

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA

DOTTORATO DI RICERCA IN NEUROSCIENZE

XXIV CICLO

Integrazione somato-motoria nelle regioni Perisilviane

Posteriori del macaco:

evidenze elettrofisiologiche e possibile contributo al
riconoscimento aptico degli oggetti.

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Vittorio Gallese

Tutor:

Chiar.mo Prof. Vittorio Gallese

Tesi di dottorato del Dott. Fornia Luca

ANNO ACCADEMICO 2011/2012

INTRODUZIONE: *haptic object recognition*

CAPITOLO 1. CODIFICA SOMATOSENSORIALE ed IMPLICAZIONI NEL CONTROLLO MOTORIO

1.1 La codifica somatosensoriale nel controllo delle fasi della prensione e manipolazione.

CAPITOLO 2. LE REGIONI PERISILVIANE POSTERIORI: IL COMPLESSO SII/pIC.

2.1. SII/pIC: organizzazione anatomica, architettonica, somatotopica e talamica.

2.2. SII/pIC ed i circuiti motori parieto-frontali: dall'integrazione sensori-motoria alla codifica aptica.

2.3. SII/pIC e la gerarchia nelle aree somatosensoriali: una via somatosensoriale ventrale?

CAPITOLO 3. MATERIALI E METODI

3.1 Addestramento dei soggetti sperimentali.

3.2 Sistema di fissaggio della testa e camere di registrazione.

3.2.1 Localizzazione del sito di impianto della camera.

3.3 Sistema di fissaggio dell'elettrodo e localizzazione corticali di SII/pIC.

3.4 Sistema di acquisizione per la registrazione.

3.5 Procedura sperimentale.

3.5.1 Test naturalistici.

3.5.2 Paradigma di acquisizione.

3.6 Metodica di Analisi.

3.6.1 Definizione delle epoche.

3.6.2 Analisi dei dati.

3.6.3 Analisi della Cinematica.

3.7 Istologia.

CAPITOLO 4. RISULTATI

4.1 Visione d'insieme

4.2 Organizzazione somatotopica e funzionale.

4.3 Risposte sensori-motorie e manipolatorie di mano.

4.4 Neuroni manipolatori (HMn): profilo di scarica e Indice di preferenza alla presa (PI).

4.5 Cinematica: effetto presa e condizione ambientale.

4.6 L'effetto dell'informazione visiva durante i compiti di manipolazione.

4.7 L'effetto della presenza o assenza del target durante FE.

4.8 Proprietà dei neuroni somatosensoriali (SSn) rispetto al compito di prensione.

CAPITOLO 5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.

5.1 Visione riassuntiva.

- 5.2 Organizzazione somatotopica della regione di mano in SII/pIC.
- 5.3 Risposte somato-motorie nella regione di mano in SII/pIC.
- 5.4 HMn ed effetto differenziale nell'esecuzione fra buio e luce.
- 5.5 Trasformazione somato-motoria in SII/pIC: parallelismi funzionali, conferme e limiti.

Integrazione somato-motoria nelle regioni Perisilviane

Posteriori del macaco:

evidenze elettrofisiologiche e possibile contributo al
riconoscimento aptico degli oggetti.

*The tactual properties of our surroundings
do not chatter at us like their colors;
they remain mute until we make them speak.
By our muscular activities we produce such properties
as roughness and smoothness, and hardness and softness.
We are truly the creators of these qualities.
Eye movements do not create color
the way finger movements create touch.*
Katz, 1925 pag. 240.

INTRODUZIONE: *haptic object recognition*

La percezione aptica è il processo di riconoscimento degli oggetti attraverso il tatto.

Aristotele (384-322 prima di Cristo) in *De Anima* descrive così la complessità della percezione tattile: *if touch is not a single perception, but many instead, then its purposes are also manifold* (traduzione di R.D. Hicks 1907, pag. 514). Nessun'altra modalità sensoriale mostra una così alta variabilità di proprietà e scopi e un così basso livello di comprensione nei suoi principi base. Il suo fondamentale significato nei primati deriva principalmente dalla sua capacità di rendere possibile la conoscenza dell'ambiente circostante e la coscienza di sé. In tal modo il tatto è condizione *sine qua non* per funzioni quali pensiero, coscienza ed in particolare per noi, azione – esplorazione - riconoscimento.

Gibson definì il sistema aptico come la *sensibilità dell'individuo al mondo adiacente al suo corpo* (Gibson, 1966). A tal proposito, secondo Gibson, il tatto inteso come mezzo attraverso cui avviene il riconoscimento

gli oggetti circostanti, non è un processo passivo. L'oggetto è esplorato attivamente per mezzo del movimento delle dita e della mano che hanno l'obiettivo di "costruire" una rappresentazione del percetto (Gibson 1962). Lo studio delle variabili psicofisiche che caratterizzano i movimenti della mano e delle dita durante il riconoscimento tattile (TOR, *Tactile object recognition*), indica come esso non avvenga per mezzo di movimenti casuali e caotici, ma attraverso movimenti che seguono la struttura fisica dell'oggetto stesso in maniera melodica e sistematica (Lederman & Klatzky 1987). Lederman e Klatzky constatarono che i loro soggetti, nell'atto di discriminare particolari oggetti, implementavano differenti sequenze di procedure manipolatorie di cui non erano consapevoli. In particolare 6 tipi di procedure vennero identificati: **chiusura** (per determinare la forma globale ed il volume), **sollevamento** (per determinarne il peso), **pressione** (per determinarne la durezza), **inseguimento dei contorni** (per estrapolare la forma esatta), **scivolamento laterale** (per determinare la texture). Ciascuno di questi movimenti venne definito come *procedura esplorativa* (*Exploratory Procedure, EPs*). Il riconoscimento dell'oggetto richiede che, una volta costruita una sua rappresentazione per mezzo della procedura esplorativa, venga poi confrontata con pre-esistenti rappresentazioni trattenute in memoria (Lederman & Klatzky 1993, 1987).

La selezione della procedura esplorativa o *processo aptico* dipende da numerosi elementi, in particolare dalla compatibilità o meno con altre procedure esplorative precedentemente acquisite. Quanto sia importante tale principio è stato recentemente sottolineato anche dai modelli computazionali che si sono occupati di questo argomento, i quali hanno basato l'efficienza discriminativa di un hardware robotico sulle esperienze sensori-motorie precedentemente immagazzinate dal suo software (*Bayesian exploration model*; Fishel & Loeb, 2012).

Da un punto di vista ecologico Gibson distinse fra tatto attivo e tatto passivo (Gibson 1962, 1966) sottolineando come il processo aptico non sia una somma di fattori cinestesici e cutanei. L'uomo è sia attore sia colui che percepisce, ciò significa che durante il processo aptico agiamo in modo da massimizzare la quantità e la qualità delle informazioni che riceviamo dall'ambiente. In particolare secondo Gibson il tatto attivo differisce da quello passivo in quanto il comportamento esplorativo è per natura un comportamento intenzionale.

Da un punto di vista evolutivo e adattivo i **movimenti esplorativi** insieme a quelli di **prensione** sono gli unici movimenti finalizzati che caratterizzano la mano, nonostante la sinergia sensori-motoria e la presenza di una struttura muscolo scheletrica molto complessa, che fa di essa sia un organo sensoriale sia un effettore corporeo evolutivamente fondamentale. La prensione, ed in particolare ciò che viene definito come "**power grip**" (configurazione in cui tutte le dita sono flesse in opposizione al palmo) evolve nei primati come processo di adattamento alla *vita arborea*. Successivamente l'aumento della mobilità del pollice permise una più fine capacità manipolatoria con il pollice stesso in opposizione alle altre dita, usualmente l'indice. Tale tipologia di prensione è definita come "**precision grip**" (Napier, 1960). La manipolazione dell'oggetto richiede un continuo *feedback* cutaneo ad assistere la destrezza motoria della mano con l'obiettivo di

ottimizzare la sensazione tattile generata, controllando il contatto, lo scivolamento e la forza intrinseche alla natura dell'oggetto e all'utilizzo che se ne vuole fare. Nella prensione, la sensazione tattile derivante dal tessuto glabro della mano è usata per ottenere un'oggettività motoria finalizzata ad una manipolazione sicura. In contrasto l'esplorazione è diretta ad acquisire caratteristiche specifiche dell'oggetto. Ad ogni situazione entrambe le funzioni descritte si trovano ad un livello di sovrapposizione tale per cui è difficile scomporle e studiarle indipendentemente.

Una rudimentale capacità aptica è riscontrata già molto presto nell'arco dello sviluppo individuale. Se ne trovano traccia già nella vita intrauterina (Hepper, 2008), in cui a 10 settimane di gestazione la mano del feto entra in contatto con la testa o la bocca, gli occhi e le orecchie. Tali movimenti esplorativi proseguono fino alla trentaseiesima settimana, momento in cui iniziano i movimenti bi-manuali (de Vries et al. 1985). Che tipo di estrazione sensoriale sia affine a questi movimenti esplorativi così precoci rimane una domanda senza risposta; ciò che si può affermare è che generalmente esperienze sensoriali precoci sono necessarie per uno sviluppo genuino dei recettori e delle aree cerebrali associate (Fox et al. 2005). Tale regola viene mantenuta nel periodo successivo alla nascita, in cui lo sviluppo sensori-motorio si accoppia allo sviluppo di nuove competenze esplorative. Emblematico da questo punto di vista è il caso dello scimpanzé Robb (Henry et al. 1951). Ad esso furono bloccati mani e piedi con lo scopo di studiare gli effetti della deprivazione sensoriale sullo sviluppo, la coordinazione motoria e l'apprendimento (Fig. 1A). Ne risultò un vasto ventaglio di deficit tattili discriminativi (Fig. 1B), posturali, motori (Fig. 1C) oltre ad un anormale comportamento nel *Grooming*¹ verso i conspecifici. In compensazione alla restrizione delle parti corporee usualmente impiegate dai primati nell'esplorazione, Robb mostrò un rapido incremento delle capacità discriminative attraverso la funzione visiva.



Fig. 1. A) apparato applicato a Robb per la restrizione degli arti; B) apparato utilizzato nella discriminazione tattile e nell'orientamento motorio alla risposta tattile; C) Robb mostrava una anomala postura di mani e piedi durante la deambulazione.

Bushnell e Boudreau (1998) hanno tracciato un'approssimativa scala temporale dello sviluppo delle competenze aptiche nei neonati sullo sfondo del *frame work* proposto da Klatzky e collaboratori. In tale

¹ *Grooming*: Il grooming è il comportamento osservato in diversi primati, tra cui gli scimpanzé, per cui un animale provvede a ripulire un suo simile dai parassiti. La pratica sembra inoltre avere un'importante valenza sociale, nel rafforzare la struttura sociale di un gruppo o nelle unioni tra animali di sesso diverso, od ancora nella risoluzione di dispute. Il termine è stato esteso in riferimento a comportamenti simili in altri animali.

finestra temporale gli autori pongono come determinanti due vincoli: 1) lo sviluppo manuale – motorio; 2) le capacità attentive. Lo sviluppo motorio, dal riflesso palmare al *general exploratory movement pattern* (GEMP)² (Jouen et al. 2005), è un prerequisito fondamentale insieme alla capacità di dirigere l'attenzione verso oggetti, elemento che rappresenta per se già un *feedback* sensoriale visuo-aptico.

Da un punto di vista neurofisiologico Hsiao e collaboratori (Hsiao et al. 2008) hanno enfatizzato il ruolo del tatto e della propriocezione nella percezione aptica, ipotizzando che l'informazione proveniente dai recettori nella cute e nell'apparato muscolo-scheletrico siano il substrato su cui si costruisce il riconoscimento delle forme e degli oggetti. I multipli punti di contatto fra le dita e l'oggetto produrrebbero multiple ed indipendenti visioni dell'oggetto stesso, le cui proprietà globali sarebbero poi 'collassate' in un unico percolato tridimensionale all'interno del nostro sistema nervoso centrale.

Sia negli umani che nei primati non-umani è ipotizzato che la corteccia somatica secondaria (SII) e l'adiacente insula posteriore (pIC) svolgano un ruolo cruciale in processi di percezione tattile complessi, non dipendenti da caratteristiche spaziali (Mishkin 1979; Hsiao et al. 2008). Studi neuropsicologici hanno rivelato che un danno alle aree temporo-parietali, includente SII, può indurre agnosia tattile (Caselli 1991) e aprassia tattile (Valenza et al. 2001). Entrambi i disturbi neuropsicologici mostrano una compromissione del riconoscimento tattile degli oggetti (TOR_ *tactile object recognition*) in assenza di disfunzioni somestesiche di base (Reed 1996), le quali sono frequentemente accompagnate da un'anormale manipolazione degli oggetti (Roland et al. 1987). Questi dati considerati nel loro insieme puntano ad un ruolo di SII e delle aree adiacenti nei processi di integrazione sensori-motoria funzionali alla manipolazione ed al riconoscimento degli oggetti. A favore di questa interpretazione, studi di neuroimmagine funzionale (fMRI) nell'uomo hanno mostrato che SII e la corteccia pre-motoria ventrale (vPMC) sono maggiormente attivate durante i movimenti attivi e non quelli passivi (Mima et al. 1999). Inoltre una maggiore e concomitante attivazione di queste aree era presente durante la manipolazione di oggetti complessi rispetto alla manipolazione di oggetti semplici, come una sfera (Binkofski et al. 1999).

Diversi studi odologici nei primati non-umani hanno mostrato in modo coerente che la regione di rappresentazione della mano in SII/pIC è connessa con le aree dei circuiti parieto-premotori coinvolti nella programmazione e nel controllo dei movimenti della mano (Borra et al. 2008; Gerbella et al. 2011; Disbrow et al. 2003). Inoltre SII/pIC rappresenterebbe un continuum funzionale implicato nei processi di apprendimento e memoria tatto-dipendenti, per effetto delle connessioni con regioni limbiche e paralimbiche (Mishkin et al. 1979; Friedman et al. 1986). Apprendimento e memoria hanno un ruolo importante nel riconoscimento aptico degli oggetti come suggerito dagli studi di Lederman e Klatzky (Lederman et al. 1993).

² *GEMP*: attività ciclica svolta dai neonati che consiste nell'apertura e chiusura della mano. Tali movimenti sono utilizzati com strumento esplorativo. Questo meccanismo è sufficientemente variabile da poter essere applicato a diversi oggetti. Tale diversità permetterebbe la comparazione di differenti proprietà agevolando i processi di percezione multimodale.

Da diverse angolazioni scientifiche, emerge che la codifica aptica è un processo percettivo multisensoriale attivo, estremamente legato ai meccanismi di integrazione sensori-motoria. Come scrive il filosofo Alva Noe (2004, pag. 1): “*Perception is not something that happens to us, or in us, it is something we do*”.

All'interno di questo processo la mano rappresenta un naturale strumento esplorativo a sua volta costituito da due sotto-sistemi cooperanti: sensoriale, per percepire e fare esperienza del mondo fisico e motorio, per afferrare e manipolare gli oggetti.

Entrambi questi sottosistemi sono messi in relazione interdipendente (*sensori-motoria*) dalla nostra cognizione, la quale ci permette di costruire una continuità fra *noi* ed il mondo esterno. Tuttavia il meccanismo neurale sensori-motorio implicato nella traduzione dell'informazione somatosensoriale relativa alle proprietà di un oggetto nel suo riconoscimento, rimane largamente inesplorato.

Considerando le evidenze neuroscientifiche ottenute sia su uomo, sia su primati non-umani, SII/pIC e vPMC potrebbero avere un ruolo fondamentale nella trasformazione somatosensoriale-motoria, verosimilmente a quanto accade fra le aree corticali AIP ed F5 per la trasformazione visuo-motoria (Jeannerod et al. 1995). Il presente lavoro ha lo scopo di verificare la presenza in SII/pIC di neuroni con caratteristiche *motorie*, attivati dalla manipolazione attiva di oggetti, dall'esplorazione o dall'afferramento in diverse condizioni di conformazione della mano. La nostra ipotesi è che tale attività in SII/pIC durante l'interazione mano-oggetto possa riflettere un'influenza sia diretta che indiretta del comando motorio selezionato, o la predizione sensoriale conseguente al programma motorio.

CAPITOLO 1.

CODIFICA SOMATOSENSORIALE ed IMPLICAZIONI NEL CONTROLLO MOTORIO

La trasformazione degli input sensoriali in rappresentazioni percettive è frutto di una complessa interazione fra differenti sistemi neurali. Il riconoscimento aptico dell'oggetto esplorato e manipolato rimane la punta dell'*iceberg* di un processo che nasce gerarchicamente nei livelli fisiologici più bassi del sistema nervoso centrale e che raggiunge la sua completezza per mezzo dell'efficienza sensori-motoria del sistema stesso. Seguendo questa logica gerarchica, gli input Somatosensoriali provenienti dalla periferia (vedi fig.1 per una visione riassuntiva) sono in un primo momento processati a livello tronco-encefalico e talamico, e successivamente ritrasmessi a livello corticale, nella corteccia somatosensoriale primaria (SI) e alla corteccia somatica secondaria (SII) (Iwamura 1998). Tale informazione subisce processi di elaborazione che la rendono più complessa e differenziata a seconda delle strutture corticali a cui è ritrasmessa. Sono principalmente quattro le proiezioni che prendono origine dal sistema somatosensoriale:

- 1) Ai sistemi neurali coinvolti nell'elaborazione di funzioni quale visione, udito e gusto. L'input tattile deve integrarsi con altre aree tradizionalmente chiamate a "modalità specifica", implicate nel rimodellare il percolato unimodale in multimodale;
- 2) Ai sistemi neurali coinvolti nell'elaborazione dei processi affettivi. C'è una grossa differenza fra l'essere toccati o il toccare una persona, nonostante l'input sensoriale nelle sue componenti base sia il medesimo. Inoltre il "toccare" ha un valore *estetico*; alcuni input tattili sono più piacevoli di altri. Attualmente si conosce molto poco circa il dove e il come gli aspetti affettivi tattili vengono elaborati;
- 3) Ai sistemi prefrontali implicati nelle funzioni esecutive del comportamento, come ad esempio i processi decisionali e l'attenzione selettiva e la pianificazione;
- 4) Ai sistemi neurali associati all'azione e alla pianificazione motoria.

I successivi due capitoli hanno lo scopo di approfondire quest'ultimo aspetto, presentando una serie di studi che hanno messo in evidenza il ruolo dell'informazione somatosensoriale elaborata in SI, SII e Insula Posteriore (pIC) nel controllo della manipolazione.

INNERVAZIONE DELLA MANO



PRINCIPALI RECETTORI DELLA MANO

Meccanorecettori propriocettivi

- 1) Ruffini: stiramento del tessuto lento adattamento spike regolare
- 2) Vater Pacini: vibrazione dei tessuti top range di risposta 200Hz/1ms

Meccanocettori muscolari

- 1) Golgi: tensione sviluppata dai muscoli
- 2) Fusi neuromuscolari: monitoraggio lunghezza e cambiamenti del muscolo.

Meccanorecettori cutanei

- 1) Merkel: pressione durevole esercitata sul tessuto
- 2) Meissner: piccoli cambiamenti, rapido adattamento (frequenza ottimale 20-30 Hz)

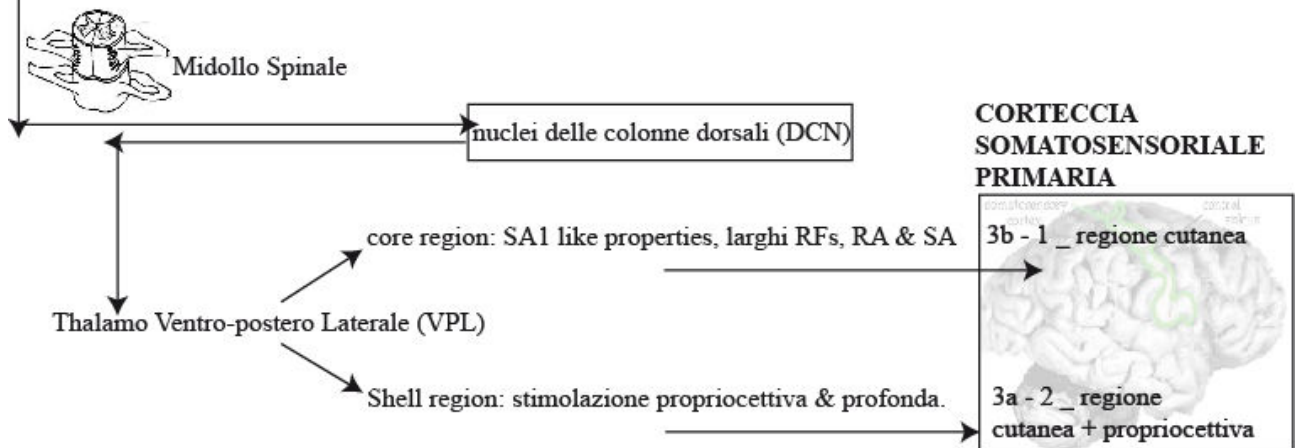
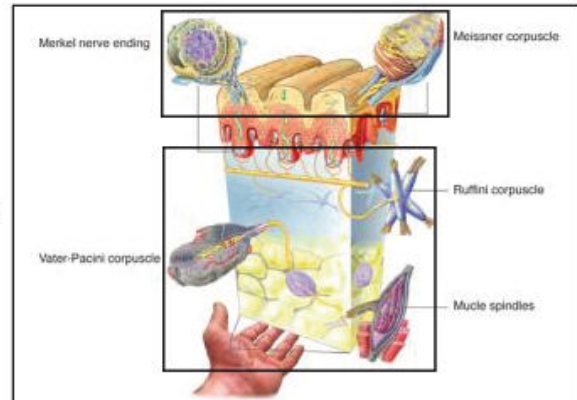


Fig. 2. Visione riassuntiva dei livelli di ritrasmissione dell'informazione Somatosensoriale, dalla periferia al primo livello di integrazione corticale nell'area somatosensoriale primaria.

1.1 La codifica somatosensoriale nel controllo delle fasi della prensione e manipolazione.

Chiarificare il ruolo dell'informazione sensoriale, in questo caso somatosensoriale, nel controllo del movimento volontario è una delle domande essenziali nella ricerca sui processi di integrazione sensorimotoria e sulle loro conseguenze funzionali. L'informazione somatosensoriale durante la manipolazione di oggetti o l'esplorazione, consente al sistema motorio di applicare una corretta procedura fondata sulle caratteristiche fisiche dell'oggetto o della superficie da esplorare (Flanders 2011).

Come accennato in precedenza le aree corticali che per prime ricevono informazioni dalla periferia somatica e che la ridistribuiscono alle altre aree corticali adiacenti, sono quelle che compongono la **corteccia Somatosensoriale Primaria** (SI). Brevemente, SI è composta da 4 sottoregioni: 1) **area 3a**, è un'area principalmente propriocettiva; 2) **area 3b**, riconosciuta essere la corteccia primaria nella codifica cutanea, possiede caratteristiche recettoriali simili a quelle dell'area visiva primaria (V1); 3) **area 1**, importante nella percezione 2D, è selettiva per il movimento dello stimolo tattile ed è riconosciuta essere l'omologa della corteccia Medio Temporale (MT) nel sistema visivo; 4) **area 2**, un'area sia cutanea che propriocettiva fondamentale per integrare le informazioni relative alla forma globale dell'oggetto. E' la più integrativa delle regioni di SI. I neuroni di queste 4 aree proiettano a diversi sistemi neurali, come accennato in precedenza, la maggior parte dei quali finalizzati al controllo del movimento.

In generale, nei primati non-umani l'inattivazione o l'ablazione di alcune porzioni di SI produce profondi deficit *percettivi* nella localizzazione dello stimolo, nella discriminazione della texture, della dimensione e della forma (Carlson & Burton 1988) ed ovviamente conseguenze nell'organizzazione dei movimenti delle dita, nella manipolazione di piccoli oggetti e nei movimenti esplorativi (Hikosaka et al. 1985; Iwamura & Tanaka, 1991; Brochier et al. 1999).

Iwamura e collaboratori (Hikosaka et al. 1985) hanno mostrato come l'inattivazione temporanea dell'area 2 in SI sia in grado di causare deficit nei movimenti fini delle dita e quindi notevoli handicap nella manipolazione degli oggetti, a differenza di ciò che accade nelle aree 3b ed 1, la cui inattivazione non è causa di un'anormale configurazione della mano durante il movimento (Fig. 3). In accordo con questi autori l'area 2 fornirebbe alla corteccia motoria due tipi di informazioni: informazioni spazialmente organizzate relative al contatto fra superfici, forma e caratteristiche fisiche dell'oggetto, ed informazioni relative allo schema cinestesico di specifici movimenti delle dita.

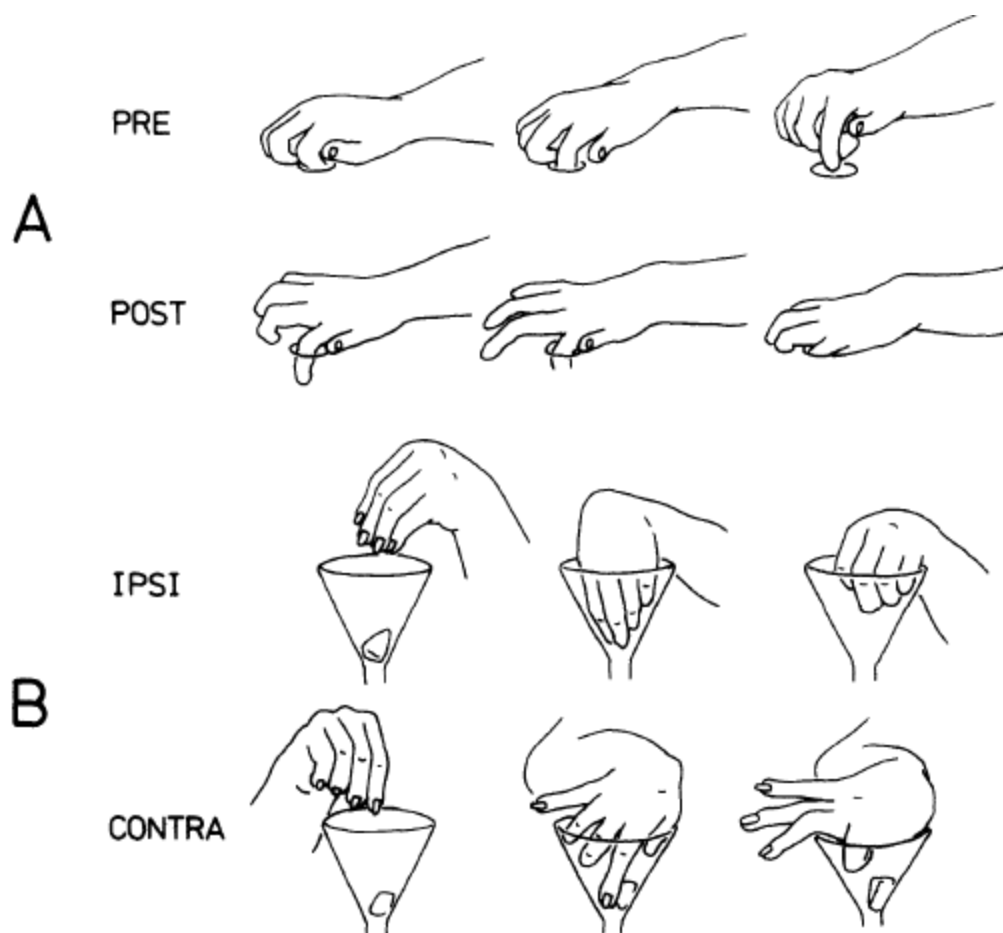


Fig. 3. Risultati relativi ad iniezioni di muscimolo nell'area 2 emisfero destro: A pre) Movimento di esplorazione all'interno del buco e prensione del cibo in condizioni normali, A post) Movimento di esplorazione dopo iniezione nell'area 2 causava una incapacità di afferrare il cibo all'interno del buco. B Ipsi) Movimento di afferramento di cibo all'interno di un imbuto eseguito con la mano sinistra; B Contra) Movimento di afferramento di cibo all'interno dell'imbuto con la mano controlaterale all'emisfero inattivato. (Hikosaka et al. 1985).

Un elemento in forte correlazione con il ruolo di SI nei movimenti di prensione è la forza ed il suo controllo per mezzo del *feedback* tattile. Brochier e collaboratori (1999) hanno mostrato che l'inattivazione dell'area 3b, 1 e 2 compromette nel primate la possibilità di esercitare una forza bilanciata e prolungata sull'oggetto durante la sua manipolazione (Fig. 4A). In particolare sono due le anomalie relative al controllo della forza osservate in questo esperimento: 1) un aumento anomalo della forza sia durante la fase dinamica del sollevamento, sia durante la fase statica della presa (Fig. 4B). Tale effetto era osservato in maniera consistente in tutte e tre le aree iniettate di SI. 2) l'aggiustamento *on-line* della forza sulla presa diminuiva di coordinazione e aumentava di variabilità (Fig. 4C).

Tale osservazione è coerente all'esperienza clinica su pazienti con la perdita di sensibilità tattile, i quali, per evitare che l'oggetto scivoli dalla mano, compensano attraverso la modulazione del focus attenzionale. In aggiunta a questi deficit, anche nell'uomo è presente un anomalo aumento del picco di forza applicato a causa del feedback inadeguato (Smith 2009).

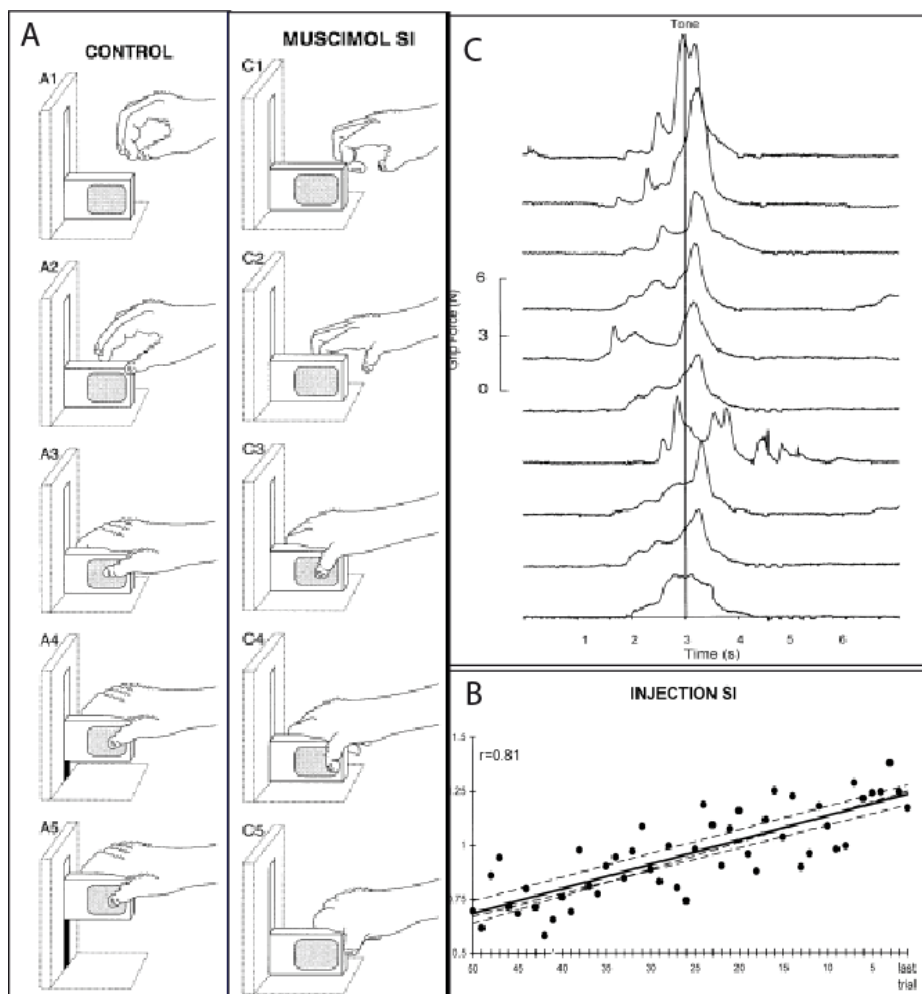


Fig. 4. A) Fasi del compito di prensione e sollevamento in Brochier et al. 1999. A sinistra una descrizione della normale esecuzione del compito, a destra il profilo di esecuzione durante un prova fallita dopo inattivazione di SI. B) Progressivo ed anormale picco di Forza (N) applicato sulla presa dopo inattivazione di SI. C) Progressivo aumento della variabilità che caratterizzava l'applicazione della forza durante la presa e sollevamento. La linea verticale indica l'allineamento del segnale sull'inizio del sollevamento.

Verosimilmente le evidenze prodotte da questi studi hanno mostrato deficit simili a quelli riscontrati nell'uomo in caso di anestesia transitoria delle dita (Johanson & Westling, 1984; Jenmalm & Johansson, 1997). L'anestesia locale delle dita deteriora anche alcuni parametri cinematici precedenti al contatto fra dita ed oggetto, in particolare in mancanza di una guida visuo-motoria. A tale proposito, Gentilucci e collaboratori (Gentilucci et al., 1997) hanno mostrato che sia la fase di apertura delle dita, sia la fase di raggiungimento del target subiscono variazioni consistenti (Fig. 5A,B). Sulla base di questo dato gli autori hanno ipotizzato che le afferenze tattili durante il movimento siano importanti, non solo nel controllo dell'interazione mano-oggetto, ma anche nell'ottimizzazione dei parametri temporali della prensione e nella codifica della posizione di dita e mano.

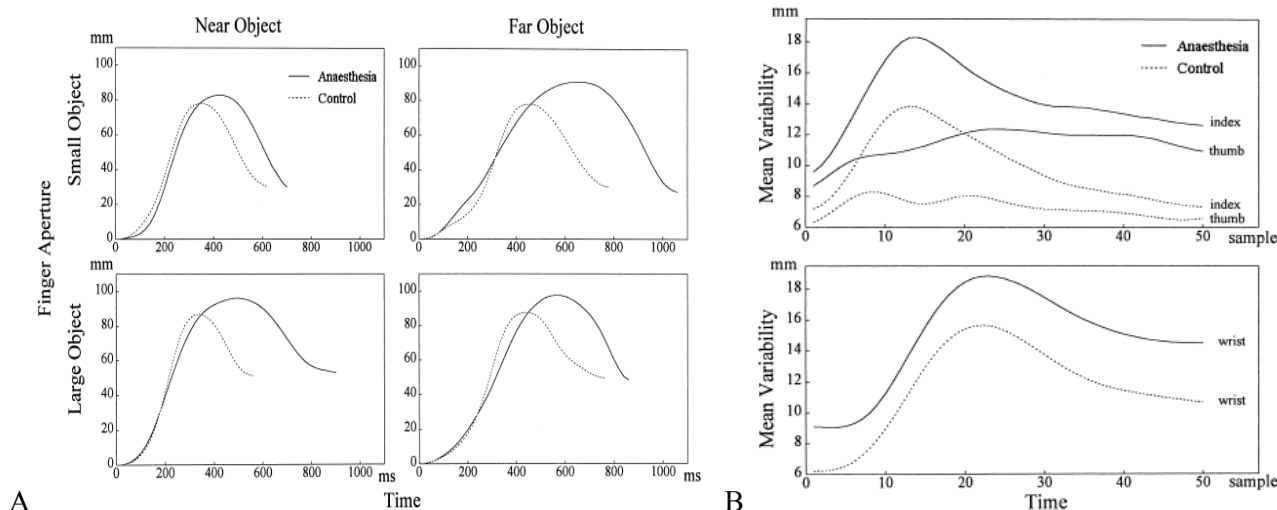


Fig. 5. A) Apertura delle dita durante l'afferramento. La linea continua rappresenta l'andamento nei soggetti con dita anestetizzate, la linea tratteggiata l'andamento nei soggetti di controllo rispetto differenti condizioni (dimensione dell'oggetto e distanza degli stessi); B) Variabilità media nel tempo di dita e polso; le convenzioni sono le medesime della figura precedente (Gentilucci et al. 1997).

Lo studio delle proprietà elettrofisiologiche nelle aree corticali di SI ha mostrato la presenza di un substrato neurofisiologico ai dati comportamentali descritti precedentemente. Salimi e collaboratori (Salimi et al., 1999a; 1999b; 1999c) hanno dimostrato che in SI neuroni con campo recettivo tattile su indice o pollice hanno profili di scarica differenti durante la presa di precisione, differenze probabilmente legate a fattori funzionali (Fig. 6); inoltre alcuni sono influenzati dalle caratteristiche fisiche dell'oggetto e da alcuni fattori che ne alterano le caratteristiche fisiche stesse (Fig. 7). Tali fattori aumentavano la difficoltà della presa, costringendo ad aggiustamenti della forza esercitata durante l'afferramento. In particolare il *timing* relativo al picco di scarica durante la presa di precisione sembrava dipendere dalla viscosità della superficie dell'oggetto. Tali dati confermano in generale il ruolo del *feedback* tattile nel controllo della forza applicata durante la prensione, elemento imprescindibile per una corretta manipolazione e prensione degli oggetti.

Alcune analogie funzionali sono state riscontrate nell'area motoria primaria (M1) (Picard & Smith 1992a,b) che condivide connessioni dirette con SI (Kim & Strik, 1978). In particolare Salimi e collaboratori hanno individuato due categorie neuronali con proprietà simili a neuroni in M1: 1) il gruppo denominato *gruppo C* (Fig. 7C), con un profilo di scarica attivo dopo una breve latenza dal contatto fra mano e target e sincrono ai cambiamenti fasici della forza applicata durante la manipolazione. Tale caratteristica suggerisce un ruolo nel direzionare i movimenti esploratori della mano (Picard & Smith, 1992a,b). 2) un gruppo di neuroni pre-attivati, con un profilo di scarica attivo in anticipo sull'interazione mano-oggetto (Fig. 8). Tale caratteristica è stata riportata anche in altri studi precedenti (Ywamura et al. 1995) e suggerisce la possibilità di una modulazione da parte dell'area motoria primaria sulla scarica di questi neuroni, verosimilmente in preparazione al programma motorio implementato. Tale caratteristica è riconducibile ad una forma di

controllo a *feedforward*, che precede l'informazione sensoriale reale fornita attraverso il controllo a *feedback*, il quale necessita dell'interazione fra oggetto e mano.

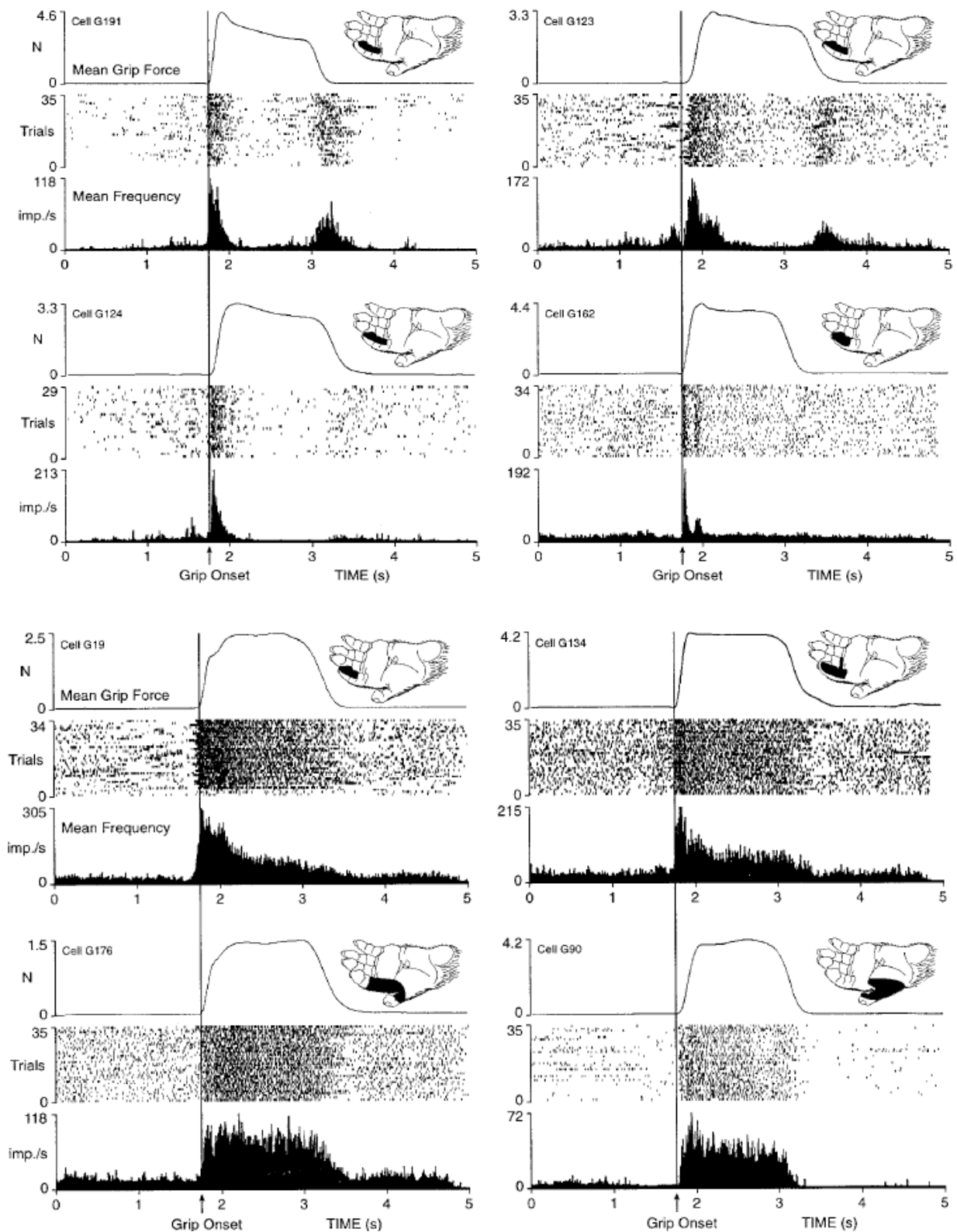


Fig. 6. Ciascun esempio rappresenta una categoria funzionale evidenziata da Salimi et al 1999a. In alto 4 esempi di *dynamic cells*: scaricano al contatto e non oltre, alcune segnalano il rilascio del target. In basso 4 esempi di *Static cells*: scaricano durante la presa ed il sollevamento, sempre successivamente al contatto con il target.

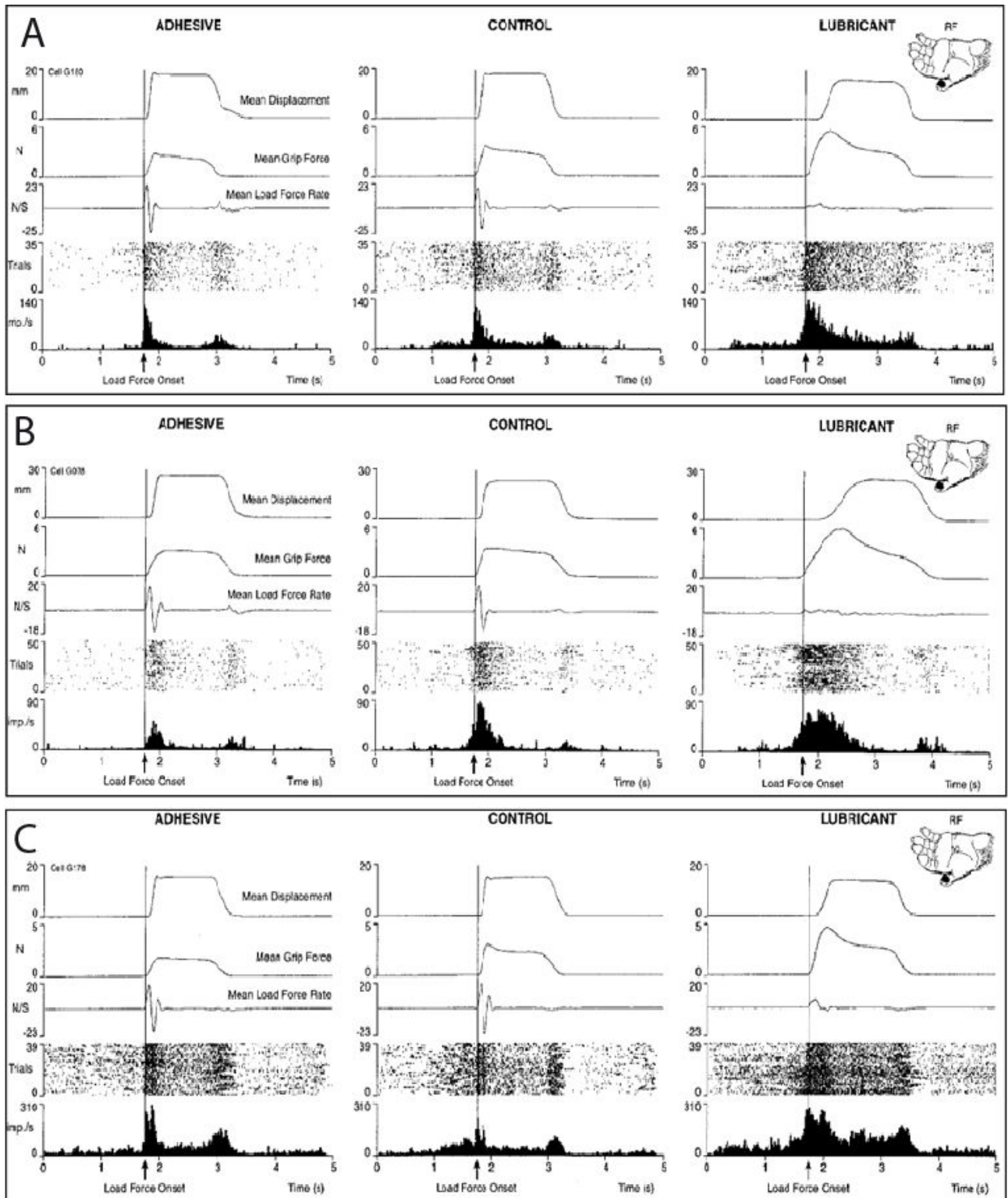


Fig. 7. Gruppo A) Aumentano l'attività durante la presa con lubrificante, ma non con l'adesivo. Ruolo funzionale nel controllo della relazione fra scivolamento della superficie tattile e forza applicata. Gruppo B) aumentano l'attività in relazione all'aumento della forza applicata. Ruolo funzionale nella relazione fra localizzazione del tessuto compresso e forza applicata. Gruppo C) scaricano con una latenza minore (100ms dopo il contatto) e sincrona ai cambiamenti fasici sia positivi che negativi della forza applicata durante la manipolazione.

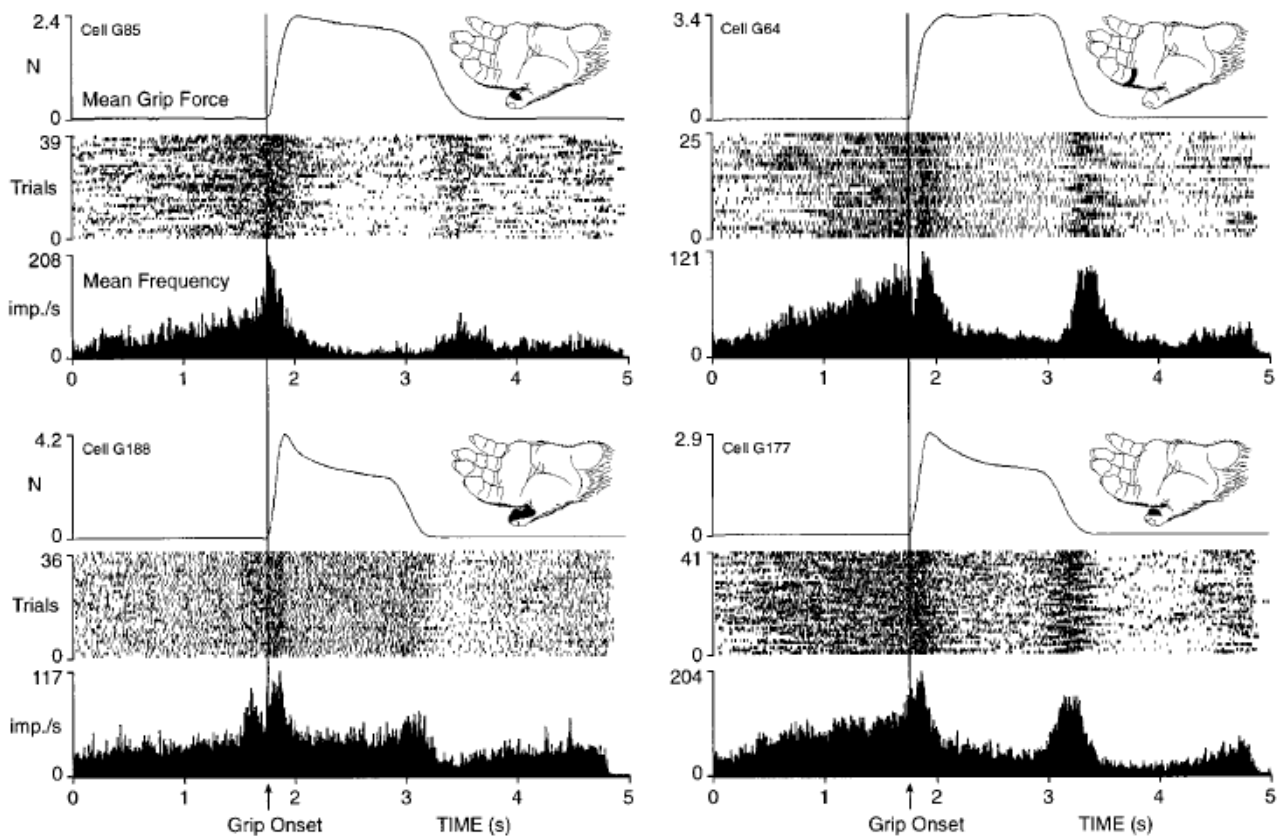


Fig. 8. Esempio di cellule con attività che precede il contatto con il target (500-1000 ms prima) il cui picco è localizzato sul momento del contatto (Salimi et al. 1999a).

Se le aree di SI siano implicate anche nel controllo a *feedforward* del movimento rimane argomento di dibattito. Più recentemente, in favore di questa ipotesi Gardner e collaboratori (1999, 2002, 2007a,b) hanno mostrato alcuni dati congruenti a quelli di Salimi rispetto a questo duplice controllo. La loro procedura sperimentale prevedeva la registrazione simultanea dell'attività dei neuroni dalla corteccia somatica primaria (3b e area 2), dalla corteccia parietale posteriore (principalmente area 7 e 5) e dalla corteccia motoria primaria (M1) mentre la scimmia eseguiva un compito di raggiungimento ed afferramento con la mano controlaterale all'emisfero registrato. Gli autori hanno mostrato come le tre aree sotto esame contribuiscano a fasi temporali differenti della prensione. In particolare, i neuroni presenti in SI scaricavano principalmente al contatto con l'oggetto, e come mostrato anche da Salimi e collaboratori, il 60% di questi neuroni mostravano un aumento della frequenza di scarica parallelamente all'aumento della forza applicata sulla presa. La modulazione riscontrata in SI durante la prensione è del tutto sovrapponibile a quella riscontrata a livello periferico, nei recettori a rapido adattamento (RA) e a lento adattamento (SAI e SAII) durante compiti simili (Westling & Johansson, 1987). Diversamente, i neuroni nella corteccia parietale posteriore ed in M1, iniziavano a scaricare prima del contatto con l'oggetto. Attività precedente al contatto è presente anche nel 27% dei neuroni registrati in SI, verosimilmente a quanto riportato anche da Salimi. Rispetto all'attività pre-contatto in M1 e nelle aree parietali posteriori, questa sottopopolazione in SI mostrava un profilo di scarica attivo precedente il contatto con l'oggetto, ma che sistematicamente raggiungeva il suo picco

successivamente al contatto con esso. Gli autori hanno suggerito che tale risposta anticipatoria, anche se differendo a livello di intensità e di *timing* nel picco rispetto a quelle osservate nelle aree parietali posteriori e motorie, possa avere un significato funzionale, comparando l'input tattile ascendente dalla mano con una pre-esistente *rappresentazione* delle proprietà intrinseche dell'oggetto. Come suggerito in precedenza, l'aumento della frequenza di scarica nella fase precedente al contatto con l'oggetto indica classicamente la presenza di una *scarica corollaria* o di una *copia efferente*, relativa all'uscita motoria. Risposte pre-contatto evocate in SI sono state riportate anche in passato, attribuendo tale fenomeno proprio all'effetto modulatorio di una *copia efferente* del comando motorio trasmesso da M1 ai motoneuroni spinali (Nelson 1987; Soso & Fetz 1980; Wannier et al 1991). Secondo Johansson e collaboratori il controllo della prensione coinvolge sia sistemi a *feedforward*, come la copia efferente, sia a *feedback* (Johansson, 1996). In questo modello la prensione ha inizio per mezzo dei meccanismi a *feedforward*, in cui l'informazione visiva relativa all'oggetto, la sua localizzazione spaziale e la conformazione muscolo-scheletrica della mano sono combinate con una serie di memorie sensori-motorie con la finalità di costruire un modello interno della mano rispetto all'oggetto da afferrare. Questo processo *anticipatorio* permette rapidi movimenti di esecuzione ed è efficiente in quanto il solo feedback sensoriale impiegherebbe un tempo maggiore prima di rendersi disponibile a livello centrale. La predizione sensori-motoria messa in atto dal processo anticipatorio agisce a diversi livelli durante la prensione: 1) durante l'approccio, controllando l'apertura delle dita e l'orientamento del polso che devono essere proporzionate rispetto alla localizzazione e dimensione dell'oggetto (Jeannerod et al. 1995); 2) nella scelta del punto di contatto mano-target, promuovendo la stabilità della presa (Johansson et al. 2001); 3) nella scelta coordinata fra tipologia di presa e carico della forza da applicare (Jenmalm et al. 2006).

La predizione messa in atto dai meccanismi a *feedforward* interagisce con i *feedback* sensoriali provenienti dalla mano durante il movimento e la manipolazione. Johansson e collaboratori descrivono l'informazione sensoriale presente in questa fase come un *evento discreto o guida* in grado di indicare la transizione da una fase del compito ad un'altra pianificata in precedenza. In tal senso l'accuratezza della predetta conformazione della mano ed orientamento del polso è verificata nel momento in cui la mano e l'oggetto entrano in contatto per effetto dall'informazione sensoriale ritrasmessa in SII. I risultati mostrati da Salimi prima e Gardner poi, rispetto alla relazione fra SI e l'*output* motorio di M1 trovano supporto in due possibili circuiterie anatomo-funzionali (Burton & Fabri 1995). Infatti, le proiezioni da SI possono dividersi in A) *direct-short loop projections* da SI ad M1 (Darian-Smith et al. 1993), probabilmente impiegate nella correzione immediata del programma di afferramento, funzione necessaria per bilanciare la forza prodotta dalla mano durante il movimento sull'oggetto; B) *indirect-long loop projections* da SI verso le aree parietali (Perason & Powell, 1985) e da esse alle aree motorie frontali, implicate nell'aggiornamento del programma motorio.

Se da un lato questi dati mostrano il ruolo nel controllo sensori-motorio da parte delle aree somatiche primarie, controllo a *feedback* e potenzialmente anche a *feedforward*, tale processo sembra avere finalità principalmente legate al controllo motorio *muscolo-dipendente*, coordinando apparato muscolo-scheletrico

della mano e movimenti indipendenti delle dita durante le fasi della manipolazione o esplorazione di oggetti, come dimostrato anche dagli studi di inattivazione di SI (Hikosaka et al. 1985; Brochier et al. 1999). Finalità più complesse, riguardanti aspetti cognitivi, vengono invece attribuite con una certa frequenza alle aree somatiche di ordine superiore. Esse, prendendo parte ad un livello di codifica dell'informazione somatosensoriale gerarchicamente più avanzato, potrebbero ricoprire un ruolo di integrazione somato-motoria con finalità più complesse. In particolare, come accennato nell'introduzione, in entrambi i primati umani e non, l'opercolo parietale, l'area somatica secondaria (SII) e le aree adiacenti ad essa (Insula Posteriore, pIC) sembrano avere un ruolo cardine nel processare l'informazione tattile relativa agli oggetti in maniera più globale (Mishkin et al. 1979; Reed et al. 2004; Hsiao, 2008; Burton, 2000). I dati suggeriscono come l'integrazione multisensoriale presente in SII e nelle regioni perisilviane adiacenti, possa svolgere ruoli più complessi, in particolare relativamente al riconoscimento aptico degli oggetti o la manipolazione di oggetti complessi (Reed et al. 2004; Binkofski et al. 1999b). Inoltre, da un punto di vista odologico, l'informazione somatosensoriale non è esclusivamente disponibile alle aree premotorie attraverso le *long* e le *short-loop projections* da SI accennate precedentemente, ma anche attraverso connessioni fra aree premotorie ed SII stessa. Il ruolo complesso che queste interazioni possono giocare nel complesso SII/pIC verrà discusso nel prossimo capitolo.

CAPITOLO 2

LE REGIONI PERISILVIANE POSTERIORI: IL COMPLESSO SII/INSULA POSTERIORE (SII/pIC).

2.1 SII/pIC: organizzazione anatomica, architettónica, somatotopica e talamica.

Il Solco Silviano, ospita una serie di aree corticali molto eterogenee da diversi punti di vista. La presenza del solco centrale (Cs) che si estende all'interno del solco Silviano, divide queste aree in senso rostro-caudale in regioni posteriori, post-centrali, e regioni anteriori, pre-centrali. Il nostro interesse maggiore è rivolto alle regioni posteriori (Fig. 9A).

Una prospettiva coronale delle regioni perisilviane posteriori permette di distinguere tre settori di nostro interesse lungo l'asse dorso-ventrale: il banco dorsale (spesso definito come Opercolo Parietale, OP), l'insula posteriore e il banco ventrale (Fig. 9B). Nonostante l'estensione e la precisa localizzazione di SII siano ancora materia di dibattito, essa occupa il banco dorsale, estendendosi sin all'interno del solco Silviano al confine con l'insula posteriore (campo granulare, Ig), la cui composizione architettónica granulare rappresenta una sorta di continuità con SII.

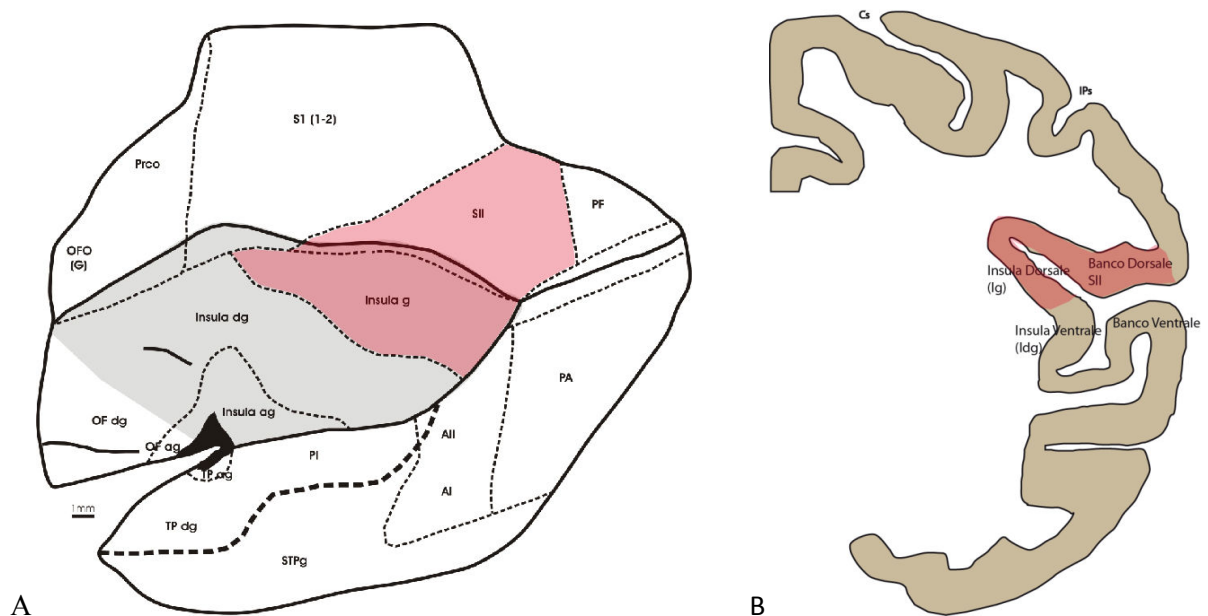


Fig. 9. A) ripreso da Mesulam e Mufson (1982) una visione 2D dell'interno del Solco Silviano. SII, area somatica secondaria; Insula g, Insula granulare. B) una sezione coronale in cui vengono riportati i quattro settori descritti nel Solco Silviano e la loro corrispondenza anatomica. Per entrambi, l'ombra rossa rappresenta l'area indagata, il complesso SII/pIC.

L'anomalia relativa a questa regione, secondo Robert & Akert (Robert & Akert 1963) sta nel fatto che sebbene da un punto di vista architettonico SII segua i pattern della corteccia granulare postcentrale, il suo largo spessore, la differenziazione del III strato e la presenza di un distinto gradiente nella dimensione cellulare, la rende simile ad una corteccia motoria precentrale. Per quanto riguarda l'insula posteriore (pIC), essa è principalmente costituita da un *settore Granulare (Ig)*, il quale occupa la porzione caudale dell'insula, ed in percentuale minore da un *settore Disgranulare (Idg)*, più anteriore e ventrale del precedente. Quest'ultimo è il più esteso dei settori citoarchitettonici presenti nell'insula, raggiungendo le porzioni insulari precentrali. *Ig* è una corteccia del tutto granularizzata; il II ed il III strato non sono cospicui, il III è maggiormente differenziato nella porzione dorsale; il IV strato è ben visibile ma meno differenziato rispetto all'opercolo parietale. Si nota un incremento della mielina ed una scarsa presenza di AChE. *Idg* risulta essere il campo più esteso, nel quale emergere un IV strato granulare, e l'inizio di una graduale differenziazione del II strato dal III. Il V ed il VI strato sono ancora difficilmente separabili. La mielina è scarsa, e principalmente concentrata negli strati profondi. Il livello di AChE è minore rispetto al campo ad agranulare rostrale (*Iag*) ad esso. Quest'ultimo quasi completamente localizzato nelle regioni insulari precentrali non è oggetto di nostro interesse.

Craig e collaboratori (2002; 2009) hanno definito l'insula posteriore, in particolare la porzione dorsale, come la corteccia enterocettiva primaria. Questa regione riceve informazioni dal sistema spinotalamico, in particolare dalla branca originatasi dalla lamina I a livello spinale, informazioni sulla condizione fisiologica dell'organismo. Strick e collaboratori (Dum et al. 2009) hanno mostrato, attraverso uno studio anterogrado con trasporto transneurone di herpes simplex virus type 1 iniettato nelle lamine I, V e VII a livello dei segmenti cervicali più bassi, che il target maggiore del sistema spinotalamico è l'insula granulare e l'area somatica secondaria (Fig. 10). In particolare queste porzioni riceverebbero da questo sistema ascendente informazioni nocicettive dolorifiche e termiche.

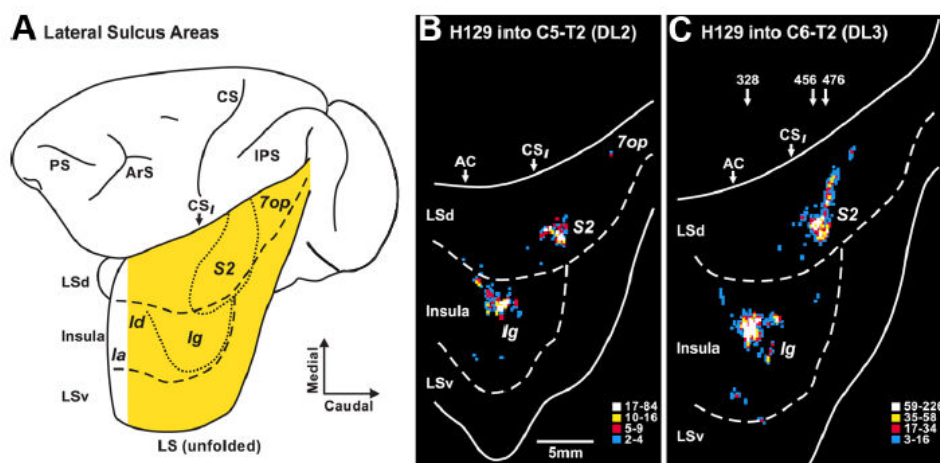


Fig. 10. Strick et al. 2009. A) immagine delle aree perisilviane; B e C) marcatura nelle stesse aree perisilviane successive a trasporto transneurone del virus attraverso il sistema spinotalamico.

Il ruolo dell'insula posteriore nella codifica del dolore è mostrato anche da studi elettrofisiologici. In particolare sui singoli neuroni in una porzione di insula posta al confine fra campo granulare e disgranulare, convergono sia input somatosensoriali dolorifici che barocettivi cardioregolatori. Nonostante la mole recente di studi che hanno indagato questo ruolo nell'insula, in particolare nell'uomo, trattare tali aspetti non è obiettivo di questo lavoro.

Coerentemente con l'interesse verso i processi sensori-motori di questa regione, Jezzini e collaboratori (Jezzini et al. 2012) per mezzo della microstimolazione intracorticale, hanno proposto che funzionalmente la regione presumibilmente corrispondente al complesso SII/pIC rappresenti un'estensione del lobulo parietale inferiore, con una prevalenza di risposte comportamentali che coinvolgono la mano e il braccio contralaterale (Fig. 11A). Ovviamente la microstimolazione stressa la cooperazione di quella regione al movimento, ma come gli autori stessi affermano sulla base della letteratura, ci si può riferire ad un ruolo sensori-motorio solo lato, in quanto è altamente probabile che le risposte motorie osservate siano la conseguenza di sensazione sensoriali evocate dalla stimolazione intracorticale. Ciò che emerge in maniera consistente sulla transizione fra opercolo parietale ed Insula posteriore è una vasta regione di mano, compresa fra la fine del solco intraparietale (IP) e la parte più anteriore del solco centrale (C). La microstimolazione intracorticale nell'insula dei primati ha parzialmente confermato i dati di microstimolazione nell'insula ottenuti sull'uomo. Isnard e collaboratori (Isnard et al. 2004) hanno mostrato una predominanza di risposte sensoriali e sensori-motorie (43%) nell'area di nostro interesse. Tali risposte riguardano parestesie motorie e altre di carattere tattile, quali sensazioni puntorie, termiche e dolorifiche. Nguyen e collaboratori (Nguyen et al. 2004) hanno segregato le principali risposte alla microstimolazione in maniera più sistematica, riconoscendo una eterogeneità multisensoriale, intercalata a risposte associate a movimento e sensazioni viscerali (Fig. 11B).

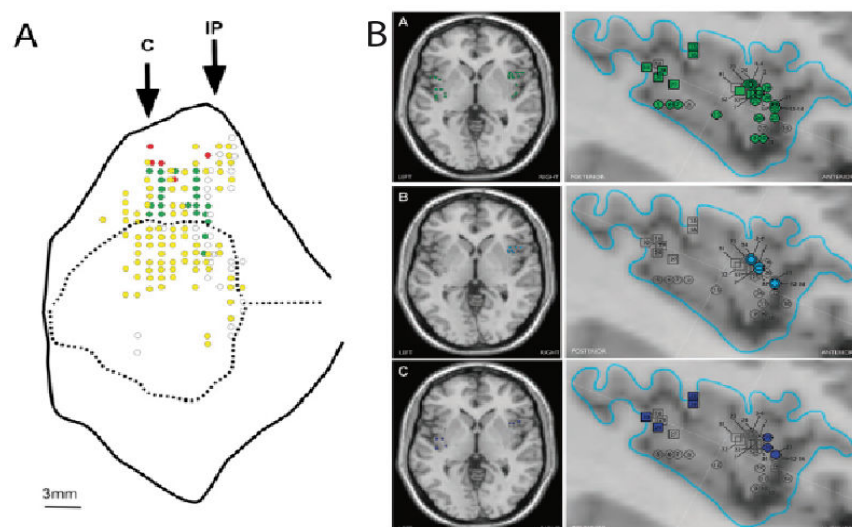


Fig. 11. A) Visione bidimensionale dell'insula e delle regioni perisilviane nel macaco la cui microstimolazione evocava movimenti sensori-motori di mano (giallo), bocca (rosso) e volto (verde) (Jezzini et al. 2012). B) Nell'uomo la stessa microstimolazione nelle aree posteriori evocava una prevalenza di risposte somatosensoriali (Ba, verde), Viscerali (Bb, azzurro) e sensori-motorie (Bc, Blu) (Isnard et al. 2004).

Per quanto riguarda SII, i primi tentativi di localizzazione e definizione anatomica sono stati basati sulla dicotomia con SI relativamente alle differenti connessioni talamiche. In questi studi condotti sul cervello di gatto si affermava che SII coincidesse ad un'ampia area opercolare, ricevente input talamici sia dal complesso ventrobasale che dai nuclei posteriori talamici (Rose & Woosley 1958). Studi successivi sulle connessioni cortico-talamiche, sia su gatto sia su primati, conclusero che erano i nuclei Ventrali Posteriori (VPLc e VPM) a proiettare esclusivamente alla porzione più rostrale dell'originariamente definita SII e che quindi il termine anatomico SII dovesse essere riservato solo a tale porzione opercolare (SII proper) (Burton & Jones 1976). Differenze cortico-talamiche sono state inoltre descritte anche fra SII ed Insula (Fig. 12; Friedman et al. 1986). Robinson & Burton (1980) registrando da SII proper e dalle porzioni adiacenti hanno mostrato una completa organizzazione somatotopica interna a queste aree, seguente una logica caudo-rostrale: la zona trigeminale localizzata anteriormente rispetto a mano e braccio, posteriormente gambe e piedi (Fig.13). Inoltre gli autori hanno descritto due porzioni, una rostrale ed una caudale, definite come *SII complex zones*. La prima, localizzata nella parte interna e profonda dell'opercolo parietale, la seconda sempre nell'opercolo profondo, ma ai confini posteriori con l'insula. Caratteristica distintiva di entrambe è un'organizzazione somatotopica non coerente con quella delle aree adiacenti e una difficoltà nel localizzare e definire il campo recettivo somatico. Nelle mappe di Robinson e Burton tale porzione è situata fra il continuum trigeminale e la rappresentazione di mano e braccio. Molti dei neuroni isolati in questo campo rispondevano quando l'animale manipolava volontariamente oggetti.

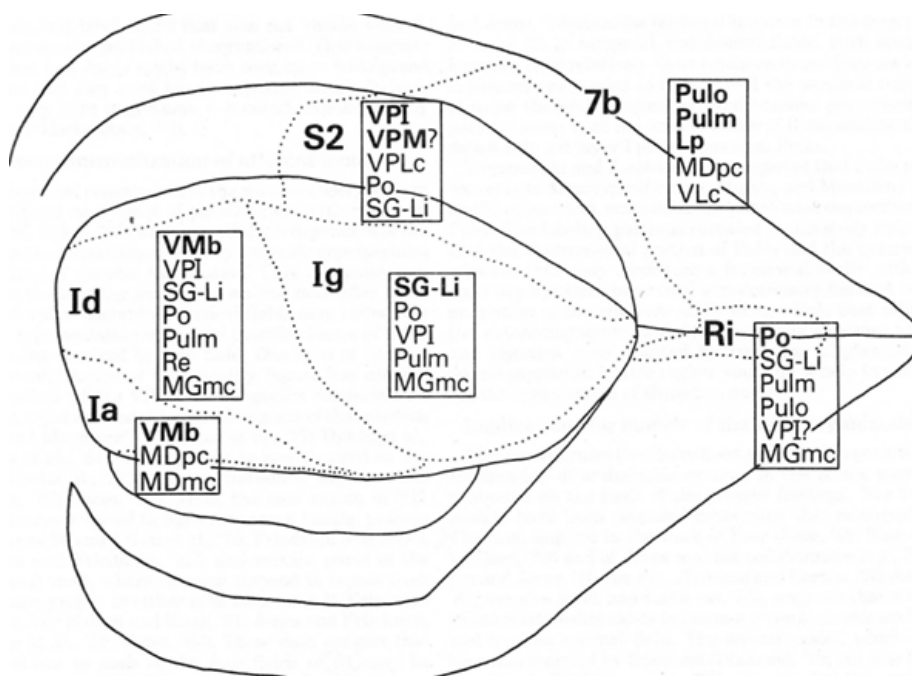


Fig. 12. Connessioni talamiche di SII e della aree adiacenti (Friedman et al. 1986)

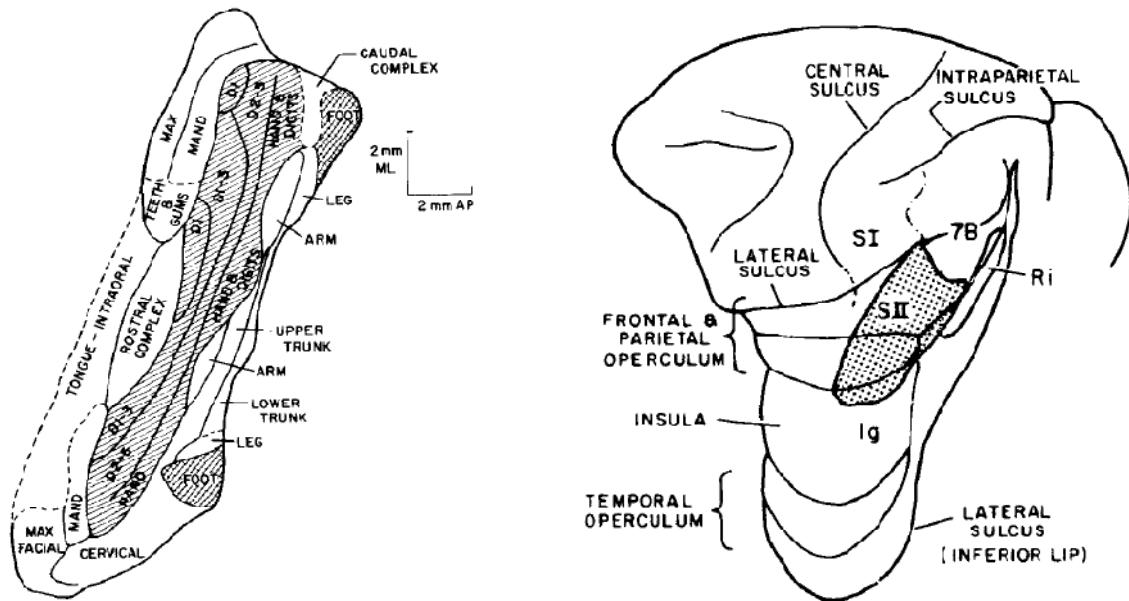


Fig. 13. A sinistra organizzazione somatotopica ottenuta per mezzo di registrazione elettrofisiologiche. A destra, localizzazione della medesima area all'interno del solco Silviano (Robinson & Burton, 1980a).

Più recentemente Krubitzer e collaboratori (Krubitzer et al.1995), con l'intento di colmare una lacuna in letteratura relativa alla mancanza di dati elettrofisiologici sull'organizzazione somatotopica delle aree che circondano SII *proper*, hanno mostrato come all'interno del banco dorsale sia presente un mosaico complesso di regioni e organizzazioni somatotopiche. Inizialmente hanno individuato due regioni distinte nel banco dorsale del solco laterale, con la caratteristica di avere due mappe corporee differenti e speculari l'una rispetto all'altra. Caudo-lateralmente è stata localizzata la regione classica di SII, mentre la regione rostro-laterale è stata definita corteccia Parieto-Ventrale (PV) (Fig.14).

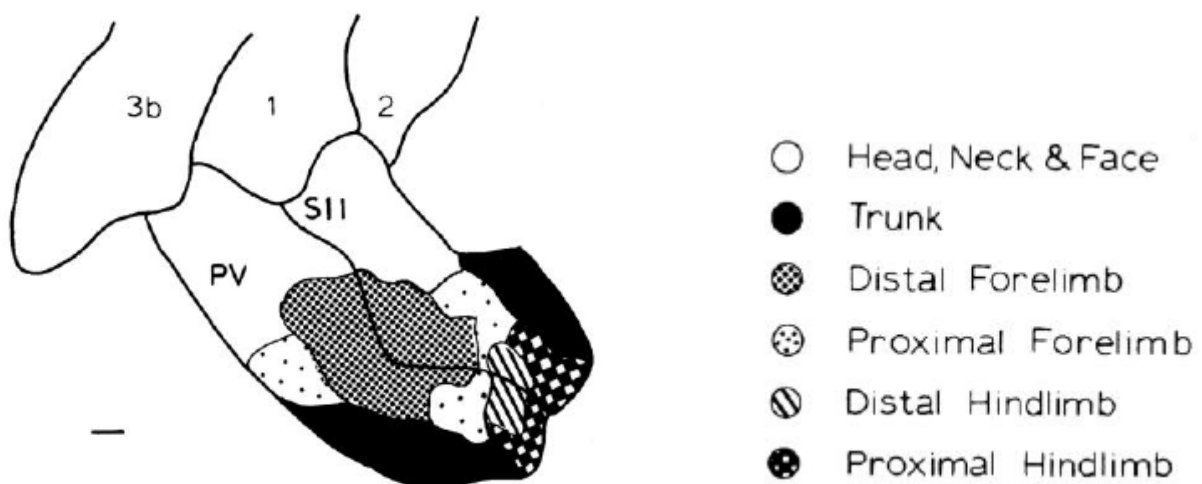


Fig. 14. Localizzazione ed organizzazione somatotopica del complesso SII/PV (Krubitzer et al. 1995).

La stessa organizzazione è stata confermata in altri studi condotti su altre specie di mammiferi, anche non primati, sottolineando una certa coerenza del dato (Krubitzer et al. 1986; Krubitzer & Calford, 1992; Clemo & Stein, 1982; 1983). Successivamente a questo studio altre aree nel solco Sivoliano sono state elettrofisiologicamente definite. Rostrale al complesso SII/PV è stata descritta la regione Parietale Rostrale (PR); mentre più ventrale ad esse l'area Ventrale Somatosensoriale (VS), localizzata sul bordo fra Insula posteriore e la parte più mediale del banco dorsale. VS, a sua volta, è stata divisa in una regione rostrale (VSr) ed una caudale (VSc) (Cusick et al. 1989; Krubitzer et al 1995; Disbrow et al. 2003). In quest'ultima regione, caratterizzata dalla mancanza di un gradiente somatotopico chiaro, spesso i campi recettivi (RF) sono dislocati su parti corporee non in continuità fra di loro. Inoltre, sempre a livello recettoriale è presente un'alta variabilità fra i diversi animali studiati (Coq et al. 2004) (Fig. 15). Studi di risonanza magnetica funzionale nell'uomo hanno confermato la presenza di una moltitudine di aree nel solco laterale, similmente a quanto descritto nei primati non umani. In particolare, SII/PV nell'uomo sembra esser anche coinvolta in funzioni cognitive complesse, sia di carattere percettivo, sia di carattere esecutivo-motorio (Disbrow et al. 2000; Keysers et al. 2004).

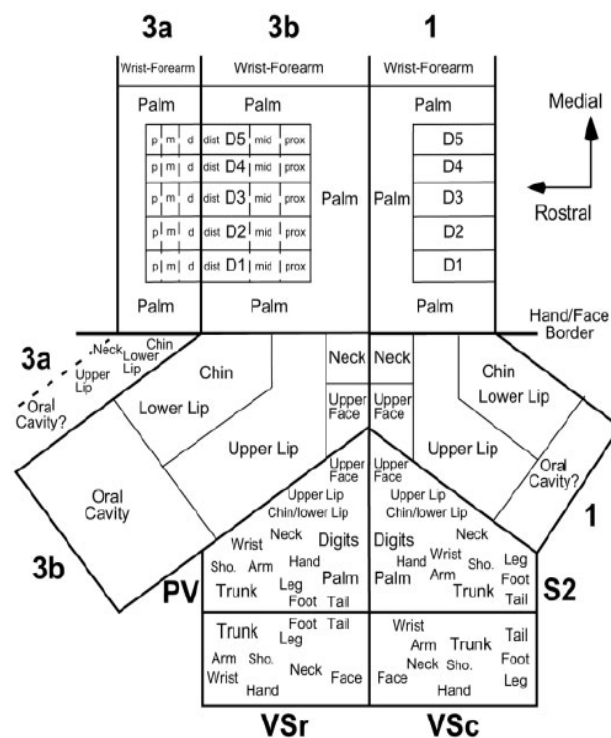


Fig. 15. Riassunto dell'organizzazione somatotopica nel passaggio fra area somatica primaria e le aree somatosensoriali nel solco laterale secondo l'interpretazione di Kass e collaboratori (Coq et al. 2004).

Sicuramente il complesso SII/PV è stata la regione più indagata fra le precedentemente citate. L'ipotesi è che queste due sotto-regioni, oltre ad avere differenti ed indipendenti organizzazioni somatotopiche, siano distinte anche da un punto di vista funzionale. Lo studio neuroanatomico di questo complesso ha mostrato che sia le connessioni anatomiche cortico-corticali sia quelle talamo-corticali delle due regioni sono distinte.

PV è caratterizzata da un pattern talamo-corticale non specificatamente somatosensoriale quanto quello presente in SII (Disbrow et al. 2002). I risultati di tale studio hanno mostrato come PV riceva informazioni consistenti dalla divisione inferiore del nucleo ventrale posteriore (VPi), il Pulvinar anteriore (Pla), e dalla porzione ventrale del complesso magnocellulare del nucleo medio dorsale (MDm). Quest'ultimo nucleo è anche connesso con alcune aree prefrontali, corteccie entorinali e l'amigdala. SII invece riceve principalmente dal nucleo VPi, dal nucleo ventrale posteriore superiore (VPs) e Pla. Gli autori hanno concluso che PV/SII è un complesso corticale coinvolto nella codifica periferica di campi somatosensoriali profondi posti nei muscoli. Inoltre PV/SII riceverebbe scarsissime se non assenti informazioni periferiche cutanee, se non attraverso connessioni corti-corticali con SI. Inoltre solo PV condivide connessioni anatomiche con le aree motorie frontali. Sulla base di queste evidenze è ipotizzato che PV/SII integri informazioni motorie e somatiche necessarie per la prensione *goal-directed* e il riconoscimento tattile. Sulla base delle loro diversità talamo-corticali, PV dovrebbe essere coinvolta in prima istanza nell'apprendimento delle memorie tattili e nell'integrazione sensori-motoria (vedi Fig. 16). La relazione fra processi sensori-motori ed SII verrà approfondita nel prossimo paragrafo.

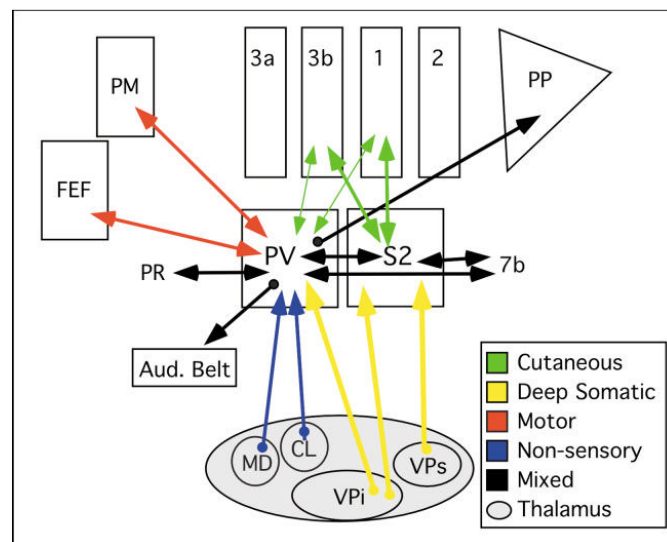


Fig. 16. Interazione fra aree parietali, motorie e il complesso SII/PV nell'integrazione sensori-motoria. Informazioni convergenti somatiche e motorie sono integrate in SII/PV e tale informazione viene poi mandata alla regione dell'opercolo più anteriore, la regione Parieto Rostrale (PR). SII e PV si differenziano anche sulla base delle connessioni talamiche, in particolare PV riceverebbe proiezioni da nuclei talamici non sensoriali (Disbrow et al. 2003).

2.2 SII/pIC ed i circuiti parieto-frontali: dall'integrazione sensori-motoria alla codifica aptica.

Gli oggetti possono essere afferrati e manipolati in diversi modi non solo in accordo con le loro caratteristiche fisiche, ma anche in accordo con il contesto e con il *goal* dall'agente. Infatti lo stesso oggetto può essere afferrato in modi differenti a seconda dell'uso che se ne vuole fare, allo stesso tempo differenti oggetti possono elicitare specifiche *affordances*³. Lo studio del controllo dei movimenti di afferramento della mano per mezzo di tecniche neuroanatomiche ed elettrofisiologiche nei primati, ha messo in luce tradizionalmente il ruolo funzionale di tre aree in particolare: la corteccia motoria primaria (M1), la corteccia pre-motoria ventrale (F5) e l'area intraparietale anteriore (AIP) (Fig. 17A). Ovviamente tale circuito è stato ampliato da studi più recenti, coinvolgendo un mosaico più numeroso di aree sia parietali, pre-frontali e temporali (Fig. 17B) (Jeannerod et al. 1995; Castiello, 2005; Grafton 2010). L'informazione relativa al movimento viene poi trasmessa da M1 a livello spinale per mezzo delle fibre discendenti corticospinali, con il fine di controllare la muscolatura ed i movimenti indipendenti delle dita (Muir & Lemon, 1983). AIP ed F5, in particolare, sono coinvolte in un processo fondamentale ai fini dell'afferramento: trasformare la descrizione visiva di un oggetto in un comando motorio appropriato. Tale processo prende appunto il nome di *trasformazione visuo-motoria* (Jeannerod et al. 1995). In che modo questo meccanismo viene espletato a livello dei singoli neuroni?

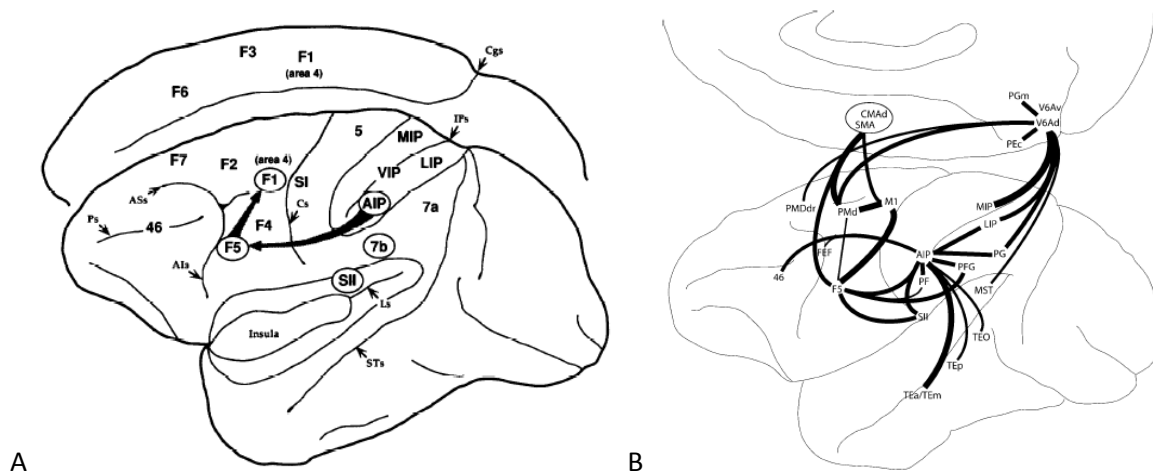


Fig. 17. A) Le frecce nere indicano il circuito classico della trasformazione visuo-motoria (Jeannerod et al. 1995). B) una visione delle connessioni parieto-frontali allargata alle ultime evidenze anatomico-funzionali (Grafton 2010).

I singoli neuroni di AIP ed F5 sono stati studiati da un punto di vista elettrofisiologico con il medesimo apparato sperimentale in cui il primate era addestrato ad osservare ed afferrare differenti oggetti la cui forma

³ *Affordance*: si riferisce alla qualità di un oggetto, o di un ambiente. La sua definizione è resa variabile dal suo contesto originale a causa del suo utilizzo in numerose discipline. Contesto originale specificato da Gibson, il quale introduce questo termine per la prima volta nel 1977 in *the theory of affordances*, riferendosi ad essa come a “tutte le possibilità di azioni” latenti nell’ambiente.

e dimensione costringeva a differenti configurazioni della mano. Questi movimenti erano eseguiti sia in visione sia al buio senza guida visiva (Murata et al. 2000; Raos et al. 2006). I risultati di questi studi hanno evidenziato un'importante sinergia funzionale fra le due aree. In accordo con Sakata e colleghi (Taira et al. 1990; Sakata et al. 1995; Murata et al. 2000) i neuroni di AIP sono stati catalogati in 3 categorie rappresentative: neuroni *Motor dominant*, scaricano durante l'esecuzione della prensione sia in visione che al buio, ma non si attivano alla semplice presentazione visiva dell'oggetto; neuroni *Visual dominant*, scaricano durante l'afferramento in visione e non durante l'afferramento al buio; neuroni *Visuo-motori*, scaricano prevalentemente durante l'afferramento in visione rispetto al buio. *Visual dominant* e *visuo-motor* sono stati raggruppati in un'unica categoria denominata *visually responsive*. All'interno di questa grande categoria altre due sottopopolazioni sono presenti: 1) *nonobject-type*, neuroni non responsivi alla presentazione dell'oggetto e 2) *object-type*, neuroni responsivi alla presentazione dell'oggetto. Su un totale di 182 neuroni registrati in questo studio, 135 mostravano proprietà *visually responsive* (74%), di questi, 80 avevano proprietà visuo-motorie e 55 visive dominanti (Fig. 18A). Solo una percentuale minore mostrava proprietà motorie pure (n=47, 26%). Sulla base di questi risultati gli autori concludono che AIP è coinvolta prevalentemente nella codifica degli aspetti visivi che guidano la manipolazione degli oggetti e nella descrizione visiva delle caratteristiche fisiche dell'oggetto da afferrare. L'importanza di AIP nell'afferramento è confermato dalla sua temporanea inattivazione che è causa di un'incongruenza fra le proprietà intrinseche dell'oggetto (forma, dimensione, etc...) e la forma che la mano assume durante il suo afferramento (Gallese et al. 1994). La temporanea inattivazione di F5 produce deficit visuo-motori del tutto simili a quelli prodotti da AIP (Fogassi et al. 2001), a testimonianza del continuum funzionale fra le due regioni. Raos e collaboratori (Raos et al. 2006), registrando da F5, hanno individuato 2 principali categorie neuronali con le seguenti caratteristiche: *Motor neurons* (n=55), scaricano durante la presa e *Visuomotor neurons* (n=53), scaricano sia durante la presa sia alla presentazione di oggetti tridimensionali. I neuroni motori non scaricano durante l'epoca precedente il movimento, mentre i neuroni visuomotori sono tonicamente attivi circa 100ms prima dell'inizio del movimento. Altra importante differenza, i neuroni motori sono prevalentemente caratterizzati da una frequenza di scarica maggiore rispetto ai visuomotori nella fase di presa a contatto con l'oggetto (Fig. 18B). Sulla base delle risposte motorie gli autori hanno concluso che i neuroni relativi all'afferramento in F5 non controllano i movimenti indipendenti delle dita, ma piuttosto l'afferramento inteso come atto motorio nel suo senso globale. Riassumendo, F5 svolge un ruolo importante nella selezione dello schema motorio; selezione basata sulle caratteristiche fisiche dell'oggetto e sul *goal*⁴ dell'azione. Per quanto riguarda le risposte relative alla presentazione visiva dell'oggetto, gli autori hanno proposto che questa scarica rifletta la descrizione dell'oggetto in termini motori (Rizzolatti et al. 2000), processo attraverso il quale le caratteristiche visive sono tradotte automaticamente in un atto motorio potenziale. Inoltre la congruenza fra risposte visive e risposte motorie nella popolazione di *visuomotor*

⁴ *goal-directed*: termine che si riferisce convenzionalmente ai processi comportamentali, sia motori di organizzazione dei movimenti orientati sulla base delle caratteristiche fisiche dell'oggetto, sia ai processi decisionali di selezione del target basati su conoscenze a priori relative al target, ai desideri e alle previsioni del comportamento.

neurons suggerisce l'importante ruolo svolto da F5 nella trasformazione visuo-motoria. F5, oltre a codificare informazioni relative all'afferramento, risponde a molteplici elementi, inclusi aspetti più astratti relativi alla finalità dell'azione (Bonini et al. 2010). Comparando i dati di AIP ed F5 emergono le seguenti differenze: in F5 non sono presenti omologhi dei neuroni *visual-dominant* presenti in AIP ed i neuroni con risposta motoria dominante sono più presenti in F5 (55% Vs 26% in Raos et al. 2006).

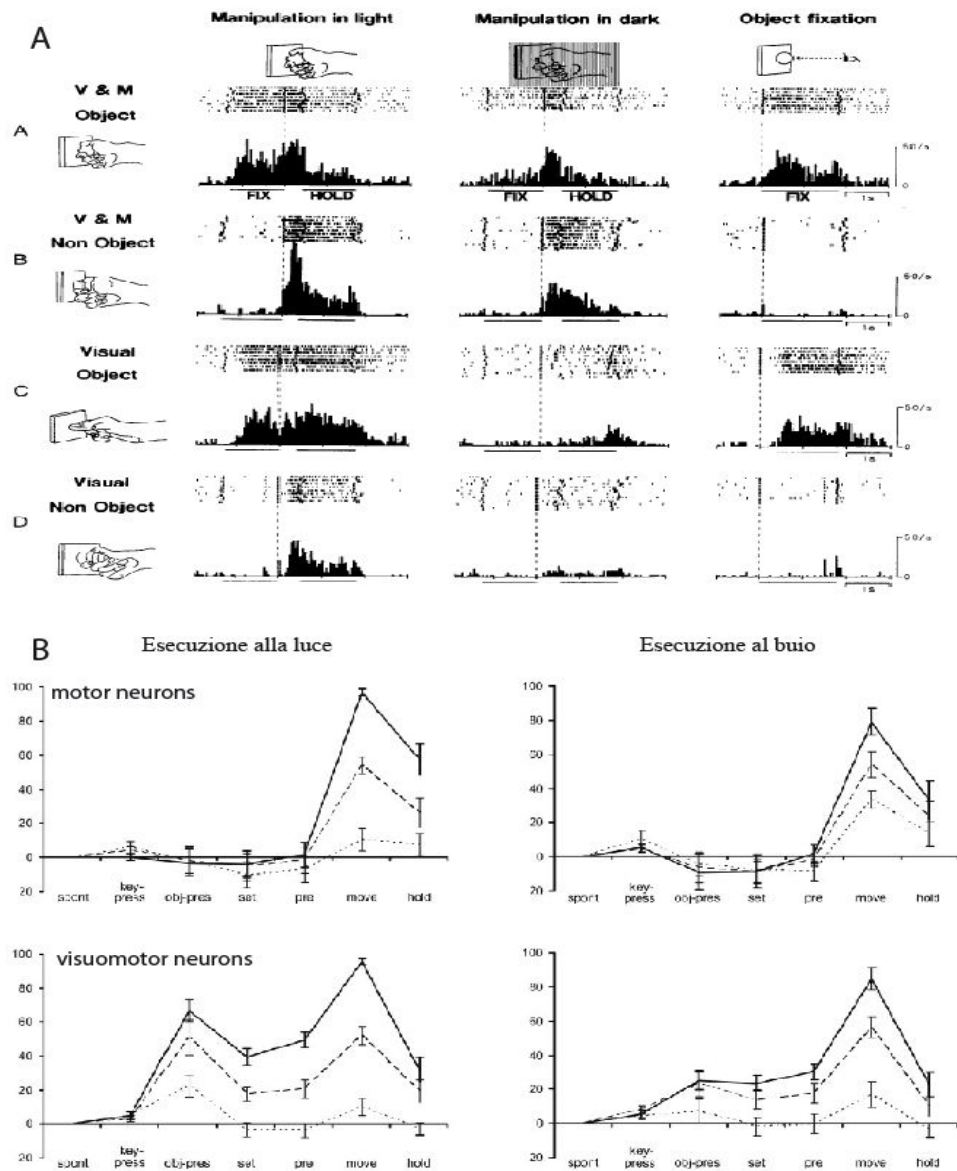


Fig. 18. A) Risposte di 5 singoli neuroni in AIP appartenenti alla categoria più rappresentata: *visually responsive*; Aa) esempio di neurone visuomotorio, risponde alla presentazione dell'oggetto (*object-type*) e Ab) non risponde alla presentazione dell'oggetto (*nonobject-type*); Ac) esempio di neurone visivo, risponde alla presentazione dell'oggetto (*object-type*) e Ad) non risponde alla presentazione (*nonobject-type*) (Murata et al. 2000). B) Risposta di popolazione delle due principali categorie di neuroni presenti in F5, in esecuzione al buio e alla luce in tutte le epoche del compito motorio. Linea continua rappresenta la risposta alla miglior presa, linee tratteggiate rappresentano rispettivamente le risposte al secondo migliore e alla peggiore delle prese (Raos et al. 2006).

Sulla base delle proprietà dei neuroni di AIP ed F5, Fagg ed Arbib (1998) hanno proposto un modello computazionale in cui AIP è coinvolta nella descrizione tridimensionale dell'oggetto, mentre F5 nella selezione di un relativo e congruente programma motorio da un *vocabolario* motorio precostituito. Il ruolo di F5 è in particolare suggerito non solo dalla presenza di un'alta percentuale di risposte puramente motorie, ma anche dalla presenza all'interno delle risposte visuomotorie in esecuzione al buio, di una preattivazione durante l'epoca precedente il movimento.

Dati recenti, sia funzionali che architetturici, hanno approfondito l'organizzazione di F5 scomponendo l'area precedentemente descritta come un'unica regione, in 2 campi distinti: 1) F5p ("posteriore"); 2) F5c ("convessità") (Rizzolatti & Luppino, 2001; Belmalih et al. 2009). Nel particolare F5p è un settore implicato nel controllo corticale dei movimenti *goal-related* della mano e verosimilmente è la regione di F5 a cui i dati di Roas et al. 2006 fanno riferimento. F5c è un settore di sovrapposizione fra controllo della mano e della bocca, implicato in aspetti motori di tipo cognitivo (Gallese et al. 1996). Dati architetturici hanno distinto un'ulteriore settore di F5, localizzato nel banco anteriore del solco post-arcuato, F5a ("anteriore") (Fig 19A). Recentemente Theys e collaboratori (Theys et al. 2012) hanno mostrato come i neuroni di F5a abbiano proprietà più simili a quelli di AIP, essendo particolarmente implicati in risposte visive complesse e visuomotorie (Fig 19B,C). Gli autori hanno ipotizzato che i neuroni visivi e visuomotori in F5a siano maggiormente coinvolti nella trasformazione della rappresentazione visiva dell'oggetto in una sua rappresentazione motoria, mentre i neuroni *motor dominant* in AIP potrebbero riflettere una scarica corollaria originatasi dalla premotoria ventrale usata nel controllo on-line durante l'afferramento.

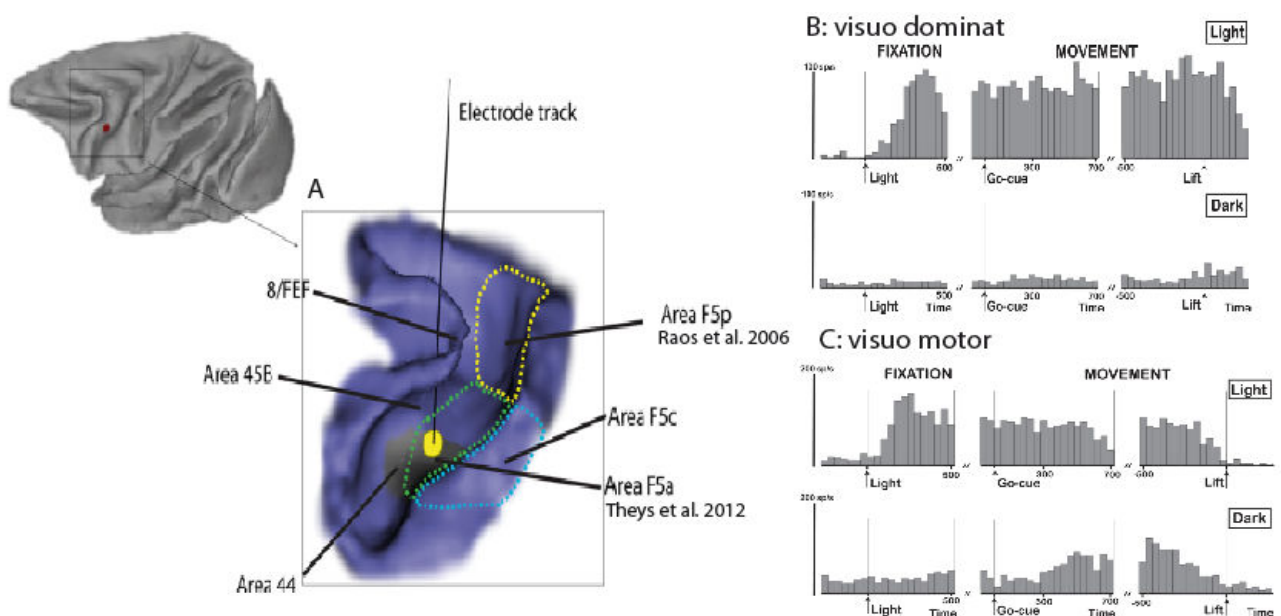


Fig. 19. A) Particolare relativo alle 3 aree funzionalmente e architetturicamente distinte in F5. In giallo il sito di registrazione in Theys et al. 2012 relativo alla porzione di F5a. B) esempio di neurone visivo in F5a, scarica durante la presentazione (fixation) e durante il movimento solo alla luce (movement); C) esempio di neurone visuomotorio in F5a, risponde alla presentazione (fixation) e scarica durante il movimento sia alla luce che al buio (movement).

Matelli e collaboratori, prima (Matelli et al. 1986), e Luppino e collaboratori più recentemente, hanno messo in evidenza in maniera coerente come i circuiti anatomici relativi al controllo dei movimenti della mano, le cui proprietà elettrofisiologiche sono state appena delucidate, si estendano anche alle aree di nostro interesse. Entrambe AIP ed F5 condividono connessioni anatomiche con le aree perisilviane, fra cui SII/pIC (Borra et al. 2008; Gerbella et al. 2010; Disbrow et al. 2005) e altre aree opercolari sia parietali che frontali. Le connessioni fra F5 - SII mostrano differenti pattern anatomici in funzione della regione di F5 interessata dall'iniezione: in particolare sono il settore più anteriore (F5a) e il settore posteriore (F5p), ad esser connessi con la regione più posteriore di SII, dove verosimilmente è localizzata la rappresentazione della mano, mentre la porzione in convessità (F5c) sembrerebbe connessa maggiormente con porzioni opercolari più anteriori, probabilmente relative alla rappresentazione della bocca in SII (fig. 20).

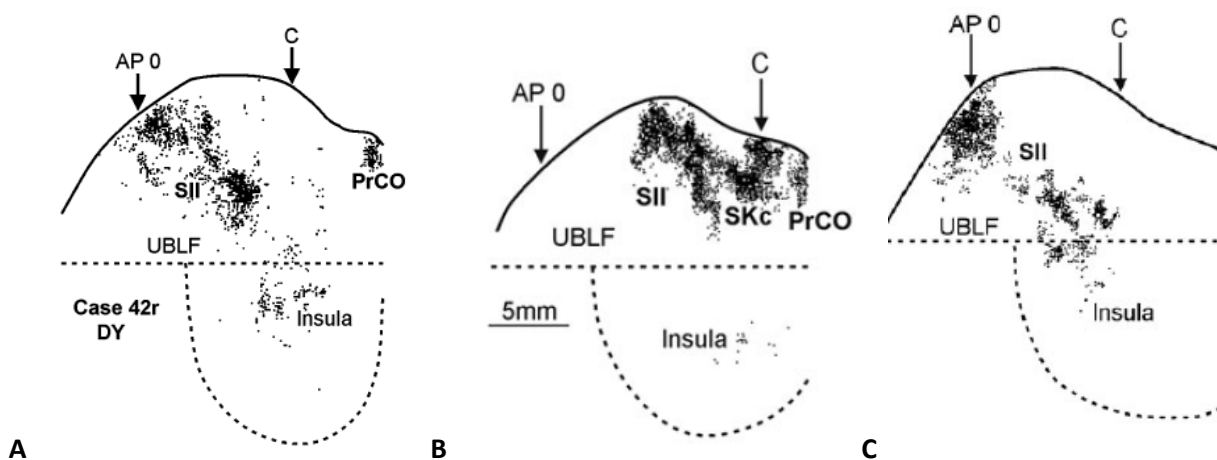


Fig. 20. Questa sequenza di immagini mostra una visione bidimensionale delle regioni perisilviane con SII presente nel banco dorsale indicato come UBLF (*upper bank of lateral sulcus*), la marcatura rappresentata è successiva ad iniezioni nei differenti campi corticali di F5: F5a (A); F5c (B); F5p (C) (Gerbella et al 2010). In particolare si evince come siano le iniezioni eseguite in F5a e p (rispettivamente A e C) ad essere maggiormente sovrapposte alla localizzazione della regione della mano in SII (Fitzgerald et al. 2004).

Considerando globalmente evidenze sia anatomiche che funzionali, l'ipotesi è che il circuito AIP-F5a/p-SII/pIC svolga un ruolo importante nell'interazione sensori-motoria mano-oggetto, nell'estrazione delle caratteristiche tridimensionali dell'oggetto e nell'aspettativa tattile relativa al contatto con l'oggetto stesso. Per quanto riguarda le connessioni nello specifico fra AIP-SII/pIC, non erano attese per due ragioni. La prima è che in AIP non è stata mai documentata in maniera sistematica la presenza di proprietà somatosensoriali (Murata et al. 2000); la seconda, l'inattivazione di AIP non inficia le fasi della manipolazione dell'oggetto, come accade dopo lesione selettiva delle aree somatosensoriali, ma piuttosto le fasi precedenti al contatto fra mano ed oggetto (Gallese et al. 1994). La localizzazione della marcatura presente nelle regioni perisilviane successivamente ad iniezioni di traccianti anatomici in AIP è più simile a quella ritrovata dopo iniezioni in F5a, con la presenza di due foci, uno più caudale e laterale e l'altro più rostrale e mediale (Fig. 21). Luppino e collaboratori sono i primi a mostrare e commentare il continuum

anatomico fra le aree coinvolte nella programmazione motoria della mano e le aree coinvolte nella codifica aptica, ruolo ipotizzato per SII/pIC. Secondo gli autori, AIP si troverebbe in una posizione strategica per l'integrazione di informazioni visive e tattili relative agli oggetti, provenienti rispettivamente dalle aree infero temporali e da SII/pIC. Questo nodo funzionale potrebbe esser cruciale nei primati per sviluppare l'abilità di riconoscere in maniera visuo-aptica un oggetto fra altri oppure in condizioni di oscurità attraverso la sola manipolazione.

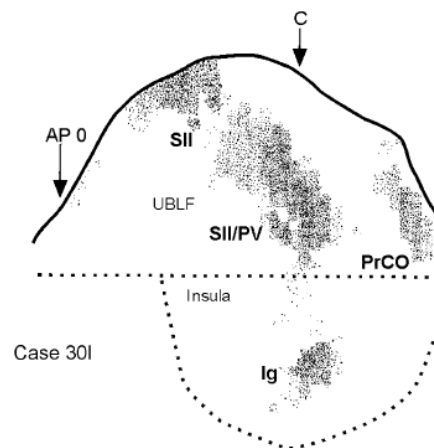


Fig. 21. Marcatura presente nelle aree perisilviane successivamente ad iniezione in AIP (Borra et al. 2008).

Studi nell'uomo hanno messo in luce il ruolo di alcune aree prevalentemente visive in compiti di natura aptica, in cui è richiesta un'interazione sia passiva sia attiva con l'oggetto. Sathian e collaboratori (Sathian et al. 1997) in uno studio condotto con la PET chiedevano ai soggetti di discriminare l'orientamento di una grata presentata sotto il dito indice immobilizzato. I risultati rivelarono attività selettiva al compito di discriminazione nelle corteccie visive extrastriate dell'emisfero sinistro, in particolare nelle vicinanze della fessura parieto-occipitale. Questa regione è attiva sia durante la discriminazione visiva dell'orientamento (Segent et al. 1992) sia durante processi di *imagery* spaziale (Mellet et al. 1996). Gli autori hanno concluso che l'attività in quest'area riflette un meccanismo di codifica spaziale comune fra visione e tatto e probabilmente questa *haptically evoked activation* è indipendente dalla modalità sensoriale utilizzata nel compito di discriminazione. Successivi studi di fMRI hanno confermato il coinvolgimento dell'area occipito-parietale sinistra durante compiti di discriminazione tattile ed inoltre hanno mostrato altre aree coinvolte in questo processo, in particolare il solco postcentrale destro (PCS), il solco intraparietale anteriore sinistro (aIPS) (Zhang et al. 2005) ed il complesso occipitale-laterale (LOC) (Amedi et al. 2001). Risultati in linea sono stati ottenuti anche con lesioni virtuali attraverso stimolazione magnetica transcranica (TMS). La stimolazione eseguita sulla regione occipito-parietale, 180 ms dopo l'inizio della stimolazione tattile, comprometteva significativamente la discriminazione tattile all'orientamento della grata (Zangaladze et al. 1999). Due sono le ipotesi avanzate rispetto all'interazione fra visione e tatto nei compiti aptici: A) *Visual imagery hypothesis*: è una ipotesi piuttosto intuitiva in cui si imputa tale *visually-evoked tactile response* ad un

fenomeno di immaginazione visiva; B) *Modality independent representation*: si basa sul presupposto che l'attività *cross-modale* delle aree visive rifletta una modalità rappresentazionale degli oggetti indipendente dal canale sensoriale (Sathian et al. 2004). Le connessioni anatomiche nel cervello di scimmia fra AIP – SII potrebbero essere substrato di tali meccanismi, permettendo un'influenza bidirezionale fra aree coinvolte nella codifica di informazioni tattili e visive (Borra et al. 2008). Tuttavia non sono presenti dati elettrofisiologici su modelli animali che confermano la presenza di una *haptically evoked activation* nelle aree omologhe a quelle precedentemente documentate nell'uomo. Studi condotti con tecniche diverse hanno mostrato che la mancanza dell'informazione visiva durante compiti di manipolazione aumenta il metabolismo di alcune aree, fra cui appunto SII e AIP (Savaki et al. 1993; Nelissen et al. 2011).

Non va trascurato nei meccanismi neuronali di codifica aptica il ruolo delle aree pre-frontali, in particolare delle aree 46 e 12, che mostrano connessioni anatomiche con F5, SII e le aree parietali posteriori (Borra et al. 2011; Gerbella et al. 2012), le quali apporterebbero al circuito informazioni esecutive di carattere non-spaziale. Tali informazioni sappiamo essere fondamentali nella codifica aptica (Reed et al. 2004) e nell'aspettativa tattile (Carlsson et al. 2000).

Entrambi i settori dell'area 46, convessità e banco, mostrano connessioni con SII/pIC. Il settore in convessità sembra condividere più relazioni anatomiche con il circuito AIP – F5 coinvolto nella trasformazione visuo-motoria, mentre il settore nel banco sembra avere più connessioni con il circuito PFG – F5 coinvolto nella codifica di azioni complesse sulla base dello scopo finale (Fogassi et al. 2005; Bonini et al. 2011). Se SII/pIC possa contribuire a questi due circuiti in maniera differenziale oppure fornendo le medesime informazioni ad entrambi non è possibile saperlo. In particolare SII sembra essere più connessa al circuito 46vc/convessità – AIP – F5, mentre l'Insula al circuito 46vc/banco – PFG – F5. A questo proposito gli autori hanno suggerito che il settore 46 vc/convessità sia implicato nella selezione, monitoraggio e aggiornamento dell'interazione mano-oggetto sulla base di regole comportamentali e delle proprietà dell'oggetto; il settore 46vc/banco, forte della sua marcata connessione con l'insula, sarebbe implicata nella selezione e nell'organizzazione del comportamento in sequenze motorie sulla base dello stato motivazionale interno (Gerbella et al 2012).

Per quanto riguarda l'area 12r (prefrontale ventrolaterale; VLPF), la sua lesione nei primati non-umani provoca una compromissione in compiti in cui era richiesta una conoscenza relativa all'identità degli oggetti (Mishkin & Manning, 1978). Studi anatomici hanno mostrato che in particolare è l'area 12r intemedial (Fig. 22C1,2) a mostrare maggiori connessioni con SII e Insula disgranulare (Idg) oltre che con F5a, AIP, area 46 e le aree orbitofrontali. Sulla base di questo pattern e dei dati funzionali disponibili su scimmia relativi a questo settore, è stato ipotizzato un suo ruolo funzionale in aspetti di memoria esecutiva in relazione alle proprietà degli oggetti o alla loro identità (Borra et al. 2011). Queste informazioni “sensori-motorie” sarebbero fondamentali per la selezione della presa e per il controllo sull'anticipazione della forza (Johansson et al. 1992; Lukos et al. 2007,2008). Inoltre nell'uomo quest'area è attivata da compiti di discriminazione aptica, in concomitanza alle aree temporali, opercolari e pre-motorie ventrali (Reed et al. 2004).

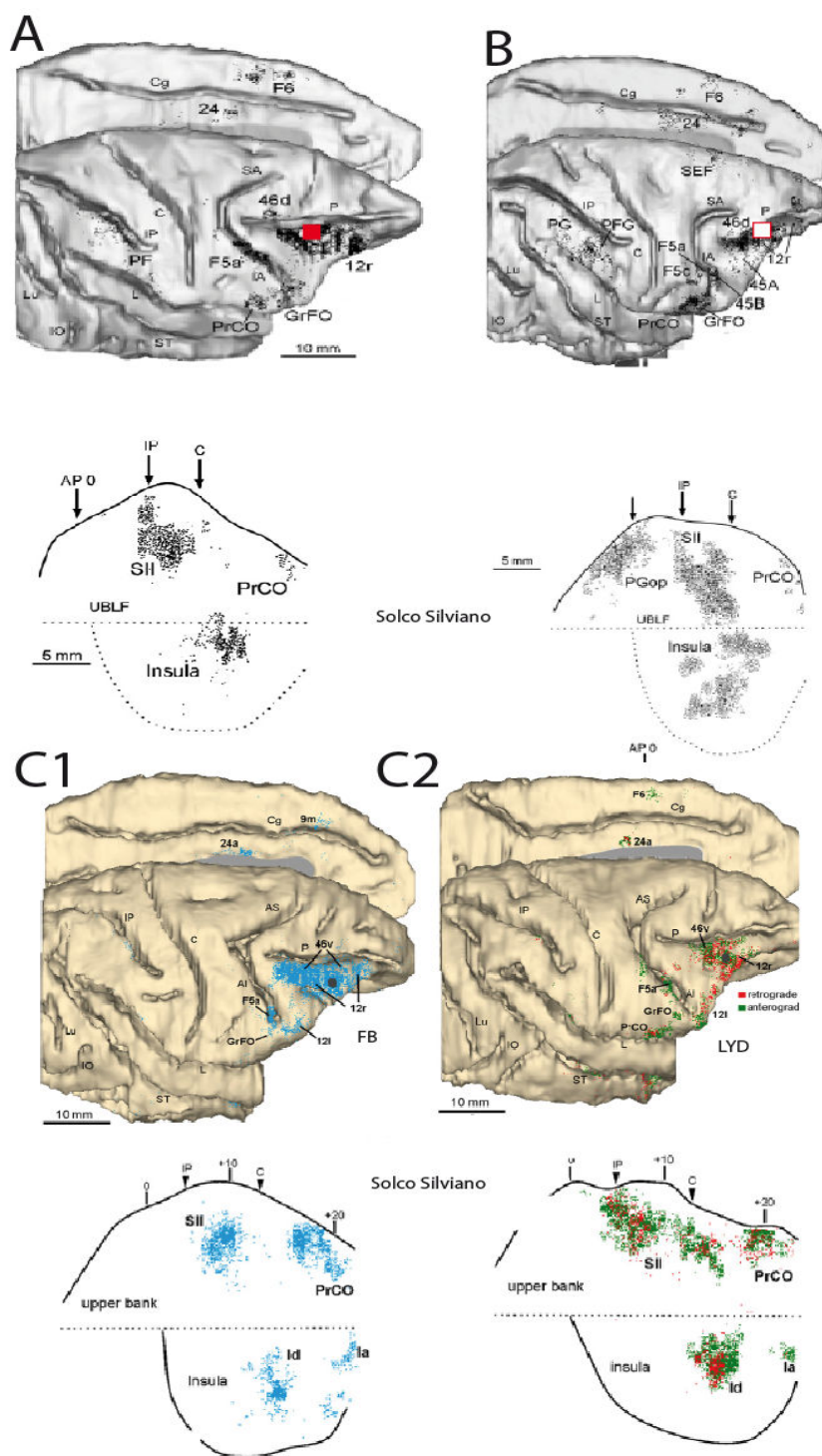


Fig. 22. Riassunto delle connessioni con le aree prefrontali. In alto, marcatura nel solco Silviano dopo iniezione in 46vr settore convessità (A) e banco (B) (Gerbella et al. 2012). Sotto, C1 e C2 mostrano la marcatura nel solco Silviano dopo diverse iniezioni in 12r-intermedia (Borra et al. 2011).

Riassumendo, questi dati hanno evidenziato come nella regione da noi indicata come SII/pIC, più indagata nella sua funzione percettivo-sensoriale, si possano incorporare informazioni di natura motoria, in particolare relative alla programmazione dei movimenti di manipolazione della mano. In particolare SII contribuirebbe al controllo di questi movimenti non solo attraverso connessioni con F5a e F5p, come teorizzato da Fagg ed Arbib (1998), ma anche attraverso connessioni con AIP, il lobulo parietale inferiore (PFG) e aree prefrontali (12 e 46). Le aree parietali e pre-motorie potrebbero beneficiare dell'informazione di SII/pIC nel controllo del movimento aptico e, a loro volta, potrebbero influenzare l'attività di SII/pIC con informazioni relative al programma motorio implementato per l'esplorazione e manipolazione dell'oggetto. Le aree pre-frontali a loro volta, non coinvolte nella codifica spaziale delle forme, potrebbero contribuire in 2 modi: A) fornendo informazioni relative ad identità e proprietà semantiche degli oggetti; B) inserendo nel flusso d'integrazione sensori-motoria regole esecutive o comportamentali astratte. In che modo tale circuiteria sensori-motoria si rifletta nelle proprietà dei neuroni di SII/pIC nei primati non-umani non è documentato. Recentemente Nelissen e collaboratori (Nelissen et al. 2012) studiando i movimenti di raggiungimento ed afferramento in uno studio fMRI sul cervello di scimmia, hanno mostrato il mosaico di aree precedentemente descritte inclusa SII e le eventuali aree che la compongono. SII sarebbe particolarmente attiva bilateralmente durante l'afferramento al buio eseguito senza guida visiva. Secondo l'interpretazione degli autori, SII sarebbe fonte di informazioni somatosensoriali a *feedback* per AIP ed F5.

Implicazioni funzionali di carattere motorio per SII/pIC vengono mostrate anche nell'uomo.

Binkofski e collaboratori (Binkofski et al. 1999) hanno dimostrato attraverso un esperimento fMRI che i circuiti parieto-frontali coinvolti nella programmazione motoria nell'uomo sono molto simili a quelli studiati nella scimmia. Ai soggetti era chiesto di manipolare oggetti di forma semplice (sfera) oppure complessa, entrambi in assenza di guida visiva. Il dato principale dello studio mostra che durante la manipolazione di oggetti tridimensionali complessi, rispetto ad oggetti semplici, era presente un'attivazione selettiva dell'area pre-motoria ventrale (vPMC, BA44), di un'area localizzata nel solco intraparietale anteriore (BA 40) ed SII. In compenso nessun aumento di attività era presente in SI durante la manipolazione di oggetti complessi rispetto ad oggetti semplici. Il fatto che questa parte di compito non richiedesse ai soggetti aspetti discriminativi espliciti di alcun tipo ha suggerito agli autori come SII sia coinvolta negli aspetti di controllo della manipolazione in modo automatico, fornendo alla vPMC informazioni indispensabili per dirigere le dita durante i movimenti esplorativi e per adattare la presa alle caratteristiche fisiche dell'oggetto in assenza di guida visiva. Tale informazione sarebbe importante sia per i neuroni di F5 implicati nella fase di afferramento, segnalando il raggiungimento del target, sia per i neuroni maggiormente implicati nelle fasi della presa, quando il contatto fra dita e target è già avvenuto.

Hinkley e collaboratori (Hinkley et al. 2007) hanno mostrato un'organizzazione simile a quella documentata da Krubitzer e collaboratori nell'opercolo parietale dell'uomo. In questo studio l'area Parietale Rostrale (PR), era attiva in associazione alla regione più posteriore da loro definita come SII/PV, solo nella condizione in cui la stimolazione tattile era accompagnata da movimento delle dita. Gli autori hanno

concluso che tale sincronia di attivazioni è sinonimo di una associazione fra codifica propriocettiva e sistema motorio, probabilmente finalizzata alla combinazione di segnali motori ad informazione propriocettiva e cutanea.

Il ruolo sensori-motorio di SII avrebbe implicazioni importanti anche da un punto di vista riabilitativo motorio. Forss e collaboratori (Forss et al. 2011) hanno mostrato in soggetti con deficit motori alla mano successivi ad evento vascolare, che l'attività nell'opercolo parietale (PO), inclusa SII, è positivamente correlato con il miglioramento delle abilità motorie della mano, mentre minore è l'attivazione di PO, più basso è il recupero motorio. Nessuna correlazione è stata riscontrata fra miglioramento nei movimenti ed attività in S1. Gli autori hanno sottolineato il ruolo di ponte svolto dall'opercolo parietale verso le aree motorie. Ruolo ponte sottolineato in altri studi svolti nell'uomo, in cui un aumento di attività in SII, corteccia pre-motoria e cervelletto correlava con un miglioramento della presa dopo 2 settimane di riabilitazione (Johansen-Berg et al. 2002).

2.3 SII/pIC e la gerarchia nelle aree somatosensoriali: una via somatosensoriale ventrale?

La codifica aptica non è funzione esclusiva dell'interazione mano-oggetto in termini motori, ma è ovviamente dipendente dalle caratteristiche fisico-sensoriali dell'oggetto estratte ritrasmesse dai recettori periferici della mano. Hsiao e collaboratori hanno suggerito, attraverso evidenze anatomico-funzionali, che l'informazione aptica è processata da SI lungo due vie principali, verosimilmente a quanto accade nelle vie visive (Hsiao 2008). Una *via dorsale* che proietta da SI all'area 5 e 7 nella corteccia parietale superiore ed una *via ventrale* che proietta da SI ad SII. All'interno della stessa regione di SI l'informazione è elaborata secondo un ordine gerarchico rostro caudale. Infatti l'area **3b**, primo gradino di ritrasmissione corticale dell'informazione periferica, sembra contenere campi recettivi con una certa somiglianza con quelli delle aree visive primarie, con risposte selettive alle caratteristiche spaziali e temporali della stimolazione; mentre i neuroni nell'area **2**, ultimo gradino gerarchico in SI, mostrano un ampliamento della dimensione dei campi recettivi e combinano informazioni sia tattili che propriocettive. Diamo uno sguardo al ruolo funzionale delle due vie anatomicamente distinte.

I neuroni nella **via dorsale** hanno un ruolo di integrazione multisensoriale non rilevante nella codifica della forma degli oggetti (Murray & Mishkin, 1984). Classicamente si ritiene che l'area 5 e 7 facciano parte di ciò che viene definito come "*how system*" responsabile nel determinare la configurazione della mano durante il

movimento. Più recentemente è stato mostrato un loro ruolo nell'integrare aspetti visivi e somatici nel controllo del movimento (Bakola et al. 2010).

Nei primati non-umani la **via ventrale**, oggetto di maggior interesse, prende inizio dalle prima citate 4 aree che compongono SI (3a, 3b, 1,2) e raggiunge SII, estendendosi anche all'insula posteriore (Friedman et al, 1996). Queste aree si trovano in relazione gerarchica, con SI che proietta agli strati profondi di SII e quest'ultima a ritroso agli strati superficiali di SI (Burton et al. 1995, 1996). Coerentemente, SII perde una percentuale significativa di attività funzionale dopo lesione di SI (Carlson & Burton 1988), a testimoniare la dipendenza funzionale fra le due aree. La gerarchia è rispettata anche nelle differenze funzionali, con SII più dipendente da fattori di contesto, come il cambiamento della texture piuttosto che al graduale cambiamento delle caratteristiche spazio-temporali dello stimolo come accade invece in SI (Jiang et al. 1997).

Hsiao e collaboratori hanno fornito un approfondimento fondamentale per comprendere il ruolo *aptico* di SII, attraverso una serie di studi metodici e controllati sulle proprietà dei suoi campi recettivi (RFs) (Fig. 23, apparato sperimentale). Loro scopo non era l'indagine dell'organizzazione somatotopica (Krubitzer et al. 1995) o funzionale generale (Robinson & Burton, 1980) di SII, piuttosto lo studio approfondito delle proprietà funzionali dei RFs somatosensoriali nella regione di mano, sempre in una prospettiva parallela a quella utilizzata per lo studio delle vie visive.

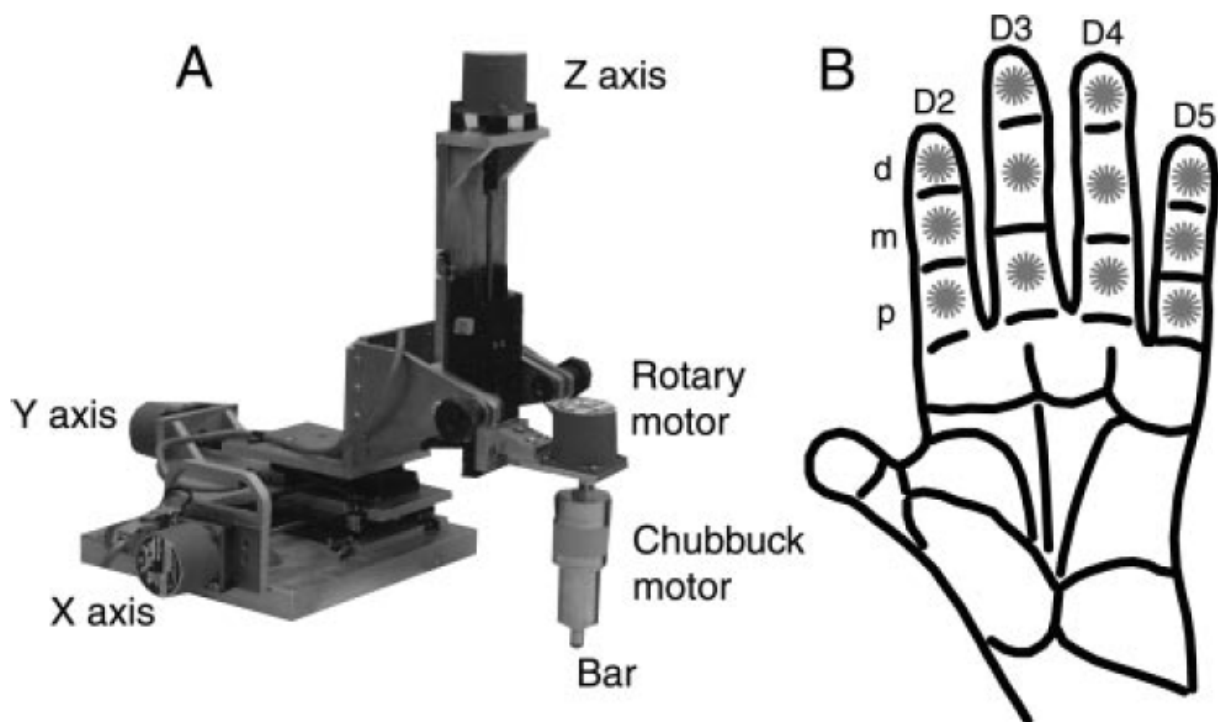


Fig. 23. Stimolatore utilizzato da Hsiao e collaboratori per applicare stimolazioni tattili con diversi orientamenti (A) su (B) tutte le dita escluso il pollice. Su ciascun dito veniva applicato uno stimolo sulla parte prossimale (p), mediale (m) e distale (d)

Sulla base di questi studi Hsiao e collaboratori (Fitzgerald et al. 2004) hanno distinto la stessa regione di mano di SII in 3 differenti campi funzionali (Fig. 24). SIIa e SIIp, rispettivamente la porzione anteriore e quella posteriore, sono entrambi caratterizzati da risposte sia a stimoli cutanei che propriocettivi. SIIa e p fiancheggiano un campo centrale, SIIc, caratterizzato da risposte puramente cutanee (Fig. 24A,B). Inoltre hanno menzionato, senza farne uno studio metodico, la presenza in SIIa di singoli neuroni con scarsa risposta tattile o propriocettiva, attivati preferibilmente da movimenti volontari eseguiti dalla scimmia, come ad esempio l'afferramento di cibo.

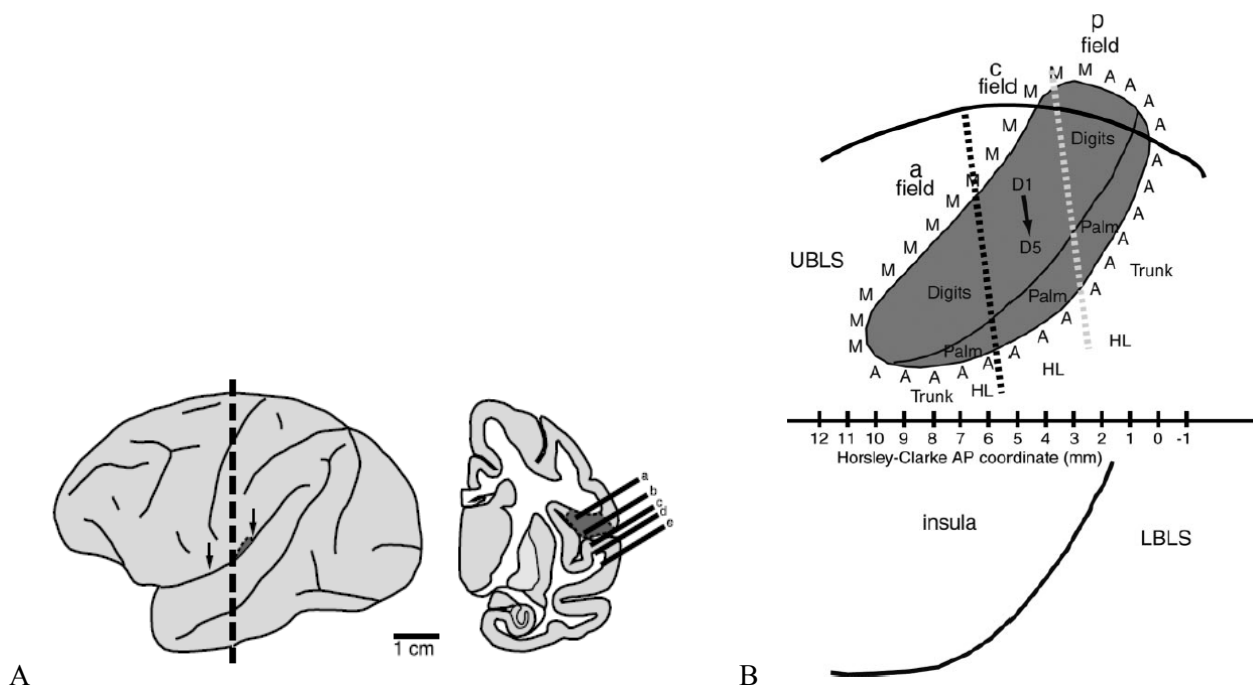


Fig. 24. A) sito di registrazione nella regione di mano di SII in Fitzgerald et al. 2004. Nella sezione coronale in a e b gli autori descrivono la presenza di risposte somatosensoriali e a volte visive, da c ad e gli autori descrivono risposte uditive. B) un riassunto della mappa funzionale in SII regione di mano. Le linee tratteggiate indicano i bordi fra i campi funzionali: a, Anterior; p, Posterior; c, Central; A, arm; D, digit; HL, hindlimb; M, mouth.

Inoltre, i campi recettivi (RFs) dei neuroni di queste 3 regioni di mano mostrano alcune caratteristiche fondamentali. Per quanto riguarda la dimensione: l'81% dei RFs son ampi e spesso coinvolgono l'intera mano e nel 90% dei casi circa includono entrambe le mani; solo il 23% dei RFs ha dimensioni ridotte. Per quanto riguarda la selettività all'orientamento: la maggior parte dei RFs in SII non mostra sensibilità all'orientamento⁵ con cui veniva eseguita la stimolazione (neuroni U, *untuned*); di essi il 36% mostra una risposta eccitatoria (UE), il 17% inibitoria (UI) e il 5% entrambe le risposte (UEI) (Fig. 25). Il 23% invece mostra una risposta significativa all'orientamento della stimolazione (neuroni T, *tuned*) e la maggior parte di queste risposte sembrano localizzarsi in SIIc (Fig. 26A,B). La percentuale restante non risponde a nessun

⁵ *Orientamento*: la selettività all'orientamento è una caratteristica consolidata delle cortecce visive (Hubel & Wiesel, 1974). Lo studio di tale caratteristica e la sua organizzazione colonnare nelle aree somatosensoriali è ancora agli esordi.

orientamento di nessuna stimolazione né tattile né propriocettiva proposta (neuroni NR, *non responsive*). In particolare sono SIIa e p a contenere il maggior numero di neuroni NR (Fig. 26A).

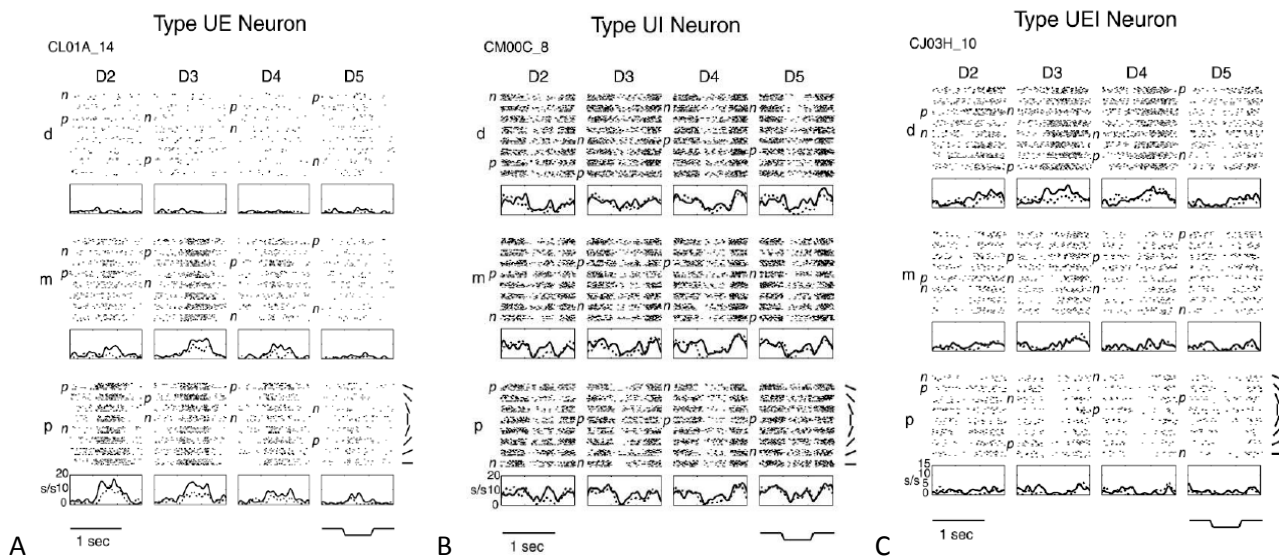


Fig. 25. La figura riassume le risposte tattili passive più comuni nella regione di mano in SII. U, sono cellule non interessate all'orientamento della stimolazione, e di esse alcune sono A) eccitatorie (UE), B) inibitorie (UI) e meno frequentemente C) entrambe (UEI). (Fitzgerald et al 2006).

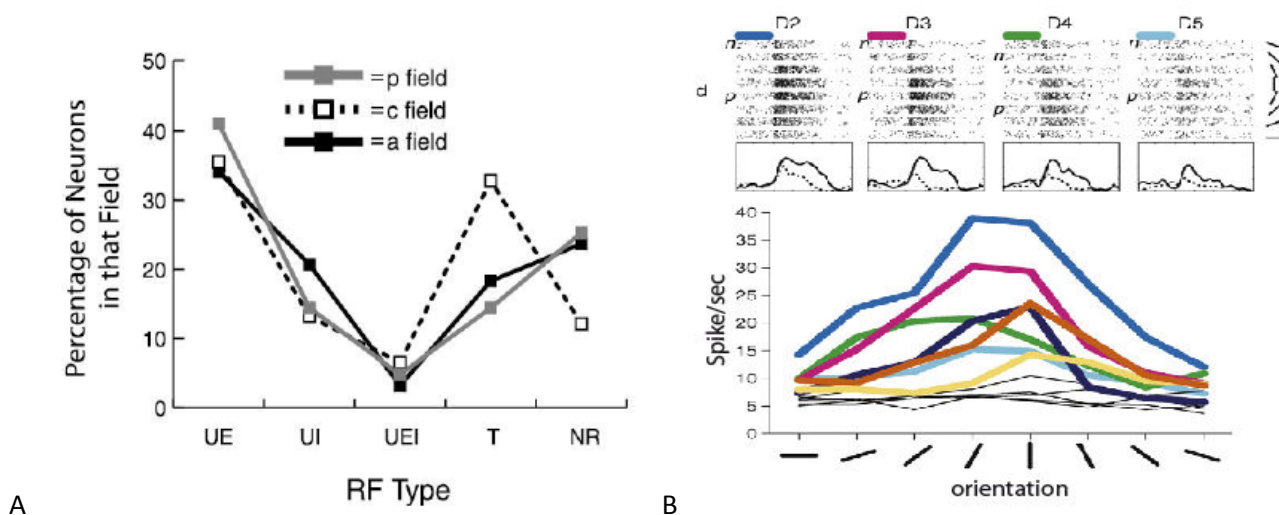


Fig. 26. A): tutte le tipologie di neuroni riscontrate nella regione di mano di SII. Non selettive all'orientamento (U) e selettive (T). (NR non rispondenti). Le risposte selettive (T) sembrano concentrarsi maggiormente nella regione di SIIc, in cui c'è una prevalenza di risposte cutanee semplici. B): sopra l'attività di un RF con selettività all'orientamento di alcune barre orientate (Tuned Neurons); il grafico sotto mostra l'attività normalizzata dal più sensibile al meno efficace degli orientamenti. I colori corrispondono alle dita (blu: indice; fuxia: medio; verde: anulare; azzurro: mignolo (Hsiao 2008)).

Caratteristica importante delle risposte selettive all'orientamento è che tale selettività è presente in maniera simile su tutte le dita del RF, mostrando così di essere *invariante rispetto alla posizione* all'interno del RF (Fig. 26B). Gli autori hanno suggerito che questi neuroni svolgono un ruolo importante nella codifica di superfici non lineari, ad esempio gli spigoli, su cui le dita vanno a distendersi. Le risposte non sensibili all'orientamento (neuroni U), invece sarebbero responsabili della codifica delle maggiori componenti strutturali dell'oggetto e testimonierebbero il livello gerarchico presente in SII, maggiore rispetto alla codifica presente in SI, con particolare riferimento all'area 3b, in cui la selettività all'orientamento è rappresentata nel 70% dei RFs studiati. Inoltre gli autori hanno descritto in SII la presenza di una percentuale non trascurabile di RFs con risposte eterogenee al loro interno ed una elevata sensibilità alla configurazione assunta dalla mano (Hsiao 2008). L'ipotesi sostenuta da Hsiao e collaboratori è che la struttura complessa dei RFs in SII abbia un'importante ruolo nel riconoscimento tattile degli oggetti. Nel momento in cui la mano entra in contatto con l'oggetto ed inizia la fase di esplorazione, differenti combinazioni di RFs in SII sarebbero attivate in modo funzionale alla configurazione che la mano assume durante il movimento (Fitzgerald et al. 2006a; 2006b).

I RFs in SII oltre alle caratteristiche complesse presentate precedentemente, mostrano una forte modulazione attentiva. L'82% (59/72) dei RFs con selettività all'orientamento ed il 74% (104/140) dei RFs non selettivi all'orientamento sono influenzati dal focus attentivo dell'animale (Hsiao et al. 2002; Hsiao et al. 1993) (Fig. 27). La percentuale di risposte influenzate dal focus attentivo è più pronunciata in SII (80%) rispetto ad SI (50%); una differenza sostanziale riscontrata fra le due aree è che SII, ma non SI, mostra modulazioni attentive sia eccitatorie che inibitorie. In SI il focus attentivo modulava solo in senso eccitatorio (Hsiao et al. 1993).

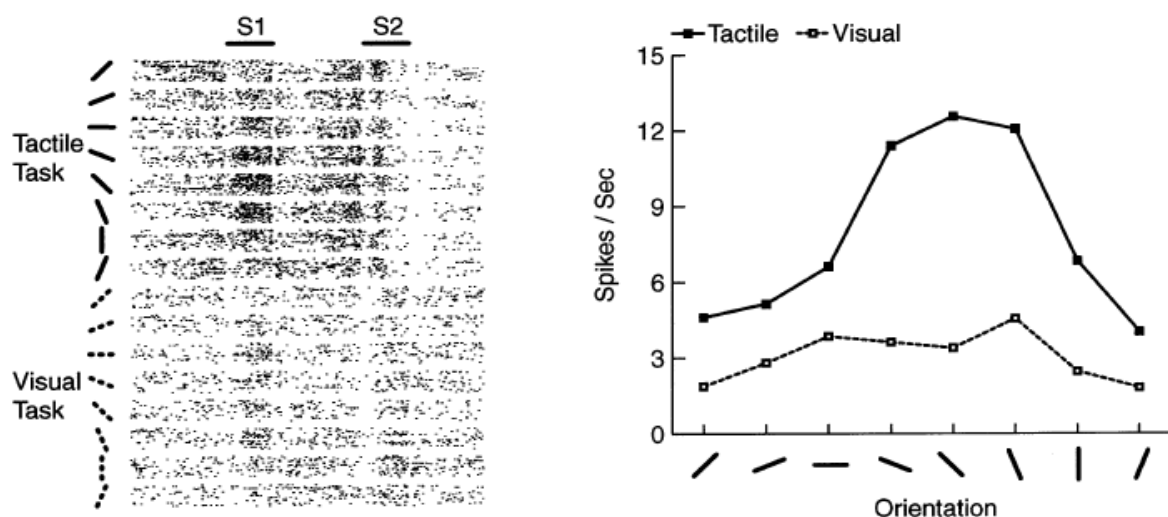


Fig. 27. Effetto inibitorio su un neurone di SII con RF selettivo all'orientamento. A sinistra: sopra, risposta all'orientamento quando il focus attentivo è diretto alla stimolazione tattile; sotto, risposta alla stimolazione tattile quando il focus attentivo è direzionato al cue istruttoria presentato nello spazio visivo. S1 ed S2 rappresentano la prima e la seconda stimolazione tattile intervallate da 1 sec; la scimmia doveva riconoscere se S2 era uguale o diversa da S1. A destra: drammatica diminuzione della frequenza di scarica nella preferenza all'orientamento durante il compito visivo rispetto a quello di discriminazione tattile.

Il parallelismo fra sistema ventrale e dorsale, qui ripreso sulla base degli studi condotti da Hsiao e collaboratori, si sovrappone a quello proposto per il sistema visivo (Ungerleiden & Mishkin 1982). Quanto questo parallelismo sia effettivamente confermato è ancora materia di dibattito. Caratteristica del sistema ventrale visivo è una relazione anatomo-funzionale con le aree limbiche e paralimbiche. Ad esempio alcune aree temporali nella *ventral stream* sono modulate da aspetti di salienza dello stimolo presentato visivamente, come ad esempio l'espressione emotiva di un volto, la sua identità e la direzione dello sguardo (Phelps et al. 2006; Gothard et al 2007; Sugase et al. 1999). Sulla base delle similitudini strutturali dei campi recettivi visivi nelle aree infero-temporali (IT), in particolare TE e di quelli somatici nell'insula posteriore (pIC), Schneider e collaboratori (Schneider et al. 1993) hanno proposto che il continuum anatomo-funzionale fra SI - SII – insula posteriore giochi un ruolo importante nel creare una via limbica somatosensoriale coinvolta nei processi mnemonici dipendenti dal tatto. L'insula posteriore proietterebbe ai nuclei dell'amigdala direttamente ed indirettamente, attraverso la corteccia peririnale, alla formazione dell'ippocampo. Attraverso queste connessioni l'insula posteriore sarebbe coinvolta in funzioni somato-limbiche in analogia alle funzioni visuo-limbiche di alcune aree temporali (Hoistad & Barbas 2008). Le proprietà dei RFs nell'insula posteriore sono stati scarsamente indagati, in particolare rispetto al loro ruolo somato-limbico e sensori-motorio.

Sommario

Nell'introduzione è stato sottolineato come la mano sia un naturale strumento per manipolare gli oggetti, essendo per natura sia organo sensoriale sia un effettore motorio. Tale considerazione, che nasce anzitutto dall'analisi psicofisica dei movimenti aptici, viene ora traslata su un piano neurofisiologico. Infatti, i dati relativi alla regione di mano in SII/pIC fanno di questa regione corticale un nodo fondamentale sia da un punto di vista sensoriale, con la presenza di RFs di ampie dimensioni, complessi, integranti informazioni sia tattili sia propriocettive e modulati da processi attenzionali, sia da un punto di vista motorio, con la presenza di connessioni con i circuiti parieto-premotori deputati alla programmazione dei movimenti di manipolazione ed esplorazione della mano (Fig. 28). L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di verificare la presenza di risposte manipolatorie in SII/pIC la cui scarica potenzialmente potrebbe riflettere il legame funzionale con l'area F5 e, nel complesso, il ruolo di questo circuito nei processi sensori-motori di riconoscimento tattile.

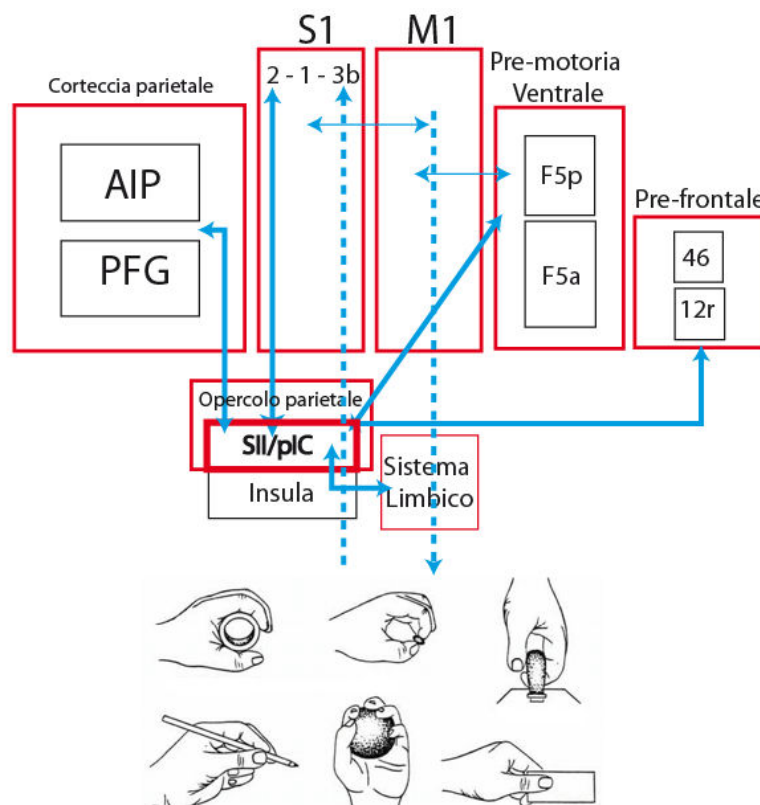


Fig. 28. Working Hipotesis: sulla base delle caratteristiche strutturali e funzionali dei RFs in SII e aree adiacenti, e sulle connessioni anatomiche che collocano SII/pIC all'interno del circuito somato-limbico da un lato, dall'altro all'interno dei circuiti per la programmazione motoria, questa regione sarebbe un nodo corticale fondamentale nell'organizzazione dei movimenti aptici finalizzati al riconoscimento degli oggetti attraverso il tatto.

CAPITOLO 3

MATERIALI E METODI

3.1. Addestramento dei soggetti sperimentali

Lo studio elettrofisiologico eseguito nel presente studio è stato condotto su scimmie appartenenti alla specie *Macaca Mulatta* (*Macaco Rhesus*) stabulate all'interno del Dipartimento di Neuroscienze di Parma in gabbie individuali delle dimensioni di 100cm x 160cm x 100cm posizionate in maniera tale da rendere possibile un'interazione sociale. L'abituazione e l'addestramento più specifico all'esperimento sono stati condotti per fasi attraverso i principi del condizionamento. Elemento motivazionale in tutte le fasi è il cibo, rinforzo positivo attraverso il quale i comportamenti emessi dall'animale sono stati modellati gradualmente. Importante per lo sviluppo di uno *shaping* efficace è che i rinforzi siano continui. Sono tuttavia possibili anche rinforzi intervallati, ma essi risultano più utili per riapprendere comportamenti già appresi. Quando la scimmia emetteva comportamenti indesiderati l'assenza di cibo come ricompensa è stata utilizzata come punizione negativa per diminuire la frequenza di questi comportamenti. Vediamo nel dettaglio le fasi.

Abituazione all'interno della gabbia. La prima fase dell'addestramento è stata dedicata ad abituare le scimmie alla presenza dello sperimentatore. Lo sperimentatore dall'esterno della gabbia porgeva personalmente da mangiare all'animale, il quale, libero di muoversi all'interno di essa, si doveva avvicinare spontaneamente per afferrare il cibo. Ogni tentativo di avvicinamento spontaneo allo sperimentatore era ricompensato con cibo gradito all'animale. Quando l'animale ha raggiunto un livello di confidenza ed una propensione spontanea all'interazione con lo sperimentatore, gli è stato applicato un guinzaglio ed successivamente abituato ad esser manovrato dallo sperimentatore per mezzo di esso sempre all'interno della gabbia. In questa fase la privazione dal cibo in circostanze che non prevedono l'interazione con lo sperimentatore è stata utilizzata per promuovere l'interazione.

Abituazione al di fuori della gabbia. La seconda fase dell'addestramento è stata svolta al di fuori della gabbia, ma sempre all'interno dello stabulario, dove l'animale è stato addestrato mediante il guinzaglio a salire su una specifica sedia per primati, la quale sarà utilizzata anche durante l'esperimento. Tale addestramento è stato ripetuto fino al raggiungimento di una spontanea propensione della scimmia a salire sulla seggiola.

Abituazione in laboratorio. Una volta ottenuta una buona collaborazione da parte dell'animale, l'animale stesso è stato condotto sulla sedia per primati dallo stabulario al laboratorio in cui avrà sede l'esperimento. All'interno del laboratorio la scimmia è stata abituata ad interagire con lo/gli sperimentatori coinvolti in modo da ricevere stimoli somatosensoriali (tattile e propriocettivi) su tutto il corpo, afferrare il

cibo dalla mano dello sperimentatore con entrambe le mani o la bocca ed osservare o prestare attenzione ad alcuni stimoli visivi (presentazione statica di oggetti 3D, oggetti in movimento, atti motori eseguiti dallo sperimentatore). La prima parte dell'addestramento è stata finalizzata ad ottenere da parte degli sperimentatori un livello collaborativo tale da permettere di testare in modo naturalistico le proprietà dei neuroni della nostra zona di interesse. Una volta raggiunto tale livello si è proceduto alla fase di addestramento specifico al compito motorio.

Compito Motorio in condizioni di luce: a tal proposito è stato posto ad incasso sulla seggiola per primati uno specifico apparato (fig. 29) dotato di un manipolatore ed uno "spazio" di afferramento/manipolazione, posizionato sulla linea mediana della scimmia. La procedura di addestramento utilizzata era la seguente: l'animale doveva afferrare il manipolatore con la mano controlaterale all'emisfero registrato nel momento in cui lo sperimentatore opponeva fra il manipolatore e lo spazio di afferramento una barriera in plexiglas trasparente (40cm di lunghezza, 20cm di altezza ed un spessore di 0,3mm). A questo punto, con la scimmia immobile, lo sperimentatore posizionava il target (un cubo di cibo di 1cm X 1cm) nell'apposito spazio di afferramento, attendeva circa 2-3 secondi e rimuoveva il pannello in plexiglas trasparente. La rimozione del pannello segnalava alla scimmia la possibilità di rilasciare il manipolatore, raggiungere, afferrare il cibo e portarlo alla bocca per mangiarlo (fig. 30). Ad ogni prova eseguita dalla scimmia era ricompensata con il cibo, la cui dose varia a seconda della qualità con cui veniva eseguita la presa. Tale procedura aveva l'obiettivo di rendere la scimmia capace di eseguire la presa in modo consona all'esperimento, cercando di diminuire la variabilità del movimento con cui ogni prova può esser eseguita nonostante il raggiungimento dell'obiettivo dell'azione.

Lo spazio di afferramento posto di fronte alla scimmia è stato studiato in modo da costringere la scimmia a 3 possibili differenti conformazioni della mano durante la presa. Il primo, un contenitore di colore nero costringeva la scimmia ad esplorare il suo interno in cerca del target (*Finger Exploration, FE*); il secondo una fessura di profondità di 1cm e lunghezza 4 cm costringeva la scimmia ad una presa di precisione, opponendo l'indice e il pollice nella loro parte più distale (*Precision Grip, PG*); il terzo una superficie piatta senza particolari vincoli permetteva alla scimmia di afferrare opponendo il polpastrello del pollice alla superficie radiale dell'indice (*Side Grip, SG*)(Fig. 30).

Compito Motorio in condizione di buio: In un secondo momento la stessa procedura è stata applicata per addestrare la scimmia al medesimo compito in condizioni di oscurità. A tal fine una luce si accendeva di fronte alla scimmia in modo che potesse osservare lo sperimentatore piazzare il cibo in uno dei tre spazi di afferramento. Una volta spenta la luce, dopo circa 2-3 secondi, era rimosso il pannello di plexiglas in modo che la scimmia potesse completare il compito di afferramento del target. La luce posta di fronte alla scimmia aveva due funzioni: la prima, informarla sulla posizione del cibo; la seconda, ovviare al fenomeno dell'abituazione alla condizione di oscurità.

Compito Motorio in condizioni di buio (avanzato): sempre in condizioni di buio, con l'obiettivo di testare l'effetto relativo alla presenza o meno del target da afferrare all'interno del contenitore, la scimmia è stata addestrata ad eseguire FE in condizioni di oscurità con (FEt) o senza target (FE wt) all'interno. Nella

condizione senza target, la scimmia veniva ingannata, in modo che al momento della rimozione del pannello di plexiglas eseguisse l'afferramento in maniera naturale, convinta della presenza del target all'interno. L'addestramento al compito motorio in esecuzione alla luce ed al buio è stato eseguito a blocchi, al cui interno ciascuna presa richiesta era proposta alla scimmia in maniera randomizzata.

Stimolazione Somatosensoriale: entrambi i soggetti sperimentali sono stati preparati a ricevere un grosso numero di stimolazioni tattili e propriocettive di vario genere su tutto il corpo. In particolare, ai fini dell'esperimento, era richiesto che sulle stimolazioni applicate sulla mano l'animale posizionasse la stessa in stasi per qualche secondo prima che lo sperimentatore stimolasse la cute interessata oppure flettesse una o più articolazioni. Tutte le stimolazioni erano eseguite chiudendo gli occhi alla scimmia.

Una volta che l'animale ha raggiunto buoni livelli di confidenza sia con il contatto agli sperimentatori sia con il compito motorio da svolgere sono state eseguite le chirurgie necessarie per applicare l'impianto di fissaggio della testa requisito fondamentale per lo svolgimento dell'esperimento.

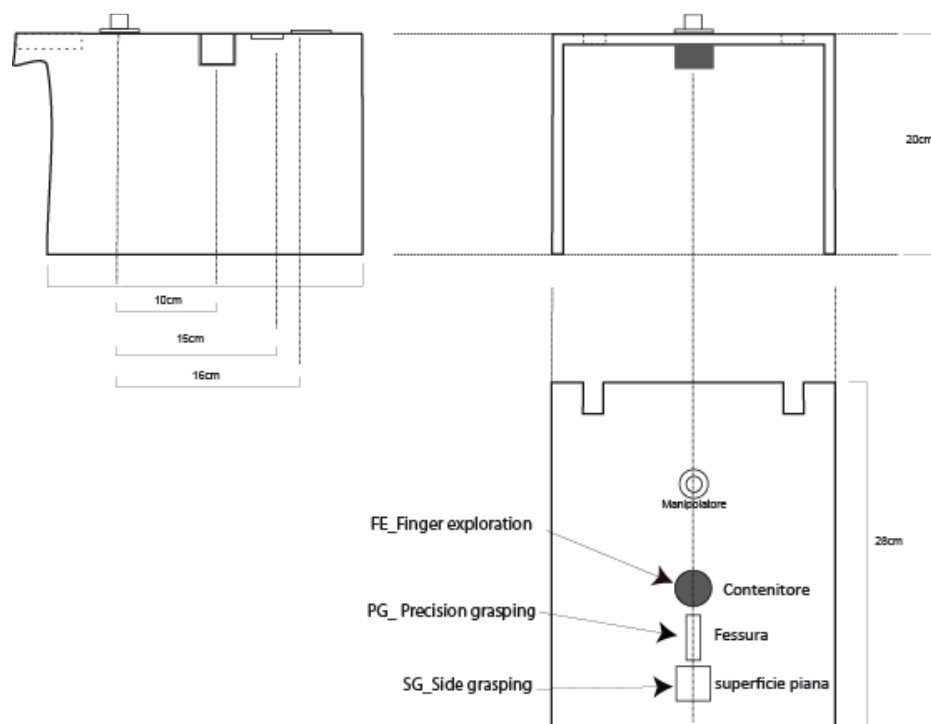


Fig.29. Schema dell'apparato ancorato alla seggiola per primati utilizzato per studiare i neuroni di SII/Ip durante 3 diversi compiti di afferramento.

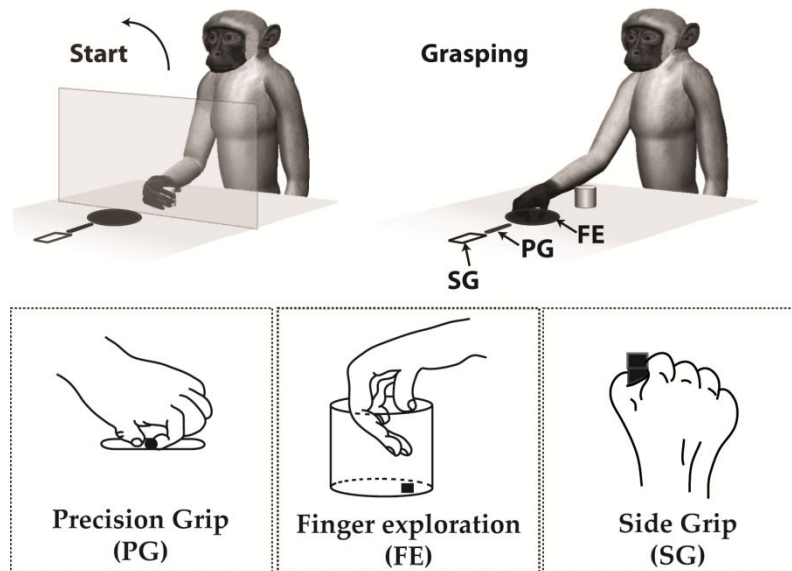


Fig. 30. Sopra, riassunto delle fasi di esecuzione del compito di afferramento; sotto, dettagli relativi alla conformazione della mano assunta nelle tre tipologie di prensione.

3.2 Impianto di fissaggio della testa e della camera di registrazione

Una volta ultimata la fase di abituazione ed addestramento al compito, l'animale è stato sottoposto ad un primo intervento chirurgico per l'applicazione del sistema di fissaggio della testa e ad un secondo per l'apertura della breccia ossea posta al di sopra dell'area corticale di interesse. Gli interventi sono stati eseguiti in condizioni di asepsi e di anestesia generale mediante ripetute iniezioni i.m. di Ketamina (6,4 mg/kg) e Medetomidina (0,08 mg/kg). Prima di ciascun intervento e successivamente all'anestesia la scimmia è stata accuratamente rasata sul capo e posizionata in posizione stereotassica sulle apposite barre auricolari. Nel presente studio sono stati utilizzati per i due esemplari di macaca rhesus due differenti impianti di fissaggio e due differenti tipologie di camere di registrazione. Nel primo animale (Mk1) il sistema di fissaggio della testa era costituito da quattro cilindri cavi in acciaio situati bilateralmente nelle fosse frontali e sull'osso parietale ed ancorati alla parete ossea per mezzo di cemento acrilico (Antibiotic Simplex[®]) che li univa a viti "Evarts" in titanio fissate al cranio in prossimità dei cilindri. La funzione dei cilindri cavi era quella di ospitare, durante le sedute sperimentali, quattro barrette metalliche fissate al reggitesta ancorato alla sedia; in questo modo durante la registrazione la testa dell'animale era rigidamente fissata e solidale alla sedia. Nel mese successivo il primo intervento il sistema di fissaggio non è stato impiegato, al fine di favorire la stabilizzazione dell'impianto nel tessuto osseo. Superato questo periodo la scimmia è stata abituata al blocco della testa per mezzo del sistema di fissaggio. Durante questa fase, alla scimmia era richiesta un'assenza di resistenza mentre lo sperimentatore muoveva il capo dell'animale fino al completamento del bloccaggio della testa. Una volta raggiunto questo traguardo e abituato il soggetto

sperimentale alla permanenza in laboratorio mangiando ed eseguendo il compito motorio a testa fissa, è stato effettuato il secondo intervento chirurgico relativo al posizionamento della camera di registrazione in titanio.

In Mk1 due camere di registrazione in titanio (3 cm x 2.5 cm) sono state impiantate sulla regione d'interesse di entrambi gli emisferi. Durante questo intervento, era praticata una breccia ossea esponendo la dura madre sovrastante la regione corticale di interesse. Attorno alla breccia veniva fissata la camera di titanio precedentemente costruita sulla base di un calco della porzione di calotta cranica da rimuovere; la camera era ancorata all'osso per mezzo di viti autofilettanti in titanio ricoperte di idrossiapatite (per facilitare l'osteointegrazione) e di cemento acrilico antibiotico (Antibiotic Simplex[®]) e chiusa con un coperchio in titanio avvitato alla camera. Venivano infine misurate le coordinate stereotassiche di un angolo di ognuna delle due camere come punto di repere per la griglia di penetrazione.

Nella seconda scimmia (Mk2) le sue dimensioni ridotte e la sua giovane età rispetto alla prima hanno reso necessario un impianto diverso e dall'ingombro minore, costituito da 4 ali modellate sulla convessità del cranio con 4 fori ciascuna, unite centralmente ad un elemento in acciaio atto ad inserirsi in un apposito sistema di fissaggio ancorato alla parte superiore della seggiola per primati (Christ Instruments). L'impianto era fissato al cranio con viti autofilettanti apposite in ognuno dei fori presenti e successivamente la cute veniva chiusa sulla sommità alla base dell'elemento in acciaio. Anche in questo caso il periodo necessario prima dell'utilizzo del sistema era di circa un mese dalla sua applicazione.

Per la camera di registrazione in Mk2 è stata scelta una camera di forma cilindrica (diametro interno di 2 cm) in acciaio con la base inclinata a 40° in modo che, una volta applicata al cranio, la sua sommità risultasse parallela al piano interaurale e che quindi il suo asse verticale intersecasse il piano interaurale stesso a 90°. La camera era fissata con 3 viti applicate su apposite alette poste alla sua base, il tutto ancorato ad una Evarts di supporto strutturale e circondato da una cornice di cemento acrilico.

3.2.1 Localizzazione del sito di impianto della camera

Anche in questo caso sono state utilizzate due metodologie differenti per ciascuna delle due scimmie. In Mk1 le dimensioni notevoli delle camere a disposizione hanno permesso di utilizzare come coordinate antero-posteriori (AP) di riferimento quelle dall'atlante relativo al cervello della specie Rhesus (University of Washington, 1996) che fanno riferimento ad uno 0 stereotassico (interaurale) posto a livello della Commissura Posteriore. Sull'atlante il solco laterale si estende posteriormente da -4 mm e anteriormente raggiunge i 28mm. Sulla base delle dimensioni delle camere di registrazione a nostra disposizione si è proceduto a posizionarle caudalmente ad un limite interaurale di -4 ed ad un anteriore di + 26mm su entrambi gli emisferi. Le coordinate medio laterali della camera invece sono state derivate in modo da posizionare il loro bordo esterno il più lateralmente possibile, compatibilmente con lo spazio occupato dal sistema di fissaggio della testa.

Nel caso di Mk2 il sito di registrazione è stato individuato attraverso ricostruzione MRI. Circa un mese prima della scansione sono state impiantate 4 viti autofilettanti (Synthes, diametro 1,5mm e lunghezza 4mm)

a coordinate stereotassiche note. Le immagini della scansione sono state visualizzate attraverso il programma MRIcro, mediante il quale è stato individuato il valore rostrocaudale e quello mediolaterale del sito di interesse in riferimento alle viti, le cui coordinate stereotassiche erano note. Il centro della camera circolare è stato posto a 15mm sia di AP che di ML, approssimativamente sopra il solco centrale.

3.3 Sistema di fissaggio dell'elettrodo e localizzazione corticale di SII/pIC

Nel caso della prima scimmia è stato utilizzato un sistema di registrazione fissato al reggitesta sulla parte superiore della seggiola per primati, costituito da un braccio esterno di supporto angolato a 90° sopra la camera. Ad esso è stato fissato un sistema di ancoraggio per l'elettrodo al quale era applicato un reggi cannula, all'interno del quale era inserita una cannula (un microtubo in acciaio inossidabile della lunghezza di 7,5cm). La punta dell'elettrodo veniva dunque fatta passare attraverso questa cannula. Il complesso costituito dalla cannula ed elettrodo poteva muoversi nelle tre dimensioni, mentre l'elettrodo da solo poteva essere mosso autonomamente lungo l'asse verticale attraverso la spinta di un micromanipolatore idraulico (Narishige). L'elettrodo era così inserito intracorticalmente attraverso la dura con un angolo di inclinazione di 90° rispetto al piano interaurale. Nel caso di Mk2 il sistema di entrata dell'elettrodo in corteccia era il medesimo, ma si è utilizzato un meccanismo di ancoraggio dell'elettrodo diretto alla camera (Narishige) in grado di muoversi nelle tre dimensioni su tutta la superficie interna della camera stessa. Ad esso era sempre applicato un micromanipolatore idraulico per muovere l'elettrodo sull'asse verticale in maniera autonoma. Tale metodologia ha permesso una maggiore stabilità del segnale oscillando in blocco con l'elettrodo durante i movimenti dell'animale. I microelettrodi utilizzati per la registrazione extracellulare per entrambe le scimmie (FHC) erano in tungsteno con un'impedenza di 0.5 – 1M Ω , lunghezza di 10cm, profilo della punta "standard" e diametro di 250 μ m; specificatamente scelti per raggiungere la nostra zona di interesse.

In entrambe le scimmie il sistema di fissaggio dell'elettrodo permetteva di spostare lo stesso in senso antero-posteriore e medio-laterale fino a raggiungere le coordinate stereotassiche previste per ogni penetrazione, calcolate in base al repere fisso della camera, e riportate su una mappa topografica in grado di individuare la posizione di ogni penetrazione in relazione alle altre. Il momento in cui l'elettrodo entrava in corteccia ed era possibile distinguere una chiara attività corticale era utilizzato come riferimento rispetto all'attività nelle regioni più profonde. Nel nostro caso la distinzione di SII/pIC veniva effettuata sulla base delle transizioni fra le varie corteccie funzionalmente distinte e sulla presenza, successivamente all'area studiata, delle regioni con risposta uditiva.

3.4 Sistema di acquisizione per la registrazione

Il segnale registrato intracorticalmente era amplificato per mezzo di un sistema di amplificazione (BAK Instruments, Inc.) dotato di un filtro (Butterworth) appositamente creato dalla stessa casa costruttrice per pulire il segnale dal rumore elettrico presente nell'ambiente sperimentale e da una finestra di discriminazione del segnale, per selezionare la forma d'onda d'interesse rispetto all'attività di fondo. Esso era collegato con un oscilloscopio, per la visualizzazione dell'attività e con un audiomonitor per apprezzarne il suono. Il segnale neurale, attraverso un convertitore analogico/digitale (CED, 1401), era visualizzato e registrato su un computer per mezzo del software Spike2 (CED). La presenza di eventi esterni che codificavano il momento di esecuzione del compito di afferramento della scimmia o la stimolazione somatosensoriale passiva erano ottenuti per mezzo di due "sensori di tocco" (Christ Instruments) in grado di generare un segnale TTL allineato con l'attività neuronale. Nel caso del compito di afferramento il contatto fra target e dita della scimmia generava il segnale, mentre nel caso della stimolazione somatosensoriale, lo sperimentatore schiacciava un pedale simultaneamente all'esecuzione della stimolazione sul campo recettivo della mano della scimmia. L'attività neuronale unitamente a ciascun evento era registrata in finestre temporali di 4 secondi, allineate sul momento del contatto fra mano e target o sul momento della stimolazione (2 secondi precedenti e 2 secondi successivi al contatto).

3.5 Procedura sperimentale

Una volta fissata la testa alla scimmia si procedeva alla pulizia quotidiana del connettivo all'interno della camera e successivamente all'identificazione del sito di registrazione e alla discesa dell'elettrodo in corteccia. Una volta entrati in corteccia si procedeva ad una mappatura delle proprietà riscontrate sulla convessità corticale per comprendere la regione di ingresso. Successivamente si tornava a scendere fino a raggiungere il sito corticale di nostro interesse, localizzato nella profondità del solco laterale. Raggiunto tale target si procedeva con una serie di test comportamentali finalizzati allo studio dettagliato delle proprietà di tale porzione corticale.

3.5.1 *Test naturalistici*

Al fine di comprendere le proprietà dei neuroni isolati si è proceduto inizialmente ad un'analisi naturalistica degli stessi (analisi clinica). Tale metodologia, in cui è richiesta l'interazione diretta fra sperimentatore e soggetto sperimentale, è stata utile ai fini di una grossolana discriminazione delle proprietà principali delle cellule presenti nell'area corticale studiata in quel momento. A seguire le diverse tipologie di test naturalistici eseguite ed una loro breve spiegazione.

Stimolazione somatosensoriale: applicata passivamente su tutto il corpo dell'animale per mezzo o della mano stessa dello sperimentatore o di strumenti e materiali appositi. Durante la stimolazione gli occhi della scimmia erano mantenuti chiusi. La stimolazione tattile consisteva normalmente nella lenta deflessione del pelo, nella pressione più o meno profonda esercitata sulla cute e nel contatto fra cute e materiali con differenti texture. La stimolazione propriocettiva consisteva nel piegamento passivo dell'articolazione interessata. Una volta isolata la parte di corpo interessata dal neurone erano testate anche la presenza di selettività particolari, quali direzione di stimolazione, velocità e tipologia dell'effettore della stimolazione.

Stimolazione visiva: per testare la risposta visiva era utilizzata la presentazione di oggetti tridimensionali nello spazio visivo dell'animale. Inoltre si testava anche la presenza di risposte bimodali visuo-tattili presentando stimoli nelle vicinanze peri-personali del corpo dell'animale e in alcuni casi la presenza di risposte visive all'osservazione di atti biologici compiuti di fronte all'animale dallo sperimentatore.

Stimolazione motoria: per testare la risposta motoria la scimmia era stimolata ad afferrare con differenti prese della mano oggetti di differenti forme oppure cubetti di cibo con o senza l'aiuto dello sguardo. Lo stesso movimento veniva elicitato per entrambi gli arti superiori e in spazi di raggiungimento differenti.

Stimolazione sui movimenti oculari: tale stimolazione avveniva per mezzo di un cubetto di cibo o oggetto di interesse della scimmia posto di fronte ad essa, ma al di fuori del suo spazio di raggiungimento. L'oggetto veniva mosso in diverse posizioni in modo tale da indurre la scimmia a seguirlo con lo sguardo.

I test comportamentali svolti nella nostra zona di interesse erano fondamentali per comprendere le proprietà del neurone isolato, per poi renderlo disponibile o meno alla registrazione in condizioni di compito motorio e stimolazione somatosensoriale strutturati.

3.5.2 Paradigma e Fase di acquisizione

Una volta accertata la natura motoria o somatosensoriale della cellula isolata si procedeva alla fase di acquisizione secondo un paradigma a blocchi. Il primo blocco consisteva nell'esecuzione del compito motorio in condizioni di luce e nell'applicazione della stimolazione somatosensoriale (tattile e propriocettiva) nel campo recettivo in cui si riscontrava una risposta più consistente. Le 5 condizioni, 3 motorie e 2 somatosensoriali, erano presentate in successione randomizzata. Nel secondo blocco si procedeva all'acquisizione del compito motorio in condizione di oscurità. Per quanto riguarda la fase passiva, cioè le stimolazioni somatosensoriali, durante il test clinico è stato isolato il campo tattile e la risposta propriocettiva più consistenti, prestando molta cura ad applicare le stimolazioni con una temporizzazione tale da escludere tempi di risposta refrattari. Ovviamente penetrando principalmente nella regione di mano di SII/pIC, i nostri test, una volta esclusa la presenza di componenti somatosensoriali prossimali, si sono concentrati sulla mano e sugli effettori muscolari che ne caratterizzano la chiusura, l'apertura e la torsione in fase di manipolazione. Tutti i test somatosensoriali effettuati sono stati eseguiti in

maniera analoga, chiudendo gli occhi al soggetto sperimentale e posizionando la mano in attesa della stimolazione sempre nel medesimo punto. Nel caso in cui nessuno dei campi somatosensoriali testati rispondesse in modo coerente, si procedeva ad una stimolazione generale della mano, in modo da coinvolgere tutti i suoi effettori.

3.6 Metodica di analisi

3.6.1 Definizione delle Epoche

L'attività neuronale considerata, rispetto a ciascuna condizione testata, era di 2 secondi precedenti e di 2 successivi al contatto (4 secondi in totale). L'attività nei quattro secondi era mediata in epoche considerate significative ai fini delle analisi, ciascuna di 400ms. La durata è stata scelta sulla base dei tempi di esecuzione dei compiti motori e della stimolazione somatosensoriale analizzati per mezzo della cinematica (vedi paragrafo 3.6.3).

Per quanto riguarda il compito motorio (Fig. 31A) sono state individuate 3 epoche: **epoca1**, corrispondente all'attività spontanea espressa all'inizio dei 4 secondi, in cui la scimmia si trovava in fase di attesa (*baseline*); **epoca2**, relativa alla fase di approccio al target, precedente al contatto con il target stesso (*pre-contact*); **epoca3**, relativa alla fase successiva al contatto, in cui il primate assicurava la propria presa sul target (*post-contact*). Per quanto riguarda la stimolazione somatosensoriale (Fig. 31B) sono state individuate 2 epoche: **epoca1**, baseline identica al compito motorio; **epoca di stimolazione**, che comprendeva i 400ms a cavallo della stimolazione.

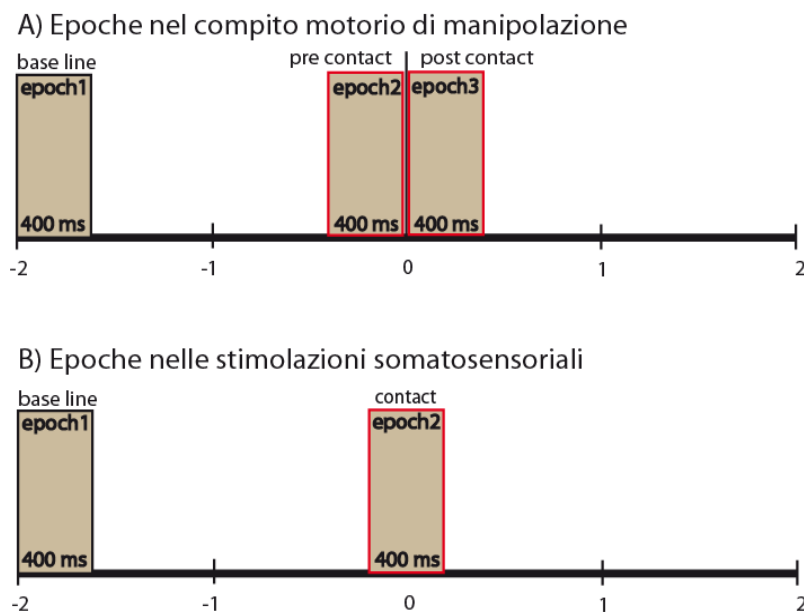


Fig. 31. A) Finestra temporale di acquisizione e relative epoche nel compito motorio di manipolazione; B) Finestra temporale di acquisizione e relative epoche nelle stimolazioni somatosensoriali.

3.6.2 Analisi dei dati

Distinzione fra attività dipendente dal movimento e somatosensoriale: Per testare la scarica motoria nei 3 tipi di prensione rispetto al *baseline* su ciascun neurone è stata eseguita un'ANOVA a misure ripetute 3x3 (Tipi di presa vs. Epoche), seguita da Bonferroni post-hoc analisi. Per quanto riguarda le stimolazioni somatosensoriali ciascuna di essa è stata comparata al rispettivo *baseline* per mezzo del Test di Wilcoxon. Questa prima fase aveva l'obiettivo di distinguere i singoli neuroni con o senza risposta significativa alla stimolazione Somatosensoriale. Appurata la mancanza di risposta sia Tattile sia Propriocettiva, era sufficiente che il neurone esprimesse una significatività in almeno un'epoca (*pre-contact* e/o *post-contact*) in almeno una delle 3 prese studiate, rispetto al proprio *baseline* per essere definito come **Hand-Manipulation-related** (HMn). Tali neuroni mostravano un'attività di scarica totalmente dipendente dal movimento, in assenza di risposte somatosensoriali.

Indice di preferenza alla presa: per quantificare la presenza nella popolazione HMn di una preferenza per la presa è stato calcolato l'indice di preferenza alla presa (**PI**), in grado di prendere in considerazione la magnitudine della risposta neuronale rispetto ai 3 tipi di prensione. In accordo con Moody e Zipser (1998) è stata usata la seguente formula:

$$PI = \frac{n - \left(\frac{\sum r_i}{r_{max}} \right)}{n - 1},$$

in cui in per ciascun neurone n indicava il numero di prese eseguite (3 nel nostro caso), r_i equivaleva alla frequenza di scarica media fra epoca *pre* e *post-contatto* rispetto a ciascuna presa, ed r_{max} che indicava il valore massimo fra i tre valori di r_i . Il valore di PI è così espresso da 0 ad 1.

Distinzione del profilo di scarica temporale nei neuroni dipendenti dal movimento: Con l'obiettivo di approfondire il profilo di scarica temporale in ciascun HMn rispetto al contatto mano – target è stata eseguita un'ANOVA a misure ripetute 3x3 (Tipi di presa Vs Epoche) seguita da Bonferroni post-hoc analisi. Considerando la significatività sull'effetto Epoca, indipendentemente dalla prensione, sono state distinte 2 categorie di HMn:

- 1) **HMn Pre-selective**, i quali mostravano un'attività pre-contatto significativamente maggiore del *baseline* e maggiore o uguale all'attività post-contatto;
- 2) **HMn Post-selective**, i quali mostravano un'attività post-contatto significativamente maggiore dell'attività pre-contatto. Per tutte le significatività $P < .05$.

Analisi di Popolazione: la risposta neurale di ciascun neurone a livello di popolazione è stata ottenuta sottraendo a ciascuno di essi l'attività media della *baseline* (**attività netta**) e dividendo questa per il massimo valore di attività espresso da ciascun neurone rispetto a tutte le condizioni a cui era sottoposto (**attività netta normalizzata**). L'attività media netta normalizzata è stata utilizzata per analizzare la risposta nelle diverse

epoche dei 3 tipi di presa in tutti gli HMn (ANOVA a misure ripetute 3x3, Tipi di presa vs. Epoche) e per confrontare le due popolazioni HMn Pre-selective e Post-selective (ANOVA a misure ripetute 2x3x3, considerando i due gruppi vs Tipi di presa vs Epoche). Per tutte le significatività $P < .05$.

Con lo scopo di comparare il profilo temporale di scarica di ciascuna cellula rispetto ai due gruppi, si è proceduto a correggere l'attività netta normalizzata per mezzo di una media mobile (con periodo di slittamento di 60 millisecondi) (**attività netta normalizzata corretta**) in modo da ridurre la possibilità di rilevare falsi picchi di attività. Per mezzo di essa, in ciascun neurone, per ciascuna condizione di prensione, si è proceduto ad estrarre la localizzazione temporale del *picco di attività* (**PA**), dell'*inizio della scarica* (**RU_Rise up**) rispetto al contatto fra mano e target e della *fine della scarica* (**FD_Fall down**) successivamente al contatto fra mano e target. La soglia per individuare l'inizio e la fine dell'attività è stata impostata sottraendo all'attività netta normalizzata corretta la media relativa al primo secondo di attività della finestra temporale di acquisizione più 1,5 deviazioni standard della media stessa. I valori estratti di PA, RU e FD per ciascun neurone sono stati analizzati a livello di popolazione indipendentemente l'uno dall'altro per mezzo di una ANOVA a misure ripetute 2x3 (considerando i 2 gruppi vs. 3 prese).

Effetto esecuzione al buio vs. esecuzione alla luce e presenza o assenza del target: il confronto fra esecuzione al buio vs. esecuzione alla luce e fra presenza e assenza del target durante FE è stato eseguito in entrambi i casi per mezzo di un'ANOVA a misure ripetute 2x3 (Presa in condizione luce/buio vs. Epoche). L'effetto condizione e relativo Bonferroni post hoc analisi sono state utilizzate per determinare la prevalenza di una condizione rispetto all'altra nella medesima Tipologia di Prensione. L'effetto interazione e il successivo Bonferroni post hoc analisi sono stati utilizzati per confrontare le Epoche fra di loro rispetto alla stessa prensione nelle due differenti condizioni ambientali.

Per determinare l'effetto esecuzione al buio vs. esecuzione alla luce e la presenza vs. assenza del target a livello di popolazione è stata utilizzata un'ANOVA a misure ripetute 2x3 (Condizioni vs. Epoche) eseguita sull'attività media netta normalizzata.

3.6.3 Analisi della Cinematica

Il comportamento della scimmia durante il compito di afferramento è stato monitorato attraverso un IP camera (Vivotek IP8151) capace di visualizzare il movimento della scimmia sia alla luce che al buio con una risoluzione di 1280x1024 pixels a colori ed una frequenza di acquisizione di 25 fotogrammi al secondo (fps).

Per entrambe le scimmie è stata utilizzata la medesima procedura con la finalità di confrontare la dinamica del movimento in condizione di luce e oscurità e nelle diverse tipologie di afferramento. La telecamera era piazzata ad 1,2 m circa dalla scimmia, con un'asse perpendicolare alla finestra visiva contenente la traiettoria del movimento. Il lato scelto per la videoregistrazione era quello ipsilaterale all'emisfero studiato, in modo che l'immagine contenesse il lato interno della mano contro-laterale. La mano è stata accuratamente rasata

fino all'avambraccio ed è stata predisposta di 2 marcatori sulla cute corrispondenti a punti rilevanti della mano al fine di estrarne la cinematica del movimento: punta dell'indice e punta del pollice. La cinematica del polso e delle dita è stata comparata per i tre differenti compiti motori. Per ogni condizione sono state acquisite 20 prove in 2 differenti sessioni, per ciascuna scimmia. Ogni prova è stata scansionata fotogramma per fotogramma e di ogni taglio eseguito il primo fotogramma corrispondeva al fotogramma che precedeva l'inizio del movimento della mano (tempo 0) e l'ultimo corrispondeva al fotogramma che precedeva l'inizio della salita della mano con il cibo verso la bocca (tempo finale).

I parametri calcolati sono stati i seguenti: **massima distanza fra indice e pollice (MD)** e **tempo di esecuzione dell'afferramento/manipolazione (ET)**, tempo compreso dal momento in cui la mano entra in contatto con il target al momento che precede il sollevamento del target verso la bocca). Nella manipolazione all'interno del contenitore non è stato possibile calcolare nessun parametro riguardante la reciproca posizione di indice e pollice, è stata quindi calcolata la massima distanza fra indice e pollice (MD) relativa al fotogramma precedente l'entrata del dito indice all'interno del contenitore. Questi parametri sono stati calcolati analizzando fotogramma per fotogramma i video con il software TRAKING, appositamente costruito, il quale ha permesso attraverso l'applicazione di specifici marcatori sulle dita di ricreare la traiettoria lungo l'asse temporale del movimento di indice e pollice tradotta in coordinate cartesiane e di stimare i tempi assoluti del movimento stesso.

MD e ET sono stati analizzati in maniera indipendente per mezzo di una ANOVA a misure ripetute (2x3, condizione Luce/Buio vs. Presa) seguita da Bonferroni post-hoc analisi. Soglia di significatività era $P < .05$.

3.7 Istologia

Terminata la fase di registrazione sul primo animale si è proceduto alla ricostruzione anatomica dei siti di registrazione. Tale procedura ha previsto diverse fasi.

La prima fase consiste nel creare delle lesioni elettrolitiche per mezzo della microstimolazione intracorticale. Lo scopo è quello di creare delle piccole lesioni nel tessuto cerebrale in corrispondenza della nostra regione di interesse a coordinate stereotassiche note. I parametri scelti per le microstimolazioni sono di 10MicroAmper, a corrente catodica, somministrata da 10 a 15 secondi.

Terminata questa fase l'animale è stato anestetizzato con Ketamina (15mg/Kg i.m.) seguita da una iniezione letale di barbiturico (pentobarbital sodium) e perfuso attraverso il ventricolo cardiaco sinistro con salina seguita da fissativo. Successivamente l'animale è stato posizionato sull'apparato stereotassico e il cervello estratto è stato fotografato e lasciato in una soluzione di glicerolo al 10% per tre giorni e al 20% per 4. Il cervello verrà poi congelato e conservato a -80°C fino al momento del suo taglio.

Dopo circa una settimana di congelamento il cervello è stato tagliato con l'apposito apparecchio a sezioni di 60µm e conservato in 5 differenti serie. In tal modo, all'interno di ciascuna serie, ogni sezione avrà l'una dall'altra una distanza di 300µm. Il numero delle serie viene stabilito a priori sulla base della tipologia di visualizzazioni e di reazioni chimiche a cui le fette dovranno essere sottoposte.

Ai fini della ricostruzione anatomica del sito di registrazione e della nostra regione di interesse è molto importante la colorazione istologica delle nostre sezioni di cervello per mezzo della Tionina (**Nissl staining**), una tintura violacea, sostanza basica, in grado di legarsi con elementi acidi all'interno di un ambiente acido. Tale colorazione è stata ottenuta per mezzo di una procedura standard. Ciascuna sezione montata sull'apposito vetrino, dopo aver trascorso una settimana immersa nella formalina, è stata sottoposta a risciacqui in alcol a diverse percentuali (nell'ordine 70%, 90% e 100%) con lo scopo di disidratare le fette. Successivamente le sezioni sono state lasciate in Xylene non meno di tre ore, sostanza che permette di rimuovere le componenti lipidiche e aumentare la sensibilità alla colorazione. Allo Xylene sono seguiti nuovi lavaggi negli alcoli (rispettivamente 100%, 90% e 70%) e un ultimo in acqua distillata per circa un minuto. A questo punto le sezioni sono state immerse in Tionina per essere colorate. Il tempo di immersione è variabile, nel nostro caso circa due minuti sono stati sufficienti per ottenere un buon livello di colorazione. Con il fine di rendere chiara la colorazione, le sezioni sono state sottoposte ad altri lavaggi negli alcoli e nuovamente in Xylene e ricoperti con un'apposita pellicola. Ciascuna sezione è stata visionata al microscopio per stabilire i siti di registrazione sulla base dei marker lasciati dalla stimolazione. Queste sezioni sono state inoltre utilizzate per ricostruire attraverso uno specifico software l'immagine bidimensionale del solco laterale contenente le aree di nostro interesse.

CAPITOLO 4.

RISULTATI

4.1 Visione d'insieme.

277 singoli neuroni sono stati registrati da entrambi i primati (179 in Mk1, 98 in Mk2) nella regione compresa fra SII e Insula posteriore (pIC). La fig. 32 mostra la localizzazione anatomica della regione studiata in Mk1. 190 dei 277 neuroni (69%) hanno mostrato chiari campi recettivi (RFs) Somatosensoriale; di questi, 152 (80%) rispondevano a stimolazione tattile superficiale, mentre 38 (20%) rispondevano alla stimolazione propriocettiva. Per quanto riguarda l'organizzazione somatotopica, 111 dei 190 neuroni Somatosensoriali (58%) hanno mostrato un RF su mano o dita, 24 (13%) sul braccio. I rimanenti mostravano un RF sulla parte inferiore del corpo (n=21, 11%), bocca (n=15, 8%), volto (n=13, 7%) e parte superiore del corpo (n=6, 3%). La maggior parte dei RFs era controlaterale (62%), mentre il 30% era bilaterale e il rimanente 8% rispondeva su tutto il corpo.

40 dei 277 neuroni isolati (14%) rispondevano in maniera specifica durante movimenti volontari della mano (afferramento di cibo, esplorazione e manipolazione di oggetti). Inoltre, questi neuroni non mostravano una risposta consistente alla stimolazione tattile o propriocettiva. Ciò rendeva impossibile la localizzazione del campo recettivo.

20 dei 277 neuroni isolati (7%) rispondevano durante movimenti oroalimentari di bocca, in assenza di risposta somatosensoriale intraorale; 27 dei 277 neuroni (10%) mostravano risposte multimodali (visuo-tattile o audio-tattile) oppure non mostravano risposta consistente a nessuno dei nostri test naturalistici proposti.

4.2 Organizzazione somatotopica e funzionale

In accordo con i precedenti studi (Fitzgerald et al. 2004) l'area mappata in questo esperimento mostra una rappresentazione corporea organizzata in maniera rostro-caudale. La Fig. 33 mostra i dettagli di questa organizzazione somatotopica.

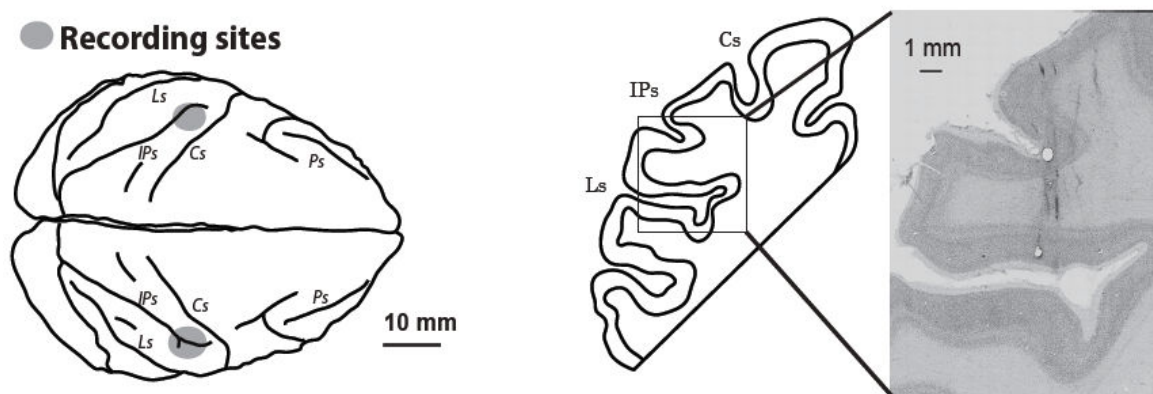


Fig. 32. A sinistra, visione della convessità di MK1. L'ombra grigia su entrambe gli emisferi indica la stimata posizione di entrata dell'elettrodo in convessità. A destra, la ricostruzione coronale di una sezione di Nissl in Mk1 mostra la traccia dell'elettrodo nel banco dorsale del solco Silviano, area corrispondente alla regione di mano di SII.

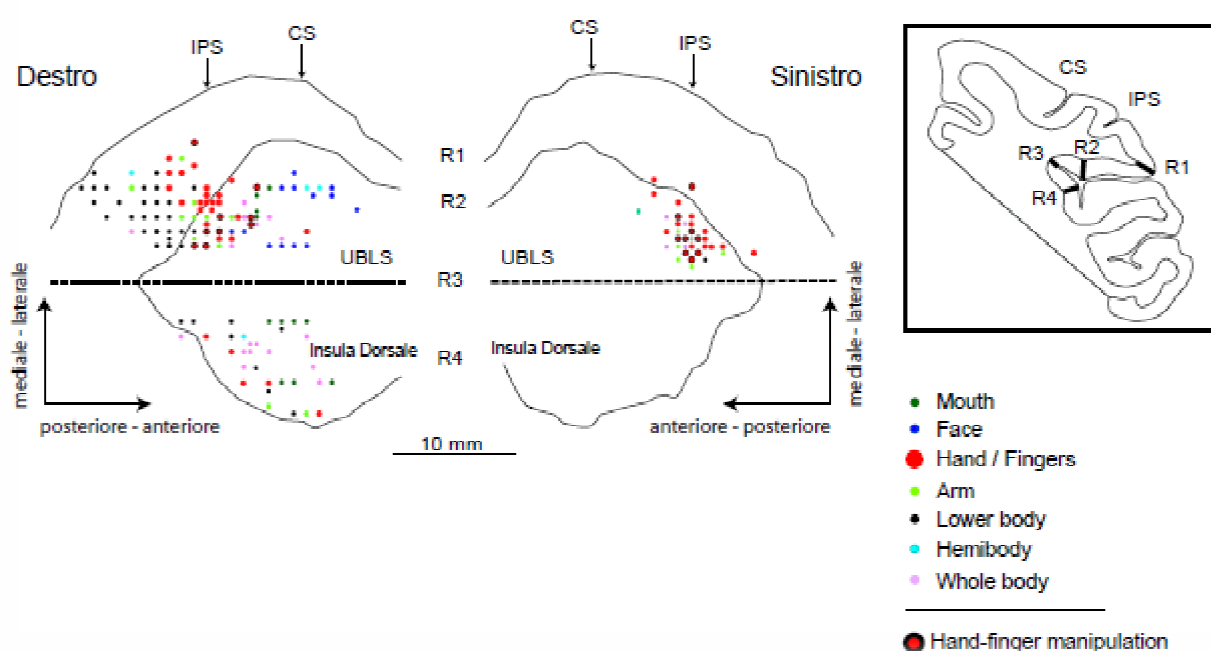


Fig. 33. Ricostruzione del solco laterale di entrambi gli emisferi di Mk1. Un esempio di sezione coronale ad antero-posteriore 9 mostra la posizione dei marker (R1-4) utilizzati per la ricostruzione bidimensionale. Il Banco superiore del solco laterale (UBLS) e l'Insula Dorsale sono stati allineati sul fondo del solco Laterale (R3), rappresentato con linea tratteggiata. Le linee continue delimitano le labbra del solco laterale (R1), l'inizio della regione circolare (R2) e l'Insula mediale (R4). Le frecce in alto indicano la parte più anteriore del Solco Centrale (CS) e l'inizio del Solco Intraparietale (IPS). Ciascun punto nella mappa indica il punto di entrata dell'elettrodo, e ciascun colore indica un campo recettivo differente. I cerchi rossi con contorno nero indicano la presenza in quella penetrazione di neuroni che rispondevano al movimento attivo e non alla stimolazione somatosensoriale.

4.3 Risposte sensori-motorie e manipolatorie di mano

48 dei 151 neuroni con attività somato-motoria relativa a mano e dita (111 Somatosensoriali + 40 Manipolatori) sono stati studiati in maniera quantitativa. Sulla base dei risultati delle analisi statistiche eseguite a livello delle singole unità è stato possibile distinguere 2 classi principali di neuroni:

- 1: 33/48 sono stati definiti *Hand-manipulation-related (HMn)*. Essi mostrano nell'epoca di pre o post-contatto o entrambe una frequenza di scarica media significativa rispetto al baseline. Importante, in nessuno dei 33 HMn è riscontrata una risposta significativa in nessuna stimolazione somatosensoriali (Fig. 34a,b,c).
- 2: 15/48 neuroni sono stati definiti *Somatosensory-related (SSn)*. Essi mostrano una frequenza di scarica media significativa sia durante la fase post-contatto dell'afferramento sia durante una o entrambe le stimolazioni somatosensoriali. I RFs di questi 15 neuroni sono localizzati su pollice controlaterale (n=4), dito indice (n=3), tutte le dita (n=4), palmo (n=2), mano bilaterale (n=2). SSn sono stati inclusi nel campione per successive analisi di confronto con le proprietà degli HMn. Nonostante i SSn siano una percentuale inferiore del campione quantitativamente studiato (30% vs 70%) i test naturalistici svolti hanno permesso di stabilire come le proprietà somatosensoriali siano la categoria neuronale più frequentemente incontrata in SII/pIC durante questo studio (Fig. 34d).

4.4 Neuroni Manipolatori (HMn): profilo di scarica e Indice di Preferenza per la presa.

Per studiare la natura motoria dei 33 HMn identificati 2 elementi sono stati tenuti in considerazione: 1) il loro **profilo temporale di scarica** rispetto al contatto con il target da afferrare e 2) la presenza di una **selettività per la presa** (indice di preferenza alla presa, **PI**).

Per quanto riguarda il profilo temporale di scarica, i 33 HMn, indipendentemente dalla tipologia di prensione, sono stati suddivisi in 2 popolazioni distinte sulla base dell'effetto epoca. La prima, contenente neuroni HMn significativamente attivi prima del contatto fra mano e target, è stata denominata **HMn Pre-selective**; la seconda, contenente neuroni HMn principalmente attivi dopo il contatto fra mano e target, è stata denominata **HMn Post-selective**.

L'unità 7 (Fig. 34A) mostrava un profilo di attività significativo precedentemente al contatto fra mano e target, in tutte le prensioni eseguite, per tale ragione è stata definita **HMn Pre-selective** [$F(2,14) = 228.62$, $p = .000$, Bonferroni $p < .001$]. Per quanto riguarda l'indice di preferenza alla presa, l'unità 7 mostrava un valore di $PI=0,3$, nonostante l'esecuzione di PG ed SG fossero significativamente maggiori di quella FE [$F(2,14) = 8.16$, $p = 0.0044$, Bonferroni $p < .001$].

L'unità 24 (Fig. 34B) mostrava un profilo di attività significativo successivamente al contatto fra mano e target e per tale ragione è stata definita **HMn Post-selective** [$F(2,14) = 104.69$, $p = .000$, Bonferroni $p < .000$]. Anch'essa ha mostrato un indice di preferenza alla presa di $PI=0,3$.

L'unità 8 (fig.34C) mostrava un'alta selettività per il tipo di presa, in questo caso per la condizione FE ($PI=1$). Nessuna risposta significativa era presente nelle condizioni SG e PG [effetto condizione $F(2,14) = 112.05$, $p = 0.000$, Bonferroni $p < .000$]. Inoltre l'unità 8 mostrava un profilo di attività significativo successivo al contatto per tale ragione è stato anch'esso definito **HMn Post-selective** [$FE (2,14) = 22.65$, $p = 0.000$, Bonferroni $p < .01$].

Sulla base dei criteri adottati in 33 HMn sono stati riscontrati **13 HMn Pre-selective** e **20 HMn Post-selective**. Alcuni di essi hanno mostrato una marcata differenza nel profilo temporale di scarica (Fig. 35), mentre altri hanno mostrato una differenza meno marcata ma statisticamente significativa (Fig. 36). Sulla base di questa divisione i due gruppi sono stati sottoposti ad analisi statistica per studiarne il profilo di attività a livello di popolazione. L'analisi ha mostrato come i due gruppi siano chiaramente distinti sulla base dell'interazione Epoca vs. Gruppi (HMn Pre e Post-selective) [$F(2,62) = 21.89$, $p = 0.000$]. Bonferroni post-hoc analisi ha rivelato che nel gruppo HMn Pre-selective nell'epoca pre-contatto l'attività era statisticamente maggiore della baseline e uguale all'epoca post-contatto (per entrambe $p < .001$), mentre il gruppo HMn Post-selective era attivo solo nella fase di post-contatto ($p < .001$). Aspetto cruciale, l'epoca pre-contatto differisce statisticamente nei due gruppi ($p < .001$) (fig. 37A,B). Tale effetto è indipendente dalla presa [$F(4,124) = 0.41$, $p = 0.79$] (Fig. 38).

L'interazione fra Tipologia di Presa vs. Epoche [$F(4,124) = 6.47$; $p = 0.001$] considerando tutta la popolazione (HMn=33) indipendentemente dalla divisione in gruppi, ha mostrato che nella fase di pre-contatto non erano presenti differenze significative fra le 3 prese sia nell'attività media ($p < .001$) sia nel *timing* dell'attività [$F(2,56) = 1.342$; $p = 0.269$]. Nella fase post-contatto invece l'attività in PG e FE era in entrambi statisticamente maggiore di SG ($p < .001$; Fig 39).

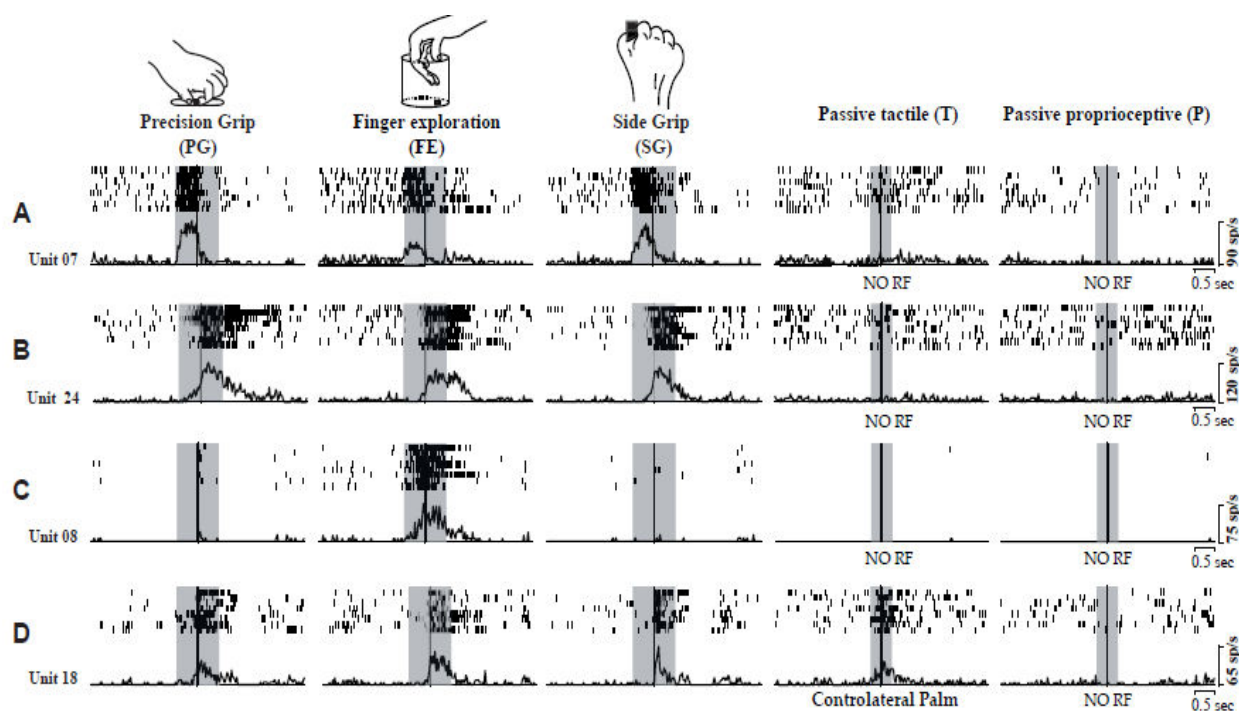


Fig. 34. Esempi di neuroni Hand-manipulation-related (HMn) (A,B e C). A e B) Esempi di HMn con profili di scarica differenti rispetto al contatto mano-target (linea verticale). C) Esempio di neurone altamente selettivo per un solo tipo di prensione (PI). In tutti gli HMn (A-C), la risposta somatosensoriale non risulta essere statisticamente significativa rispetto alla baseline. D) Esempio di neurone Somatosensoriale (SSn). Questo tipo di neurone mostra avere una risposta significativa alla stimolazione tattile sul palmo della mano. L'ombra in grigio rappresenta in tutti gli istogrammi le epoche relative alla prensione/manipolazione (pre e post-contatto). Per entrambe le stimolazioni somatosensoriali, tattili e propriocettive, l'ombra grigia rappresenta la singola epoca di stimolazione.

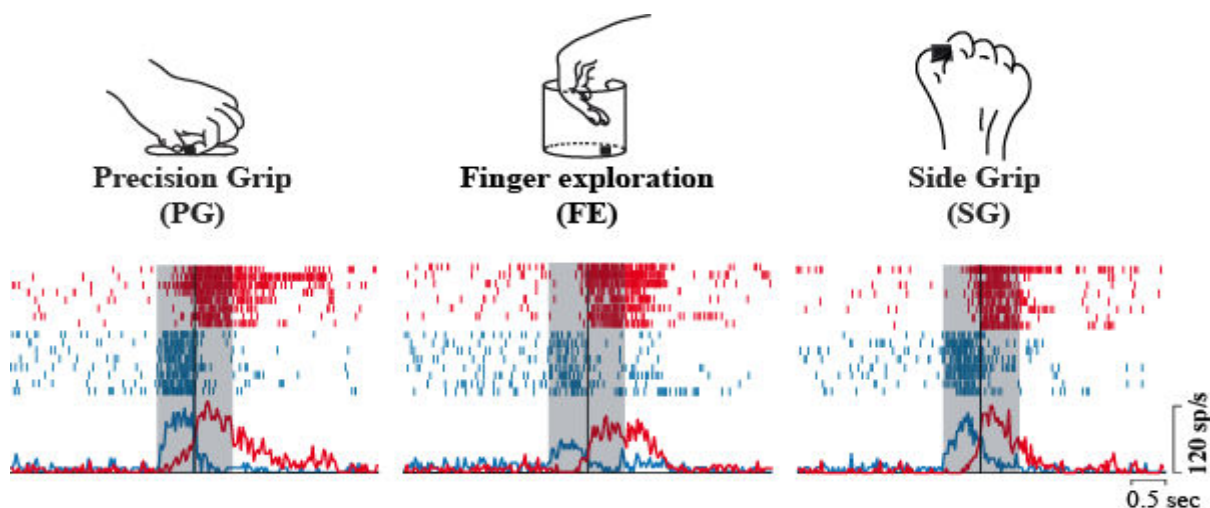


Fig. 35. Esempio di neuroni con profili di scarica differenti rispetto al contatto fra mano e target. In blu un esempio di neurone HMn Pre-selective, epoca pre-contatto significativamente maggiore sia alla baseline sia all'epoca post-contatto; in rosso un esempio di HMn Post-selective, epoca post-contatto maggiore dell'epoca pre-contatto.

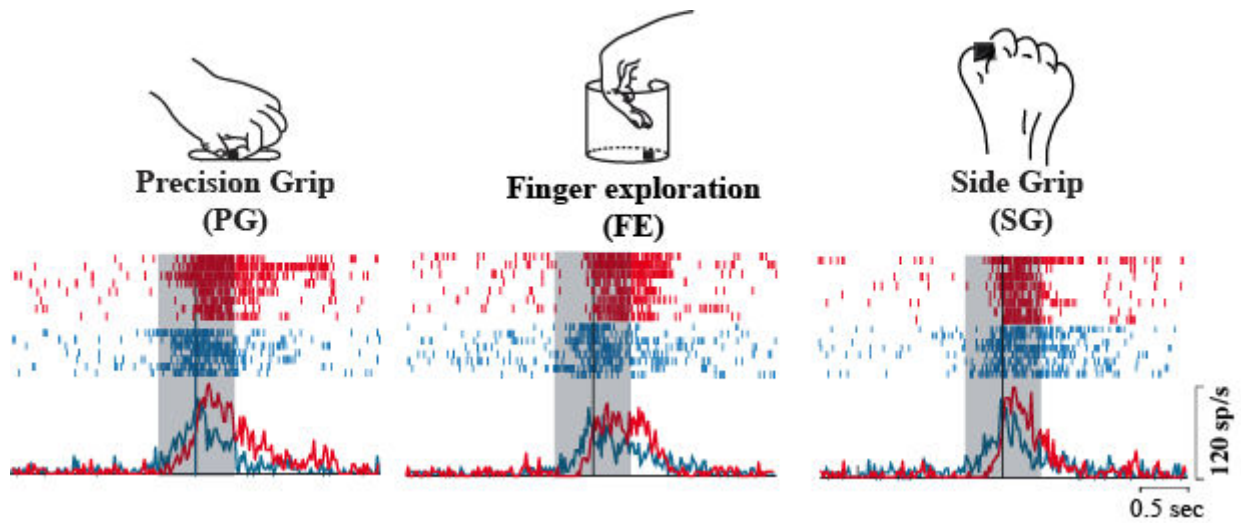


Fig. 36. Esempio di neuroni con profili di scarica differenti rispetto al contatto fra mano e target. Rispetto all'esempio in fig. 35 la differenza fra HMn Pre-selective (Blu) e Post-selective (Rosso) è meno marcata nonostante i criteri di distinzione siano statisticamente confermati.

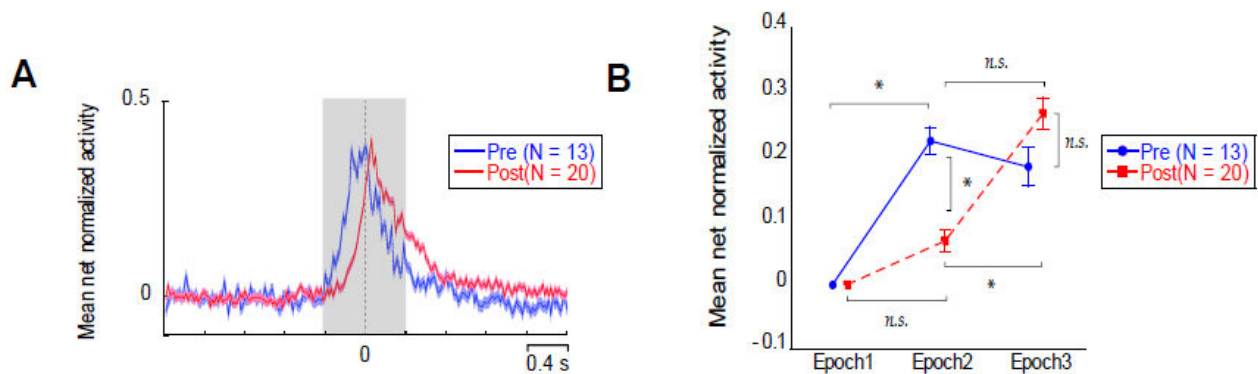


Fig. 37. A) Profilo temporale sull'attività netta Normalizzata nella popolazione HMn Pre-attivati (linea blu) e Post-attivati (linea rossa). B) Attività normalizzata nelle 3 epoche nelle due diverse popolazioni indipendentemente dal tipo di prensione (Epoche vs. Gruppo), le barre verticali indicano l'errore standard (ES).

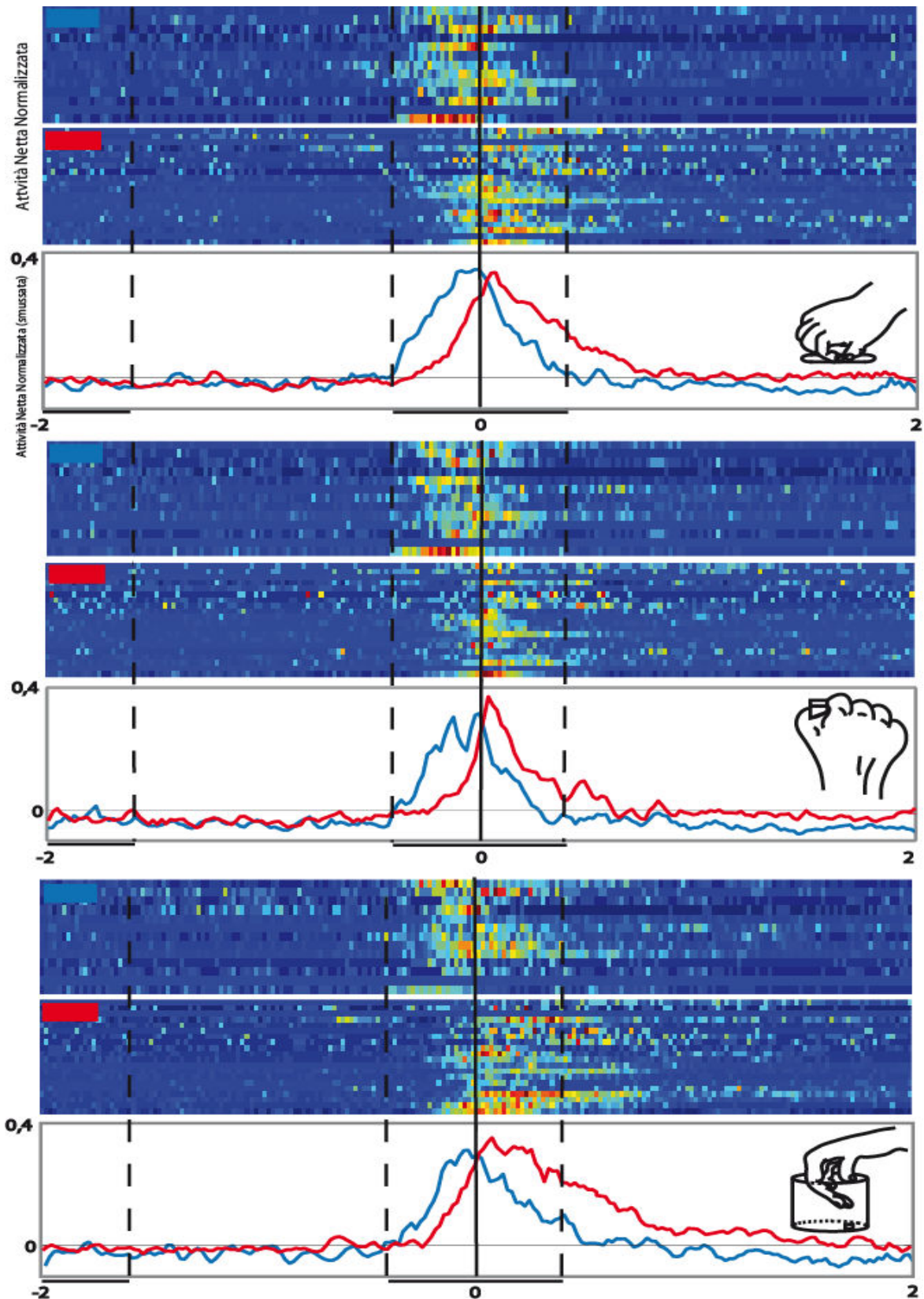


Fig. 38. Attività netta normalizzata (corretta, periodo di slittamento di 60ms) nelle differenti epoche per le diverse tipologie di prensione nelle due popolazioni di HMn. In blue profilo di scarica negli HMn Pre-selective (n=13); in rosso risposta profilo di scarica negli HMn Post-selective (n=20). Le 3 prese mostrano profili di attivazione nelle epoche di prensione simili non fra i gruppi, ma all'interno di essi. Il tipo di presa sembra perciò non influenzare significativamente il profilo di scarica.

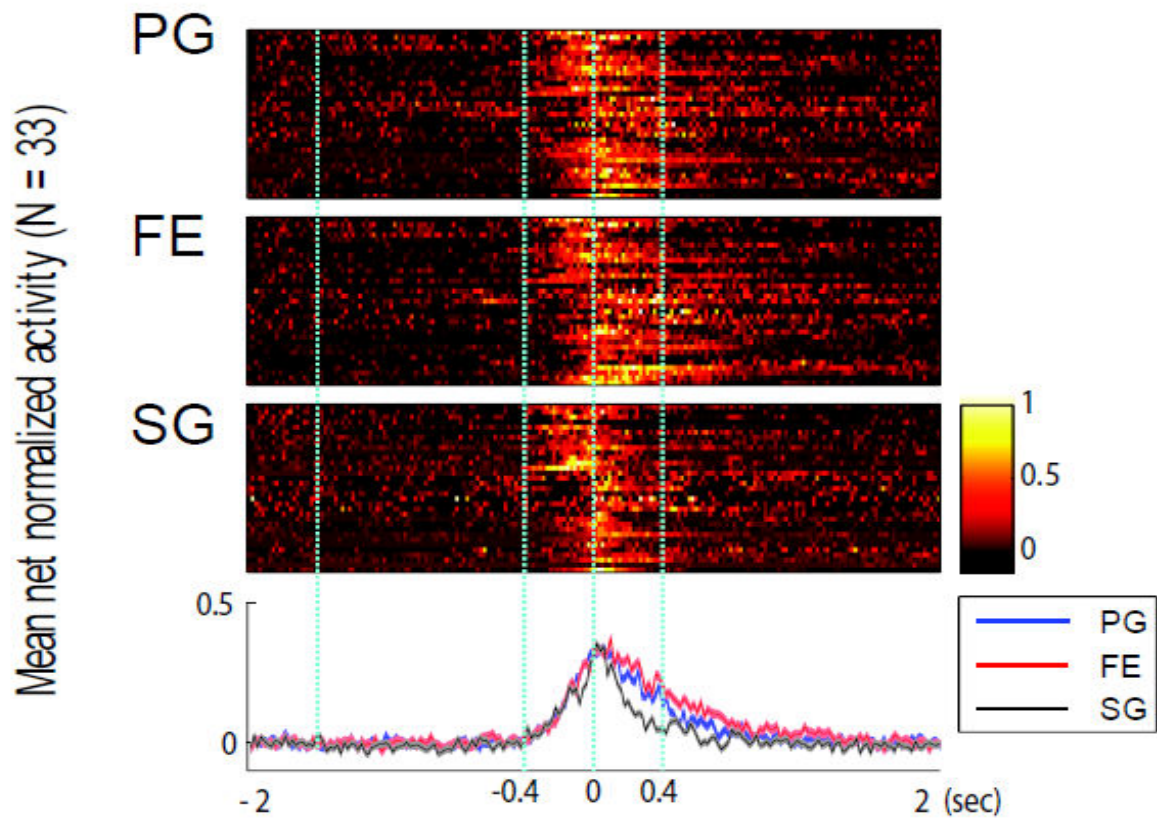


Fig. 39. Indica il profilo di attività media netta normalizzata nei tipi di presa per tutti gli HMn (33 neuroni). I tipi di presa differiscono solo nella fase successiva al contatto, con SG significativamente inferiore a PG e FE.

Inoltre, per quanto riguarda il valore di PI nelle due differenti popolazioni, nessuna differenza statistica è stata rilevata, indicando che entrambe le popolazioni mostravano simili gradi di selettività alla presa ($t = -0.889$, $p = 0.38$). La Fig. 40 mostra la distribuzione dei valori di PI nelle due popolazioni.

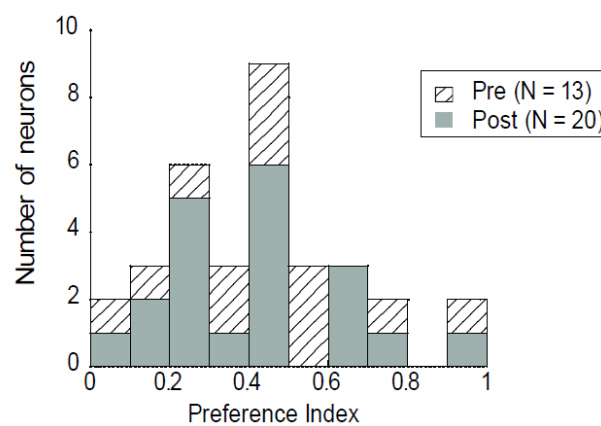


Fig. 40. Distribuzione dell'indice di preferenza alla prensione nella popolazione HMn Pre-selective e Post-selective.

I risultati dell'analisi relativa a *timing* di **inizio attività** (RU_ *rise up*), di **fine attività** (FD_ *fall down*) e del **picco di attività** (PA) nelle due popolazioni HMn Pre-selective e Post-selective ha ribadito la loro distinzione.

Risultati relativi a RU: sulla base dell'effetto gruppo [$F(1,28) = 8.944$, $p = 0.005$] è stato possibile constatare che la popolazione HMn Pre-selective mostrava una fase di RU precoce (309 ± 130 ms prima del contatto) e statisticamente precedente al gruppo Post-selective ($56 \text{ ms} \pm 327$ ms prima del contatto) ed indipendente dalla presa [$F(2,56) = 0.293$, $p = 0.747$] (Fig. 41A).

Risultati relativi a PA: sulla base dell'effetto gruppo [$F(1,27) = 25.90$, $p = 0.0001$] è stato possibile constatare che la popolazione HMn Pre-selective raggiungeva il picco di attività statisticamente prima della popolazione HMn Post-selective (HMn Pre-selective $46 \text{ ms} \pm 114$ ms prima del contatto fra mano e target, mentre la HMn Post-selective $149 \text{ ms} \pm 143$ ms dopo il contatto fra mano e target) (Fig. 41B,C). Sulla base dell'effetto Tipo di Prensione [$F(2,54) = 9.00$, $p = 0.001$], indipendentemente dal Gruppo, è stato possibile constatare che la condizione SG (PA a -3 ± 103 ms dopo il contatto) raggiungeva il picco significativamente prima di PG (61 ± 164 ms dopo il contatto) ed FE (96 ± 194 ms dopo il contatto) .

Risultati relativi a FD: sulla base dell'effetto gruppo [$F(1,27) = 4.98$, $p = 0.03$] è stato possibile constatare che la popolazione HMn Pre-selective tornava ad un livello di attività spontanea statisticamente prima della popolazione HMn Post-selective (HMn Pre-selective 347 ± 304 ms dopo il contatto fra mano e target, mentre la popolazione HMn Post-selective mostra tale punto a 571 ± 365 ms dopo il contatto fra mano e target) (Fig. 41D). Sulla base dell'effetto Tipo di Prensione [$F(2,54) = 7.74$, $p = 0.001$] è stato possibile constatare che FE rispetto ad SG impiegava significativamente più tempo a tornare ad un livello di attività spontaneo ($p < .001$), probabilmente dovuto ai tempi di esecuzione della presa (vedi Fig. 42B). PG si situava a metà fra SG ed FE.

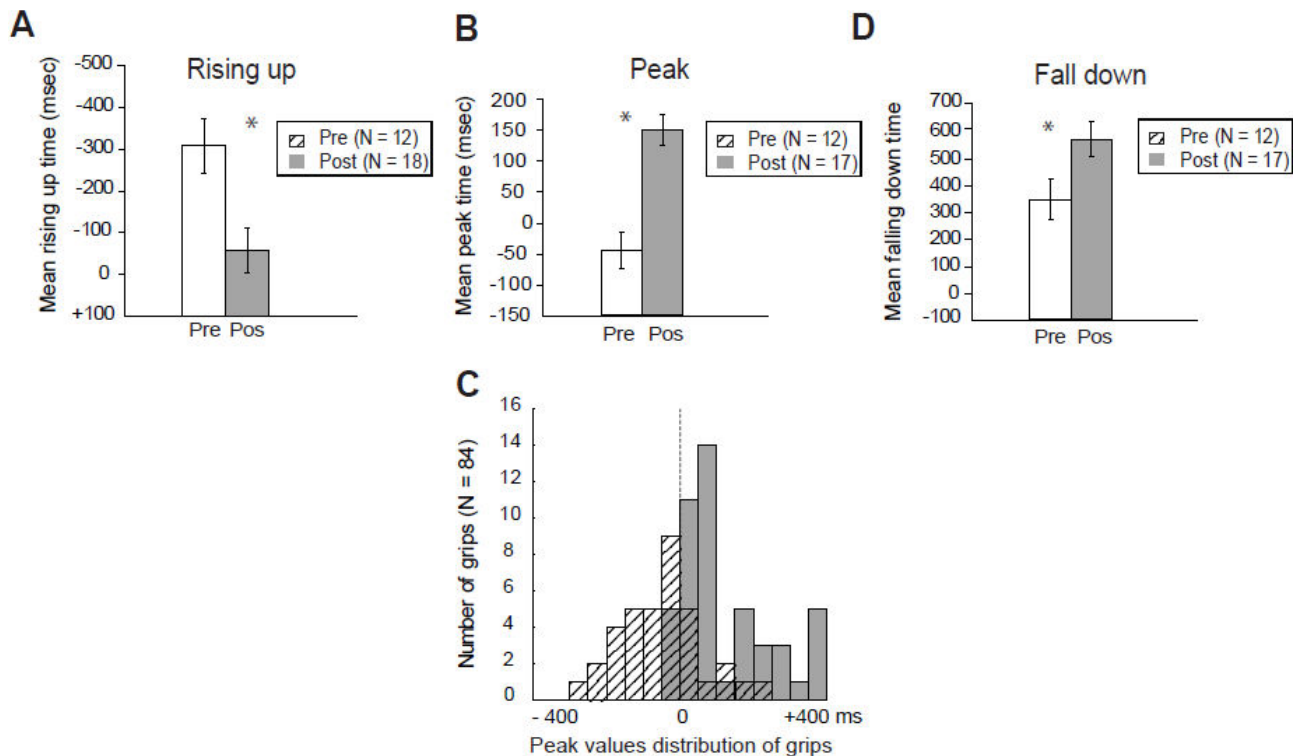


Fig. 41. Proprietà temporali della scarica neuronale in HMn Pre-selective e Post-selective. A) Valore medio dell'inizio dell'attività (RU) nelle due popolazioni. I valori negativi e positivi indicano lo scostamento dal momento del contatto fra mano e target situato su '0'. B) Valore medio dell'occorrenza del Picco di Attività (PA) nelle due popolazioni e C) distribuzione del picco di attività indipendentemente dal tipo di prensione. D) Valore medio di fine attività (FD) nelle due popolazioni. In A,B e C le barre verticali indicano l'errore standard ed in ciascuno dei grafici il parametro temporale rappresentato è indipendente dal tipo di prensione, ma dipendente dal gruppo di inclusione (Pre o Post-attivato). Per tutti i grafici il valore '0' indica il contatto fra mano e target.

4.5 Cinematica: effetto presa e condizione ambientale

I risultati di questa analisi sono stati importanti per verificare la presenza di differenze fra le tipologie di prese, PG, SG e FE, nelle diverse condizioni ambientali, Luce vs. Buio. I parametri cinematici misurati, già citati in precedenza, erano:

- la massima apertura delle dita (MD), misurata fra pollice ed indice;
- i tempi di esecuzione della prensione (ET), misurati dal momento in cui la mano entra a contatto con il target al momento che precede la fase di sollevamento del target.

Risultati relativi a MD: un effetto significativo per la Condizione (luce vs buio) [$F(1,35) = 14.75, p = 0.001$] e il seguente Bonferroni post-hoc hanno rivelato che l'esecuzione al buio delle diverse prensioni generalmente aumentava i valori di MD; un effetto significativo per il Tipo di Prensione [$F(2,70) = 17.01, p = 0.001$] e il seguente Bonferroni hanno rivelato che SG era generalmente caratterizzato da valori medi di

MD significativamente maggiori rispetto a PG e FE. La presenza di un effetto non significativo per l'interazione fa presupporre che non ci fossero evidenti differenze fra esecuzione alla luce e al buio considerando ciascuna presa singolarmente, come si può notare dal grafico in fig. 42A.

Risultati relativi a ET : un effetto significativo per il Tipo di Prensione [$F(2,78) = 31.25$, $p = 0.001$], e il seguente Bonferroni hanno rivelato che l'esecuzione di SG era generalmente più rapida rispetto a quella di PG e FE, a sottolineare il minor grado di complessità di questa presa presa rispetto alle altre; un effetto significativo per la Condizione (luce vs buio) [$F(1,39) = 84.04$, $p = 0.001$] ed il seguente Bonferroni hanno mostrato che il tempo di esecuzione al buio, indipendentemente dal Tipo di Prensione, era generalmente maggiore rispetto alla luce.

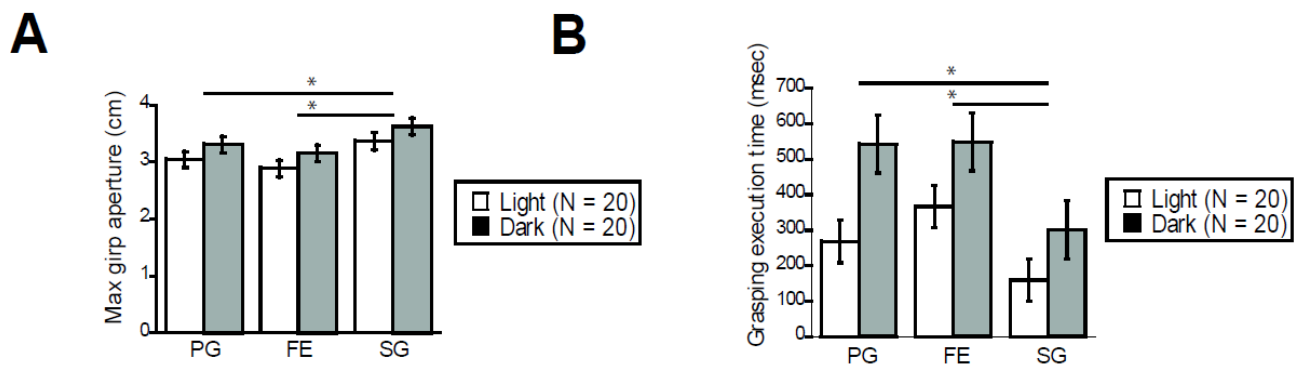


Fig. 42. Risultati della Cinematica. A) Massima apertura delle dita (MD) durante l'esecuzione nelle tre differenti prensioni, in entrambe le condizioni di luce e buio. B) Tempo di esecuzione della manipolazione (ET) nelle tre differenti prensioni, in entrambe le condizioni di luce e buio. Per entrambi i grafici le linee verticali indicano l'errore standard della media.

4.6 L'effetto dell'informazione visiva durante i compiti di manipolazione.

La maggior parte dei HMn ($n=33$) sono stati testati nella condizione di buio per la presa PG ($n=16$, 48.6%) o FE ($n=20$, 60.6%). Solamente 2 neuroni (6%) sono stati testati nella condizione SG e visto il numero esiguo non sono stati selezionati per successive analisi.

In 16 neuroni testati nella condizione PG in esecuzione sia alla luce che al buio, 8 neuroni (50%) mostravano una risposta significativamente maggiore al buio, 3 neuroni (19%) mostravano l'effetto opposto, e 5 (31%) non mostravano nessuna differenza significativa fra l'esecuzione alla luce e al buio (Fig. 43A). La Fig. 43A mostra un esempio di neurone (unità 22) con un effetto positivo nell'esecuzione al buio testato per il PG. Inoltre tale effetto si palesava non nell'epoca precedente al contatto, ma in quella post-contatto. Ciò capitava nella maggior parte dei neuroni con effetto positivo all'esecuzione al buio rispetto a quella alla luce. L'epoca

post-contatto sembrava cruciale nel determinare questa differenza [$F(2,14) = 3.95$, $p = 0.001$, Bonferroni, $p < .001$].

In 20 neuroni testati nella condizione FE in esecuzione al buio, 8 neuroni (40%) mostravano una risposta significativamente maggiore alla luce, 6 neuroni (30%) mostravano una risposta significativamente maggiore al buio, 6 neuroni (30%) non mostravano nessuna differenza significativa fra esecuzione alla luce e al buio. La Fig. 43B mostra un esempio di un altro neurone (unità 24) con effetto positivo per la condizione di esecuzione al buio in FE [$F(1,7) = 68.68$, $p = 0.001$, Bonferroni, $p < .05$]. In questo caso la differenza fra esecuzione alla luce e al buio era presente sia nell'epoca pre-contatto sia nell'epoca successiva ad esso [$F(2,14) = 7.20$, $p = 0.007$, per entrambe le epoche Bonferroni $p < .05$].

A livello di popolazione nessun effetto significativo veniva riscontrato fra esecuzione al buio ed esecuzione alla luce per entrambe le prese studiate, PG ed FE (Fig. 44A,B).

4.7 L'effetto della presenza o assenza del target durante FE.

In questo caso sotto esame non era l'esecuzione della prensione in differenti contesti ambientali, ma la presenza o meno di una modulazione sulla frequenza di scarica nella condizione FE causato dalla presenza (FEt) o assenza del target (FEwt) all'interno del contenitore. In entrambi i casi l'esecuzione avveniva al buio e in entrambi i casi la scimmia non poteva distinguere fra le due condizioni se non durante l'esplorazione all'interno del contenitore. Obiettivo di tale condizione era di esaminare quanto l'attività relativa all'esplorazione/prensione potesse mostrare proprietà sensori-motorie contesto dipendenti. 16 neuroni sono stati analizzati nei 2 differenti contesti. Di questi 16, 5 (31%) mostravano un'attività significativamente maggiore durante FEt, 2 (13%) mostravano un'attività maggiore per FEwt. I rimanenti 9 (56%) non mostravano nessuna significativa differenza fra FEt vs FEwt.

La Fig.43C mostra un esempio di neurone con una risposta statisticamente maggiore durante FEt ($p < .05$). Siccome la differenza fra le due condizioni si palesava nella fase post-contatto, tale scarica potrebbe essere messa in relazione con il fatto che la presenza del target prolungava la fase di manipolazione. In realtà l'analisi dei profili temporali di scarica nelle due condizioni FEt e FEwt in questo neurone non hanno mostrato differenze in questo senso (FEt vs FEwt rispettivamente, *Rise up*: 1520 e 1620 ms; *Fall down*: 2880 e 2820 ms). La presenza del target, invece, posticipava sensibilmente il picco di attività della scarica (PA), da 60 a 320 ms dopo il contatto fra mano e target. Tale risultato suggerisce che la scarica additiva presente dopo il contatto in FEt era correlata alla fase di prensione del target successiva alla fase di esplorazione, mentre la scarica di FEwt era in relazione alla sola esplorazione. Una plausibile spiegazione potrebbe essere che il *feedback* relativo alla presenza del target segnali al sistema motorio il passaggio ad una fase successiva del programma selezionato, nel caso di questo neurone, dalla configurazione di mano ottimale all'esplorazione

ad una configurazione relativa alla prensione. A livello di popolazione nessun effetto significativo è stato riscontrato fra FEt e FEwt (Fig. 44C).

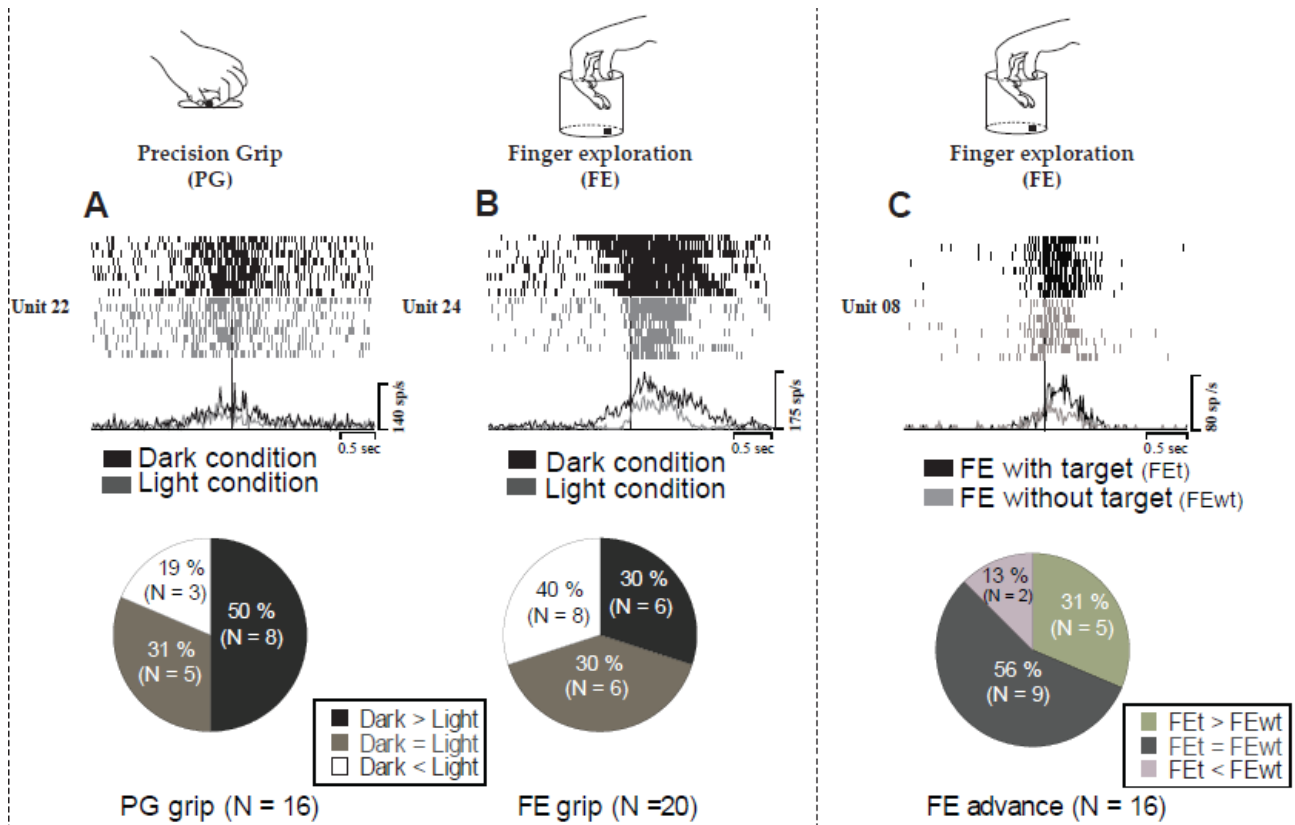


Fig. 43. L'influenza dell'informazione visiva nei HMn. A) Differenza nella risposta fra esecuzione al buio (nero) e alla luce (grigio) durante la condizione PG. Sotto, descrizione in percentuali dei diversi profili di risposta riscontrati in PG eseguito al buio vs luce. B) Differenza nella risposta fra esecuzione al buio (nero) e alla luce (grigio) durante la condizione FE. Sotto, descrizione in percentuali dei diversi profili di risposta riscontrati in FE eseguito al buio vs luce. C) Effetto della presenza del target. Differenza nella risposta fra esecuzione con target (FET, nero) e senza target (FEwt, grigio). Sotto, descrizione in percentuali dei diversi profili di risposta riscontrati in queste condizioni.

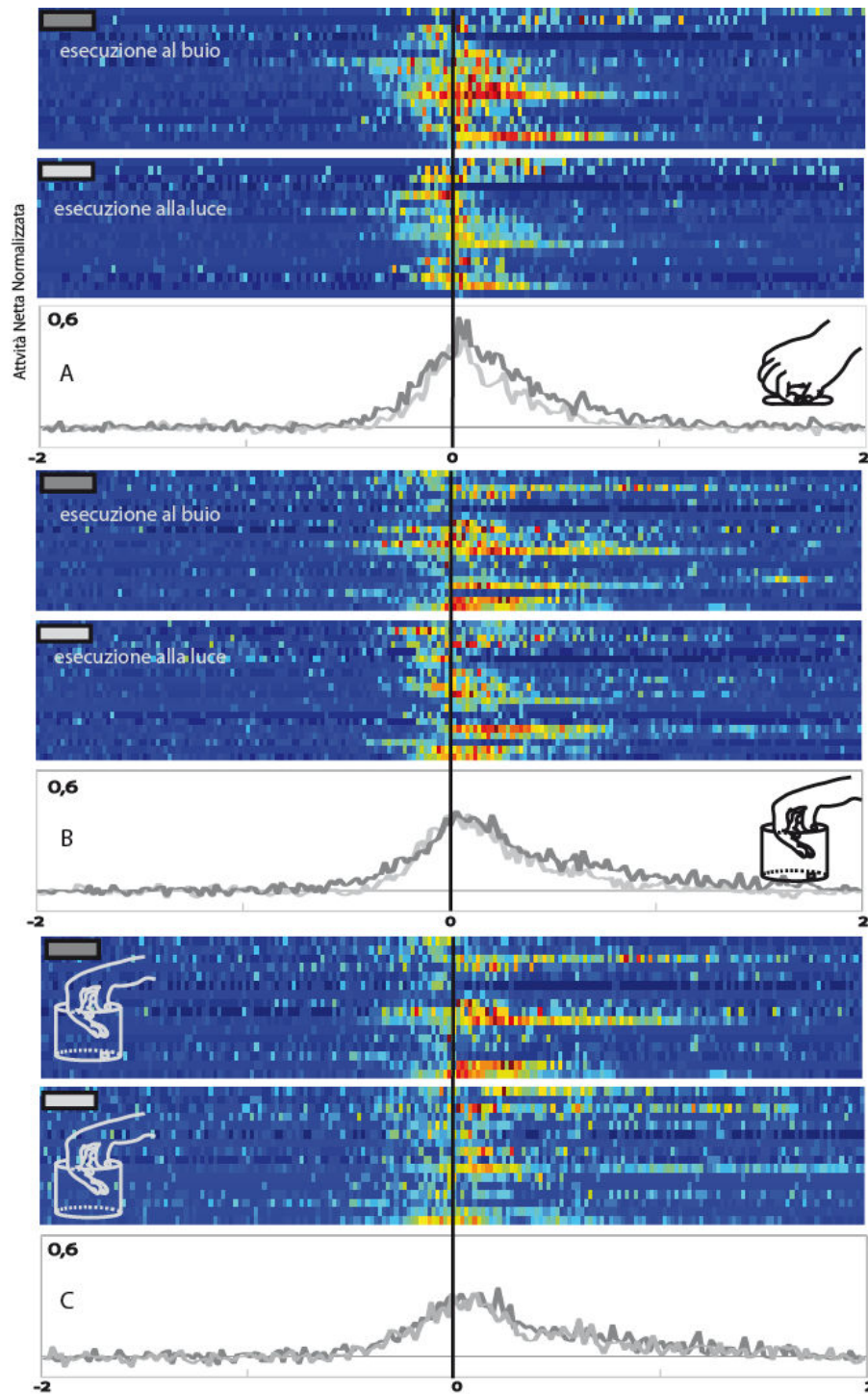


Fig. 44. A livello di popolazione nessuna differenza significativa è stata riscontrata fra esecuzione al buio vs esecuzione alla luce (A,B) e fra FEt vs FEwt (C).

4.8 Proprietà dei neuroni somatosensoriali rispetto al compito di prensione.

Nella categoria Somatosensory-related (SSn) sono stati inclusi 15 neuroni. Tali unità sono state registrate al fine di poter correlare il loro profilo di scarica nei compiti motori rispetto ai neuroni HMn di SII/Ip, con assenza di risposta somatosensoriale significativa.

La Fig. 34D mostra un esempio di SSn (unità 18) con stimolazione tattile significativa (Wilcoxon test, $p = 0.017$). Tale neurone mostrava un campo recettivo sulla mano controlaterale. Per quanto riguarda il suo profilo temporale dell'attività durante la prensione, l'attività massima era raggiunta, indipendentemente dal tipo di prensione, sempre dopo il contatto con il target [$F(2,14) = 77.275$, $p = 0.001$; Bonferroni $p < .05$]. Fra i tipi di prensione FE era significativamente maggiore di PG ed SG [$F(2,14) = 6.38$, $p = 0.01$; Bonferroni $p < .05$].

Fig. 45A mostra la risposta alle stimolazioni Somatosensoriali (Tattile e Propriocettiva) nelle tre differenti popolazioni, HMn Pre-selective, Post-selective e SSn. In SSn la stimolazione tattile era maggiore della propriocettiva [$F(1,46) = 4.16$, $p = 0.04$; Bonferroni $p < .05$] ed in generale la risposta Somatosensoriale nelle 3 popolazioni era significativa rispetto al baseline solo nella popolazione SSn rispetto alla popolazione HMn Pre e Post-selective [$F(2,45) = 15.616$, $p = 0.0001$; Bonferroni $p < .05$].

Inoltre, con l'idea di fare luce sulle differenze funzionali di queste 3 popolazioni riscontrate in SII/pIC, è stato calcolato il valore medio di attività netta normalizzata relativo alle epoche pre e post-contatto, per ogni tipo di prensione, in ciascun neurone ($n = 48$). Tali valori sono stati utilizzati per calcolare il coefficiente di correlazione rispetto al gruppo (Pre, Post e SSn) per i differenti tipi di presa. E' stato possibile estrarre due componenti positivamente correlate fra di loro: 1) costituita dalla popolazione SSn e HMn Post-selective; 2) costituita da HMn Pre-selective. Più nello specifico, PG e SG hanno mostrato una correlazione positiva in entrambe le popolazioni HMn Pre e Post-selective ($r = .81$ e $r = .77$ rispettivamente, per entrambe $p < .01$). Nei SSn tutte e tre le prese studiate correlavano altamente fra di loro, mostrando una netta uniformità nelle risposte (FE-PG; $r = .65$; FE-SG; $r = .71$; PG-SG; $r = .68$, per ciascuno, $p = .01$). L'attività in FE nella popolazione HMn Post-selective mostrava una moderata correlazione con l'attività in PG ed SG nella popolazione SSn (rispettivamente $r = .57$; $r = .52$, per entrambe $p < .05$). Dall'altro lato l'attività in FE nella popolazione HMn Pre-selective non mostrava nessuna correlazione statisticamente significativa con nessuna delle altre prese (per tutti $p > .05$). I risultati di queste correlazioni hanno dimostrato la similitudine fra la popolazione HMn Post-selective e SSn, suggerendo che entrambe mostrano proprietà dipendenti dal contatto fra mano e target.

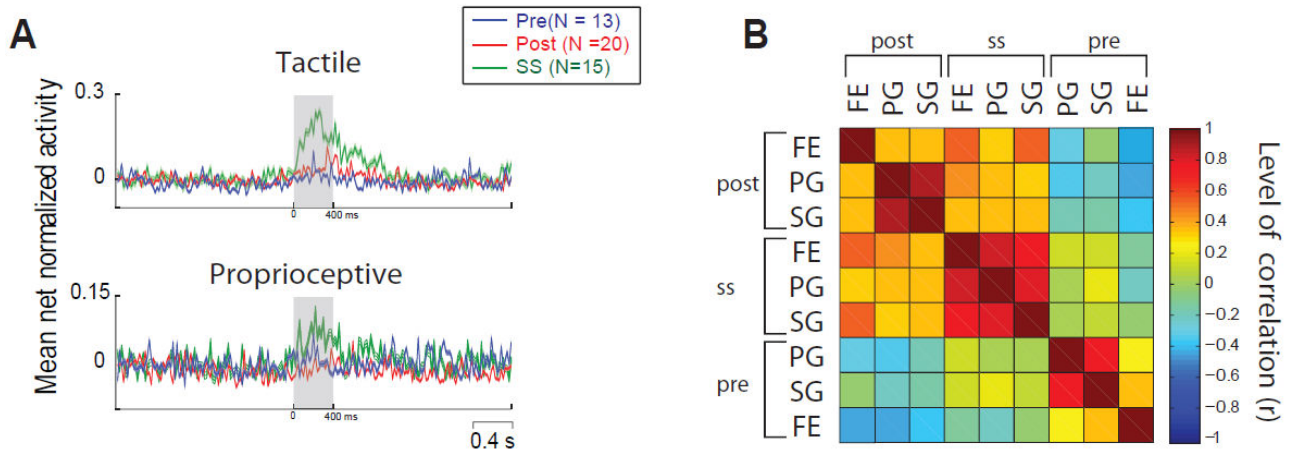


Fig. 45. A) profilo temporale dell'attività media netta normalizzata nella stimolazione Tattile e propriocettiva nelle 3 differenti popolazioni neuronali descritte in SII/Ip. B) Risultato relativo alle analisi di correlazione rispetto all'attività media netta normalizzata nelle 3 prensioni, nelle 3 popolazioni neuronali identificate. Il colore indica il livello di correlazione (r) fra ogni possibile accoppiamento. A destra i livelli di colore indicano il valore assoluto di r .

CAPITOLO 5.

DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

5.1 Visione Riassuntiva

Il riconoscimento aptico degli oggetti richiede una stretta interdipendenza fra il flusso di informazioni somatosensoriali ascendenti relative all'oggetto e l'informazione motoria durante la manipolazione (Lederman et al. 1987; Klatzky et al 1992; Morley et al. 1983). Un numero di evidenze sempre maggiori mostrano un coinvolgimento delle regioni perisilviane posteriori (SII/pIC) nell'integrazione somato-motoria fondamentale nelle abilità manipolatorie e nella codifica aptica. SII/pIC grazie alle sue connessioni anatomiche è un nodo corticale a cui afferiscono informazioni relative a: 1) programmazione motoria; 2) aspetti esecutivi, quali le regole comportamentali; 3) identità e proprietà degli oggetti, ottenute rispettivamente attraverso processi mnemonici tatto-dipendenti e attraverso i recettori somatici e propriocettivi periferici. Scopo del presente studio è stato il tentativo di approfondire in che modo tali informazioni si riflettano nelle proprietà dei singoli neuroni della regione di mano di SII/pIC e possano contribuire all'organizzazione e al controllo sensori-motorio dei movimenti aptici.

Il risultati ottenuti sono riassunti come segue:

- 1) SII/pIC mostra una chiara organizzazione somatotopica rostro-caudale, con la localizzazione della regione di mano coerente con gli studi svolti in passato;
- 2) 70% dei neuroni studiati quantitativamente nella regione di mano di SII/pIC (33/48) hanno mostrato una scarica dipendente dal movimento e sono stati definiti Hand-manipulation related (HMn);
- 3) Di questi, il 39% (n=13) era considerevolmente attivato prima del contatto fra mano e target, mentre il rimanente (n=20) era attivato dopo il contatto. Nonostante i primi ed i secondi siano segregati in due popolazioni differenti relativamente al profilo temporale di scarica, entrambi hanno mostrato livelli di correlazione e PI nelle tre prese simili.
- 4) I neuroni HMn codificano specifiche configurazioni di mano e dita e verosimilmente contribuiscono al controllo motorio della mano sia nella fase iniziale sia in quella finale della prensione e manipolazione di oggetti.
- 5) Il 50% (8/16) ha mostrato una scarica maggiore nell'epoca post-contatto durante l'esecuzione al buio rispetto a quella alla luce; il 36% (5/16) ha mostrato una modulazione contesto-dipendente relativa alla presenza o meno del target all'interno del contenitore durante l'esplorazione.

5.2 Organizzazione somatotopica della regione di mano in SII/pIC.

In contrasto alla mancanza di accordo generale sull'estensione e parcellizzazione della regione di SII, la regione di mano in essa contenuta sembra esser fisiologicamente ben definita anche da studi precedenti (Krubitzer et al. 1995; Fitzgerald et al. 2004; Jezzini et al. 2012). Krubitzer e collaboratori per mezzo della registrazione dei singoli neuroni dal cervello di macaco sotto anestesia hanno mostrato la presenza di una molteplicità di aree nel banco dorsale del solco laterale. In particolare due sono state meglio indagate, il complesso SII/PV, con due rappresentazioni corporee simmetriche. Dall'altro lato, Hsiao e collaboratori registrando dal cervello di macaco non anestetizzato, hanno suggerito la presenza di 3 aree di mano funzionalmente distinte lungo l'asse rostro-caudale e medio-laterale: SIIp, campo posteriore; SIIc, campo centrale e SIIa, campo anteriore. In accordo con gli autori, il campo posteriore e quello anteriore contenevano una percentuale maggiore di neuroni con caratteristiche propriocettive, mentre il campo centrale conteneva neuroni principalmente a modalità tattile. Come gli stessi autori hanno suggerito seguendo le nomenclature di Krubitzer e collaboratori, il campo anteriore corrispondeva a PV mentre quello centrale e posteriore, alla regione classica di SII. Nonostante la definizione anatomica di SII e delle regioni adiacenti non fosse fra gli scopi di questo lavoro, la regione di mano riportata nel presente lavoro è localizzata nella parte mediale/profonda del solco laterale posteriore, verosimilmente sul confine fra l'opercolo parietale e l'insula posteriore granulare e probabilmente a cavallo fra SIIa ed SIIc descritti da Fitzgerald e collaboratori (Fitzgerald et al. 2004). Per tale ragioni è stato deciso di riferirci a questa porzione di corteccia come SII/pIC.

5.3 Risposte somato-motorie nella regione di mano di SII/pIC.

Ricerche precedenti hanno rivelato la presenza di neuroni relativi alla manipolazione in SI (Iwamura et al. 1996; Salimi et al. 1999). Questi studi hanno mostrato la presenza di neuroni rispondenti al movimenti attivo, manipolazioni e prensioni eseguiti con la mano, anche in assenza di campi recettivi somatosensoriali chiari e in alcuni casi con una scarica che precedeva il contatto con il target. La presenza di simili neuroni è stata descritta anche nella regione di mano di SII, ma tali unità non sono mai state studiate sistematicamente per mezzo di compiti motori strutturati (Robinson et al. 1980; Fitzgerald et al. 2004; Sinclair et al. 1993). In tal senso questo studio è il primo nel suo genere aver mostrato quantitativamente la presenza di attività dipendente dal movimento in questa regione durante movimenti di prensione ed esplorazione.

In totale 33 neuroni *Hand-manipulation-related neurons* sono stati quantitativamente identificati e studiati. L'analisi di correlazione eseguita su questa popolazione ha rivelato una correlazione positiva alta tra le risposte a PG ed SG in tutti i neuroni HMn registrati. La specificità della configurazione delle dita dei HMn potrebbe riflettere l'uso attivo del pollice e del dito indice durante l'afferramento e l'esplorazione degli oggetti. La distribuzione degli indici di preferenza alla presa nella popolazione HMn mostra una selettività al tipo di prensione simile ai neuroni per l'afferramento registrati in F5 e nelle aree parietali AIP e PFG, tutte

aree specificatamente coinvolte nel controllo della configurazione della mano durante l'afferramento (Raos et al. 2006; Bonini et al. 2012; Murata et al. 2000).

Le analisi sul profilo temporale di scarica ai compiti di prensione studiati ha reso possibile segregare i neuroni HMn in due categorie distinte. La prima classe, HMn Pre-selective è caratterizzata da neuroni attivi precedentemente al contatto fra mano e target. Questi neuroni iniziano a scaricare mediamente, indipendentemente dal tipo di prensione, 300 ms prima che l'effettore più distale della mano entri in contatto con il target. Usualmente questa fase è definita di *Shaping*, in quanto le dita stanno assumendo la conformazione ideale alla prensione da eseguire. Considerando che in questa fase sia i meccanorecettori superficiali che quelli profondi sono già attivi, la scarica dei HMn Pre-selective potrebbe riflettere le proprietà dinamico aptiche di tali recettori i quali hanno il compito di aggiornare il sistema motorio circa le fasi di trasporto della mano verso il target. Il loro compito potrebbe essere quello di bilanciare le fasi dell'esecuzione del movimento stesso. Tale ipotesi da un lato appare plausibile, anche se i test preliminari svolti per identificare le proprietà dei singoli neuroni sembrano confutare l'idea che tale selettività pre-contatto possa essere legata a fattori somatosensoriali passivi. Neuroni somatosensoriali con una scarica precedente il contatto fra mano e target sono stati documentati anche in precedenza in SI (Gardner et al. 2007; Salimi et al. 1999). In accordo con l'interpretazione data in questi studi, è plausibile che gli HMn Pre-selective possano essere espressione, diretta o indiretta, di una copia motoria efferente o di una scarica corollaria, per effetto delle connessioni anatomiche con F5. Gardner e collaboratori (Gardner et al. 2007), riferendosi alla pre-attivazione presente in SI durante l'afferramento, sostengono che tale attività potrebbe riflettere il comando motorio trasmesso da M1 ai motoneuroni spinali e tale 'riafferenza' potrebbe essere funzionale alla creazione di un'aspettativa somestesica relativa all'interazione mano-oggetto. In SI, tale pre-attivazione non era presente durante la stimolazione passiva della mano, mettendo in luce un'importante differenza fra processi somatosensoriali passivi e attivi (tale osservazione non può essere paragonata alla stimolazione somatosensoriale applicata in questo studio in quanto durante la sua esecuzione all'animale era impedito di vedere). Wolpert e Flanagan (2001) hanno distinto tatto attivo e passivo proprio sulla base del concetto di "predizione motoria". Durante i processi attivi *self generated*, il sistema motorio controlla il flusso ascendente di informazioni sensoriali, in modo che il soggetto sia in grado di anticipare il momento in cui l'informazione a *feedback* reale arrivi in SI. La convergenza fra segnali centrali e periferici permette di comparare la predizione sensoriale innescata dalla scarica motoria corollaria con le conseguenze sensori-motorie relative al movimento realmente eseguito. L'informazione sensoriale è in questo modo incorporata nel contesto motorio in cui si attua e potrebbe essere attenuata o amplificata a seconda che la predizione possa essere più o meno adeguata al contesto stesso.

Nel caso degli HMn Pre-selective registrati nella regione di mano di SII/pIC, seguendo la logica interpretativa di Gardner e collaboratori, si esclude che possano risentire del legame con M1, regione con cui condividono scarse connessioni anatomiche, ma piuttosto con le aree premotorie ventrali, in particolare con F5a e p, settori funzionalmente definiti dalla presenza di neuroni motori oltre che visuomotori. La pre-

attivazione presente in SI e quella in SII/pIC potrebbero riflettere due livelli funzionali differenti, entrambi legati alle reciproche connessioni motorie. Si potrebbero integrare informazioni motorie *muscle-related*, per effetto di una più stretta relazione con M1, con informazioni somatosensoriali implicate nel controllo della contrazione muscolare e della forza applicata durante la presa (Salimi et al 1999b). SII/pIC potrebbe integrare informazioni motorie *goal-related*, per effetto di una stretta relazione con F5p, con informazioni tattili e propriocettive complesse relative alla forma tridimensionale dell'oggetto.

La seconda classe, HMn Post-selective rappresenta la categoria più numerosa all'interno dei 33 HMn. Similmente alla popolazione di SSn, i neuroni di questa classe iniziano a scaricare al contatto fra mano e target, ma a differenza degli SSn, ed in analogia con gli HMn Pre-selective, non mostrano una risposta somatosensoriale significativa. Il profilo temporale di scarica che caratterizza questa popolazione di HMn è diacronico rispetto alla classica scarica motoria, probabilmente a testimoniare una relazione motoria minore rispetto ai HMn Pre-attivati. Tale caratteristica lega tale sottopopolazione ad una relazione funzionale diretta con le fasi della manipolazione successive al contatto fra mano e target. Riguardo a tale relazione funzionale tre ipotesi potrebbero essere avanzate: A) potrebbero essere implicati nel controllo sensori-motorio della *procedura di estrazione* delle caratteristiche dell'oggetto. Lederman e Klatzky () hanno descritto diverse tipologie di manipolazioni esplorative eseguite dall'uomo durante la fase di riconoscimento aptico degli oggetti. Lo scopo di questi movimenti è l'*estrazione* delle caratteristiche fisiche dell'oggetto. Tale processo richiede un aggiornamento continuo del comando motorio durante il periodo esplorativo; B) potrebbero essere implicati nel controllo della forza. Alcuni neuroni HMn Post-selective mostrano una scarica maggiore durante la fase di prensione o sollevamento del target piuttosto che durante la fase di esplorazione (Fig. 43C, $FE_t > FE_{wt}$), suggerendo che una parte di tali neuroni potrebbe essere coinvolta nel controllo della forza per regolare le fasi più tardive della manipolazione, come il sollevamento del target (Hendrix et al. 2009b); C) potrebbero essere espressione di un meccanismo di *gating* sensoriale, come ad esempio la *cancellazione* (Flanders et al 2011). Il movimento *self-generated* potrebbe facilitare o slatentizzare la scarica di un campo recettivo sensoriale non stimolabile passivamente, ma solo per effetto del contatto mano-target elicitato da un movimento attivo. E' risaputo che il sistema corticospinale associato alle aree motorie primarie proietta alle corna ventrali del midollo spinale, portando il comando motorio a livello dei motoneuroni. Una piccola percentuale di proiezioni corticospinali termina a livello delle corna dorsali nel midollo, porzione in cui convergono le informazioni somatosensoriali periferiche ascendenti. Queste proiezioni sono in grado di alterare l'informazione somatosensoriale ritrasmessa dai sistemi ascendenti. Questo meccanismo è definito *cancellazione* (Lemon 2008). Seki e collaboratori (Seki et al. 2003; 2009) hanno mostrato che il filtraggio dell'aspettativa somatosensoriale potrebbe essere prodotta da afferenze primarie depolarizzanti (PAD), per cui il segnale generato dai sistemi motori discendenti sarebbe in grado di ridurre selettivamente la frequenza di scarica nei fusi neuromuscolari, organi tendinei e campi cutanei. Fenomeni di cancellazione sono presenti anche a livello corticale. Entrambe le aree motorie e somatosensoriali proiettano ai nuclei delle colonne dorsali ed il risultato di queste proiezioni potrebbe essere l'inibizione dell'input somatosensoriale associato al movimento volontario di mano e braccio (Towe & Jabbur 1961; Shin & Chapin 1989). I meccanismi di

cancellazione secondo Martha Flanders (Weiss & Flanders 2011) sono fondamentali durante l'esplorazione aptica. Quando i primati si trovano ad esplorare con la mano le curve e le deformità di una superficie, reagirebbero ai cambiamenti dettati dall'aspettativa sensoriale con una diminuzione compensatoria nell'attività del muscolo stirato, all'opposto del riflesso da stiramento. Flanders e collaboratori concludono che questi meccanismi di cancellazione somatosensoriale sono operazioni neurali fondamentali che avvengono a diversi livelli cerebrali: corticale, sottocorticale e spinale. Come mostra la seguente immagine secondo il modello di Flanders e collaboratori l'input sensoriale atteso (basato sulla coppia efferente) è essenzialmente sottratto dal feedback sensoriale per guidare il movimento.

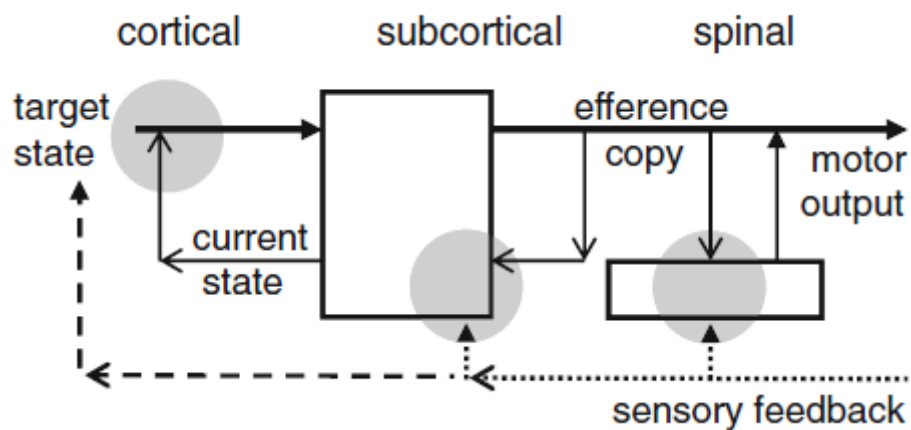


Fig. 46. Il filtro sensoriale a livello corticale, sottocorticale e spinale. I cerchi in grigio rappresentano le aree in cui è ipotizzato siano coinvolte in meccanismi di cancellazione, coinvolgendo attività della coppia efferente e feedback sensoriale (Flanders et al. 2011).

Concludendo, entrambe le popolazioni di HMn qui descritte potrebbero essere coinvolte nell'estrazione delle caratteristiche spaziali e dinamico-meccaniche relative alla manipolazione degli oggetti ed entrambe potrebbero essere espressione diretta o indiretta di una scarica corollaria originata dal sistema motorio. I neuroni HMn Pre-selective potrebbero essere fondamentali nel bilanciare la fase di trasporto della mano verso il target, in particolare se la finestra visiva relativa all'oggetto è occlusa o parzialmente occlusa. I neuroni HMn Post-selective potrebbero avere un ruolo più tardivo, coordinando i movimenti delle dita sulla base delle forme esplorate. Questi dati confermano la relazione funzionale fra le aree implicate nella programmazione motoria e le aree implicate nella codifica aptica, come suggerito da precedenti studi odologici su primati (Borra et al. 2008).

5.4 HMn ed effetto differenziale nell'esecuzione fra buio e luce.

I neuroni HMn non sembrerebbero essere influenzati dalla presenza dell'informazione visiva relativa al target da afferrare o dalla semplice presentazione di oggetti tridimensionali, come accade in AIP ed in F5

(Murata et al. 2000; Theys et al. 2012). Infatti una consistente percentuale di HMn scaricava maggiormente durante l'esecuzione al buio rispetto a quella alla luce. Questa risposta potrebbe essere generata da meccanismi che agiscono da filtro, come ad esempio il focus attenzionale della scimmia rispetto a ciò che sta accadendo o ciò che sta per accadere a livello periferico (Iriki et al. 1996; Hsiao et al. 1993). Fare ipotesi funzionali rispetto a questo fenomeno è stato reso problematico dai risultati ottenuti dall'analisi della cinematica in cui esecuzione al buio e alla luce erano diversi in termini di tempi di esecuzione. Questo rende difficoltoso imputare tale effetto a proprietà fisiologiche degli HMn, indipendentemente dalla cinematica. Nonostante ciò, alcuni studi fMRI sui primati hanno mostrato come le aree somatosensoriali siano in grado di aumentare l'attività durante movimenti finalizzati eseguiti al buio (Nelissen et al. 2011). Savaki e collaboratori (Savaki et al. 1993) per mezzo della mappatura metabolica (metodo del $2-^{14}\text{C}$ -Deossiglucosio) in scimmie con lesione unilaterale del tratto ottico (l'animale era privato della funzione visiva in un solo emisfero), hanno studiato le differenze metaboliche nelle aree dell'emisfero lesionato a seguito di movimenti eseguiti con l'arto controlaterale all'emisfero *cieco*. Ne risultava che rispetto a scimmie con funzione visiva intatta, era presente una marcatura maggiore in alcune aree parietali, motorie supplementari e in SI/SII. Gli autori suggerirono la presenza di un meccanismo compensatorio per effetto delle connessioni fra SII e alcune aree parietali posteriori. L'aumento di attività durante l'esecuzione al buio in circa il 50% degli HMn testati nella condizione PG in SII/pIC potrebbe riflettere questi risultati ottenuti con tecniche differenti. Tuttavia il meccanismo neuronale alla base di questo meccanismo compensatorio rimane sconosciuto. Il tatto è usualmente combinato con altre modalità sensoriali per formare una coerente, accurata e rapida immagine del percolato. Il meccanismo compensatorio osservato potrebbe avere lo scopo di rendere immutata tale efficacia nei processi aptici anche in assenza di alcune informazioni sensoriali. Questo effetto sottolinea l'importanza dei meccanismi di integrazione multimodale nella percezione aptica. Il legame fra aree a codifica visiva e somatosensoriale durante i processi di discriminazione aptica sottolinea come sarebbe più opportuno parlare di codifica visuo-aptica. Compiti di natura aptica nell'uomo sono in grado di reclutare aree visive extrastriate, il complesso laterale occipitale (LOC) e altre aree nel solco intraparietale (IPS). Studi di TMS ripetitiva applicata sulle aree citate hanno mostrato che la *tactually-evoked visual response* non è un semplice epifenomeno, ma è un vero e proprio processo di traduzione dell'informazione tattile in informazione visiva (*modality-independent representation*; Stilla & Sathian 2007), con implicazioni funzionali importanti (Zangalazade et al. 1999; Merabet et al. 2004). L'impossibilità di integrare nel sistema somatosensoriale informazioni visive *haptic-related* potrebbe esser compensato da un aumento di attività in SII, funzionale ad un aumento dell'acuità tattile e quindi anche delle capacità di riconoscimento.

5.5 Trasformazione somato-motoria in SII/pIC: parallelismi funzionali, conferme e limiti.

Studi condotti sia su umani sia su primati non-umani hanno mostrato come la relazione funzionale fra SII e vPMC abbia un ruolo chiave nei processi di trasformazione somatosensoriale-motoria, simile a quella svolta da AIP-F5 nei processi di trasformazione visuo-motoria (Murata et al. 2000; Jeannerod et al. 1995). I dati discussi in questo lavoro rappresentano una prima conferma elettrofisiologica di come la relazione anatomo-funzionale fra F5a,p-SII/pIC possa essere giudicata nella prospettiva sensori-motoria con cui è stata giudicata la relazione anatomo-funzionale fra F5-AIP. L'ipotesi avanzata in questo studio è che SII/pIC sia in grado di fornire informazioni somatosensoriali relative all'oggetto manipolato ad F5, la quale sulla base di tale informazione selezionerebbe il programma motorio adeguato. Mentre la natura motoria dei neuroni HM in SII/pIC, protrebbe riflettere lo stesso comando motorio selezionato da F5. In tal senso ulteriori dati sono necessari per approfondire quest'ultimo aspetto. In primis, la distinzione fra risposte visive e motorie o visuo-motorie in AIP è resa meno ambigua dalla reciproca natura fra movimento e visione. Tale ambiguità aumenta quando l'organo sensoriale e quello motorio coincidono, come nel caso di questo studio. L'assenza di risposta somatosensoriale e la presenza della popolazione HMn Pre-selective, attiva prima del contatto fra mano e target, è già per se un indizio importante, ma non sufficiente per comprendere il livello di sovrapposizione fra informazione somatica e motoria in SII/pIC. Nello studio presente non è stato infatti possibile distinguere risposte somato-motorie, alla stregua di quelle visuo-motorie in AIP. Probabilmente il profilo temporale di scarica che caratterizza gli HMn Post-selective potrebbe far pensare ad aspetti funzionali simili alle proprietà visuo-motorie di AIP, coniugando caratteristiche sia somatosensoriali sia motorie. Lo studio delle proprietà di AIP ed F5 per mezzo della loro inattivazione reversibile ha mostrato risultati simili in entrambe le aree (Gallese et al. 1994; Fogassi et al. 2001). Simili studi votati all'analisi dei processi sensori-motori durante la manipolazione sono stati condotti nelle aree somatiche primarie (Hikosaka et al. 1985; Brochier et al. 1999), ma non in SII/pIC. In alternativa, studi di ablazione selettiva di porzioni di SII non precedentemente studiate funzionalmente, nonostante la variabilità dei risultati, hanno mostrato non solo una compromissione nella destrezza manuale, ma anche nell'apprendimento di procedure tattili-esplorative (Ridley & Ettlinger 1976, 1978; Carlson & Burton 1988). A tal proposito, Valenza e collaboratori (Valenza et al. 2001) hanno mostrato che un paziente con una vasta area lesionata nell'emisfero destro, comprendente l'opercolo parietale, non era in grado di riconoscere forme 2D e oggetti 3D durante l'esplorazione aptica con la mano sinistra. Fatto importante, la scansione fMRI durante la stimolazione somatosensoriale sulla stessa mano, mostrava l'attivazione di una vasta porzione di SI nell'emisfero destro. Sorprendentemente il riconoscimento delle forme 2D era preservato quando l'esplorazione era eseguita sotto una guida, indicando una dissociazione fra tatto passivo e attivo nel riconoscimento delle forme. Questi dati suggeriscono come SII/pIC giochi un ruolo importante nel monitoraggio di entrambe le informazioni motorie e somatosensoriali con l'obiettivo di generare appropriati movimenti esplorativi necessari per il riconoscimento aptico degli oggetti. Inoltre il confronto fra feedback aptico reale e predizione sensoriale è un meccanismo necessario per

calibrare il modello interno necessario all'apprendimento di nuove competenze sensori-motorie. (Ehrsson et al. 2003). In modo particolare il sito corticale dove sono stati registrati la maggior parte degli HMn corrisponde alla regione opercolare che condivide reciproche connessioni anatomiche con l'area premotoria ventrale relativa al controllo della mano (F5p). Questa evidenza supporta inequivocabilmente l'ipotesi di partenza, cioè che SII/pIC sia un fulcro importante all'interno dei circuiti motori che controllano l'afferramento.

In condizioni non patologiche, nella vita di tutti i giorni, l'apprendimento o la selezione di corrette sequenze di azioni avviene attraverso l'esperienza. La comprensione di come le fasi del movimento siano combinate nel loro insieme è anch'essa importante per lo studio dell'apprendimento motorio. Una componente importante per lo sviluppo di queste abilità probabilmente riguarda la formazione di nuove combinazioni di sequenze motorie sulla base di quelle precedentemente acquisite (Xerri et al. 1999). A supporto di ciò Quallo e collaboratori (Quallo et al. 2009) hanno mostrato un aumento significativo di sostanza grigia attorno ad SII e all'interno del solco intraparietale di scimmie rhesus dopo allenamento intensivo all'utilizzo di uno strumento per raggiungere il cibo. Seguendo una logica simile, negli umani, Forss et al. (2012) hanno mostrato come l'ampiezza del potenziale somatosensoriale evocato (SEFs) nell'opercolo parietale, includente SII, di pazienti con danno motorio, correlava positivamente con il grado di recupero dell'abilità e dell'indipendenza manuale-motoria durante la riabilitazione.

Conclusioni

Questo studio dimostra il ruolo *aptico-motorio* di SII/pIC e definisce il suo ruolo funzionale all'interno dei circuiti parieto-premotori. SII/pIC è sorgente di informazioni usate dalle aree parietali e premotorie per il monitoraggio e l'aggiornamento del programma motorio che controlla l'afferramento e la manipolazione. Quello che non può confermare direttamente questo studio è 'quanto' il *riconoscimento-aptico* sia funzione delle proprietà espresse dai HMn in SII/pIC. L'esistenza dell'informazione motoria in SII/pIC garantisce comunque la presenza di un *collante* fondamentale fra i meccanismi di azione e percezione (Noe 2004). Inoltre, tale risposta *motor-like* potrebbe esser alla base del meccanismo sensori-motorio capace di tradurre l'informazione somatosensoriale proveniente dai recettori periferici, diacronica rispetto a quella motoria, in un'immagine coerente dell'oggetto esplorato.

Bibliografia

INTRODUZIONE: *HAPTIC OBJECT RECOGNITION*

- Binkofski F., Buccino G., Stephan K.M., Rizzolatti G., Seitz R. J., Freund H.J., 1999b: *A parieto-premotor network for object manipulation: Evidence from neuroimaging*. Experimental Brain Research 128:210–13.
- Binkofski F., Kunesch E., Classen J., Seitz R. J. & Freund H. J., 2001: *Tactile apraxia: Unimodal apractic disorder of tactile object exploration associated with parietal lobe lesions*, Brain 124:132–44.
- Borra E., Belmalih A., Calzavara R., Gerbella M., Murata A., Rozzi S., Luppino G., 2008: *Cortical connections of the macaque anterior intraparietal (AIP) area*. Cerebral Cortex 18:1094-1011.
- Bushnell E. W. & Boudreau, J. P., 1998: *"Exploring and exploiting objects with the hands during infancy"* in K. Connolly (Ed.), The Psychobiology of the Hand. pp. 144–161, Cambridge, UK: Mac Keith Press.
- Caselli R. J., 1991: *Rediscovering tactile agnosia*. Mayo Clinic Proceedings 66:129–42.
- De Vries J.I.P., Visser G.H.A., Prechtl H.R.F., 1985: *The emergence of fetal behaviour. II. Quantitative aspects*. Ear Hum Dev 12:99-120.
- Fishel J., Loeb G.E., 2012: *Bayesian exploration for intelligent identification of texture*, Frontiers in Neurobotics; doi: 10.3389.
- Flanders M., 2011: *What is the biological basis of sensorimotor integration*. Biol Cybern 104:1-8.
- Fox K., Wong R.O.L., 2005: *A comparison of experience-dependent plasticity in the visual and somatosensory systems*. Neuron 48:465-477.
- Friedman D.P., Murray E.A., O'Neill J.B., Mishkin M., 1986: *Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: Evidence for a corticolimbic pathway for touch*, (Friedman D.P., 1986). Journal of Comparative Neurology 252:323–47.
- Gerbella M., Belmalih A., Borra E., Rozzi S., Luppino G., 2011: *Cortical connections of the anterior (F5a) subdivision of the macaque ventral premotor area F5*. Brain Struct Funct 216:43–65.
- Gibson J. J., 1962: *Observations on active touch*. Psychological Review 69:477– 91.
- Gibson J.J., 1966: *In The Senses Considered as Perceptual Systems*. Houghton-Mifflin, Boston.
- Hepper G., 2008: *Haptic perception in the human foetus*. Book chapter Human haptic perception, Martin Grunwald (Ed.).
- Hsiao S., 2008: *Central mechanisms of tactile shape perception*. Curr Opin Neurobiol 18:418–424.
- Jouen F., Molina M., 2005: *Exploration of the newborn's manual activity: A window onto early cognitive processes*. Infant Behavior & Development, Vol 28(3), 227-239.
- Knecht S., Kunesch E., Schnitzler A., 1996: *Parallel and serial processing of haptic information in man: Effects of parietal lesions on sensorimotor hand function*. Neuropsychologia 37:669–87.

- Lederman S.J. & Klatzky R.L., 1987: *Hand movements: A window into haptic object recognition*. Cognitive Psychology 19:342–68.
- Lederman S.J. & Klatzky R.L., 1993: *Extracting object properties through haptic exploration*. Acta Psychologica 84:29–40.
- McGlone F., Kelly E.F., Trullsson M., Francis S.T., Westling G., Bowtell R., 2002: *Functional neuroimaging studies of human somatosensory cortex*. Behavioural Brain Research 135:147–58.
- Murray E.A., & Mishkin M., 1984: *Relative contributions of SII and area 5 to tactile discrimination in monkeys*. Behavioural Brain Research 11:67– 83.
- Napier J.R., 1960: *Studies of the hands of living primates*. Proc. Zool. Soc. London. 1960;134:647–657.
- Nissen H.W., Chow L.K., Semmes J., 1951: *Effects of restricted opportunity for tactual, kinesthetic, and manipulative experience on the behavior of a chimpanzee*. American Journal of psychology, vol. LXIV, No. 4.
- Noe A., 2004: *Action in perception*. MIT Press.
- Pause M., Kunesch E., Binkofski F., Freund H. J., 1989: *Sensorimotor disturbances in patients with lesions of the parietal cortex*. Brain 112:1599–625.
- Reed C.L., Shoham S., Halgren E., 2004: *Neural substrates of tactile object recognition: An fMRI study*. Human Brain Mapping 21:236–46.
- Reed C.L., Caselli R.J., Farah M.J., 1996: *Tactile agnosia: Underlying impairment and implications for normal tactile object recognition*. Brain 119:875–88.
- Rozzi S., Ferrari P.F., Bonini L., Rizzolatti G., Fogassi L., 2008: *Functional organization of inferior parietal lobule convexity in the macaque monkey: electrophysiological characterization of motor, sensory and mirror responses and their correlation with cytoarchitectonic areas*. Eur J Neurosci 28:1569–1588.
- Ruben J., Schwiemann J., Deuchert M., Meyer R., Krause T., Curio G., Villringer K., Kurth R. & Villringer A., 2001: *Somatotopic organization of human secondary somatosensory cortex*. Cerebral Cortex 11:463–73.

CAP. 1 CODIFICA SOMATOSENSORIALE ED IMPLICAZIONI NEL CONTROLLO MOTORIO

- Binkofski F., Buccino G., Stephan K.M., Rizzolatti G., Seitz R. J. & Freund H.J., 1999b: *A parieto-premotor network for object manipulation: Evidence from neuroimaging*. Experimental Brain Research 128:210–13.

- Brochier T., Boudreau T., Parè M., Smith A.M., 1999: *The effects of muscimol inactivation of small regions of motor and somatosensory cortex on independent finger movements and force control in the precision grip*. Exp Brain Res, 128,31-40.
- Burton H., Fabri M., 1995: *Ipsilateral intracortical connections of physiologically defined cutaneous representations in areas 3b and 1 of macaque monkeys: projections in the vicinity of the central sulcus*. 15;355(4):508-38.
- Burton H., Sinclair R.J., 2000: *Attending to and remembering tactile stimuli: a review of brain imaging data and single-neuron responses*. J Clin Neurophysiol; 17(6):575-91.
- Darian-Smith C., Darian-Smith I., Burman K., Ratcliffe N., 1993: *Ipsilateral cortical projections to areas 3a, 3b, and 4 in the macaque monkey*. J Comp Neurol 335: 200–213.
- Flanders M., 2011: *What is the biological basis of sensorimotor integration*. Biol Cybern 104:1-8.
- Gardner E.P., Babu K.S., Reitzen S.D., Ghosh S., Brown A.M., Chen J., Hall A.L., Herzlinger M.D., Kohlenstein J.B., Ro J.Y., 2007: *Neurophysiology of prehension: I. Posterior parietal cortex and object-oriented hand behaviors*. J Neurophysiol 97: 387–406.
- Gardner EP., Ro JY., Babu S., Ghosh S., 2007: *Neurophysiology of prehension. II. Response diversity in primary somatosensory (SI) and Motor (MI) cortices*. J. Neurophysiol 97:1656-1670.
- Gardner E.P., Debowy D., Ro J.Y., Ghosh S., Babu K.S., 2002: *Sensory monitoring of prehension in the parietal lobe: a study using digital video*. Behav Brain Res 135: 213–224.
- Gardner E.P., Ro J.Y., Debowy D., Ghosh S., 1999: *Facilitation of neuronal firing patterns in somatosensory and posterior parietal cortex during prehension*. Exp Brain Res 127: 329–354.
- Gentilucci M., Toni I., Daprati E., Gangitano M., 1997: *Tactile input of the hand and the control of reaching to grasp movements*. Exp Brain Res 114:130–137.
- Hikosaka O., Tanaka M., Sakamoto M. Iwamura Y., 1985: *Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey*. Brain Res, 325, 375-380.
- Hsiao S., 2008: *Central mechanisms of tactile shape perception*. Curr Opin Neurobiol 18:418–424.
- Hsiao S., Lane L.W., Fitzgerald P., 2002: *Representation of orientation in the somatosensory system*. Behav Brain Res 135: 93-103.
- Iwamura Y., Tanaka M., 1991: *Organization of the first somatosensory cortex for manipulation of objects: an analysis of behavioural changes induced by muscimol injection into identified cortical loci of awake monkeys*. In O. Franzen & Westman(EDs.), Information processing in the somatosensory system. Wenner gren International symposium series (pp. 371-380). New York , NY: Stokton Press.
- Iwamura Y., Tanaka M., Hikosaka O., Sakamoto M.,1995: *Postcentral neurons of alert monkeys activated by the contact of the hand with objects other than the monkey's own body*. Neuroscience Letters 186 127-130.

- Iwamura Y., 1998: *Hierarchical somatosensory processing*. Current Opinion in Neurobiology, 8:522-528.
- Jeannerod M., Arbib M.A., Rizzolatti G., Sakata H., 1995: *Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation*. Trends Neurosci 18: 314–320.
- Jenmalm P., Johansson R.S., 1997: *Visual and somatosensory information about object shape control manipulative fingertip forces*. J Neurosci 17: 4486–4499.
- Jenmalm P., Schmitz C., Forssberg H., Ehrsson H.H., 2006: *Lighter or heavier than predicted: neural correlates of corrective mechanisms during erroneously programmed lifts*. J Neurosci 26: 9015–9021.
- Johansson R.S., 1996: *Sensory control of dexterous manipulation in humans*. In: Hand and Brain, edited by Wing AM, Haggard P, Flanagan JR. San Diego, CA: Academic Press, p. 381–414.
- Johansson R.S., Westling G., 1984: *Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects*. Exp Brain Res 56: 550–564.
- Johansson R.S., Westling G., Backstrom A., Flanagan J.R., 2001: *Eye-hand coordination in object manipulation*. J Neurosci 21: 6917–6932.
- Nelson RJ., 1987: *Activity of monkey primary somatosensory cortical neurons changes prior to active movement*. Brain Res 406: 402–407.
- Pearson R.C.A., Powell T.P.S., 1985: *The projection of the primary somatic sensory cortex upon area 5 in the monkey*. Brain Res Rev 9: 89–107.
- Picard N., Smith A. M., 1992b: *Primary motor cortical responses to perturbations of prehension in the monkey*. J. Neurophysiol. 68: 1882–1894.
- Picard N., Smith A., 1992a: *Primary motor cortical activity related to the weight and texture of grasped objects in the monkey*. J. Neurophysiol. 68: 1867–1881.
- Reed C. L., Shoham S., Halgren E., 2004: *Neural substrates of tactile object recognition: An fMRI study*. Human Brain Mapping 21:236–46.
- Salimi I., Brochier T., Smith A.M., 1999a: *Neuronal activity in somatosensory cortex of monkeys using a precision grip. I. Receptive fields and discharge patterns*. J Neurophysiol 81: 825–834.
- Salimi I., Brochier T., Smith A.M., 1999b: *Neuronal activity in somatosensory cortex of monkeys using a precision grip. II. Receptive fields and discharge patterns*. J Neurophysiol 81: 845–857.
- Salimi I., Brochier T., Smith A.M., 1999c: *Neuronal activity in somatosensory cortex of monkeys using a precision grip. III. Receptive fields and discharge patterns*. J Neurophysiol 81: 835–844.
- Smith A., 2009: *The neurohaptic control of the hand*. In sensory motor control of grasping. Physiology and Pathophysiology. Edited by Novak, D., Hermosdorfer, J. Cambridge Press.
- Soso M.J., Fetz E.E., 1980: *Responses of identified cells in postcentral cortex of awake monkeys during comparable active and passive joint movements*. J Neurophysiol 43: 1090–1110.

- Wannier T.M., Maier M.A., Hepp-Reymond M.C., 1991: *Contrasting properties of monkey somatosensory and motor cortex neurons activated during the control of force in precision grip*. J Neurophysiol 65: 572–589.
- Westling G., Johansson R.S., 1987: *Responses in glabrous skin mechanoreceptors during precision grip in humans*. Exp. Brain Res. 66: 128–140.

CAP. 2 LE REGIONI PERISILVIANE POSTERIORI: IL COMPLESSO SII/INSULA POSTERIORE (SII/pIC).

- Amedi A., Malach R., Hendler T., Peled S., Zohary E., 2001: *Visuo-Haptic object related activation of the ventral visual pathway*. Nature Neurosci 4: 324-330.
- Aristotele, *De Anima*. Traduzione di R.D. Hicks, 1907. Cambridge at university press.
- Bakola S., Gamberini M., Passarelli L., Fattori P., Galletti C., 2010: *Cortical connections of parietal PEc in the macaque: linking vision and somatic sensation for the control of limb action*. Cerebral Cortex; 20:2592-2604.
- Belmalih A., Borra E., Contini M., Gerbella M., Rozzi S., Luppino G., 2009: *Multimodal architectonic subdivision of the rostral part (area F5) of the macaque ventral premotor cortex*. J Comp Neurol 512:183–217.
- Belmalih A., Borra E., Contini M., Gerbella M., Rozzi S., Luppino G., 2009: *Multimodal architectonic subdivision of the rostral part (area F5) of the macaque ventral premotor cortex*. J Comp Neurol 512:183–217.
- Binkofski F., Buccino G., Posse S., Seitz RJ, Rizzolatti G, Freund H., 1999: *A fronto-parietal circuit for object manipulation in man: evidence from an fMRI-study*. European Journal of Neuroscience 11:3276–3286.
- Bonini L., Ugolotti Serventi F., Simone L., Rozzi S., Ferrari PF., Fogassi L., 2011: *Grasping neurons of monkey parietal and premotor cortices encode action goals at distinct levels of abstraction during complex action sequences*. J Neurosci. 31:5876--5886.
- Bonini L., Rozzi S., Serventi F.U., Simone L., Ferrari P.F., Fogassi L., 2010: *Ventral premotor and inferior parietal cortices make distinct contribution to action organization and intention understanding*. Cerebral Cortex 20:1372–1385.
- Borra E., Belmalih A., Calzavara R., Gerbella M., Murata A., Rozzi S., Luppino G., 2008: *Cortical connections of the macaque anterior intraparietal (AIP) area*. Cerebral Cortex 18:1094-1011.
- Borra E., Gerbella M., Rozzi S., Luppino G., 2011: *Anatomical evidence for the involvement of the macaque ventrolateral prefrontal area 12r in controlling goal-directed actions*. J Neurosci. 31:12351--12363.

- Burton H., Fabri M., Alloway K., 1995: *Cortical areas within the lateral sulcus connected to cutaneous representations in areas 3b and 1: a revised interpretation of the second somatosensory area in macaque monkeys*. J Comp Neural, 355:539-562.
- Burton H., Sinclair R., 1996: *Somatosensory cortex and tactile perceptions*. In Touch and Pain. Edited by Kruger L. London: Academic Press;105-177.
- Burton J., Jones E.G., 1976: *The posterior thalamic region and its cortical projection in New World and Old World monkeys*. J.Comp. Neurol. 168:249-302.
- Carlson M., Burton H.,1988: *Recovery of tactile function after damage to primary or secondary somatosensory cortex in infant macaca Mulatta*. The Journal of Neuroscience; 8(3): 833-859.
- Carlsson K., Petrovic P., Skare S., Petersso K.M., Ingvar M., 2000: *Tickling expectations: neural processing in anticipation of a sensory stimulus*. J Cogn Neurosci 12:691–703.
- Castiello U., 2005: *The neuroscience of grasping*. Nat Rev Neurosci 6:726–736.
- Clemo H.R., Stein B.E., 1982: *Somatosensory cortex: a new somatotopic representation*. Brain Res, 4;235(1):162-8.
- Coq J.Q., Collins C.E., Kass J.H., 2004: *Anatomical and functional organization of somatosensory areas of the lateral fissure of the new World titi monkey (Callicebus moloch)*. J.Comp. Neurol. 30;476(4):363-87.
- Craig A.D., 2002: *How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body*. Nat Rev Neurosci 3:655–666.
- Cusick C.G., Wall J.T., Felleman D.J., Kaas J.H., 1989: *Somatotopic organization of the lateral sulcus of owl monkeys: area 3b, S-II, and a ventral somatosensory area*. J Comp Neurol 282: 169-190.
- Dijkerman H.C., de Haan E.H., 2007: *Somatosensory processes subserving perception and action*. Behav Brain Sci 30(2):189–201.
- Disbrow E., Litinas E., Recanzone G.H., Padberg J., Krubitzer L., 2003: *Cortical connections of the second somatosensory area and the parietal ventral area in macaque monkeys*. J Comp Neurol 462: 382–399.
- Disbrow E., Litinas E., Recanzone G.H., Slutsky D., Krubitzer L., 2002: *Thalamocortical connections of the parietal ventral area (PV) and the second somatosensory area (S2) in macaque monkeys*. Thalamus Relat Syst 1: 289–302.
- Disbrow E., Roberts T., Krubitzer L., 2000: *Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV*. J Comp Neurol 418: 1–21.
- Dum R.P., Levinthal D.J., Strick P.L., 2009: *The Spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys*. The Journal of Neuroscience,29(45):14223–14235-14223.
- Fagg A.H., Arbib M.A., 1998: *Modeling parietal-premotor interactions in primate control of grasping*. Neural Netw. 11:1277--1303.

- Fitzgerald P. J., Lane J. W., Thakur P. H., Hsiao S.S., 2004: *Receptive field properties of the macaque second somatosensory cortex: Evidence for multiple functional representations*. Journal of Neuroscience 24:11193–204.
- Fitzgerald P.J., Lane J.W., Thakur P.H., Hsiao S.S., 2006: *Receptive field properties of the macaque second somatosensory cortex: representation of orientation on different finger pads*. J Neurosci, 26:6473-6484.
- Fogassi L., Ferrari PF., Gesierich B., Rozzi S., Chersi F., Rizzolatti G., 2005: *Parietal lobe: from action organization to intention understanding*. Science 308:662–667.
- Fogassi L., Gallese V., Buccino G., Craighero L., Fadiga L., Rizzolatti G., 2001: *Cortical mechanism for the visual guidance of hand grasping movements in the monkey. A reversible inactivation study*. Brain, 124, 571-586.
- Forss N., Mustanoja S., Roiha K., Kirveskari E., Makela J., Salone O., Tatlisumak T., Kaste M., 2011: *Activation in parietal Operculum Parallels motor recovery in Stroke*. Human Brain Mapping 000:00–00.
- Friedman D. P., Murray E.A., 1986: *Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque*. J. Comp. Neurol.; 252:323:347.
- Gallese V., Fadiga L., Fogassi L., Rizzolatti G., 1996: *Action recognition in the premotor cortex*. Brain 119:593–609.
- Gallese V., Murata A., Kaseda M., Niki N., and Sakata H., 1994: *Deficit of hand preshaping after muscimol injection in monkey parietal cortex*. Neuroreport 5: 1525–1529.
- Gallese V., Fadiga L., Fogassi L., Rizzolatti G., 1996: *Action recognition in ventral premotor cortex*. Brain 119, 593-609.
- Gerbella M., Borra E., Tonelli S., Rozzi S., Luppino G., 2012: *Connectional Heterogeneity of the ventral part of the macaque monkey area 46*. Cerebral Cortex doi:10.1093/cercor/bhs096.
- Gerbella M., Belmalih A., Borra E., Rozzi S., Luppino G., 2011: *Cortical connections of the anterior (F5a) subdivision of the macaque ventral premotor area F5*. Brain Struct Funct 216:43–65.
- Grafton S.T., 2010: *The cognitive neuroscience of prehension: recent developments*. Exp Brain Res 204:475–491.
- Hinkley LB., Krubitzer LA., Nagarajan SS., Disbrow EA., 2007: *Sensorimotor integration in S2, PV, and parietal rostroventral areas of the human Sylvian fissure*. J Neurophysiol 97: 1288–1297.
- Hoffman KL., Gothard KM., Schmid MC., Logothetis NK., 2007: *Facial-Expression and Gaze-Selective responses in the monkey amygdala*. Current Biology 17, 766-772.
- Hoffman KL., Gothard, K., Schmid, C., Logothetis, K., 2007: *Facia-Expression and Gaze-selectivity responsens in the monkey amygdala*. Current Biology 17, 766–772.
- Hoistad M., Barbas H., 2008: *Sequence of information processing for emotions through pathways linking temporal and insular corticies with the amygdala*. Nuroimage. 40(3):1016-1033.

- Hsiao S., 2008: *Central mechanisms of tactile shape perception*. Curr Opin Neurobiol 18:418–424.
- Hsiao S., Lane J., Fitzgerald P., 2002: *Representation of orientation in the somatosensory system*. Behavioural Brain Research 135, 93-103.
- Hsiao S.S., O'Shaughnessy D.M., Johnson K.O., 1993: *Effects of selective attention on spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex*. J Neurophysiol. 70:444–47.
- Isnard J., Guénot M., Sindou M., Mauguière F., 2004: *Clinical Manifestation of Insular Lobe Seizures: A Stereo-electroencephalographic Study*. Epilepsia, 45(9):1079-1090.
- Jaques-Olivier C., Qi H., Collin C., Kass J.H., 2004: *Anatomical and functional organization of somatosensory areas of the lateral fissure of the New World Titi Monkey (Callicebus moloch)*. J. Comp.Neurol. 476:363–387, 2004.
- Jeannerod M., Arbib M.A., Rizzolatti G., Sakata H., 1995: *Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation*. Trends Neurosci 18: 314–320.
- Jezzini A., Caruana F., Stoianov I., Gallese V., Rizzolatti G., 2012: *Functional organization of the insula and inner perisylvian regions*. Proceedings of the National Academy of Sciences 109:10077–10082.
- Jiang W., Tremblay F., Chapman CE., 1997: *Neuronal encoding of texture changes in the primary and the secondary somatosensory cortical areas of monkeys during passive texture discrimination*. J Neurophysiol, 77:1656-1662.
- Johansen-Berg H., Dawes H., Guy C., Smith SM, Wade DT., Matthews PM., 2002: *Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy*. Brain 125(Pt 12):2731–2742.
- Johansson RS., Cole KJ., 1992: *Sensory-motor coordination during grasping and manipulative actions*. Curr Opin Neurobiol 2:815– 823.
- Joly O., Vanduffel W., Orban GA., 2009: *The monkey ventral premotor cortex processes 3D shape from disparity*. Neuroimage 47:262–272.
- Keysers C., Wicker B., Gazzola V., Anton J.L., Fogassi L., Gallese V., 2004: *A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch*. Neuron, 22;42(2):335-46.
- Krubitzer L., Clarey J., Tweedale R., Elston G., Calford M., 1995: *A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys*. J Neurosci 15:3821–3839.
- Krubitzer L.A., Calford M.B., 1992: *Five topographically organized fields in the somatosensory cortex of the flying fox: microelectrode maps, myeloarchitecture, and cortical modules*. J Comp Neurol 317:1-30.
- Krubitzer L.A., Sesma M.A., Kaas J.H., 1986: *Microelectrode maps, myeloarchitecture, and cortical connections of three somatotopically organized representations of the body surface in the parietal cortex of squirrels*. J Comp Neural 250:403-430.
- Lukos J., Ansuini C., Santello M., 2007: *Choice of contact points during multi-digit grasping: effect of predictability of object center of mass location*. J Neurosci 27:3894 –3903.

- Lukos JR., Ansuini C., Santello M., 2008: *Anticipatory control of grasping: independence of sensorimotor memories for kinematics and kinetics*. J Neurosci 28:12765–12774.
- Matelli M., Camarda R., Glickstein M., Rizzolatti G., 1986: *Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey*. J Comp Neurol 251:281–298.
- Mellet E., Tzourio N., Crivello F., Joliot M., Denis M., Mazoyer B., 1996: *Functional anatomy of spatial imagery generated from verbal instructions*. J. Neurosci 16: 6504-6512.
- Mesulam M.M., Mufson E.J., 1982a: *Insula of the Old World Monkey. I: Architectonics in the Insulo-orbital-temporal Component of the Paralimbic Brain*. J.Comp.Neurol., 212, 1-22.
- Mesulam M.M., Mufson E.J., 1982b: *Insula of the Old World Monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum*. J. Comp. Neurol., 212, 23-37.
- Mesulam M.M., Mufson E.J., 1982c: *Insula of the Old World Monkey. III: Efferent cortical output and comments on function*. J.Comp.Neurol., 212, 38-52.
- Mishkin M., Manning FJ., 1978: *Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys*. Brain Res 143:313–323.
- Mishkin M., (1979): *Analogous neural models for tactual and visual learning*. Neuropsychologia 17:139–151.
- Muir R. B. & Lemon R. N., 1983: *Corticospinal neurons with a special role in precision grip*. Brain Res. 261, 312–316.
- Murata A., Gallese V., Luppino G., Kaseda M., and Sakata H., 2000: *Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP*. J Neurophysiol 83: 2580–2601.
- Murray E.A., & Mishkin M., 1984: *Relative contributions of SII and area 5 to tactile discrimination in monkeys*. Behavioural Brain Research 11:67– 83.
- Nelissen K., Luppino G., Vanduffel W., Rizzolatti G., Orban GA., 2005: *Observing others: multiple action representation in the frontal lobe*. Science 310:332–336.
- Nelissen K., Vanduffel W., 2011: *Grasping-Related functional magnetic Resonance imaging Brain responses in the Macaque Monkey*. The Journal of Neuroscience, 31(22):8220–8229.
- Nguyen D.K., Nguyen D.B., Ramez M., Leroux J., Carmat L., Saint-Hilaire J., Giard N., Cossette P., Bouthiller A., 2008: *Revisiting the role of the insula refractory partial epilepsy*. Epilepsia, **(*) :1–11.
- Phelps EA., 2006: *Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala*. Annu Rev Psychol., 57:27-53.
- Randolph M., Semmes J., 1974 : *Behavioral consequences of selective ablations in the postcentral gyrus of Macaca mulatta*. Brain Res. 1974;70:55–70.

- Raos V., Umiltà MA., Murata A., Fogassi L., Gallese V., 2006: *Functional properties of grasping-related neurons in the ventral premotor area F5 of the macaque monkey*. J Neurophysiol 95:709–729.
- Reed CL., Shoham S., Halgren E., 2004: *Neural substrates of tactile object recognition: an fMRI study*. Hum Brain Mapp 21:236–246.
- Rizzolatti G., Luppino G., 2001: *The cortical motor system*. Neuron 31:889–901.
- Rizzolatti G., Fogassi L., and Gallese V., 2000: *Cortical mechanisms subserving object grasping and action recognition: a new view on the cortical motor functions*. In: The New Cognitive Neurosciences, edited by Gazzaniga MS. Cambridge, MA: MIT Press/Bradford, p. 539–552.
- Roberts T., Akert K., 1963: *Insular and opercular cortex and its thalamic projection in Macaca Mulatta*. Arch. Neurol. Neurochi. Psych., 92, 1-43.
- Robinson C.J., Burton H., 1980a: *Somatopographic Organization in the Second Somatosensory Area of M.fascicularis*. J.Comp. Neurol. 192:043-067.
- Romo R., Hernández A., Zainos A., 2004: *Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex*. Neuron 41:165.
- Roy A., Steinmetz PN., Hsiao SS., Johnson KO., Niebur E., 2007: *Synchrony: a neural correlate of somatosensory attention*. J Neurophysiol, 98(3):1645-1661.
- Rozzi S., Calzavara R., Belmalih A., Borra E., Gregoriou GG., Matelli M., Luppino G., 2006: *Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey*. Cereb Cortex 16:1389–1417.
- Sakata H., Taira M., Murata A., Mine S., 1995: *Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey*. Cereb. Cortex 5: 429–438.
- Sathian K., 2004: *Modality, quo vadis?: Comment*. Behav Brain Sci 27: 413-414.
- Sathian K., Zangaladze A., Hoffman JM., Grafton ST., 1997: *Feeling with the mind's eye*. Neuroreport 8: 3877:3881.
- Savaki H.E., Kennedy C., Sokoloff L., Mishkin M., 1993: *Visually guided reaching with the forelimb contralateral to a bblindQ hemisphere: a metabolic mapping study in monkeys*. J. Neurosci. 13, 2772– 2789.
- Schneider R. J., Friedman D. P. & Mishkin M., 1993: *A modality-specific somatosensory area within the insula of the rhesus monkey*. Brain Research 621:116–20.
- Sergent J., Ohta S., McDonald B., 1992: *Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study*. Brain 115: 15-36.
- Sugase Y., Yamane S., Ueno S., Kawano K., 1999: *Global and fine information coded by single neurons in the temporal visual cortex*. Nature, 400 (6747), pp. 869–873.
- Taira M., Mine S., Georgopoulos A.P., Murata A., and Sakata, H., 1990: *Parietal cortex neurons of the monkey related to the visual guidance of hand movement*. Exp. Brain Res., 83: 29–36.

- Thakur PH., Fitzgerald PJ., Kim SS., Hsiao SS., 2006: *Structure of Multidigit receptive fields in the primary (SI) and secondary (SII) somatosensory areas* [abstract].
- Thakur PH., Fitzgerald PJ., Byrne AH., Pembeci I., Berryman LJ., Hsiao SS., 2004: *Neural responses to changes in hand conformation in the second somatosensory cortex*. Soc Neurosci Abstr. ,30:59.10.pdf
- Theys T., Pani P., van Loon J., Goffin J., Janssen P., 2012: *Selectivity for Three-Dimensional Shape and Grasping-Related Activity in the Macaque Ventral Premotor Cortex*. The Journal of Neuroscience, 32(35):12038 –12050.
- Ungerleider LG., Mishkin M., 1982: *Two visual systems*. In: Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW (eds) Analysis of visual behavior. MIT Press, Cambridge, MA, pp 549–586.
- Zangaladze A., Epstein C.M., Grafton ST., Sathian K., 1999: *Involvement of visual cortex in tactile discrimination of orientation*. Nature 401: 587-590.
- Zhang M., Mariola E., Stilla R., Stoesz M., Mao H., Hu X., Sathian K., 2005: *Tactile discrimination of grating orientation: fMRI activations patterns*. Hum Brain Mapp 25: 370-377.
- Zhang Z.H. Dougherty, P.M., Oppenheimer S.M., 1998: *Characterization of baroreceptor-related neurons in the monkey insular cortex*. Brain Res., 796 303–306.

CAP. 3 MATERIALI E METODI

- Moody SL. & Zipser D., 1998: *A model of reaching dynamics in primary motor cortex*. J Cogn Neurosci., 10: 35–45.
- Paxinos G., Huang X., Toga AW., 2000: *The rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates*. San Diego: Academic Press.

CAP. 4 RISULTATI

- Fitzgerald P.J., Lane J.W., Thakur P.H., Hsiao S.S., 2004: *Receptive field properties of the macaque second somatosensory cortex: Evidence for multiple functional representations*. Journal of Neuroscience, 24:11193–204.

CAP. 5 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

- Bonini L., Ugolotti Serventi F., Bruni S., Maranesi M., Bimbi M., Simone L., Rozzi S., Ferrari PF., Fogassi L., 2012: *Selectivity for grip type and action goal in macaque inferior parietal and ventral premotor grasping neurons*. J Neurophysiol., 108:1601-1619.
- Brochier T., Boudreau T., Parè M., Smith A.M., 1999: *The effects of muscimol inactivation of small regions of motor and somatosensory cortex on independent finger movements and force control in the precision grip*. Exp Brain Res., 128,31-40.
- Carlson M., Burton H.,1988: *Recovery of tactile function after damage to primary or secondary somatosensory cortex in infant macaca Mulatta*. The Journal of Neuroscience, 8(3): 833-859.
- Ehrsson HH., Fagergren A., Johansson RS., Forssberg H., 2003: *Evidence for the involvement of the posterior parietal cortex in coordination of fingertip forces for grasp stability in manipulation*. J Neurophysiol., 90:2978–2986.
- Fitzgerald P. J., Lane J. W., Thakur P. H. & Hsiao S.S., 2004: *Receptive field properties of the macaque second somatosensory cortex: Evidence for multiple functional representations*. Journal of Neuroscience, 24:11193–204.
- Fitzgerald P.J., Lane J.W., Thakur P.H. & Hsiao S.S., 2004: *Receptive field properties of the macaque second somatosensory cortex: Evidence for multiple functional representations*. Journal of Neuroscience, 24:11193–204.
- Flanders M., 2011: *What is the biological basis of sensorimotor integration*. Biol Cybern, 104:1-8.
- Fogassi L., Gallese V., Buccino G., Craighero L., Fadiga L., Rizzolatti G., 2001: *Cortical mechanism for the visual guidance of hand grasping movements in the monkey. A reversible inactivation study*. Brain, 124, 571-586.
- Forss N., Mustanoja S., Roiha K., Kirveskari E., Makela J., Salone O., Tatlisumak T., Kaste M., 2011: *Activation in parietal Operculum Parallels motor recovery in Stroke*. Human Brain Mapping 000:00–00.
- Gallese V., Murata A., Kaseda M., Niki N., and Sakata H., 1994: *Deficit of hand preshaping after muscimol injection in monkey parietal cortex*. Neuroreport, 5: 1525–1529.
- Gardner E.P., Ro J.Y., Debowy D., Ghosh S., 1999: *Facilitation of neuronal firing patterns in somatosensory and posterior parietal cortex during prehension*. Exp Brain Res, 127: 329–354.
- Gardner EP., Ro JY., Babu S., Ghosh S., 2007: *Neurophysiology of prehension. II. Response diversity in primary somatosensory (SI) and Motor (MI) cortices*. J. Neurophysiol., 97:1656-1670.
- Hendrix CM., Mason CR., Ebner TJ., 2009: *Signaling of grasp dimension and grasp force in dorsal premotor cortex and primary motor cortex neurons during reach to grasp in the monkey*. J Neurophysiol., 102:132–145.

- Hikosaka O., Tanaka M., Sakamoto M. Iwamura Y., 1985: *Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey*. Brain Res., 325, 375-380.
- Hsiao SS., O'Shaughnessy DM., Johnson O., 1993: *Effects of selective attention on Spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex*. J. Neurophysiol., Vol. 70.
- Iriki A., Tanaka M., Iwamura Y., 1996: *Attention-induced neuronal activity in the monkey somatosensory cortex revealed by pupillometrics*. Neurosci Res., 25:173–181.
- Iriki A., Tanaka M., Iwamura Y., 1996: *Attention-induced neuronal activity in the monkey somatosensory cortex revealed by pupillometrics*. Neurosci Res., 25:173–181.
- Iwamura Y., Tanaka M., Hikosaka O., Sakamoto M., 1995: *Postcentral neurons of alert monkeys activated by the contact of the hand with objects other than the monkey's own body*. Neuroscience Letters, 186 127-130.
- Jeannerod M., Arbib M.A., Rizzolatti G., Sakata H., 1995: *Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation*. Trends Neurosci., 18: 314–320.
- Jezzini A., Caruana F., Stoianov I., Gallese V., Rizzolatti G., 2012: *Functional organization of the insula and inner perisylvian regions*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109:10077–10082.
- Krubitzer L., Clarey J., Tweeddale R., Elston G., Calford M., 1995: *A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys*. J Neurosci., 15:3821–3839.
- Lederman S.J. & Klatzky R.L., 1987: *Hand movements: A window into haptic object recognition*. Cognitive Psychology, 19:342–68.
- Lederman S.J. & Klatzky R.L., 1993: *Extracting object properties through haptic exploration*. Acta Psychologica, 84: 29–40.
- Lemon RN., 2008: *Descending pathways in motor control*. Ann Rev Neurosci., 31:195–218
- Merabet L., Thut G., Murray B., Andrews J., Hsiao S., Pasual-Leone A., 2004: *Feeling by sight or seeing by touch?* Neuron, 42:173-179.
- Morley JW., Goodwin AW., Darian-Smith I., 1983: *Tactile discrimination of gratings*. Exp Brain Res., 49:291–299.
- Murata A., Gallese V., Luppino G., Kaseda M., and Sakata H., 2000: *Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP*. J Neurophysiol 83: 2580–2601.
- Nelissen K., Vanduffel W., 2011: *Grasping-Related functional magnetic Resonance imaging Brain responses in the Macaque Monkey*. The Journal of Neuroscience, 31(22):8220–8229.
- Noe A., 2004: *Action in perception*. MIT Press.

- Quallo MM., Price CJ., Ueno K., Asamizuya T., Cheng K., Lemon RN., Iriki A., 2009: *Gray and white matter changes associated with tool-use learning in macaque monkeys*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106:18379–18384.
- Raos V., Umiltà MA., Murata A., Fogassi L., Gallese V., 2006: *Functional properties of grasping-related neurons in the ventral premotor area F5 of the macaque monkey*. J Neurophysiol., 95:709–729.
- Ridley RM., Ettlinger G., 1976: *Impaired tactile learning and retention after removals of the second somatic sensory projection cortex (SII) in the monkey*. Brain Res., 109:656–660.
- Ridley RM., Ettlinger G., 1978: *Further evidence of impaired tactile learning after removals of the second somatic sensory projection cortex (SII) in the monkey*. Exp Brain Res., 31:475–488.
- Robinson CJ., Burton H., 1980: *Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retroinsula, postauditory and granular insula of M. fascicularis*. J Comp Neurol., 192:69–92.
- Salimi I., Brochier T., Smith A.M., 1999b: *Neuronal activity in somatosensory cortex of monkeys using a precision grip. I. Receptive fields and discharge patterns*. J Neurophysiol., 81: 825–834.
- Savaki H.E., Kennedy C., Sokoloff L., Mishkin M., 1993: *Visually guided reaching with the forelimb contralateral to a blind hemisphere: a metabolic mapping study in monkeys*. J. Neurosci., 13, 2772–2789.
- Seki K., Perlmutter SL., Fetz EB., 2003: *Sensory input to primate spinal cord is presynaptically inhibited during voluntary movement*. Nat Neurosci., 6:1309–1316.
- Seki K., Perlmutter SL., Fetz EB., 2009: *Task-dependent modulation of primary afferent depolarization in cervical spinal cord of monkeys performing an instructed delay task*. J Neurophysiol., 102:85–99.
- Shin H-C., Chapin JK., 1989: *Mapping the effects of motor cortex stimulation on single neurons in the dorsal column nuclei in the rat: direct responses and afferent modulation*. Brain Res Bull., 22:245–252
- Sinclair RJ., Burton H., 1993: *Neuronal activity in the second somatosensory cortex of monkeys (Macaca mulatta) during active touch of gratings*. J Neurophysiol. 70:331–350.
- Stilla R., Sathian K., 2007: *Selective Visuo-haptic processing of shape and texture*. Hum Brain Mapp Advance online doi: 10.1002/hbm.20456.
- Theys T., Pani P., van Loon J., Goffin J., Janssen P., 2012: *Selectivity for Three-Dimensional Shape and Grasping-Related Activity in the Macaque Ventral Premotor Cortex*. The Journal of Neuroscience, 32(35):12038 –12050.
- Towe AL., Jabbur SJ., 1961: *Cortical inhibition of neurons in dorsal column nuclei of cat*. J Neurophysiol., 24:488–498.
- Umiltà MA., Brochier T., Spinks RL., Lemon RN., 2007: *Simultaneous recording of macaque premotor and primary motor cortex neuronal populations reveals different functional contributions to visuomotor grasp*. J Neurophysiol., 98:488–501.

- Valenza N., Ptak R., Zimine I., Badan M., Lazeyras F., Schnider A., 2001: *Dissociated active and passive tactile shape recognition: a case study of pure tactile apraxia*. Brain, 124:2287–2298.
- Weiss EJ., Flanders M., 2011: *Somatosensory comparison during haptic tracing*. Cereb Cortex, 21(2):425–434.
- Wolpert DM., Flanagan JR., 2001: *Motor prediction*. Curr Biol., 11: R729–R732.
- Xerri C., Merzenich MM., Jenkins W., Santucci S., 1999: *Representational plasticity in cortical area 3b paralleling tactual-motor skill acquisition in adult monkeys*. Cereb Cortex 9:264–276.
- Zangalade A., Epstein CM., Grafton ST., Sathian K., 1999: *Involvement of visual cortex in tactile discrimination of orientation*. Nature 401:587-590.