nel 1992 e chiamata “The vOICe” (le lettere maiuscole “O”, “I”, “C” ricordano l'espressione inglese “Oh I see”, cioè “Oh, ci vedo!”) si basa anch'essa sui principi della sinestesia, di unione tra due modalità sensoriali distinte. Si tratta più propriamente di un *dispositivo di sostituzione sensoriale* (SSD), pensato per non vedenti, che converte immagini in scala di grigi immortalate da una telecamera in gruppi di suoni che formano una sorta di *panorama sonoro*. In questo modo anche le persone non vedenti dalla nascita possono imparare a riconoscere le forme ed i contorni.

Il sistema consiste di un zaino contenente un laptop, di occhiali da sole muniti di telecamera e di auricolari.



**Figura 4.5** – Attrezzatura necessaria per “The vOICe”

Ogni panorama sonoro rappresenta una scansione della scena visiva da sinistra a destra. La frequenza del suono indica la posizione dell’immagine lungo l’asse verticale (più in alto è la posizione dell’oggetto e più il suono sarà acuto); il volume del suono corrisponde invece alla luminosità dell’oggetto (più l’oggetto è brillante e più alto sarà il volume dello stimolo sonoro).

Un semplice esempio potrebbe essere uno schermo nero su cui sono raffigurate quattro linee oblique bianche (*/ / / /*). Il panorama sonoro, per questa immagine, sarebbe composto da quattro distinti beep ad alto volume, ognuno con tono via via crescente, ed il suono partirebbe dall’auricolare sinistro per poi concludersi in quello destro.

Ovviamente l’ambiente esterno è molto più complesso di queste semplici linee, quindi una scena visiva esterna sarà convertita in una serie di rumori altrettanto complessa. Per questo motivo i pazienti sono sottoposti a molte ore di addestramento prima di poter utilizzare The vOICe. È necessario molto tempo e impegno per diventare esperti nel differenziare, identificare e localizzare gli oggetti nello spazio.

L’allenamento potrebbe portare addirittura ad una sorta di vista artificiale, con sensazioni visive reali, sfruttando la plasticità neurale del cervello umano. Questo renderebbe l’esperienza ancora più simile alla sinestesia, in quanto gli stimoli sonori susciterebbero vere percezioni visive.

È interessante ad esempio uno studio più recente di Amedi et al. (2014), i quali allenarono persone non vedenti dalla nascita ad usare una versione di vOICe aggiornata, con un algoritmo più complesso. Nonostante non avessero nessun riferimento visivo, dopo 70 ore di allenamento, i soggetti passarono dall’“ascoltare”

semplici punti e linee al “vedere” vere e proprie immagini come facce e angoli di strade, ad una risoluzione di 4500 pixel. I partecipanti all’esperimento riuscivano a muoversi autonomamente in ambienti a loro sconosciuti.

Dieci di queste ore furono dedicate al riconoscimento dei profili umani, e i soggetti riuscirono a replicare l’esatta postura dei modelli utilizzati.

Dallo studio risultò poi un altro dato interessante riguardo la plasticità cerebrale. Fino al quel momento, infatti, si credeva che l’area cerebrale riservata alla vista venisse usata dai ciechi per acuire il loro udito e supplire alla mancata della vista. Amedi e collaboratori, tuttavia, osservarono che l’area della corteccia visiva responsabile del riconoscimento delle forme del corpo nelle persone vedenti (chiamata area extrastriata del corpo), veniva attivata anche nei partecipanti allo studio mentre cercavano di riconoscere profili umani. Questo dimostra che nella corteccia visiva è presente un’area la cui elevata specializzazione (identificare la forma umana) è innata: essa infatti esiste ed è funzionale anche nel cervello di soggetti che non hanno mai ricevuto stimoli ambientali visivi capaci di influire sul suo sviluppo.

Tuttavia, come per la sinestesia, anche in questo caso rimane ancora da capire la vera natura di queste connessioni che collegano segnali sonori ad un’area visiva: si tratta di circuiti esclusivi di chi presenta una cecità congenita o sono connessioni comuni a tutti che rimangono “inutilizzate” nelle persone vedenti?

### **4.3 Eyeborg**

La terza e ultima tecnologia che verrà trattata è “Eyborg”. Si tratta di un apparecchio, una specie di occhio elettronico, che viene applicato sulla testa di chi lo indossa e permette di “ascoltare” i colori a chi i colori non può vederli, come i daltonici. Il dispositivo funziona tramite un’antenna posta sulla fronte, che rileva la frequenza di colore degli oggetti e li converte in tempo reale in onde sonore caratterizzate da distinte frequenze. Le onde vengono poi trasmesse tramite conduzione ossea all’orecchio del soggetto.

Eyborg è stato creato nel 2003 dall'informatico Adam Montandon in collaborazione con l'artista Neil Harbisson. L'idea partì proprio da quest'ultimo, che era nato con una rara condizione visiva detta *acromatopsia*, ovvero la totale incapacità di vedere colori; poteva vedere la realtà solo in scala di grigi. Per questo motivo, Neil, determinato ad ampliare i propri sensi, chiese aiuto ad Adam, informatico esperto di cibernetica, per dare vita al progetto.

Da quel momento Neil non si è più separato dall'occhio elettronico, che è diventato parte del suo corpo. Inizialmente il macchinario era composto da una webcam, un computer di cinque chili ed un paio di auricolari. Con gli anni, poi, il dispositivo è andato assottigliandosi e perfezionandosi: ora, al posto degli auricolari, i suoni trasmessi dall'occhio elettronico attraversano l'osso, in modo da distinguere il canale uditivo vero e proprio da quello "audiovisivo" dovuto ad eyborg. Il computer, invece, è stato sostituito da un chip installato sulla nuca, decisamente meno ingombrante.

Inizialmente Neil ha dovuto memorizzare i nomi dei colori, associandoli alle note che ascoltava, ma col tempo tutte queste informazioni sono diventate una percezione vera e propria, tanto che ha cominciato a sognare "a colori". Durante i sogni era quindi il cervello a creare suoni elettronici, e non più il software dell'eyborg. Il dispositivo era diventato quindi a tutti gli effetti parte del suo corpo, un'estensione dei suoi sensi.

Neil riesce a percepire fino a 360 colori, come nella visione umana, riuscendo a differenziare tutti i gradi del cerchio cromatico, ma non solo. Egli infatti, ha deciso di ampliare ulteriormente la sua percezione dei colori e ha aggiunto alla scala colore-suono gli ultravioletti e gli infrarossi. Ora percepisce colori che l'occhio umano non può percepire: è in grado, ad esempio, di identificare rilevatori di movimento ad infrarosso in una stanza e riesce a capire se è una buona giornata per prendere il sole, rilevando i raggi ultravioletti.

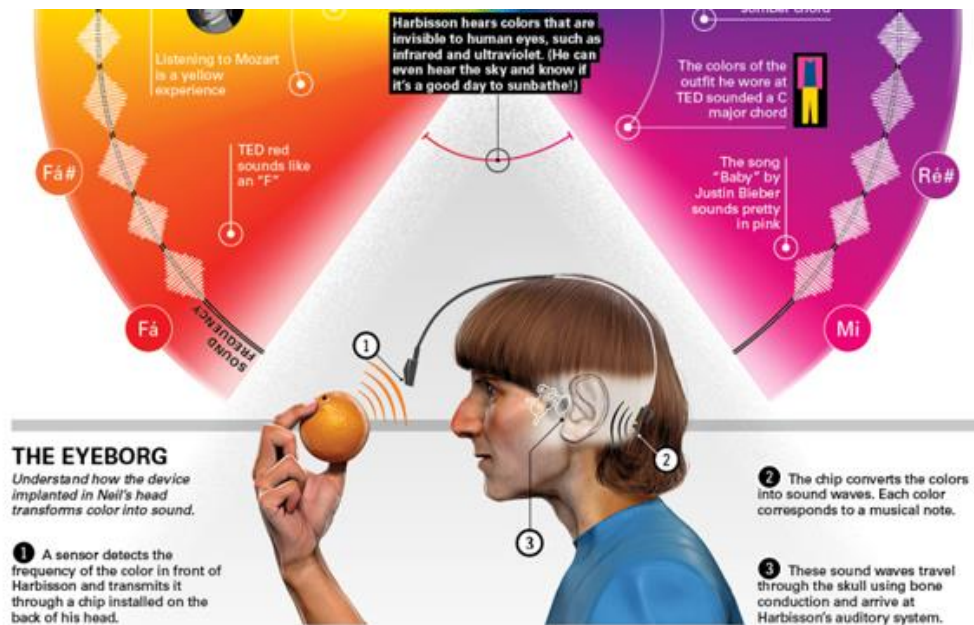
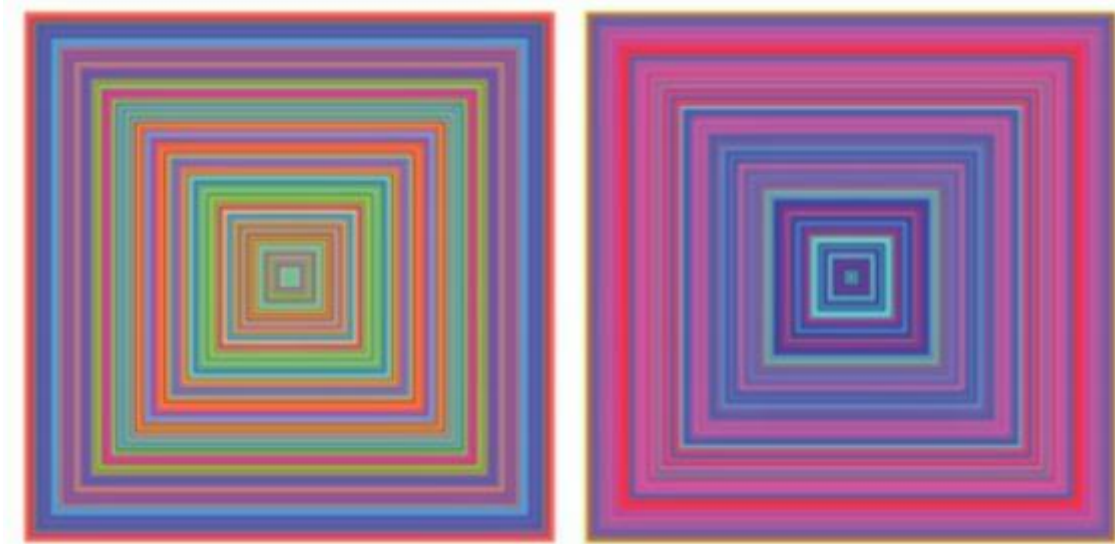


Figura 4.6 – Rappresentazione del funzionamento di EyeBorg

Tramite eyeborg si vengono a creare esperienze molto simili a quelle sinestetiche: osservare un quadro di Picasso, ad esempio, equivale ad ascoltare un componimento musicale, così come avviene per un sinesteta colore-suono.

Neil sfrutta questa nuova abilità per creare forme d'arte. Esegue spesso “concerti di colori”, ad esempio, in cui crea delle armonie sovrapponendo suoni generati osservando oggetti colorati, e lo spettatore può vivere un'esperienza “audiovisiva”. Oppure, al contrario, trasforma le note di un componimento musicale o anche i suoni provenienti da discorsi famosi, in quadri colorati (figura 4.7).



**Figura 4.7** – Traduzione in colori di un discorso di Hitler (a sinistra) e uno di Martin Luther King (a destra) di Neil Harbisson

In questo paragrafo abbiamo raccontato principalmente la storia e l'esperienza di Neil Harbisson, in quanto finora è l'unico ad utilizzare eyeborg in modo permanente. Altri lo hanno utilizzato per un periodo come esperimento o per una performance, ma non è diventato parte del loro corpo, come per Neil.



# CONCLUSIONI

La sinestesia è un fenomeno noto fin dagli anni ottanta del diciannovesimo secolo. A quel tempo, tuttavia, le conoscenze sul cervello umano e i metodi utilizzati per indagarlo erano ancora fin troppo arretrati per poter comprendere la vera natura di questa particolare condizione, che venne quindi etichettata come anomalia o come semplice curiosità. Col tempo, però, l'interesse verso la sinestesia è andato sempre più aumentando e, con l'avvento delle tecniche di neuroimaging, è stato possibile trattare il fenomeno non più solo tramite ipotesi e teorie, ma in modo empirico, indagandone il substrato neurale, osservando quali circuiti neurali attiva un'esperienza sinestetica. Ed è così che oggi la sinestesia è considerata a tutti gli effetti un fenomeno reale.

Tutto questo ha portato la sinestesia dall'essere un fenomeno anomalo e privo di interesse, a diventare strumento per approfondire le conoscenze del cervello e dei suoi processi cognitivi. Questi nuovi studi hanno infatti permesso di scoprire una stretta correlazione tra le esperienze sinestetiche e i fenomeni di integrazione multisensoriale: la sinestesia risulta un'accentuazione di comportamenti comuni a tutti, quali le corrispondenze cross-modali, ovvero delle associazioni tra stimoli appartenenti a diverse modalità sensoriali che tutti quanti creiamo involontariamente, come associare colori chiari e brillanti a suoni acuti o, viceversa, colori scuri a suoni più bassi.

Tramite lo studio della sinestesia, che è ancora in via di sviluppo, potremo comprendere sempre meglio come le diverse modalità sensoriali che compongono gli stimoli vengono integrate nel nostro cervello, e come viene suscitata la percezione cosciente di questi stimoli.

Un altro aspetto importante della sinestesia trattato nella tesi è il fatto che essa presenti dei vantaggi che hanno permesso e permettono tutt'ora al gene responsabile della sinestesia di essere trasmesso di generazione in generazione, resistendo all'evoluzione. I sinestetici hanno infatti incredibili capacità cognitive e mnemoniche: i sinestetici grafema-colore, ad esempio, associando ad ogni cifra o lettera uno specifico colore, sono in grado di memorizzare testi o numeri in modo decisamente migliore rispetto

alle persone comuni. Un altro vantaggio derivante dalla sinestesia è la creatività. Sembra infatti che i sinesteti, avendo un cervello più “interconnesso” rispetto alla norma, riescano a correlare fra loro idee e concetti apparentemente distanti, e questo si traduce in un’augmentata fantasia e creatività. L’ultimo vantaggio, infine, è dato dall’attenzione: i sinesteti spesso riescono a prestare maggiore attenzione agli stimoli che suscitano in loro l’esperienza sinestetica.

Questi aspetti positivi della sinestesia hanno portato molti studiosi a voler ricreare delle esperienze simili a quelle sinestetiche, per poter migliorare la vita di tutti i giorni. In questo modo sono nati dispositivi che sfruttano i principi e i vantaggi propri della sinestesia a scopo riabilitativo. Si tratta di tecnologie, come nel caso della realtà virtuale, o di “the vOICe”, o di “eyeborg”, che generano “sinestesie artificiali” al fine di aiutare persone con particolari disturbi o disabilità.

Nel campo della sinestesia sono stati fatti negli ultimi anni grandi passi avanti, tuttavia rimangono ancora molte domande aperte. Le basi neurali della sinestesia, ad esempio, non sono ancora certe. Sono stati proposti modelli e teorie che possano chiarire il funzionamento del cervello dei sinesteti, ma i risultati conseguiti nelle ricerche sono fin troppo contrastanti per poter sostenere con certezza una o più di queste teorie. Inoltre gran parte della ricerca attuale si è concentrata sulla sinestesia grafema-colore e su altre forme piuttosto comuni, ma ci sono molte altre forme di sinestesia che la ricerca scientifica ha appena cominciato a studiare. Si può supporre che i modelli neurali proposti possano essere applicati anche alle altre forme di sinestesia, ma questo non è stato ancora provato.

Nonostante gli studi abbiano coperto svariati aspetti di essa, quindi, la sinestesia è ancora in corso di analisi, a causa delle sue mille sfaccettature ed implicazioni fisiche e psicologiche.

## Bibliografia

- Aimola Davies, Anne M., e Rebekah C. White. 2013. «A sensational illusion: Vision-touch synaesthesia and the rubber hand paradigm». *Cortex* 49.
- Aleman, Andre, Geert-Jan M. Rutten, Margriet M. Sitskoorn, Geraud Dautzenberg, e Nick F. Ramsey. 2001. «Activation of striate cortex in the absence of visual stimulation: an fMRI study of synesthesia». *Neuroreport* 12.
- Banissy, Michael J. 2013. «Synaesthesia, mirror neurons and mirror-touch». In *The Oxford Handbook of Synaesthesia*, a cura di E. Hubbard e J. Simner, 584–605. Oxford: Oxford University Press.
- Banissy, Michael J., Vincent Walsh, e Jamie Ward. 2009. «Enhanced Sensory Perception in Synaesthesia». *Experimental Brain Research* 196.
- Banissy, Michael J., e Jamie Ward. 2007. «Mirror-Touch Synesthesia Is Linked with Empathy». *Nature Neuroscience* 10.
- Baron-Cohen, Simon, Lucy Burt, Fiona Smith-Laittan, John Harrison, e Patrick Bolton. 1996. «Synaesthesia: Prevalence and Familiarity». *Perception* 25.
- Beeli, Gian, Michaela Esslen, e Lutz Jäncke. 2008. «Time Course of Neural Activity Correlated with Colored-Hearing Synesthesia». *Cerebral Cortex* 18.
- Bird, Geoffrey, e Essi Viding. 2014. «The self to other model of empathy: Providing a new framework for understanding empathy impairments in psychopathy, autism, and alexithymia». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 47.
- Blakemore, S.-J., D. Bristow, G. Bird, C. Frith, e J. Ward. 2005. «Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision–touch synaesthesia». *Brain* 128.
- Bolognini, Nadia, Carlo Miniussi, Selene Gallo, e Giuseppe Vallar. 2013. «Induction of mirror-touch synaesthesia by increasing somatosensory cortical excitability». *Current Biology* 23.
- Bouma, H. 1970. «Interaction Effects in Parafoveal Letter Recognition». *Nature* 226.
- Brang, David, e V. S. Ramachandran. 2011. «Survival of the Synesthesia Gene: Why Do People Hear Colors and Taste Words?» *PLOS Biol* 9.
- Chiou, Rocco, Marleen Stelter, e Anina N. Rich. 2013. «Beyond Colour Perception: Auditory–visual Synaesthesia Induces Experiences of Geometric Objects in Specific Locations». *Cortex* 49.
- Damiani, Lucia. 2017. «Studio dell'integrazione multisensoriale nella corteccia attraverso rete neurale». Consultato febbraio 27. <http://amslaurea.unibo.it/id/eprint/9741>.
- Dixon, Mike J., Daniel Smilek, Cera Cudahy, e Philip M. Merikle. 2000. «Five plus Two Equals Yellow». *Nature* 406.

- Dixon, Mike J., Daniel Smilek, Patricia L. Duffy, Mark P. Zanna, e Philip M. Merikle. 2006. «The Role of Meaning in Grapheme-Colour Synaesthesia». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 42.
- Dixon, Mike J., Daniel Smilek, e Philip M. Merikle. 2004. «Not all synaesthetes are created equal: Projector versus associator synaesthetes». *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 4.
- Driver, Jon, e Charles Spence. 1998. «Attention and the crossmodal construction of space». *Trends in Cognitive Sciences* 2.
- Epstein, Charles M., Eric M. Wassermann, e Ulf Ziemann. s.d. *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press.
- Esterman, Michael, Timothy Verstynen, Richard B. Ivry, e Lynn C. Robertson. 2006. «Coming unbound: disrupting automatic integration of synesthetic color and graphemes by transcranial magnetic stimulation of the right parietal lobe». *Journal of cognitive neuroscience* 18.
- Fabbri, Ilaria. 2017. «Ambiti applicativi dell'EEG e della fMRI nello studio dei processi cognitivi». Consultato febbraio 27. <http://amslaurea.unibo.it/id/eprint/7593>.
- Flom, Merton C., Frank W. Weymouth, e Daniel Kahneman. 1963. «Visual Resolution and Contour Interaction\*». *JOSA* 53.
- Gaschler-Markefski, Birgit, Gregor R. Szycik, Christopher Sinke, Janina Neufeld, Udo Schneider, Frank Baumgart, Oliver Dierks, et al. 2011. «Anomalous Auditory Cortex Activations in Colored Hearing Synaesthetes: An fMRI-Study». *Seeing and Perceiving* 24.
- Gheri, Carolina, Michael J Morgan, e Joshua A Solomon. 2007. «The Relationship between Search Efficiency and Crowding». *Perception* 36.
- Grossenbacher, Peter G., e Christopher T. Lovelace. 2001. «Mechanisms of synesthesia: cognitive and physiological constraints». *Trends in Cognitive Sciences* 5.
- Hoffman, H. G., D. R. Patterson, G. J. Carrougher, e S. R. Sharar. 2001. «Effectiveness of Virtual Reality-Based Pain Control with Multiple Treatments». *The Clinical Journal of Pain* 17 (3).
- Holle, Henning, Michael J. Banissy, e Jamie Ward. 2013. «Functional and structural brain differences associated with mirror-touch synaesthesia». *NeuroImage* 83.
- Holle, Henning, Michael Banissy, Thomas Wright, Natalie Bowling, e Jamie Ward. 2011. «“That’s not a real body”: Identifying stimulus qualities that modulate synaesthetic experiences of touch». *Consciousness and Cognition* 20.
- Hubbard, Edward M. 2007. «Neurophysiology of Synesthesia». *Current Psychiatry Reports* 9.
- Hubbard, Edward M., A. Cyrus Arman, Vilayanur S. Ramachandran, e Geoffrey M. Boynton. 2005. «Individual Differences among Grapheme-Color Synesthetes: Brain-Behavior Correlations». *Neuron* 45.

- Hubbard, Edward M., e V.S. Ramachandran. 2005. «Neurocognitive Mechanisms of Synesthesia». *Neuron* 48.
- Hupé, Jean-Michel, e Michel Dojat. 2015. «A Critical Review of the Neuroimaging Literature on Synesthesia». *Frontiers in Human Neuroscience* 9.
- Hutchison, W. D., K. D. Davis, A. M. Lozano, R. R. Tasker, e J. O. Dostrovsky. 1999. «Pain-Related Neurons in the Human Cingulate Cortex». *Nature Neuroscience* 2.
- Jäncke, Lutz, Lars Rogenmoser, Martin Meyer, e Stefan Elmer. 2012. «Pre-attentive modulation of brain responses to tones in coloured-hearing synesthetes». *BMC Neuroscience* 13.
- Kastner, Sabine, e Mark A. Pinsk. 2004. «Visual Attention as a Multilevel Selection Process». *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 4.
- Krueger, Frank, Aron K. Barbey, e Jordan Grafman. 2009. «The medial prefrontal cortex mediates social event knowledge». *Trends in Cognitive Sciences* 13.
- Lamm, Claus, Jean Decety, e Tania Singer. 2011. «Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain». *NeuroImage* 54.
- Leeuwen, Tessa M. van, Karl Magnus Petersson, e Peter Hagoort. 2010. «Synaesthetic Colour in the Brain: Beyond Colour Areas. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Synaesthetes and Matched Controls». *PLOS ONE* 5.
- Levi, Dennis M. 2008. «Crowding—An essential bottleneck for object recognition: A mini-review». *Vision Research* 48.
- Macaluso, Emiliano, Chris D. Frith, e Jon Driver. 2000. «Modulation of Human Visual Cortex by Crossmodal Spatial Attention». *Science* 289.
- Maister, Lara, Michael J. Banissy, e Manos Tsakiris. 2013. «Mirror-touch synaesthesia changes representations of self-identity». *Neuropsychologia* 51.
- Marks, Lawrence E. 1989. «On Cross-Modal Similarity: The Perceptual Structure of Pitch, Loudness, and Brightness». *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 15.
- Marks, Lawrence E., e Catherine M. Mulvenna. 2013. «Synesthesia, at and near its borders». *Cognitive Science* 4.
- Mattingley, Jason B., Anina N. Rich, Greg Yelland, e John L. Bradshaw. 2001. «Unconscious Priming Eliminates Automatic Binding of Colour and Alphanumeric Form in Synaesthesia». *Nature* 410.
- Maurer, D. 1993. «Neonatal Synesthesia: Implications for the Processing of Speech And Faces». In *Developmental Neurocognition: Speech and Face Processing in the First Year of Life*, a

- cura di Bénédicte de Boysson-Bardies, Scania de Schonon, Peter Jusczyk, Peter McNeilage, e John Morton, 109–24.
- Meijer, P. B. 1992. «An Experimental System for Auditory Image Representations». *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 39.
- Mesulam, M. M. 1998. «From sensation to cognition.» *Brain* 121.
- Mills, Carol Bergfeld. 1999. «Digit Synaesthesia: A Case Study Using a Stroop-Type Test». *Cognitive Neuropsychology* 16.
- Mondloch, Catherine J., e Daphne Maurer. 2004. «Do Small White Balls Squeak? Pitch-Object Correspondences in Young Children». *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 4.
- Morotti, Sara. 2017. «Tecniche di stimolazione transcranica: TMS e tDCS a confronto». Consultato febbraio 27. <http://amslaurea.unibo.it/id/eprint/11538>.
- Muggleton, Neil, Elias Tsakanikos, Vincent Walsh, e Jamie Ward. 2007. «Disruption of Synaesthesia Following TMS of the Right Posterior Parietal Cortex». *Neuropsychologia* 45.
- Musacchia, Gabriella, e Charles E. Schroeder. 2009. «Neuronal mechanisms, response dynamics and perceptual functions of multisensory interactions in auditory cortex». *Hearing Research, Multisensory integration in auditory and auditory-related areas of cortex*, 258.
- Myles, Kathleen M., Mike J. Dixon, Daniel Smilek, e Philip M. Merikle. 2003. «Seeing double: The role of meaning in alphanumeric-colour synaesthesia». *Brain and Cognition*, TENNET XIII, 53.
- Mylopoulos, Myrto I., e Tony Ro. 2013. «Synesthesia: a colorful word with a touching sound?» *Frontiers in Psychology* 4 (ottobre).
- Neufeld, J., C. Sinke, M. Zedler, W. Dillo, H. M. Emrich, S. Bleich, e G. R. Szyck. 2012. «Disinhibited feedback as a cause of synesthesia: Evidence from a functional connectivity study on auditory-visual synesthetes». *Neuropsychologia* 50.
- Nijboer, Tanja C. W., Gabriela Satris, e Stefan Van der Stigchel. 2011. «The influence of synesthesia on eye movements: No synesthetic pop-out in an oculomotor target selection task». *Consciousness and Cognition, From Dreams to Psychosis: A European Science Foundation Exploratory Workshop*, 20.
- Nunn, J. A., L. J. Gregory, M. Brammer, S. C. R. Williams, D. M. Parslow, M. J. Morgan, R. G. Morris, E. T. Bullmore, S. Baron-Cohen, e J. A. Gray. 2002. «Functional Magnetic Resonance Imaging of Synesthesia: Activation of V4/V8 by Spoken Words». *Nature Neuroscience* 5.
- Odgaard, Eric C, John H Flowers, e H Lynn Bradman. 1999. «An Investigation of the Cognitive and Perceptual Dynamics of a Colour–Digit Synaesthete». *Perception* 28.

- Ogawa, S., T. M. Lee, A. R. Kay, e D. W. Tank. 1990. «Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87.
- Osborn, Jody, e Stuart W. G. Derbyshire. 2010. «Pain sensation evoked by observing injury in others». *PAIN* 148.
- Paulesu, E., J. Harrison, S. Baron-Cohen, J. D. G. Watson, L. Goldstein, J. Heather, R. S. J. Frackowiak, e C. D. Frith. 1995. «The physiology of coloured hearing A PET activation study of colour-word synaesthesia». *Brain* 118.
- Pauling, Linus, e Charles D. Coryell. 1936. «The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 22.
- Ramachandran, V. S., e E. M. Hubbard. 2001. «Psychophysical Investigations into the Neural Basis of Synaesthesia». *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 268.
- Ramachandran, Vilayanur S. 2012. *L'uomo che credeva di essere morto*. Edizioni Mondadori.
- Ramachandran, V.S., e E.M. Hubbard. 2001. «Synaesthesia -- A window into perception, thought and language». *Journal of Consciousness Studies* 8.
- Rich, Anina N., Mark A. Williams, Aina Puce, Ari Syngeniotes, Matthew A. Howard, Francis McGlone, e Jason B. Mattingley. 2006. «Neural correlates of imagined and synaesthetic colours». *Neuropsychologia* 44.
- Rizzolatti, Giacomo, e Laila Craighero. 2004. «THE MIRROR-NEURON SYSTEM». *Annual Review of Neuroscience* 27.
- Rouw, Romke, e H. Steven Scholte. 2007. «Increased Structural Connectivity in Grapheme-Color Synesthesia». *Nature Neuroscience* 10.
- Ruby, Perrine, e Jean Decety. 2004. «How Would You Feel versus How Do You Think She Would Feel? A Neuroimaging Study of Perspective-Taking with Social Emotions». *Journal of Cognitive Neuroscience* 16.
- Serino, Andrea, Giulia Giovagnoli, e Elisabetta Làdavas. 2009. «I Feel what You Feel if You Are Similar to Me». *PLOS ONE* 4.
- «Shared Mapping of Own and Others' Bodies in Visuotactile Bimodal Area of Monkey Parietal Cortex». 2017.
- Simner, Julia, e Edward M. Hubbard. 2013. *Oxford Handbook of Synesthesia*. OUP Oxford.
- Sir Francis Galton. 1883. *Inquiries Into Human Faculty and Its Development*. Macmillan.

- Smilek, Daniel, e Mike J. Dixon. 2002. «Towards a synergistic understanding of synaesthesia». *Psyche* 8.
- Smilek, Daniel, Mike J. Dixon, Cera Cudahy, e Philip M. Merikle. 2001. «Synaesthetic Photisms Influence Visual Perception». *Journal of Cognitive Neuroscience* 13.
- Spector, Ferrinne, e Daphne Maurer. 2008. «The Colour of Os: Naturally Biased Associations between Shape and Colour». *Perception* 37.
- Spence, Charles. 1999. «The Psychology of Attention». *Trends in Cognitive Sciences* 3.
- Spence, Charles. 2011. «Crossmodal Correspondences: A Tutorial Review». *Attention, Perception, & Psychophysics* 73.
- Sperling, Julia M., David Prvulovic, David E. J. Linden, Wolf Singer, e Aglaja Stirn. 2006. «Neuronal Correlates of Colour-Graphemic Synaesthesia: Afmri Study». *Cortex* 42.
- Striem-Amit, Ella, e Amir Amedi. 2014. «Visual Cortex Extrastriate Body-Selective Area Activation in Congenitally Blind People “Seeing” by Using Sounds». *Current Biology* 24.
- Synesthesia - A Union of the Senses* | Richard E. Cytowic | Springer. 2017.
- Terhune, Devin Blair, Sarah Tai, Alan Cowey, Tudor Popescu, e Roi Cohen Kadosh. 2011. «Enhanced Cortical Excitability in Grapheme-Color Synesthesia and Its Modulation». *Current Biology* 21.
- Tsakiris, Manos. 2008. «Looking for Myself: Current Multisensory Input Alters Self-Face Recognition». *PLOS ONE* 3.
- Wagner, Katie, e Karen R. Dobkins. 2011. «Synaesthetic Associations Decrease During Infancy». *Psychological Science* 22.
- Ward, Jamie, e Michael J. Banissy. 2015. «Explaining mirror-touch synesthesia». *Cognitive neuroscience* 6.
- Ward, Jamie, Brett Huckstep, e Elias Tsakanikos. 2006. «Sound-colour synaesthesia: to what extent does it use cross-modal mechanisms common to us all?»
- Ward, Jamie, Clare Jonas, Zoltan Dienes, e Anil Seth. 2010. «Grapheme-Colour Synaesthesia Improves Detection of Embedded Shapes, but without Pre-Attentive ‘pop-Out’ of Synaesthetic Colour». *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 277.
- Weiss, Peter H., Karl Zilles, e Gereon R. Fink. 2005. «When visual perception causes feeling: Enhanced cross-modal processing in grapheme-color synesthesia». *NeuroImage*, Special Section: Social Cognitive Neuroscience, 28.
- Wismeijer, Andreas A. J., e Ad J. J. M. Vingerhoets. 2005. «The Use of Virtual Reality and Audiovisual Eyeglass Systems as Adjunct Analgesic Techniques: A Review of the



Literature». *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine* 30.

Wollen, Keith A., e Frank T. Ruggiero. 1983. «Colored-Letter Synesthesia». *Journal of Mental Imagery* 7.

Zordan, Noemi. 2017. «Stimolazione magnetica transcranica: analisi ed applicazioni in ambito sperimentale e terapeutico». Consultato febbraio 27. <http://amslaurea.unibo.it/id/eprint/7561>.