

Le aree corticali associative

Le funzioni cerebrali superiori sono funzioni complesse quali la memoria, il linguaggio, la capacità di ragionamento, di pianificazione, di risolvere un problema, nonché la percezione e l'azione.

La conoscenza dei substrati cerebrali implicati in tali processi è ancora incompleta. È però noto che il segnale informativo viene recepito dalle aree sensoriali primarie per giungere, con un processo a tappe che coinvolge le aree associative polimodali, fino alle aree motorie.

Le aree associative polimodali sono ritenute il substrato anatomico delle funzioni superiori e sono particolarmente sviluppate nei primati e nell'uomo.

Le funzioni cerebrali superiori più complesse emergono probabilmente dalla coordinazione delle attività delle diverse aree associative.

L'ipotesi corrente è che le funzioni cerebrali superiori **emergano dall'integrazione di informazioni** che provengono da numerose strutture corticali che possono risiedere in entrambi gli emisferi e che tale integrazione venga svolta dalle **aree associative**.

Le funzioni cerebrali superiori sono altamente interconnesse e interrelate, basti pensare alla inscindibile relazione tra memoria dichiarativa (memoria episodica e memoria semantica) e linguaggio, tra percezione e memoria, anche se, per motivi di semplicità di analisi, queste funzioni vengono in genere trattate separatamente.

In particolare le **associazioni fra la corteccia parietale e la corteccia prefrontale sembrerebbero le principali responsabili delle funzioni superiori più vicine a quella che definiamo intelligenza.**

Esempio

Il poter udire e distinguere tra loro una serie di suoni quando ascoltiamo qualcuno parlare, dipende dalle funzioni uditive di base;

è invece il frutto di funzioni cerebrali superiori il poter riconoscere nella sequenza di questi suoni parole e frasi di significato compiuto, il collegarle a concetti già noti, per poi formulare una nuova idea che potremo comunicare al nostro interlocutore, e successivamente ricordare e combinare con altre idee in base alle quali agire.

Altro esempio

Modalità sensoriali diverse sono mediate da sistemi sensoriali diversi.

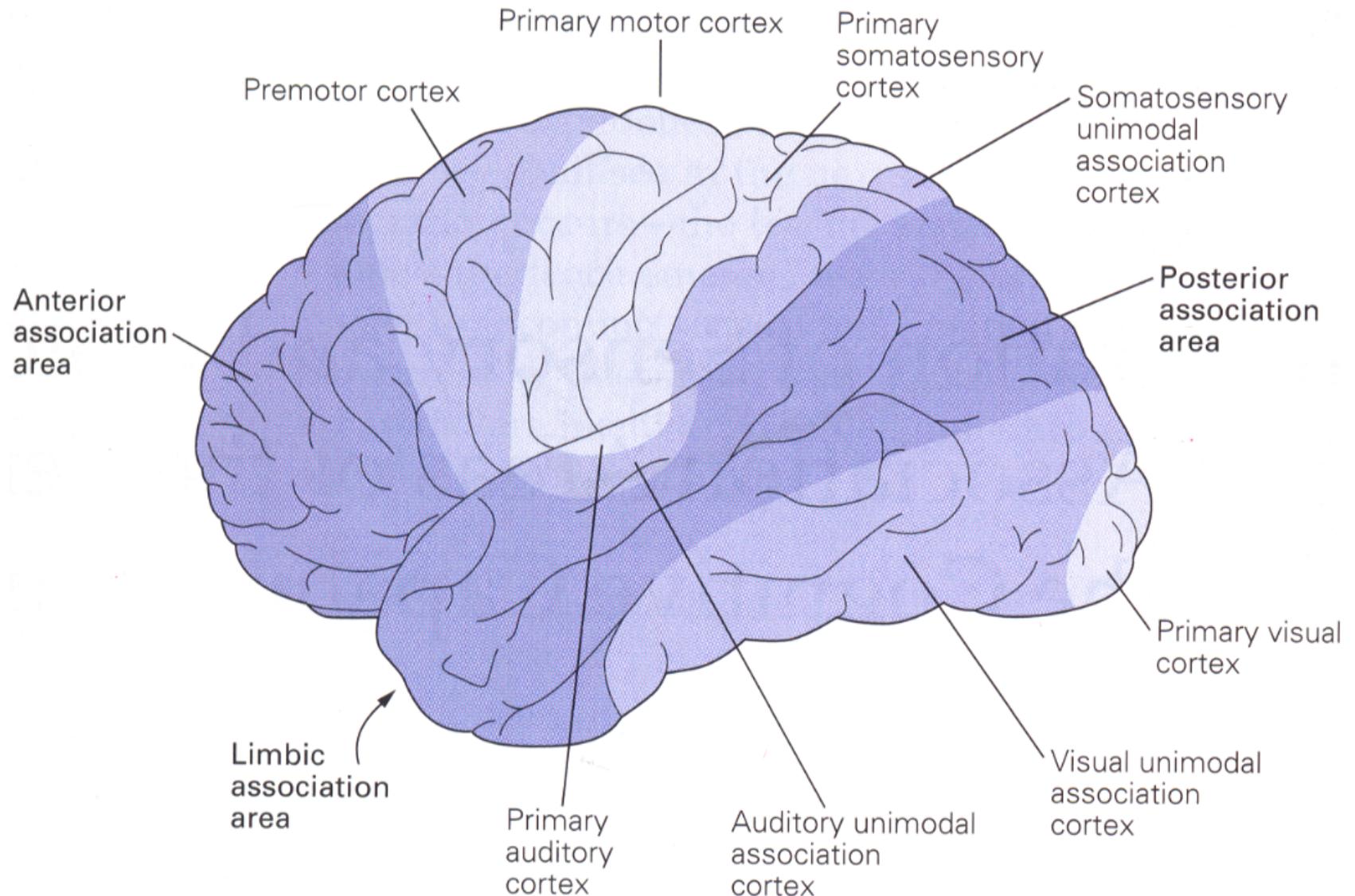
Tuttavia un oggetto viene da noi percepito e memorizzato nella sua interezza, forma, colore, grana della superficie, odore; una rosa è la sua forma, il suo colore, la setosità dei suoi petali, il suo profumo.

Non è quindi presente nella nostra percezione solo l'integrazione di aspetti diversi all'interno di una stessa modalità (forma, colore e posizione per il visivo, frequenze acustiche presenti in un suono e localizzazione del suono per l'acustico) ma sono anche presenti integrazioni intermodali

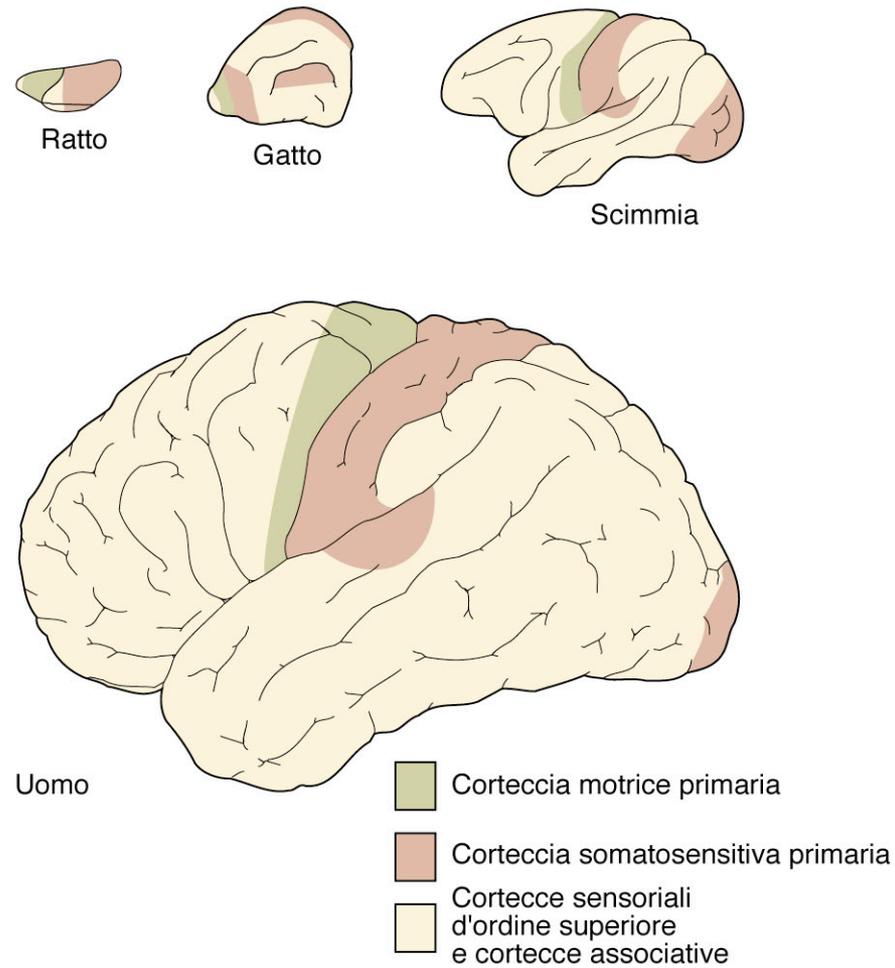
Allo stesso modo, il sedersi su una poltrona e l' allungare un braccio per prendere un libro reclutano circuiti motori differenti, ma la loro attività deve essere integrata e coordinata in un piano motorio coerente.

E' infine evidente che per selezionare un piano motorio sono necessarie informazioni sensoriali: supponiamo di dover raggiungere un oggetto con la mano e di doverlo sollevare da piano su cui poggia: dobbiamo avere informazioni sulla posizione dell' oggetto da prendere, la sua forma e la sua robustezza per poter pianificare azioni motorie adeguate.

Le aree associative occupano una gran parte della superficie corticale



Le aree associative sono particolarmente espanse nell'uomo



Le aree associative sensoriali multimodali integrano diverse modalità sensoriali e comunicano con le aree associative motorie che programmano il movimento

Table 19-1 Major Functional Areas of the Cerebral Cortex

Functional designation	Lobe	Specific location
Primary sensory cortex		
Somatosensory	Parietal	Postcentral gyrus
Visual	Occipital	Banks of calcarine fissure
Auditory	Temporal	Heschl's gyrus
Unimodal sensory association areas		
Somatosensory	Parietal	Posterior parietal
Visual	Occipitotemporal	Inferolateral surface of occipital and temporal lobes
Auditory	Temporal	Superior temporal gyrus
Multimodal sensory association areas		
Posterior multimodal sensory integration (including visuospatial localization, language, attention)	Parietotemporal	Junction between lobes
Anterior multimodal motor integration (including motor planning, language production, judgment)	Frontal	Prefrontal cortex, rostral to premotor areas on dorsal and lateral surfaces
Limbic (emotion, memory)	Temporal, parietal, frontal	Cingulate gyrus, hippocampal formation, parahippocampal gyrus, amygdala
Motor association cortex		
Premotor (motor preparation and programs)	Frontal	Rostral to primary motor cortex
Primary motor cortex		
Motor cortex (movement of a joint along a vector)	Frontal	Precentral gyrus

Possiamo schematizzare il flusso di informazioni in questo modo:

le aree sensoriali primarie (ad esempio, visiva primaria, acustica primaria, somatosensoriale primaria) proiettano ad aree sensoriali adiacenti all'interno della stessa modalità.

Abbiamo visto esempi di questo per le proiezioni di V1 alle aree visive inferotemporali attraverso le aree V2 e V4 o per le proiezioni della corteccia acustica primaria alle aree acustiche del solco temporale superiore attraverso le aree della “cintura”.

Queste aree, che integrano informazioni all'interno di una singola modalità, vengono chiamate **aree associative unimodali**.

Le aree associative unimodali proiettano ad **aree associative sensoriali polimodali**, che integrano informazioni da più di una modalità. Ad esempio, le aree associative polimodali temporo-occipito-parietali integrano informazioni acustiche, visive e somatosensoriali.

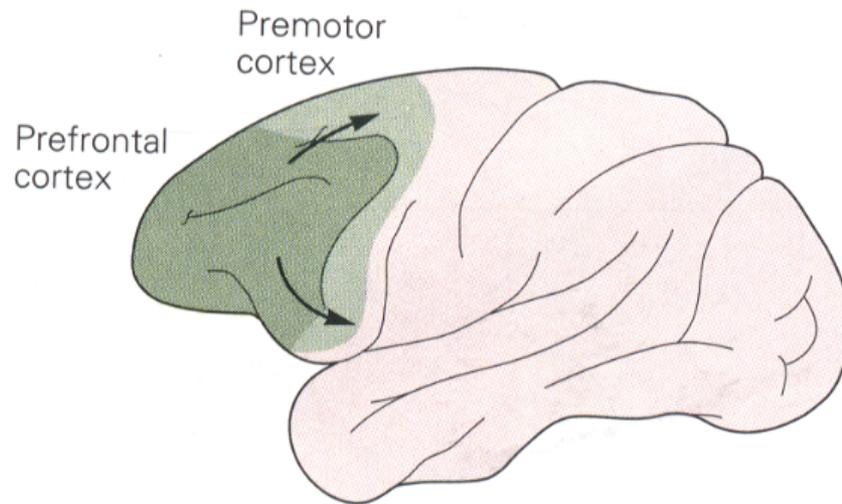
Le aree associative sensoriali polimodali proiettano alle **aree motorie associative polimodali**, localizzate anteriormente nei lobi frontali.

Tali aree pianificano una appropriata uscita comportamentale ed elaborano i programmi per i movimenti da eseguire.

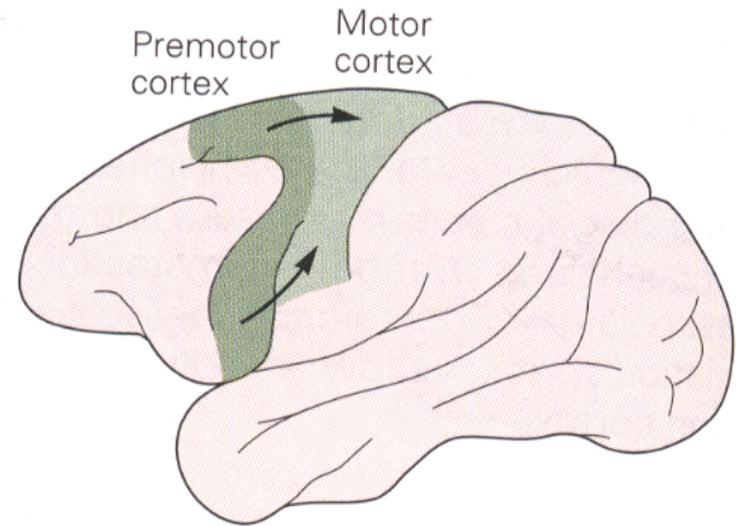
Questi programmi sono inviati alle aree motorie, la premotoria e la motoria primaria, che inviano i segnali ai motoneuroni per l'attuazione dell'uscita motoria.

Nel sistema motorio l'informazione fluisce nel senso opposto

A Motor planning



B Motor programs



Tre principi che governano la funzione delle aree associative

- 1. L'informazione è elaborata dalla periferia alle aree unimodali alle aree associative multimodali della parte posteriore degli emisferi: le corteccie posteriori parietali e temporali**
- 2. Le informazioni delle diverse modalità convergono su aree di corteccia che integrano un evento polisensoriale.**
- 3. Le aree associative posteriori sono largamente interconnesse con le aree associative frontali responsabili per la pianificazione del movimento.**
Le aree anteriori convertono i piani per il comportamento futuro in risposte motorie (es. soddisfare la fame con il cibo).

area associativa posteriore, (area occipito-temporo-parietale), al confine tra i lobi occipitale, temporale e parietale: integra informazioni provenienti da modalità diverse ed è implicata nell'attenzione, nel linguaggio, nell'orientamento spaziale, nel riconoscimento del sé e dell'ambiente e partecipa all'organizzazione di movimenti complessi;

area associativa anteriore (corteccia prefrontale): è associata con le funzioni esecutive del comportamento, quali la risoluzione di problemi, la pianificazione di una strategia di azione che conduce allo scopo prefisso, il monitoraggio delle prestazioni, la capacità di cambiare strategia nel momento in cui le circostanze lo richiedono, la valutazione delle conseguenze delle proprie ed altrui azioni, il pensiero astratto, la memoria di lavoro;

area associativa limbica: situata lungo le facce mediali degli emisferi cerebrali, è implicata nella formazione della memoria dichiarativa a lungo termine e nel comportamento emotivo.

Le funzioni delle aree associative sono state dedotte principalmente dalla osservazione di pazienti con lesioni corticali selettive e, più recentemente, anche dall' utilizzo di tecniche di neuroimmagine, che consentono di visualizzare l' attività cerebrale in soggetti mentre eseguono compiti cognitivi. Inoltre, l' utilizzo di lesioni selettive e di registrazioni elettrofisiologiche da specifiche aree cerebrali nella scimmia ha contribuito alla conoscenza dei processi svolti in queste aree. I diversi tipi di informazione si integrano molto bene.

Ad esempio, lesioni ad aree associative unimodali visive nel lobo temporale possono produrre una selettiva incapacità di riconoscere una classe di oggetti presentati visivamente, senza influenzare la capacità di riconoscerli attraverso il tatto (agnosia appercettiva).

Tali aree si attivano in soggetti impegnati in compiti di riconoscimento visivo di oggetti. Lesioni in aree corrispondenti della scimmia provocano anch' esse danni al riconoscimento visivo degli oggetti.

Registrazioni da queste aree nella scimmia mostrano che i neuroni rispondono a stimoli complessi quali le facce o la mano, suggerendo fortemente il coinvolgimento in compiti di riconoscimento visivo.

Studi di neuroimmagine nell' uomo hanno recentemente mostrato che alcune aree della corteccia associativa posteriore (polimodale sensoriale) della regione occipito-temporale laterale si attivano in risposta alla presentazione di stimoli visivi e uditivi oppure visivi e tattili.

Regioni con ingresso multisensoriale si alternano con regioni ad ingresso unimodale. Questa organizzazione è molto simile a quanto trovato nelle aree polisensoriali del solco temporale superiore della scimmia.

Questo suggerisce fortemente il coinvolgimento di queste aree nell' integrazione multisensoriale per il riconoscimento, ad esempio, della forma di un oggetto (integrazione tattile-visiva) o per la sua localizzazione (integrazione visivo-acustica).

A partire dal 2000, molte ricerche hanno mostrato che durante lo svolgimento di compiti che coinvolgono le funzioni cerebrali superiori è evidente la presenza di una **rete** di aree associative attive.

Le funzioni cerebrali superiori più complesse potrebbero quindi emergere dalla coordinazione delle attività delle diverse aree associative.

È stato proposto che la sincronizzazione delle oscillazioni dell'attività neuronale tra queste aree sia un modo per coordinare tali reti neurali distribuite: per es., in un difficile compito di riconoscimento visivo di immagini frammentate, si osserva che quando il soggetto riesce a riconoscere l'immagine, le oscillazioni dell'attività neuronale su specifiche bande di frequenza risulta sincronizzata per tre gruppi di aree, temporali, occipitali e frontali; questo non si verifica quando il soggetto fallisce nel compito di riconoscimento.

È come quando più computer lavorano in rete per elaborare lo stesso problema, raggiungendo così un potere computazionale maggiore di quello di ogni singolo computer (vedi plasticità compensativa nell'anziano)

L'alterazione delle oscillazioni locali (nelle singole aree) o della sincronizzazione delle oscillazioni locali tra aree diverse, viene ritenuta una possibile causa di disturbi delle f. c. s., quali si possono riscontrare per es. nella schizofrenia.

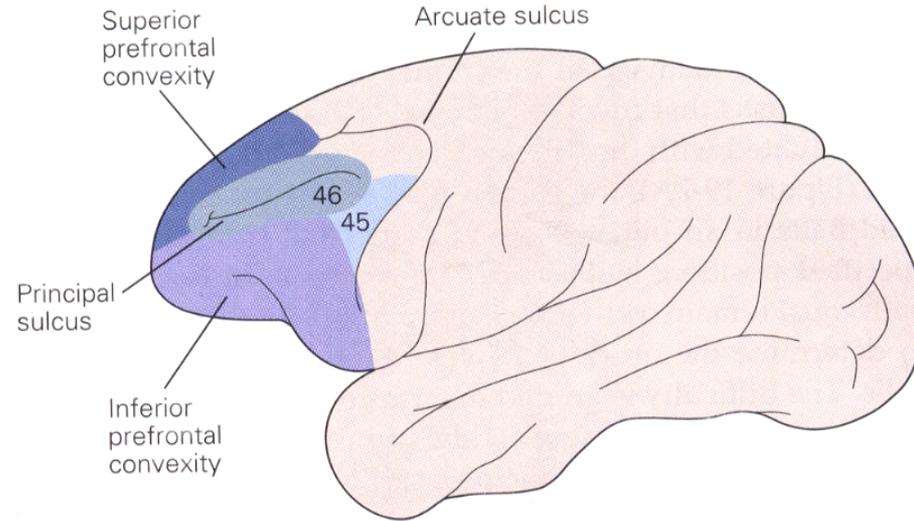
Le associazioni fra la corteccia parietale e la corteccia prefrontale sembrerebbero le principali responsabili delle f. c. s. più vicine al nostro concetto di intelligenza: per es., è stato proposto che l'intelligenza generale emerga dall'attività di una rete distribuita di aree associative fronto-parietali che integrano funzioni di memoria verbale, visuo-spaziale e di lavoro con funzioni esecutive.

Evidenze sperimentali del ruolo delle specifiche aree associative

La corteccia prefrontale

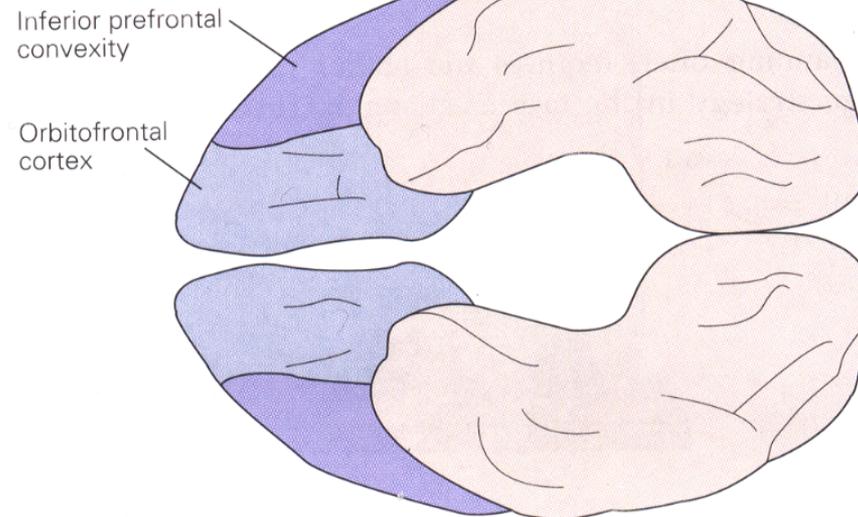
La corteccia che circonda il solco principale è coinvolta nella pianificazione ed in operazioni che usino una memoria di lavoro (working memory).

A Lateral view of monkey brain



La corteccia orbitofrontale fa parte del sistema limbico (emozioni)

B Ventral view



Test della funzione del lobo frontale

Tower of London

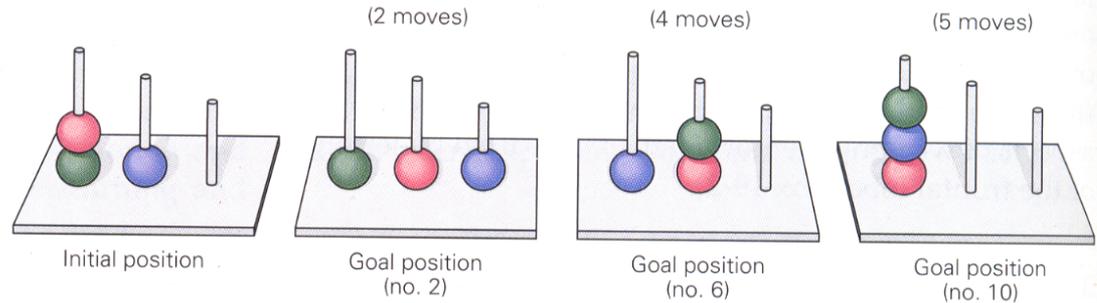


Figure 19-7A The Tower tasks. In the Tower of London task the subject is shown the initial position and goal to be achieved, whereas in the Tower of Hanoi task the subject is told what the goal is. (From Shallice, 1982, reproduced by permission.)

Tower of Hanoi

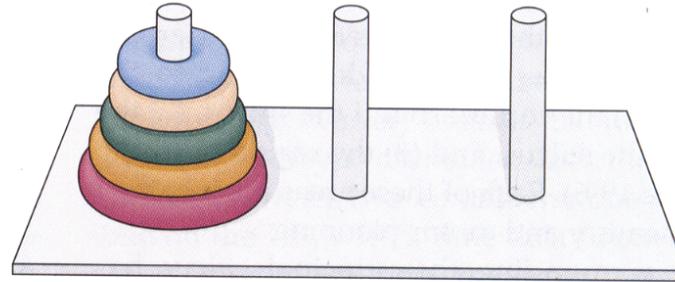
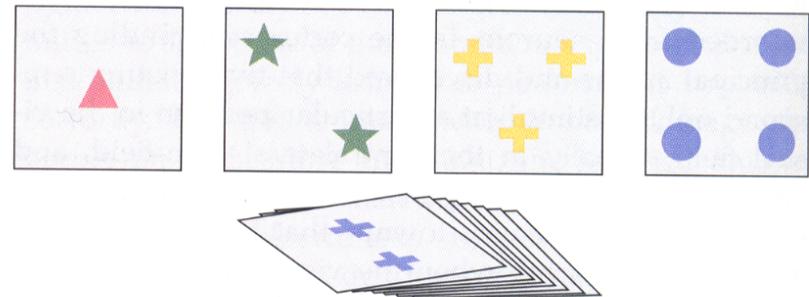
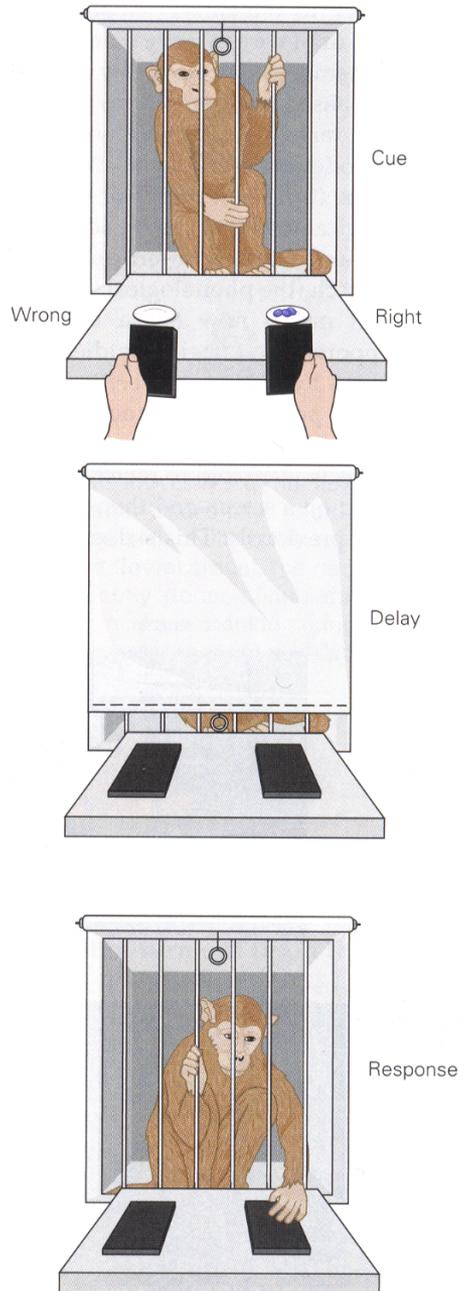


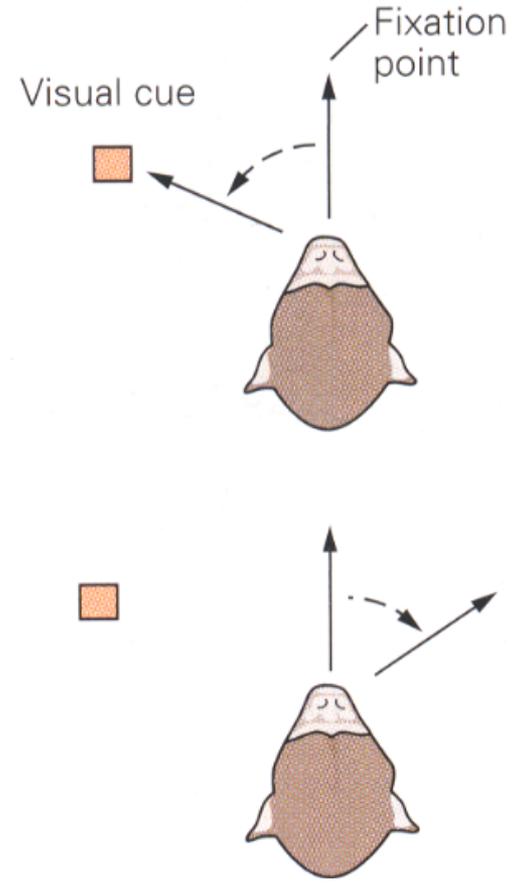
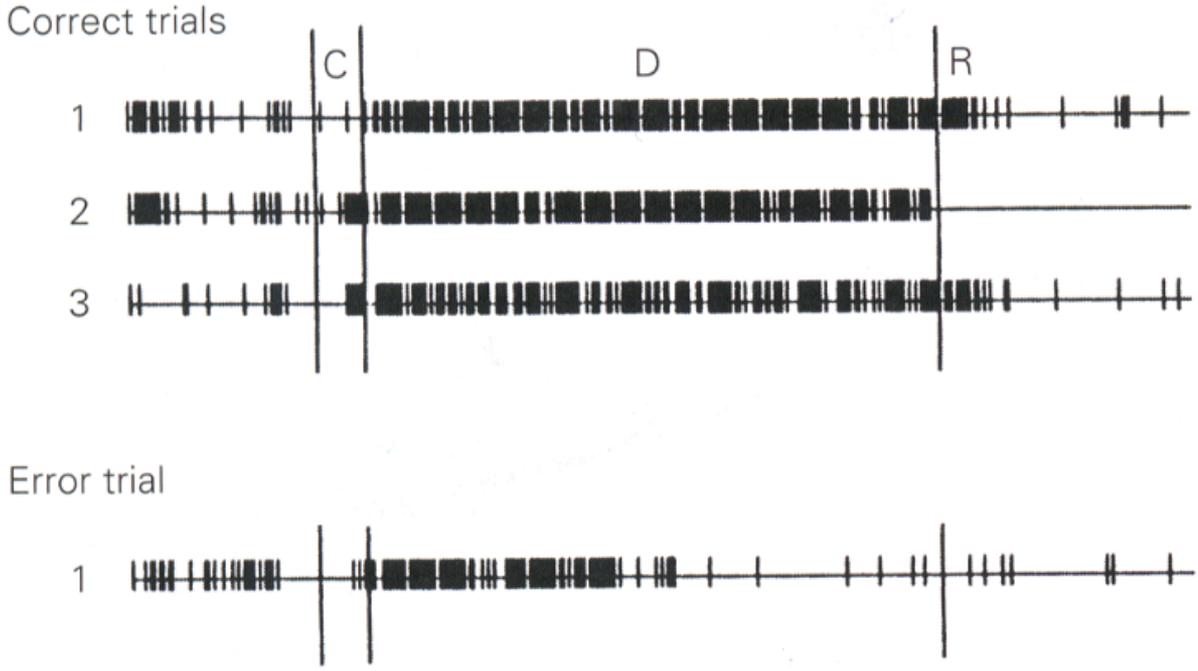
Figure 19-7B Cards used in the Wisconsin test. The task is frequently presented on a touch-sensitive computer screen.



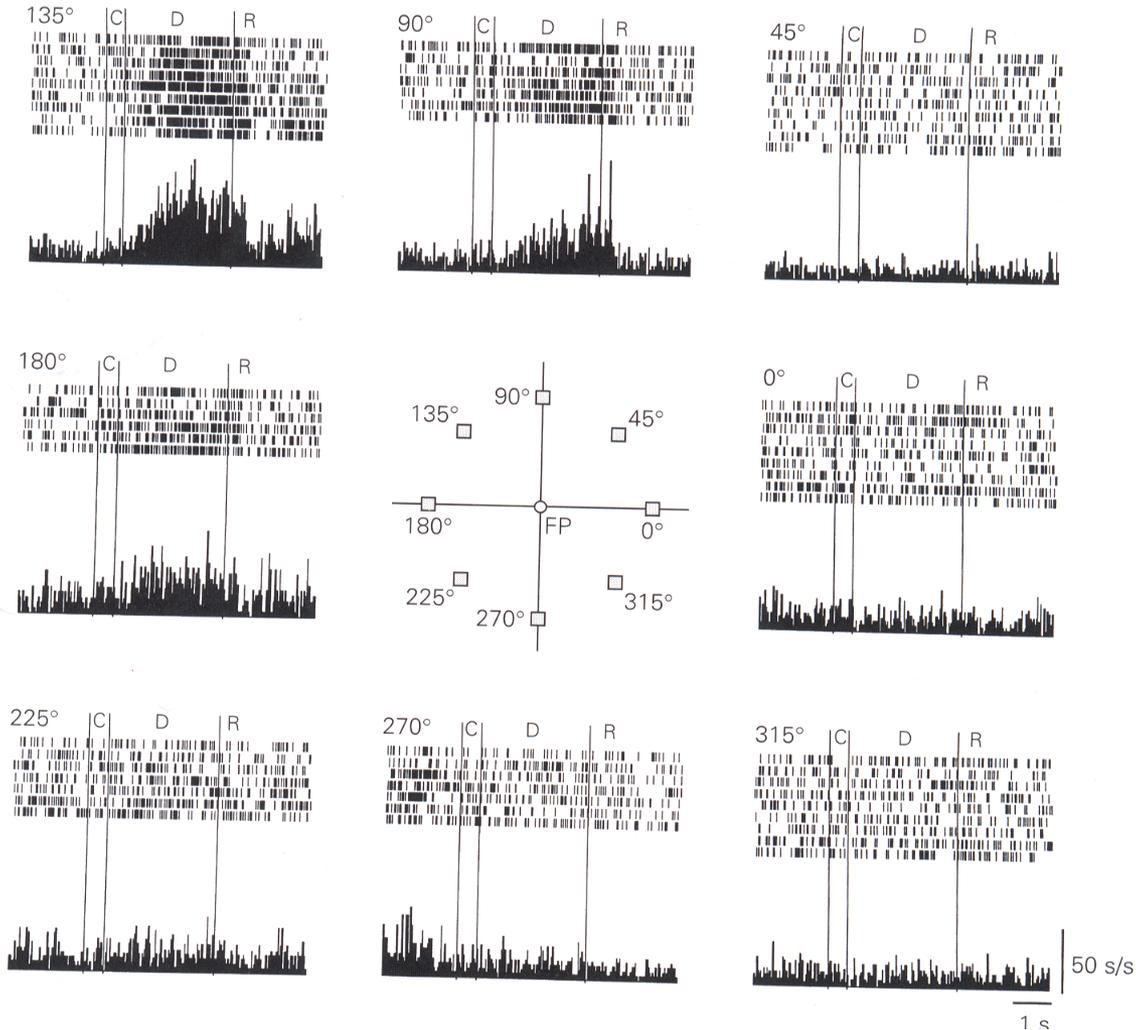


I test di risposta ritardata (memoria di lavoro) richiedono la corteccia prefrontale intatta e una funzionale innervazione dopaminergica. La corteccia prefrontale costituisce l'esecutivo centrale.

I neuroni intorno al solco principale della corteccia prefrontale rimangono attivi durante l'esecuzione di un compito di memoria di lavoro



I neuroni della corteccia prefrontale hanno una mappa del campo visivo contralaterale da usare per la memoria di lavoro.



la CPF sembra reclutata per lo svolgimento di compiti di riconoscimento visivo complessi, quali il riconoscimento di oggetti visti da una prospettiva inusuale; il reclutamento delle aree prefrontali, in aggiunta a quello delle aree associative posteriori, consentirebbe processi di rotazione mentale, che permettono il riconoscimento dell' oggetto in base all' esperienza di esso fatta sotto una prospettiva canonica.

Il reclutamento di aree prefrontali come ausilio nello svolgimento di compiti 'difficili' viene suggerito anche da osservazioni in soggetti anziani che mantengono buone prestazioni nei compiti di memoria di lavoro o di memoria a lungo termine: in tali soggetti, ma non in soggetti di pari età con prestazioni non buone, si osserva l' attivazione bilaterale di aree prefrontali, mentre in soggetti giovani l' attivazione è lateralizzata a un emisfero.

La CPF ha anche un ruolo nel recupero delle tracce di memoria dichiarativa formatesi da lungo tempo: la CPF si attiva infatti durante la codifica e il recupero di memorie episodiche; il disturbo di tale funzione per mezzo di stimolazione transcranica magnetica, interferisce con la prestazione di soggetti impegnati in compiti di memoria episodica. Inoltre, lesioni alle aree associative prefrontali causano la cosiddetta amnesia della fonte, ossia l' incapacità di ricordare quando e dove un nuovo fatto è stato appreso.

Danni al settore **ventromediale della corteccia prefrontale** sconvolgono il comportamento sociale. Individui ben inseriti nella società diventano incapaci di osservare le regole sociali e di **decidere in maniera per loro vantaggiosa**.

Mantengono prestazioni normali in compiti di memoria di linguaggio e di attenzione e possono far bene in compiti “frontali” che richiedono flessibilità di strategia.

Il primo caso documentato in questo senso è stato quello di Phineas Gage, vittima di un grave incidente che lesionò la parte ventrale e mediale della CPF; in seguito all'incidente Gage, da persona affidabile e laboriosa, divenne inaffidabile, scioperato, incapace di organizzarsi nel lavoro o nella vita.



Lo studio di pazienti di questo tipo è stato portato avanti, a partire dal 1994 da Antonio Damasio (vedi Bechara, Damasio e Damasio, 2000) utilizzando test di laboratorio che simulano un gioco d'azzardo:

i risultati mostrano che fra un mazzo di carte la cui sequenza darà un guadagno certo e uno in cui avranno una perdita certa, i soggetti con lesioni alle aree ventromediali, che includono la corteccia orbitofrontale, continuano a campionare il mazzo svantaggioso.

Le lesioni suggeriscono il ruolo delle aree associative

Phineas Gage (lesione aree frontali) cambiamento della personalità

C

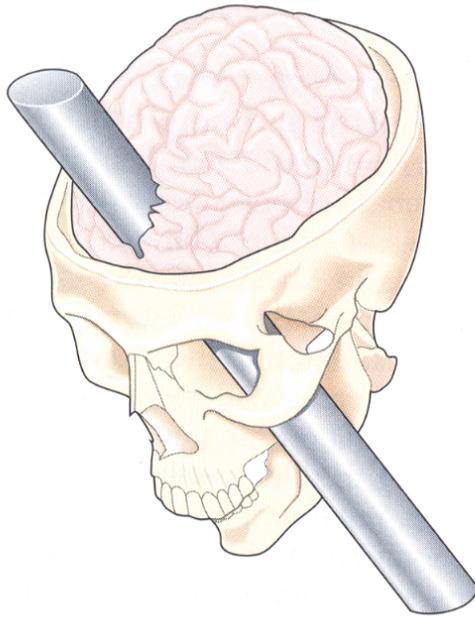


Figure 19-2 Important insights into the function of cortical association areas has come from observations on patients with specific injuries of the cerebral cortex.

A.1. The drawing shows the path of a bullet in a soldier wounded in World War I. The bullet entered the skull over the dorsolateral parietal lobe on the left and exited through the ventrolateral parietal lobe on the right. This patient was studied by Gordon Holmes, an English neurologist, who derived the importance of the parietal lobe in visuospatial integration from his observations. **2.** Drawing from the work of Aleksander Luria showing the path taken by a bullet through the parietal lobes of a Russian soldier in World War II. The soldier's visuospatial deficit was nearly identical to Holmes's patient.

B. This magnetic resonance (MR) image shows the bilateral removal of the medial temporal lobe including the hippocampus in patient H.M. **1.** Scan of H.M.'s brain. **2.** Scan of a control subject's brain. **A** = amygdala; **H** = hippocampus; **EC** = entorhinal cortex; **CS** = collateral sulcus; **PR** = perirhinal sulcus; **MMN** = medial mammillary nucleus.

C. A drawing of a computer reconstruction of the passage of a tamping iron through the brain of Phineas Gage over a century ago. This injury resulted in severe personality changes that illuminated our understanding of the function of the frontal lobes.

Queste osservazioni hanno condotto Damasio a proporre che la incapacità dei soggetti con lesioni alle CPF ventromediali di prendere decisioni per loro vantaggiose è causata dal danno a un meccanismo emozionale che immagazzina e segnala il valore delle conseguenze future di una azione.

Risulta evidente che la CPF ventromediale è implicata anche nei meccanismi decisionali e nei meccanismi alla base del comportamento emotivo e della qualità di 'attrattivo' che alcuni stimoli hanno per noi

Corteccia frontale mediale.

Quest' area sembra particolarmente responsabile della **flessibilità del comportamento** e del controllo cognitivo su di esso.

La **individuazione di conseguenze sfavorevoli**, di **errori di risposta**, di **risposte conflittuali** e di **incertezze decisionali**, attivano zone nella **corteccia frontale mediale** ed evocano attività neuronale in un' ampia parte della corteccia frontale mediale posteriore. Questa include anche la **corteccia cingolata anteriore**, e ciò si correla con la successiva correzione della prestazione comportamentale.

La corteccia frontale mediale posteriore sembrerebbe quindi implicata nell' attività di monitoraggio di comportamenti in contesti in cui si anticipa la presenza di una ricompensa, mentre la CPF laterale sembrerebbe implicata nell' implementazione delle correzioni alle strategie comportamentali

Corteccia parietale posteriore (CPP).

Pazienti con lesioni in questa corteccia a destra mostrano una incapacità a percepire, esplorare e agire nello spazio controlaterale alla sede della lesione cerebrale, pur in condizione di normalità dei canali sensoriali.

Il paziente si comporta come se non fosse più in grado di percepire e concepire l' esistenza di un lato dello spazio e vi è anche una mancanza di percezione del proprio emisoma controlaterale (eminegligenza spaziale); tali pazienti possono per es., non mangiare il cibo nella metà sinistra del piatto, o non lavare la metà sinistra del corpo.

Quindi, l' attività delle cortecce sensoriali primarie non è sufficiente per la percezione cosciente se manca l' attività della CPP.

Corteccia parietale posteriore (CPP).

Numerosi esperimenti mostrano che i pazienti, pur non essendo coscienti dell'informazione presentata a sinistra al tempo stesso questa informazione è presente ed in alcuni casi può essere utilizzata implicitamente per compiti ulteriori.

Pazienti con dislessia da neglect (Làdavas, Paladini e Cubelli, 1993). Sono dislessici perché non riescono a leggere le prime lettere delle parole, dal momento che si trovano a sinistra ma presentando loro delle parole semanticamente relate, pur non riuscendo a leggerle, i pazienti dimostrano gli effetti di facilitazione alla risposta caratteristici dei soggetti normali. Questo ad indicare che l'elaborazione implicita degli stimoli arriva, nei pazienti con neglect, fino al livello semantico.

Questa patologia causa grossi deficit anche al livello rappresentazionale: se si chiede ad un paziente di disegnare un volto o un fiore spesso questi omette la parte a sinistra.

La corteccia associativa parietale

Lesioni a Dx provocano la negligenza della consapevolezza degli aspetti spaziali provenienti dal lato sinistro del corpo e del mondo esterno. La perdita coinvolge anche la memoria dello spazio extrapersonale secondo un sistema di riferimento centrato sul corpo come dimostrato dai pazienti di Milano (Bisiach ,1978) .



Nella descrizione a memoria della Piazza del Duomo a Milano, quando i pazienti immaginavano di essere rivolti faccia al Duomo descrivevano solo una metà della piazza mentre quando immaginavano di essere rivolti schiena al Duomo descrivevano l'altra metà della piazza.

Corteccia parietale posteriore (CPP).

Oltre alle classiche prove di disegno libero e di copia, numerosi sono i test utilizzati per la valutazione del neglect. Alcuni dei più noti sono la bisezione di linee, quello di cancellazione di segmenti, quello di cancellazione di lettere.

Nella bisezione di linee i pazienti spostano il giudizio notevolmente a destra rispetto ai soggetti senza patologia, perché ignorano parzialmente l'estremità sinistra della linea. Nei test di cancellazione i pazienti tipicamente omettono gli stimoli presenti nella parte sinistra del foglio, e talvolta segnano ripetutamente gli stimoli presenti nella metà destra del foglio. Ciò potrebbe indicare che il deficit è in parte dovuto ad una eccessiva allocazione di risorse attentive verso la metà destra dell'emicampo visivo.

Studi effettuati registrando **l'attività di singoli neuroni nella CPP** della scimmia hanno suggerito che essa sia implicata nei **meccanismi di attenzione selettiva**: la risposta a uno stesso stimolo è molto maggiore quando l'animale presta ad esso attenzione in quanto esso è il bersaglio di un futuro movimento, sia effettuato con gli occhi che con la mano.

La **CPP destra** è stata implicata nella **cognizione numerica**, parte delle capacità cognitive matematiche. La CPP sembrerebbe essere la sede della 'linea mentale dei numeri', ossia della visualizzazione della successione dei numeri lungo una linea (numeri più piccoli a sinistra e quelli più grandi a destra).

Un recente studio (Zorzi, Priftis e Umiltà, 2002) ha trovato un fenomeno di neglect per la linea mentale numerica. Chiedendo ai pazienti quale fosse il numero che stava al centro di un determinato intervallo, questi rispondevano spostando sistematicamente il giudizio verso i numeri più grandi (estremità destra della linea). Ad esempio, se veniva chiesto quale numero fosse intermedio tra l'1 e il 9 questi pazienti potevano rispondere: "7".

L'esistenza della linea dei numeri viene interpretata come evidenza del fatto che i numeri sono codificati spazialmente nel cervello.

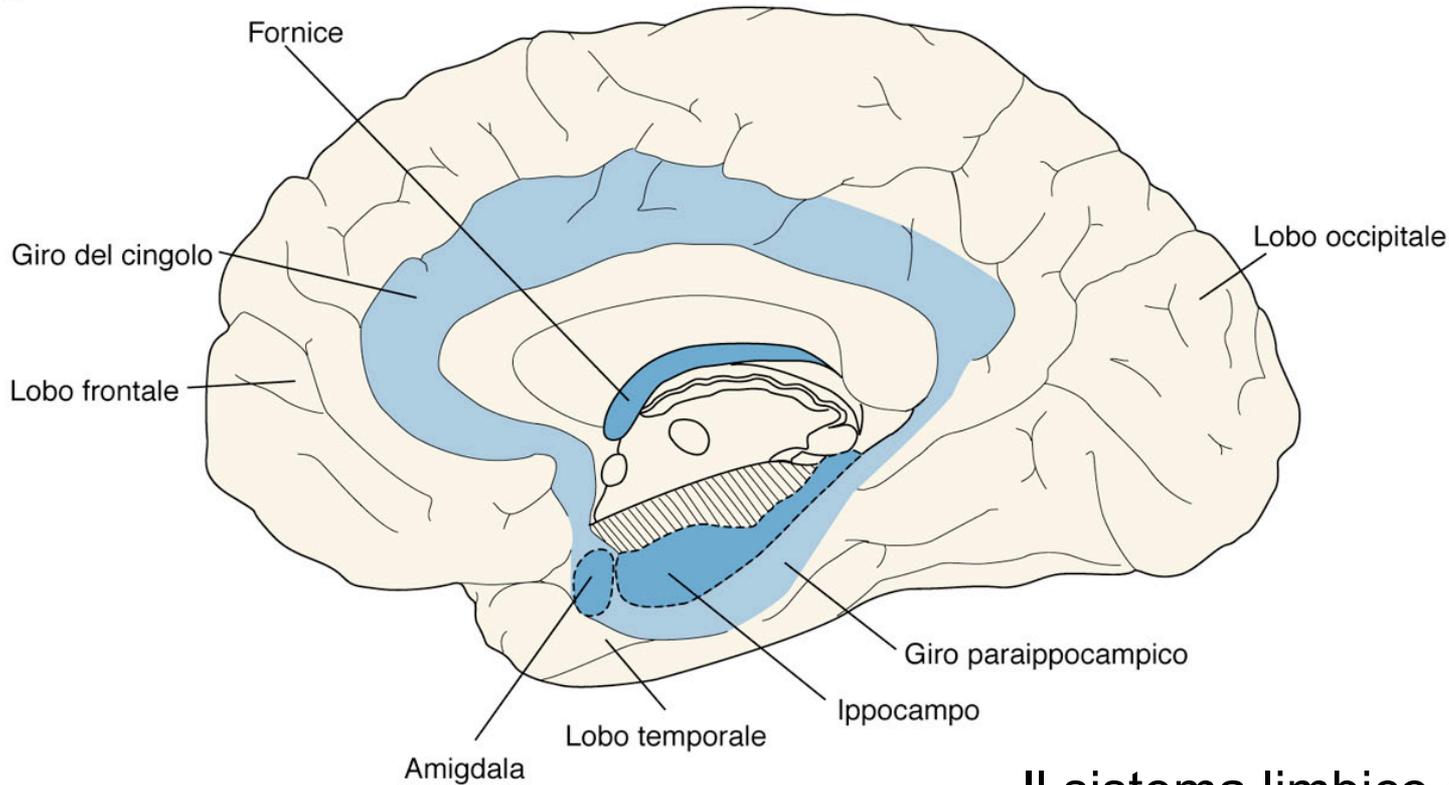
Il coinvolgimento dell' area **associativa posteriore di sinistra** nel **linguaggio** è legato alla presenza in tale area del **giro angolare, dell' area di Wernicke e di altre aree perisilviane** coinvolte nella comprensione della parola letta (visivamente o tattilmente, in Braille) o uditamente.

Corteccia parietale inferiore (CPI).

Quest' area gioca un ruolo nella memoria di lavoro; in particolare, la **CPI** sinistra sembra essere il substrato neurale del '**magazzino fonologico**' per la **memoria di lavoro verbale**. Il corrispondente del magazzino per la **memoria di lavoro non verbale** (il '**taccuino visuo-spaziale**') sembrerebbe essere situato nella **CPI destra**.

La memoria di lavoro emergerebbe quindi dal coordinamento dell' attività di zone parietali (magazzino fonologico e taccuino visuospatiale) e zone prefrontali (esecutivo centrale).

Il sistema limbico



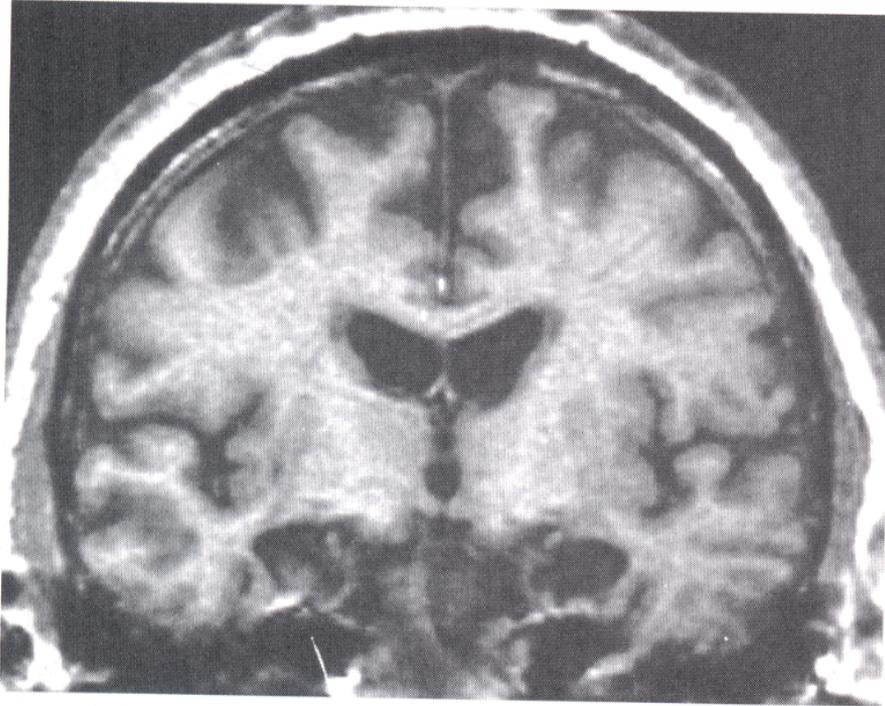
Il sistema limbico è costituito da diverse strutture localizzate ventralmente e medialmente nel lobo temporale e nel lobo frontale e da strutture sottocorticali.

Lesione del lobo temporale Sindrome Kluver-Bucy:

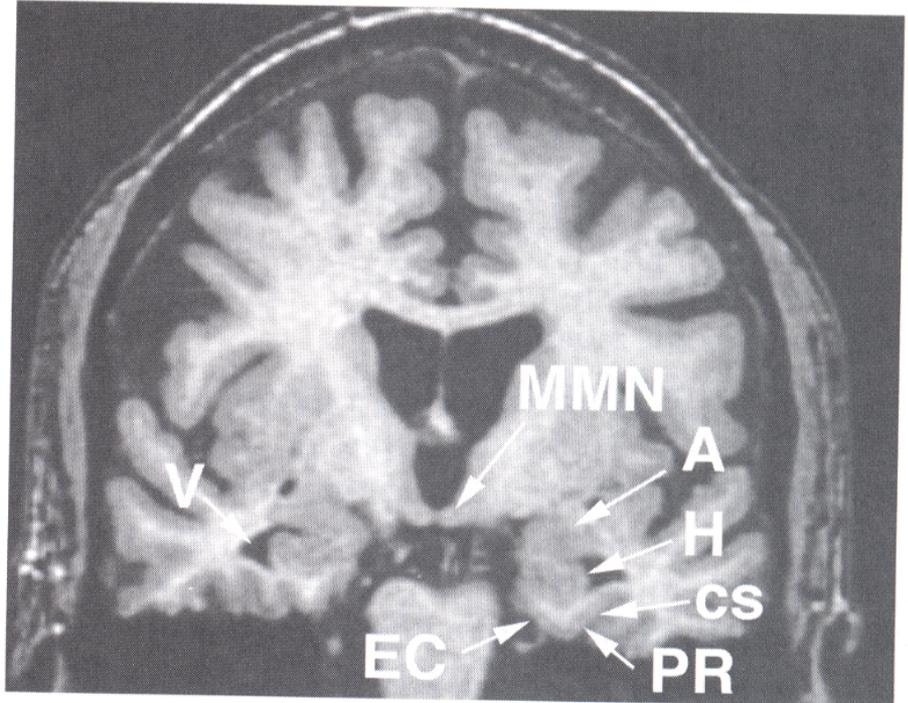
- Docilità
- Scarse reazioni emotive
- Disinibizione sessuale
- Scarse capacità di riconoscere gli oggetti
- Amnesia anterograda e retrograda graduale

Le lesioni suggeriscono il ruolo delle aree associative

B₁ H.M.



B₂ Control



Paziente H.M. (lesione aree associative limbiche) perdita della conversione da memoria a breve termine in memoria a lungo termine

Prossimamente su questi schermi.....