



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche**

Elaborato finale

**L'impatto dell'interazione crossmodale sui correlati di
scalpo della percezione somatosensoriale cosciente in
assenza di modulazione dello spazio peripersonale**

**The impact of cross-modal binding on scalp correlates of somatosensory
awareness independent of peripersonal space interaction.**

Relatrice

Prof.ssa/Prof. Chiara Begliomini

Correlatrice esterna

Dott.ssa Maria del Vecchio

Laureanda: Bianca Bacci

Matricola: 2047954

Anno accademico 2023/2024

ABSTRACT

Nell'ultima decade, le neuroscienze hanno profuso un grande sforzo nell'identificazione dei correlati neurali della percezione cosciente. Recenti ricerche che hanno impiegato l'elettroencefalografia da scalpo su soggetti sani hanno suggerito che la PAN (Perceptual Awareness Negativity), ovvero una polarità negativa specifica per lo stimolo che la elicit, possa rappresentare il correlato della percezione cosciente. In particolare, relativamente alla percezione somatosensoriale cosciente, questo prende il nome di SAN (Somatosensory Awareness Negativity), è evocato a seguito di uno stimolo tattile e presenta un picco di ampiezza tra i 120 e 180 ms e una topografia frontale, controlaterale allo stimolo.

Il SAN condivide alcune caratteristiche, come ad esempio la latenza, con un'attività tonica tardiva registrata con elettroencefalografia intracranica a seguito di una stimolazione tattile, anch'essa proposta come correlato dell'avvenuta percezione dello stimolo. Studi con la stessa tecnica hanno inoltre evidenziato un potenziamento di questa attività quando lo stimolo tattile viene combinato con uno stimolo visivo concomitante.

Attualmente, tuttavia, è ancora oggetto di dibattito come questo incremento possa riflettersi a livello della SAN, soprattutto al variare dell'intensità della stimolazione tattile concomitante allo stimolo visivo (es. a soglia sensoriale o a soglia motoria).

Per indagare meglio come la stimolazione bimodale e le modificazioni di intensità di stimolazione si riflettono su un correlato da scalpo, la presente Tesi raccoglie registrazioni di EEG ad alta densità (128 canali) su soggetti sani a seguito di stimolazione tattile a due diverse intensità (SS+10% - SM +10%) e in due diverse condizioni di stimolazione (Unimodale tattile - Bimodale Tattile+Visivo). L'obiettivo è quello di valutare gli effetti statistici in un disegno 2x2 (fattori principali: Ampiezza, Condizione) in un campione di 12 soggetti, con il fine di ottenere nuovi risultati sui meccanismi che sostengono la percezione cosciente.

Indice

ABSTRACT	1
1. INTRODUZIONE	3
1.1. Il Sistema Somatosensoriale	3
1.1.1 Organizzazione del Sistema Somatosensoriale	3
1.1.2 Somatosensory Evoked Potentials.....	5
1.2 Processamento tattile e percezione cosciente	7
1.2.1 Tactile Encoding	7
1.2.2 Somatosensory Awareness Negativity	8
1.3 Facilitazione Multisensoriale	11
1.3.1 Multisensory Facilitation e Spazio Peripersonale	11
1.3.2 Multisensory Facilitation ed Estinzione Tattile.....	12
1.4 Obiettivi	13
2. METODO.....	15
2.1 I partecipanti	15
2.2 La procedura sperimentale	15
2.3 L'apparato	17
2.4 Data Analisi	17
3. RISULTATI	20
4. DISCUSSIONE.....	26
5. BIBLIOGRAFIA.....	28
6. RINGRAZIAMENTI	34

1. INTRODUZIONE

1.1. Il Sistema Somatosensoriale

1.1.1 Organizzazione del Sistema Somatosensoriale

Il sistema somatosensoriale è stato oggetto di ampie ricerche in diversi modelli animali per le sue importanti funzioni: ci permette di fare inferenze sul mondo esterno attraverso i segnali provenienti da recettori che rispondono al tocco e alle vibrazioni, al nostro stesso movimento, alla temperatura e agli stimoli dolorifici. Inoltre, è fondamentale per il riconoscimento di oggetti attraverso la loro esplorazione aptica. Il sistema somatosensoriale comprende un vasto territorio corticale (vedi *Figura 1*) che elabora informazioni derivanti da meccanocettori sensitivi situati sulla pelle e da recettori più in profondità nei muscoli e tendini (Mark F. Bear, 2016). Gli input da questi recettori risalgono attraverso la colonna dorsale del midollo spinale: qui decussano, arrivando al nucleo posteriore ventrale (VP) del talamo. I neuroni talamici del nucleo VP proiettano poi verso la corteccia somatosensoriale primaria (S1). (Kaas, 1996, Eric R. Kandel). Molte altre regioni della corteccia cerebrale svolgono un ruolo nella percezione somatosensoriale. Tra queste, possiamo annoverare le aree 5 e 7 di Brodmann, situate posteriormente rispetto a S1, che hanno un ruolo nel riconoscimento, nella propriocezione e nella formazione di uno schema corporeo (ten Donkelaar et al., 2020); e la corteccia del solco laterale, che comprende la corteccia somatosensoriale secondaria (S2) e l'insula, che svolge un ruolo nella discriminazione tattile e riconoscimento tattile, oltre che nella sensazione del dolore. (Jones et al., 1997, Talbot et al., 1991, Caselli, 1993, Reed et al., 1996).

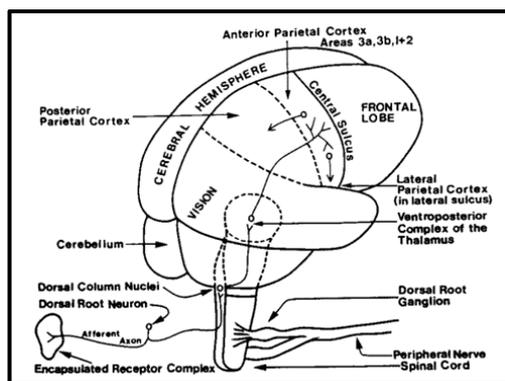


Figura 1: visione di insieme delle aree corticali e sottocorticali che compongono il sistema somatosensoriale [Adattata da (Kaas: Somatosensory system - Google Scholar, s.d.)]

La corteccia somatosensoriale primaria dei primati superiori si può suddividere in quattro porzioni, più piccole, con caratteristiche connettomiche e funzionali differenti (aree di Broadmann 3a, 3b, 1 e 2, Brodmann, 1909). L'area 3b di Broadmann (BA3b) è considerata la corteccia somatosensoriale primaria vera e propria e riceve la maggior parte degli input eccitatori dal nucleo ventroposteriore (VP) del talamo (Eric R. Kandel). BA3a riceve informazioni propriocettive dai fusi muscolari attraverso il nucleo ventroposteriore superiore (VPS) del talamo e ha strette connessioni anatomiche con le aree motorie (Kaas, 1993). BA1 riceve forti input eccitatori da BA3b ed è quindi probabile che sia coinvolta in un secondo stadio dell'elaborazione corticale tattile. BA2 riceve input dalle altre tre aree e costituisce quindi un terzo passaggio dell'elaborazione corticale (Pons & Kaas, 1986). Inoltre, I neuroni in BA2 rispondono quando gli oggetti vengono riconosciuti attraverso la loro manipolazione, combinando così le informazioni propriocettive e tattili in un processo chiamato "aptico" (Lederman & Klatzky, 2009).

Tutte e quattro le aree della corteccia parietale anteriore proiettano alla corteccia somatosensoriale secondaria (SII): le connessioni sono reciproche, consentendo alle aree coinvolte negli stadi più precoci di elaborazione di essere influenzate dagli stadi più tardivi (Keysers et al., 2010) (Figura 2). Nei primati non umani, la corteccia somatosensoriale secondaria è stata identificata nell'opercolo parietale e si può ulteriormente dividere in due regioni principali: la S2 e l'area parietale ventrale (PV). Eickhoff e collaboratori hanno identificato nell'uomo quattro aree nell'opercolo parietale: OP1, OP2, OP3 e OP4. A livello anatomico (Eickhoff, Amunts, et al., 2006),

OP1 sembra essere l'area omologa di S2 e OP4 di PV, mentre OP3 sembra corrispondere all'area somatosensoriale ventrale (Ventral Somatosensory Area, VS), e OP2 alla corteccia Vestibolare Parieto-Insulare (PIVC, Parieto-Insular Vestibular Cortex) (Eickhoff, Weiss, et al., 2006). A livello funzionale, le quattro aree dell'opercolo parietale contribuiscono separatamente a diversi processi: OP1 è legata a un secondo livello di elaborazione sensoriale (S2 vera e propria); OP4 è stata ipotizzata essere un'area dedicata all'integrazione senso-motoria; per quanto riguarda OP3, studi recenti (Del Vecchio et al., 2021) hanno messo in luce un suo possibile ruolo nella percezione tattile cosciente. Infine, diversi esperimenti sembrano attribuire a OP2 un ruolo centrale per l'elaborazione dell'equilibrio (Sistema Vestibolare) (Eickhoff, Weiss, et al., 2006).

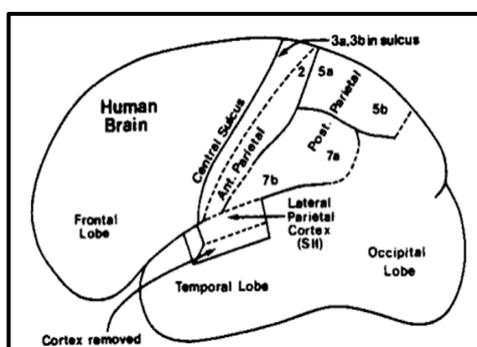


Figura 2: aree corticali di elaborazione primaria e secondaria con funzione somatosensoriale [Adattato da Kaas: Somatosensory system]

1.1.2 Somatosensory Evoked Potentials

I potenziali evocati somatosensoriali (in inglese: Somatosensory Evoked Potentials, SEP) rappresentano l'attività elettrica del cervello risultante dalla stimolazione tattile. Sono comunemente elicitati quando viene stimolato sopra-soglia il nervo afferente e vengono poi registrati sullo scalpo (Allison et al., 1996) o attraverso registrazioni intracraniche (ALLISON et al., 1991). I segnali che vengono elicitati riflettono le loro origini neurali e le loro forme d'onda hanno picchi riproducibili con diverse polarità a seconda del sito di registrazione (Passmore et al., 2014). Le loro latenze e ampiezze possono essere quindi utilizzate per comprendere e interpretare i cambiamenti nell'attività neurale a seguito di una stimolazione tattile.

Le componenti dei SEP (Tabella 1) possono essere divise in due categorie: SEP a breve latenza (Short-Latency SEP, SSEP), che includono componenti corticali precoci che si presentano entro i primi 50-80 ms a seguito dello stimolo e che sono principalmente legati all'elaborazione degli attributi fisici dello stimolo (Allison, 1982); SEP a lunga latenza (Figura 3), visibili dopo 50 ms dalla presentazione dello stimolo. Si è ipotizzato che

quest'ultimi possano rappresentare il correlato della percezione cosciente dello stimolo (Schröder et al., 2019) e possano essere modulati da fattori cognitivi come attenzione e arousal. (Genna et al., 2016, ALLISON et al., 1991, Zopf et al., 2004).

Componenti	Registrazione Corticale	Origine di attivazione	Referenza
P20/N30	Aree frontali (M1) controlaterali	S1 (in particolare: BA3b)	(ALLISON et al., 1991)
N20/P30	Aree parietali controlaterali	S1(in particolare: BA3b)	(ALLISON et al., 1991)
P50/N80	Entrambi i lati del solco centrale	S1* (BA1 e BA2)	(Allison et al., 1989), (Keysers et al., 2010)
P190	Entrambi i lati del solco centrale	S1* (BA1 e BA2)	(Allison et al., 1989), (Keysers et al., 2010)
N140	Fronto-centro-parietale (bilaterale)	S2*	(Genna et al., 2016), (Zopf et al., 2004)
P250	Fronto-centrale	S2*	(Genna et al., 2016)

Tabella 1: La tabella mostra alcune delle componenti (sia precoci che tardive) dei SEP con relativi siti di registrazione e possibile origine di attivazione. Le origini contrassegnate da asterisco (*) fanno riferimento a studi con elettroencefalogramma: le aree, quindi, sono solo inferite a seguito di ricostruzione delle fonti

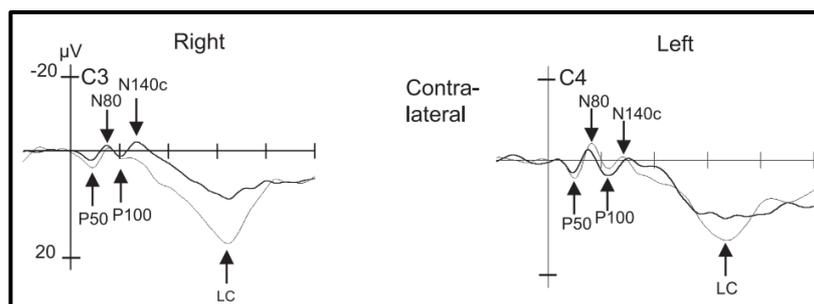


Figura 3: la figura mostra i potenziali evocati somatosensoriali (Grand Mean Baseline Corrected) per stimoli attesi (linea in grassetto) e inattesi (linea sottile) ipsilaterali (destra) o controlaterali (sinistra). [Adattato da Zopf et al., 2004]

1.2 Processamento tattile e percezione cosciente

1.2.1 Tactile Encoding

I campi recettivi di numerosi neuroni in S1 producono una precisa mappa somatotopica del corpo a livello corticale (*Figura 4*), in cui le dimensioni delle regioni corticali associate alle varie parti del corpo sono direttamente proporzionali alla densità delle proiezioni sensoriali afferenti. Nelle corteccie somatosensoriali non è presente un'unica mappa somatotopica, ma le diverse regioni presentano una propria e completa rappresentazione corporea. (Mark F. Bear, 2016)

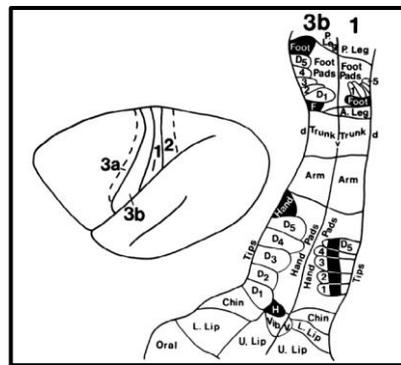


Figura 4: Aree di Brodmann 3,1,2 (sinistra) e le rappresentazioni (destra) della superficie corporea delle aree 3b e 1 di una scimmia. Nella scimmia non è presente il solco centrale, quindi le aree sono osservabili attraverso una visione dorsolaterale. Le rappresentazioni somatotopiche in 3b e 1 sono parallele e speculari. [Adattato da (Kaas, 1983)]

In S1 i campi recettivi diventano sempre più ampi e aumentano di complessità man mano che si prosegue posteriormente sulla corteccia. Nonostante per molti anni si sia abbracciata l'idea di un processamento tattile organizzato in serie, recenti studi sembrano propendere più per l'idea di un'elaborazione che avviene in parallelo fra S1 e le corteccie somatosensoriali superiori (es. S2). (Avanzini et al., 2016).

BA3a e BA1 rispondono a stimoli provenienti dalla cute e presentano rappresentazioni somatotopiche del corpo che sono una lo specchio dell'altra; in BA2, nonostante gran parte dei neuroni risponda a stimolazione di recettori situati in profondità (fusi), la risposta a una stimolazione sulla cute è abbastanza massiccia da risultare in una terza mappa somatotopica; BA3b risulta invece essere il principale target dei fusi muscolari.

Per quanto riguarda la codifica dell'intensità dello stimolo, ad oggi, l'ipotesi più accreditata sembra sottolineare un ruolo principe nei meccanoettori a lento adattamento (come i Dischi di Merkel), che rispondono in modo lineare all'aumento dell'intensità; questa funzione lineare S-R - per cui all'aumentare dell'intensità dello stimolo aumenta anche l'ampiezza della risposta - è riscontrabile anche e livello dei neuroni della corteccia post-centrale (S1). Qui, vengono reclutate intere popolazioni neurali in risposta a diverse intensità e la sommatoria di scarica della popolazione cresce in modo lineare con l'aumento di ampiezza dello stimolo (Mountcastle, 1984). Se ne deduce che è l'attività di un gruppo di neuroni (e non di singoli neuroni specifici) a codificare l'intensità dello stimolo e le differenze di intensità potrebbero essere distinte sulla base della grandezza della popolazione e il livello di scarica dei neuroni all'interno di essa (Doetsch, 2000).

Nella corteccia parietale posteriore, i campi recettivi sono molto più complessi, ed essa sembra implicata in altre funzioni multisensoriali, come l'elaborazione di stimoli visivi, la pianificazione del movimento e lo stato di attenzione della persona. Un danno alla corteccia parietale posteriore può infatti causare Agnosia, ovvero l'incapacità di riconoscere gli oggetti anche in assenza di compromissione delle capacità sensoriali di base. (Mark F. Bear, 2016).

A livello corticale quindi la conoscenza sulle aree che permettono di percepire gli stimoli tattili è ormai ben consolidata; resta da chiedersi quali siano i segnali elettrici corticali che rappresentano la percezione cosciente di questi stimoli.

1.2.2 Somatosensory Awareness Negativity

L'indagine sui meccanismi neurali della percezione cosciente rimane ad oggi una delle maggiori sfide delle neuroscienze moderne. Un grande sforzo scientifico è stato profuso per identificare i Correlati Neurali della Coscienza (*Neural Correlates of Consciousness-NCC*), ovvero i meccanismi minimi necessari per formare un'esperienza cosciente (Crick & Koch, 2003): in altre parole, quali parti del cervello e quali firme neurali sono coinvolte quando diventiamo consapevoli di qualcosa? Uno dei metodi più utilizzati per indagare gli NCC è stato quello di esaminare i cambiamenti dell'attività cerebrale al variare della percezione cosciente di uno stimolo (da non percepito a percepito), cercando di mantenere costanti tutte le altre variabili sperimentali: questo

approccio prende il nome di *Contrastive Analysis*. La *Contrastive Analysis* però, non sempre è in grado di separare gli NCC da quelli che vengono chiamati *NCC-prerequisites*, ovvero tutti quei processi che sono effettivamente diversi tra le due condizioni (cosciente e non cosciente) ma non fanno parte dei correlati neurali veri e propri e dagli *NCC-consequences*, ossia quei processi che sottendono le conseguenze a livello neurale della percezione cosciente (Aru et al., 2012).

Nella ricerca per gli NCC, molti paradigmi sperimentali consistono nel chiedere direttamente al partecipante se ha percepito o meno lo stimolo, ovvero nella richiesta di produzione di un *report*. Tuttavia, questo tipo di paradigmi, per quanto largamente utilizzati, implicano una serie di limitazioni. In primo luogo, devono essere esclusi come possibili soggetti: animali, bambini o pazienti afasici. Inoltre, la qualità del report può essere influenzata dal livello di attenzione del paziente, dalle esposizioni precedenti allo stesso stimolo e soprattutto dall'elaborazione post-percettiva che implica la produzione di un report. Infine, in relazione ad esperimenti sulla percezione sensoriale cosciente, il processamento post-percettivo potrebbe avere la sua impronta neurale specifica, potenzialmente sovrapposta a quella della percezione somatosensoriale di per sé (Cohen et al., 2020, Del Vecchio, 2021).

Nel corso della ricerca, diverse firme neurali sono state prese in esame come possibili NCC; tra queste troviamo: la *Mismatch Negativity* (Dykstra & Gutschalk, 2015), la N400 semantica (Kiefer, 2002), la N170 specifica per i volti (Navajas et al., 2013), la P300b e una polarità negativa, chiamata PAN (*Perceptual Awareness Negativity*), specifica per lo stimolo che la elicit.

Tuttavia, è stato osservato in numerosi esperimenti (Sterzer et al., 2009, Rohaut et al., 2016) come le prime tre siano presenti anche in assenza della consapevolezza di percepire lo stimolo. Per esempio, sia la MMN (Kotchoubey et al., 2005) che la N170 (Rohaut et al., 2015) sono state osservate in pazienti in Stato Vegetativo Persistente; per questo motivo il loro ruolo come NCC è ancora dibattuto.

La P300b è un potenziale evento relato con polarità positiva, spesso osservato in paradigmi sperimentali che comprendono la discriminazione di uno stimolo infrequente (oddball). È stato però ipotizzato che la P300 sottintenda anche altri processi neurali, tra

cui l'esperienza cosciente (Verleger, 2020). Tuttavia, studi più recenti suggeriscono che la P3b possa essere associata più a un post-processamento dello stimolo e processi strettamente legati al compito (tra cui la produzione di un report circa l'esperienza percettiva), piuttosto che alla percezione cosciente di per sé (Schröder et al., 2021).

I segnali EEG negativi nel range che va dai 100 ai 300 ms dopo la presentazione dello stimolo sono stati ripetutamente associati alla percezione cosciente sia di stimoli visivi (VAN) che uditivi (AAN). Questi segnali si possono identificare calcolando la differenza di ampiezza nelle componenti EEG tra uno stimolo percepito coscientemente e uno non percepito, nel range delle latenze tardive (100-300 ms). Di recente si è scoperto una terza negatività, corrispondente al VAN e al SAN, ma specifica per il sistema somatosensoriale: una componente tardiva con un picco negativo in un range che va dai 120 ai 180 ms (N140) a seguito dello stimolo, chiamata SAN (*Somatosensory Awareness Negativity*) (Auksztulewicz et al., 2012, Schröder et al., 2021). Poiché queste tre negatività (*Figura 5*) condividono un insieme di caratteristiche (latenza, polarità, lateralizzazione e localizzazione nelle cortecce sensoriali associative) si può ipotizzare l'esistenza di un meccanismo associato alla percezione cosciente, comune a tutte le modalità sensoriali.

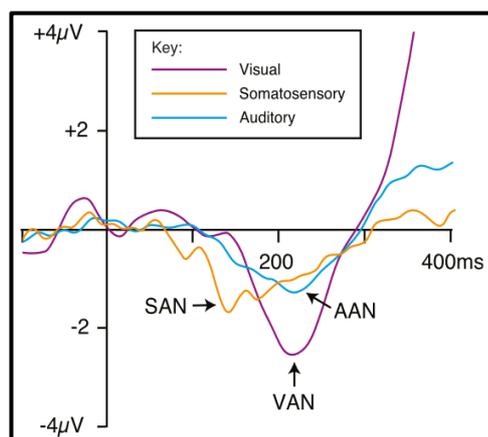


Figura 5: Visual, Somatosensory e Auditory Negativity: La figura mostra le differenti forme d'onda in compiti di detezione con stimoli visivi, somatosensoriali e uditivi, registrate nei punti dello scalpo dove l'ampiezza era massima per ogni modalità sensoriale. [Adattato da (Dembski et al., 2021)]

1.3 Facilitazione Multisensoriale

1.3.1 Multisensory Facilitation e Spazio Peripersonale

L'integrazione multisensoriale (in inglese: *multisensory integration*) è un fenomeno che si verifica quando diverse modalità sensoriali interagiscono sinergicamente. È comunemente studiato confrontando l'ampiezza della risposta a una stimolazione bimodale rispetto a quella agli stimoli singoli; si parla di facilitazione multisensoriale (in inglese: *multisensory enhancement*), quando l'ampiezza della risposta allo stimolo cross-modale è maggiore della somma delle ampiezze in risposta ai singoli stimoli separatamente (Stein & Stanford, 2008). Questo fenomeno è stato tradizionalmente indagato in relazione allo spazio peri-personale (in inglese: Peri-Personal Space, o PPS) e attraverso l'uso di stimoli a contenuto significativo, come gli arti (Kennett et al., 2001, Whiteley et al., 2004). Lo spazio peripersonale è una sorta di "bolla invisibile" che circonda il corpo e i cui confini vengono codificati dall'integrazione di stimoli multisensoriali (visivi, tattili, uditivi). Questa porzione di spazio ha la funzione adattiva di distinguere ciò che succede vicino al nostro corpo da ciò che succede lontano da esso. Per molto tempo, il fenomeno di facilitazione multisensoriale è stato associato alla modulazione del PPS: in primati non umani, diversi studi hanno confermato la presenza di neuroni bimodali (sia visivi che somatosensoriali) che rispondono solo quando la stimolazione avviene vicino al corpo (Duhamel et al., 1997, Schlack et al., 2005). Nell'uomo, questa facilitazione è stata osservata sia a livello comportamentale, con tempi di reazione minori alla stimolazione tattile se in concomitanza con uno stimolo visivo (Noel et al., 2018), sia a livello neurofisiologico, con un aumento dei potenziali evento-correlati (ERP) quando la stimolazione è bimodale (Ronga et al., 2021, Noel et al., 2019). In entrambi i casi, la modulazione avviene in relazione alla distanza dello stimolo visivo dall'arto stimolato. Infine, Sambo e colleghi hanno investigato questa facilitazione con stimoli non significativi (*task-irrelevant*) modulando lo spazio peripersonale, trovando un aumento degli ERP a latenze tardive solo quando lo stimolo concomitante visivo era presentato vicino alla mano (Sambo & Forster, 2009).

Tuttavia, negli ultimi anni, diversi studi sembrano mettere in discussione l'idea che questa facilitazione sia esclusivamente dipendente dallo spazio, ovvero che l'*enhancement* diminuisca man mano che ci si allontana dal PPS (Rossi Sebastiano et al., 2022). In

particolare, si è osservato un effetto più generale di facilitazione multisensoriale, indipendente dalla localizzazione spaziale degli stimoli concomitanti (se vicini o lontani dal distretto corporeo stimolato) (Sperdin et al., 2010, Spence et al., 2004, Mahoney et al., 2015). Queste ultime scoperte offrono nuovi spunti per possibili studi futuri in cui la facilitazione multisensoriale può essere indagata indipendentemente dalla localizzazione spaziale degli stimoli rispetto al corpo.

1.3.2 Multisensory Facilitation ed Estinzione Tattile

La facilitazione multisensoriale sembra avere inoltre una rilevanza per alcuni disturbi percettivi, tra cui l'Estinzione Tattile (ET) (Vallar et al., 1994). I pazienti con questo disturbo non riescono a percepire una stimolazione nella parte del corpo controlaterale alla lesione se stimolati contemporaneamente nella parte ipsilaterale. È interessante notare come sembra esserci un netto miglioramento nella detezione bilaterale quando uno stimolo visivo concomitante viene erogato controlateralmente (Fossataro et al., 2020, Làdavvas et al., 2000). Una possibile spiegazione di questo recupero funzionale è riscontrabile nel fenomeno del Visual Enhancement of Touch (VET), ovvero un aumento della sensibilità tattile quando viene presentato uno stimolo visivo concomitante (Kennett et al., 2001, Serino et al., 2007, Whiteley et al., 2004). I meccanismi di base che sostengono questo fenomeno non sono ancora stati chiariti, ma un recente studio (Del Vecchio et al., 2021) ha in parte messo in luce alcuni di essi: attraverso la tecnica dello stereo-EEG, si sono osservate le risposte somatosensoriali in seguito a stimolazione passiva, con particolare attenzione per quelle toniche tardive. Queste ultime, infatti, erano già state indagate in vari studi: la loro origine sembra trovarsi a livello delle regioni perisilviane e della corteccia insulare (Del Vecchio et al., 2019) ed è stato ipotizzato che potessero rappresentare una possibile firma neurale per i processi a sostegno della percezione tattile cosciente (Avanzini et al., 2018).

Del Vecchio e colleghi hanno quindi condotto registrazioni intracraniche su pazienti epilettici a seguito di stimolazione tattile e visuo-tattile passiva, combinate poi con *lesion-mapping* su pazienti con ET post-ictus. I risultati dello studio hanno dimostrato che le parti del cervello più comunemente danneggiate dagli ictus (specialmente le parti anteriori dell'opercolo parietale) erano quelle dove l'attività tonica tardiva era maggiormente rappresentata: ciò potrebbe suggerire una possibile correlazione tra questa

attività e la percezione tattile cosciente, che infatti a seguito dell'icuts risulta deficitaria. Inoltre, lo studio ha anche indagato l'effetto di stimoli visivi concomitanti agli stimoli tattili, trovando un aumento dell'ampiezza della risposta tonica. Poiché le regioni perisilviane non rispondono a stimolazione visiva presentata singolarmente, l'effetto dimostra come gli stimoli visivi aumentino la sensibilità percettiva solo quando sommati alla stimolazione tattile.

Questo studio ha quindi dimostrato un effetto del VET senza modulazione della distanza dello spazio peripersonale e con stimoli aspecifici e non significativi (flash di luce). Tuttavia, presenta due limiti principali:

1. la popolazione è solo clinica e per questo le regioni indagate non sono omogenee in termini di campionamento spaziale;
2. non sono stati indagati gli effetti dello stimolo visivo concomitante quando lo stimolo tattile viene presentato ad intensità più bassa, per esempio a livello della soglia sensoriale;

1.4 Obiettivi

È doveroso precisare che questo Elaborato fa parte di uno studio più ampio, che mira ad approfondire i risultati dello studio precedentemente discusso, ma su una popolazione sana, con EEG ad alta intensità e in condizioni sia di *report* che di *no-report*. Inoltre, viene modulata l'intensità della stimolazione tattile, con stimoli tattili e visuo-tattili sia a soglia sensoriale che a soglia motoria, entrambe maggiorate del 10%. La procedura sperimentale infatti è composta da due blocchi principali: il primo, il blocco No-Report (NR), in cui i partecipanti ricevevano passivamente diversi treni di stimolazione sensoriale (tattile, visiva e visuo-tattile, a due diverse intensità di stimolazione). Nel secondo blocco, Report (R), ai soggetti veniva chiesto di contare gli stimoli ricevuti, secondo le istruzioni presentate sullo schermo. Per il seguente Elaborato ci si concentrerà solamente sull'analisi del primo blocco, al fine di indagare il fenomeno del SAN in assenza di elaborazione post-percettiva data dalla produzione di un report.

Date le premesse e le osservazioni dello studio intracranico, l'obiettivo di questa Tesi è quello di indagare se e in che modo la facilitazione multisensoriale si riflette anche sulle componenti di scalpo (SEP). In particolare, la facilitazione verrà analizzata in assenza di modulazione dello spazio peripersonale e attraverso stimoli neutri e aspecifici, consentendo così di creare un database di risposte neurali di base a stimoli tattili e visuo-tattili. Inoltre, ulteriore scopo sarà anche quello di esplorare e analizzare un eventuale effetto della modulazione dell'intensità dello stimolo sulla facilitazione multisensoriale, ovvero come varia l'ampiezza dell'*enhancement* in base alle due soglie somatosensoriali.

2. METODO

2.1 I partecipanti

Sono stati reclutati 12 partecipanti destrimani: 3 Maschi, 9 Femmine, di età compresa fra i 22 e 32 anni (media=25; deviazione standard=3). La dominanza manuale è stata indagata in tutti i partecipanti attraverso l'Edinburgh Handedness Inventory test (Oldfield, 1971). In tutti l'acuità visiva era nella norma e nessuno aveva problemi neurologici pregressi; ad ogni partecipante è stato fatto firmare il consenso informato prima dell'esperimento.

2.2 La procedura sperimentale

La procedura sperimentale (*Figura 6*) è divisa in due blocchi principali: il primo, blocco No-Report (NR), in cui i partecipanti ricevevano passivamente diversi treni di stimolazione sensoriale passiva (tattile, visiva e visuo-tattile). Nel secondo blocco, il blocco Report (R), ai soggetti veniva chiesto di contare gli stimoli ricevuti, secondo le istruzioni presentate sullo schermo. Nonostante l'esperimento sia stato condotto per intero, il seguente elaborato si concentrerà esclusivamente sul blocco No Report.

Identificazione delle soglie sensoriali e tattili individuali

Prima dell'esperimento, sono state prese le soglie sensoriali e motorie individuali per ciascun partecipante. La Soglia Motoria (SM) è stata identificata come l'ampiezza minima che elicitava una contrazione muscolare del pollice osservabile da parte dello sperimentatore. Successivamente, a partire dal 50% della soglia motoria, i partecipanti ricevevano una stimolazione tattile dopo un primo oppure dopo un secondo suono e veniva chiesto loro di dire a seguito di quale suono percepivano la stimolazione. Quando il partecipante rispondeva correttamente per 3 volte consecutive, l'ampiezza della stimolazione veniva man mano ridotta del 10% fino a quando la risposta data non era corretta, quindi si aveva la cosiddetta "inversione". A questo punto, l'ampiezza veniva aumentata in piccoli incrementi del 5% fino a quando il partecipante ritornava a rispondere correttamente per 3 volte consecutive (inversione). Successivamente

l'ampiezza della stimolazione veniva nuovamente ridotta del 3%, poi aumentata dell'1% e infine ridotta/aumentata in incrementi dello 0,5% per il resto della procedura. La procedura veniva eseguita fino a quando il partecipante completava 10 inversioni, e la Soglia Sensoriale (SS) veniva poi calcolata facendo la media dell'ampiezza delle ultime 6 inversioni.

Dopo l'identificazione delle soglie motorie e sensoriali individuali, veniva posta la rete hd-EEG sullo scalpo del soggetto, il quale poi veniva condotto in una stanza attrezzata con un computer e lo stimolatore per effettuare le registrazioni.

Blocco No Report (NR)

Una volta nella stanza, al partecipante venivano applicati gli elettrodi per la stimolazione e gli veniva chiesto di tenere gli aggiustamenti posturali al minimo, per evitare il più possibile artefatti di movimento.

Il blocco NR consisteva di 7 treni di stimolazioni nell'ordine seguente:

- 100 stimolazioni tattili a SS - 10% (sottosoglia)
- 100 stimolazioni tattili a SS + 10%
- 100 stimolazioni tattili a SM + 10%
- 100 stimolazioni solo visivi (Visual)
- 100 stimolazioni visuo-tattili sottosoglia (BISS - 10%)
- 100 stimolazioni visuo-tattili con soglia sensoriale (BISS + 10%)
- 100 stimolazioni visuo-tattili con soglia motoria (BISM + 10%)

Blocco Report (R)

Il secondo blocco invece consisteva di 6 40 treni di stimolazioni, con stimoli unimodali e bimodali a SS e a SM, presentati in ordine casuale. Ogni treno conteneva un numero variabile di stimolazioni tattili, visive e visuo-tattili (da 2 a 11). Prima di ogni treno, al partecipante veniva chiesto di contare il numero di stimolazioni visive o tattili. La stimolazione tattile in entrambi i blocchi (NR, R) avveniva attraverso DIGITIMER DS7A (impulso a corrente costante di durata 0,2 ms a 1 Hz, 250 V). Tutte le procedure erano completamente automatizzate tramite programmazione con MATLAB 2018 b.

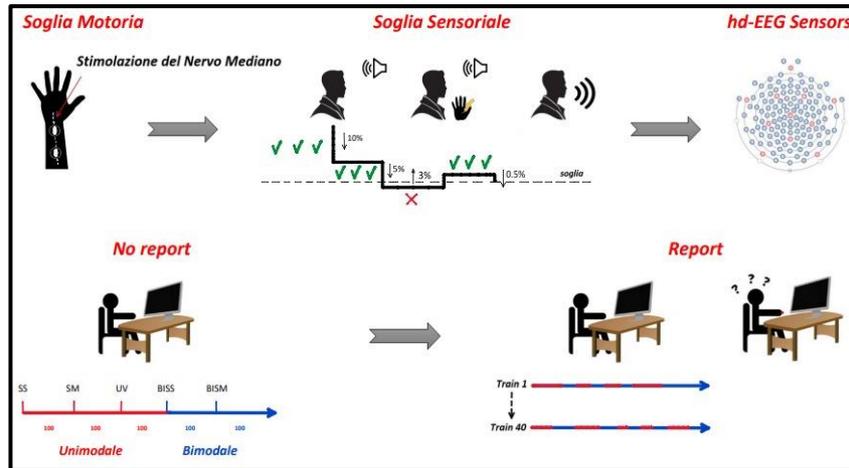


Figura 6: La figura mostra la procedura sperimentale, partendo da in alto a sinistra: identificazione della soglia motoria; identificazione della soglia sensoriale attraverso le inversioni; applicazione del caschetto EEG a 128 canali; blocco no report; blocco report.

2.3 L'apparato

Per la stimolazione visiva sono stati utilizzati dei semplici *flash* di luce su uno schermo computer. La stimolazione tattile elettrica è stata somministrata sul nervo mediano destro con uno stimolatore Digitimer modello DS7A per una durata di 0.2 micros. I segnali di scalpo sono stati registrati con EEG ad alta intensità a 128 canali (Geodesic 128, *EEG Systems*)

2.4 Data Analisi

Il dato EEG per ogni soggetto è stato sottoposto a *pre-processing*, secondo la pipeline di Presti et al., 2023, attraverso l'uso di Matlab R2024b e del pacchetto EEGLAB. Il *pre-processing* consisteva di vari passaggi (*Figura 7*):

- Eliminazione dei canali appartenenti alla corona esterna, con il fine di evitare troppa contaminazione per gli artefatti.
- Applicazione di un *notch filter* (da 48 a 52 hertz) per l'eliminazione della frequenza di rete.
- Filtraggio passa-banda da 2 a 100 hertz.

- Taglio dei trial peri-stimolo e post-stimolo, mantenendo solo le epoche dalla -300 alla 700.
- *Bad trials rejection*: pulizia del tracciato per eliminare i trial particolarmente sporcati da artefatti di movimento, oculari o di rete.
- Identificazione del numero delle componenti ICA da estrarre: per identificare il numero di componenti indipendenti ci si è serviti della PCA (Principal Component Analysis), chiedendo al software quante componenti del tracciato erano necessarie per spiegare il 99% per cento dei dati (99% della varianza).
- Analisi e rimozione componenti ICA: Sono state esaminate quali componenti da eliminare dal tracciato perché irrilevanti: per esempio, quelle con una topografia che riflette i movimenti oculari, o il *channel noise*. Matlab esegue già un possibile *labeling* delle varie componenti: sono state poi esaminate visivamente una ad una per capire cosa effettivamente rappresentassero. Si sono selezionate quelle irrilevanti senza però eliminarle.
- Secondo filtraggio: un secondo filtraggio passa-banda è stato applicato al tracciato originario, questa volta da 0.1 a 100 hertz.
- Unione delle due analisi: sono stati poi uniti in un unico file il tracciato finale della prima analisi (dopo l'ispezione delle componenti ICA), e quello filtrato da 0.1 a 100. Sul file risultante, sono state eliminate le componenti ICA selezionate in precedenza e il tracciato risulta pulito. Per esempio, se nel tracciato originario era presente un blink in quello alla fine del *pre-processing* sarà assente.

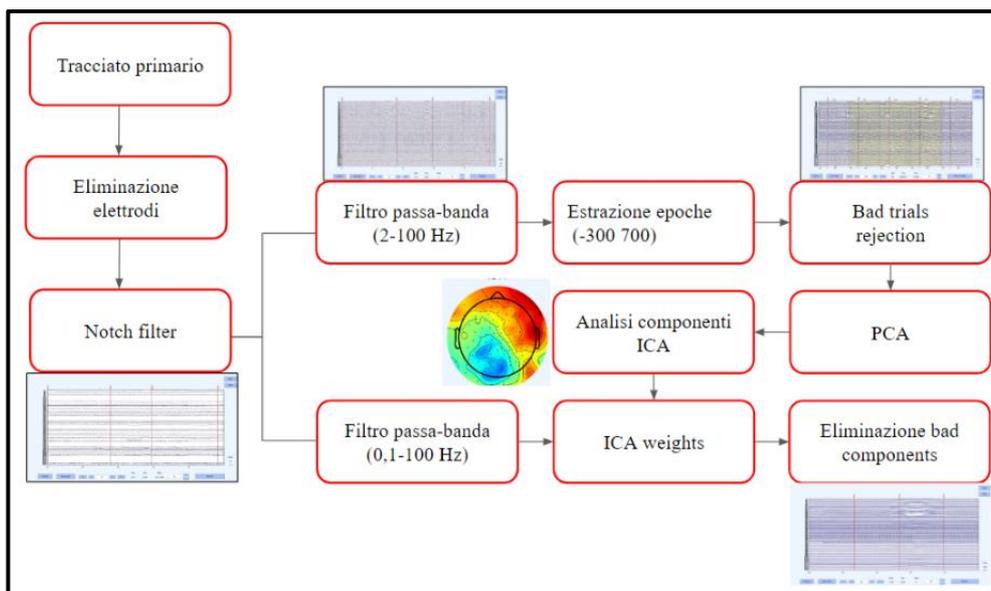


Figura 7: procedura di pre-processing, dal tracciato primario fino alla fine della pulizia

Il dato ottenuto con il *pre-processing* è stato poi analizzato attraverso il *Mass Univariate Tool Box* (Groppe et al., 2011) di Matlab per rilevare differenze significative tra le condizioni (Unimodale sensoriale vs Unimodale motorio; Bimodale sensoriale vs Bimodale Motorio; Unimodale motorio vs Bimodale motorio; Unimodale sensoriale vs Bimodale Sensoriale). Il dato ottenuto con il pre-processing è stato poi analizzato attraverso il Mass Univariate Tool Box (Groppe et al., 2011) di Matlab per rilevare differenze significative tra le condizioni.

Prima dell'analisi, è stata sottratta dalle due condizioni bimodali l'attività visiva (condizione Visual).

È stata quindi eseguita un'ANOVA a due fattori: Ampiezza (sensoriale e motoria) e Condizione (unimodale e bimodale), seguita poi da un'analisi post-hoc attraverso quattro t-test: confronto fra condizione di stimolo Unimodale motorio e Unimodale Sensoriale; tra Bimodale motorio e Bimodale sensoriale; e tra le Unimodali (sensoriale e motorio) con le rispettive Bimodali (sensoriale e motorio). L'analisi, per ogni condizione, è stata eseguita in diversi intervalli di tempo, scelti sulla base della letteratura sulle componenti dei SEP: da 40 a 60 ms per la visualizzazione della P50; da 85 a 110 ms per la P100; da 120 a 140 ms per la N140; e, infine, da 250 a 300 per le Componenti Tardive.

3. RISULTATI

Il numero di trial rimanenti (*Tabella 2*) a seguito della rimozione degli artefatti è stato controllato per mezzo di un *t-test* a campioni indipendenti per ciascuna delle condizioni confrontate, ovvero: SS-SM (p-value > 0,05, $T_{22} = -0.02$), BISS-BISM (p-value>0,05, $T_{22}=-1.103$), SS-BISS (p-value > 0,05, $T_{22}= -0.535$), SM-BISM (p-value > 0,05, $T_{22}= -1.887$). La numerosità è stata inoltre controllata per mezzo di un'ANOVA a due fattori per Ampiezza (p-value > 0,05, $F_{1,11}=0,815$), la Condizione (p-value>0,05, $F_{1,11}=2.789$), e per l'interazione (p-value > 0,05, $F_{1,11}=0,777$)

Soggetto	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
SS+10%	99	96	94	82	75	60	64	84	88	92	92	64
SM+10%	99	93	79	84	77	78	76	84	66	89	89	75
Visual	99	95	87	84	71	98	47	65	91	87	89	47
BISS+10%	98	91	89	85	60	94	54	89	80	79	79	54
BISM+10%	98	94	76	86	50	71	53	55	75	79	77	52

Tabella 2: La tabella mostra i trial rimanenti per ciascun soggetto per le cinque condizioni a seguito della rimozione degli artefatti

I risultati dell'ANOVA hanno riscontrato un effetto significativo solo per quanto riguarda il fattore Ampiezza, anche a soglia 0,01 (*Figura 8*) mentre non sono emersi effetti significativi né per quanto riguarda il fattore Categoria, né per l'Interazione tra i due.

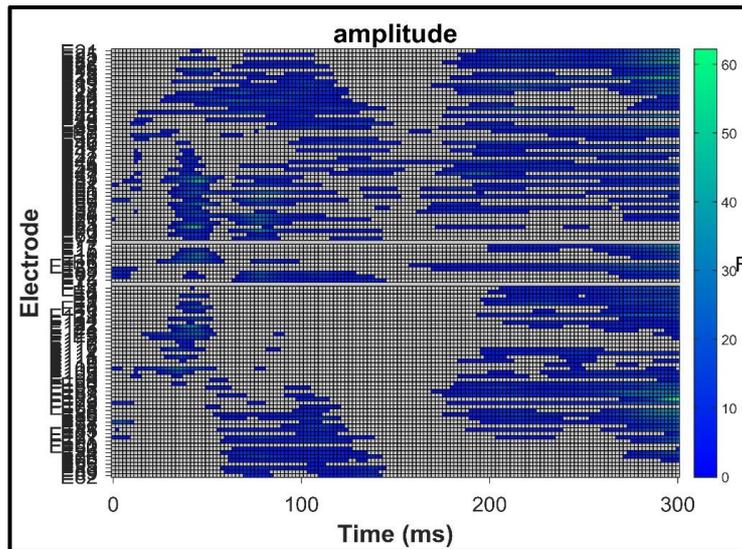


Figura 8: la figura rappresenta il raster plot dell'analisi dell'ANOVA per la condizione Ampiezza a soglia=0,01

È stata fatta quindi un'analisi post hoc per analizzare meglio il fattore Ampiezza, ovvero per indagare se i risultati dell'ANOVA fossero dovuti alla differenza fra le due condizioni unimodali, a quella fra le due bimodali oppure ad entrambe.

Dal t-test di confronto delle due condizioni unimodali (soglia sensitiva vs soglia motoria), è emersa una differenza significativa tra le due (*Figura 10*): questa è presente lungo tutto il tracciato, ma in misura minore nell'intervallo di tempo che contiene la N140. Durante questo intervallo, infatti, la differenza fra le due soglie diminuisce, a probabile dimostrazione del fatto che la consapevolezza percettiva sia un fenomeno tutto o nulla (una volta raggiunta la soglia minima di percezione da parte del soggetto essa è presente indipendentemente dall'intensità dello stimolo).

Dal t-test di confronto fra le due bimodali, l'andamento statistico che emerge è simile alle due unimodali, quindi con una minore differenza tra le due condizioni nell'intervallo che comprende la N140. Tuttavia, la differenza significativa tra le soglie per le condizioni bimodali è leggermente ridotta (*Figura 12*) rispetto a quella presente per le condizioni unimodali, suggerendo un effetto di maggiore salienza data dallo stimolo visivo che "avvicina" la soglia sensitiva a quella motoria. Inoltre, è possibile notare un'influenza della condizione bimodale non solo a livello di componenti più tardive ma anche per le componenti più precoci (*Figura 13*). Infine, se si osservano con attenzione gli ERP

(Figura 11 e 13), è visibile un *enhancement* della componente sensoriale nella condizione bimodale rispetto a quella unimodale.

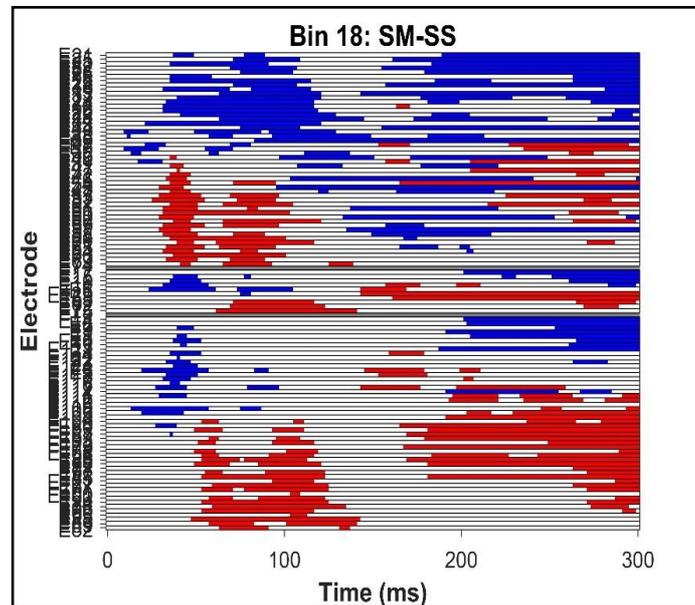


Figura 10: In figura, è raffigurato il raster plot risultante dal t-test ($\alpha=0,05$) di confronto fra soglia sensoriale e soglia motoria, su 109 elettrodi in una finestra di tempo che va da 0 a 300 ms. In rosso vengono rappresentati gli elettrodi che rappresentano una differenza di ampiezza significativa positiva, in blu quelli che rappresentano una differenza negativa. È interessante notare come nell'intervallo in cui cade la N140 le differenze diminuiscono.

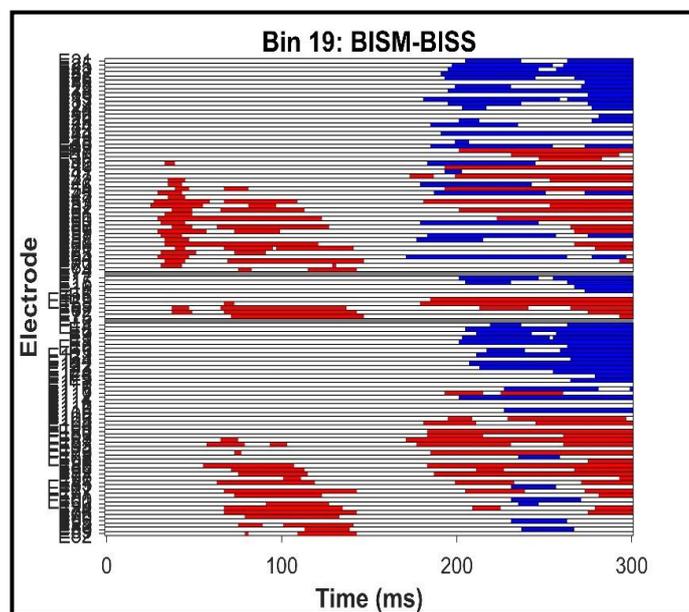


Figura 12: In figura, è raffigurato il raster risultante dal t-test ($0,05$) di confronto fra le due condizioni bimodali, su 109 elettrodi in una finestra di tempo che va da 0 a 300 ms. In rosso vengono rappresentati gli elettrodi che rappresentano una differenza di ampiezza significativa positiva, in blu quelli che rappresentano una differenza negativa. È interessante notare, così come tra i due unimodali, che nell'intervallo in cui cade la N140 le differenze diminuiscono.

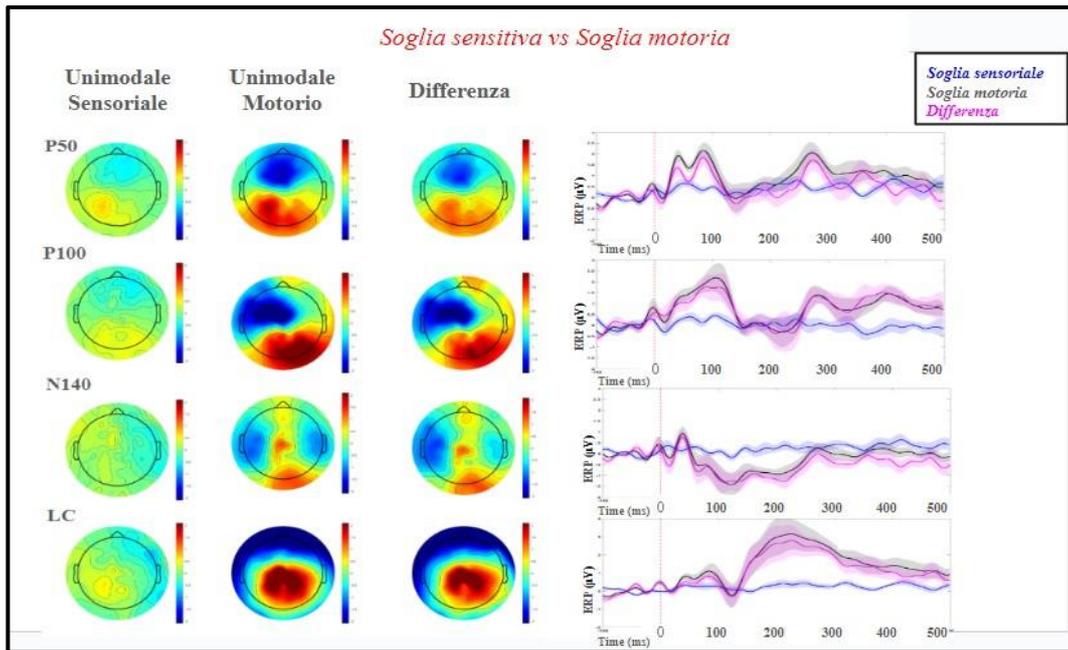


Figura 11: La seguente figura mostra la topografia (a sinistra) dell'attività cerebrale in corrispondenza delle quattro componenti dei SEP (da letteratura) per le due condizioni unimodali e la loro differenza e i corrispondenti ERP (a destra). 1. P50 (da 40 a 60 ms), mostra una topografia parietale controlaterale allo stimolo (corrispondente all'attivazione di S1), con un picco positivo negli ERP circa a 50 ms 2. P100 (da 100 a 110 ms), mostra anch'essa una topografia principalmente parietale, controlaterale allo stimolo, con un picco positivo a 100 ms. 3. N140 (da 130 a 160 ms), mostra una topografia bilaterale (più forte a sinistra, controlaterale), con un picco negativo a circa 140 ms. 4. Late Component (da 150 a 300 ms), mostra una topografia centrale/centro-parietale, con un più ampio picco positivo dai 200-300 ms

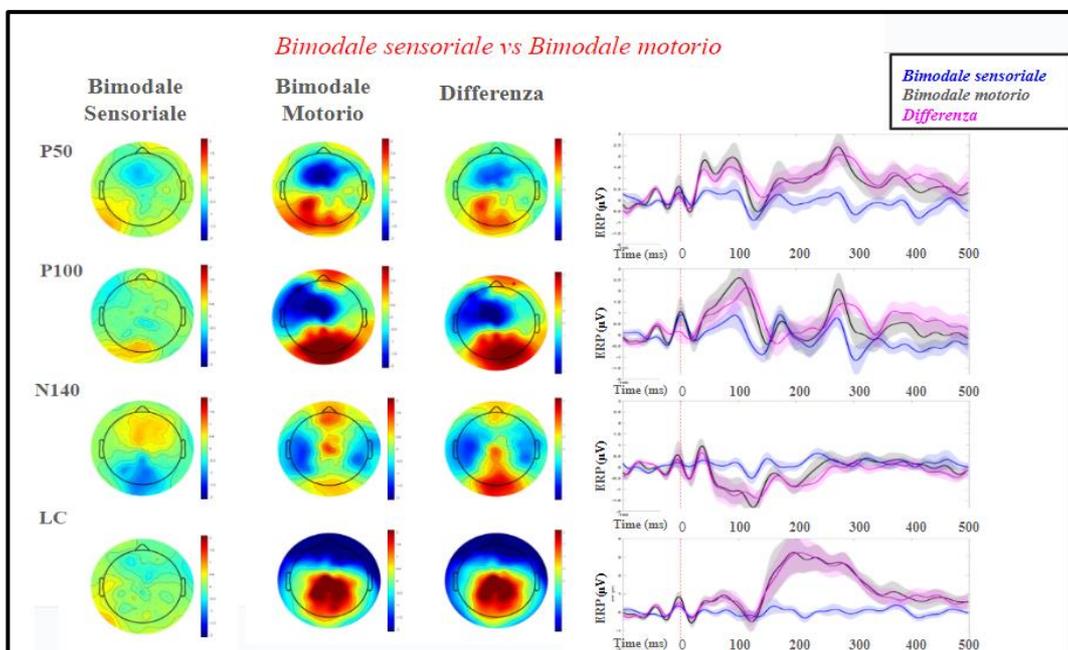


Figura 13: La seguente figura mostra la topografia (a sinistra) dell'attività cerebrale in corrispondenza delle quattro componenti dei SEP (da letteratura) per le due condizioni bimodali e la loro differenza (sinistra) e il plot degli ERP (a destra). 1. P50 (da 40 a 60 ms), mostra una topografia parietale controlaterale allo stimolo (corrispondente all'attivazione di S1), con un picco positivo negli ERP circa a 50 ms 2. P100 (da 100 a 110 ms), mostra anch'essa una topografia principalmente parietale, controlaterale allo stimolo, con un picco positivo a 100 ms. 3. N140 (da 125 a 150 ms), mostra una topografia bilaterale (più forte a sinistra, controlaterale), con un picco negativo a circa 140 ms. 4. Late Component (da 150 a 300 ms), mostra una topografia centrale/centro-parietale, con un più ampio picco positivo dai 200-300 ms.

Per quanto riguarda il fattore Categoria, nonostante i risultati dell'ANOVA non mostrino una differenza significativa, sono stati analizzati meglio i due singoli confronti (unimodale vs bimodale per entrambe le soglie) post hoc per mezzo di t-test: nessuno dei due mostra una differenza significativa. Tuttavia, osservando le topografie delle componenti tra le condizioni (Figura 14 e Figura 15), si può notare come, anche se non abbastanza forte da provocare un effetto significativo, ci sia un trend di modulazione della N140 da parte dello stimolo visivo concomitante (condizioni bimodali): in particolare, questo effetto sembra essere leggermente maggiore nelle condizioni a soglia sensoriale. Ciò suggerisce come l'effetto di *enhancement* possa quindi essere modulato dall'intensità dello stimolo (maggiore a bassa soglia).

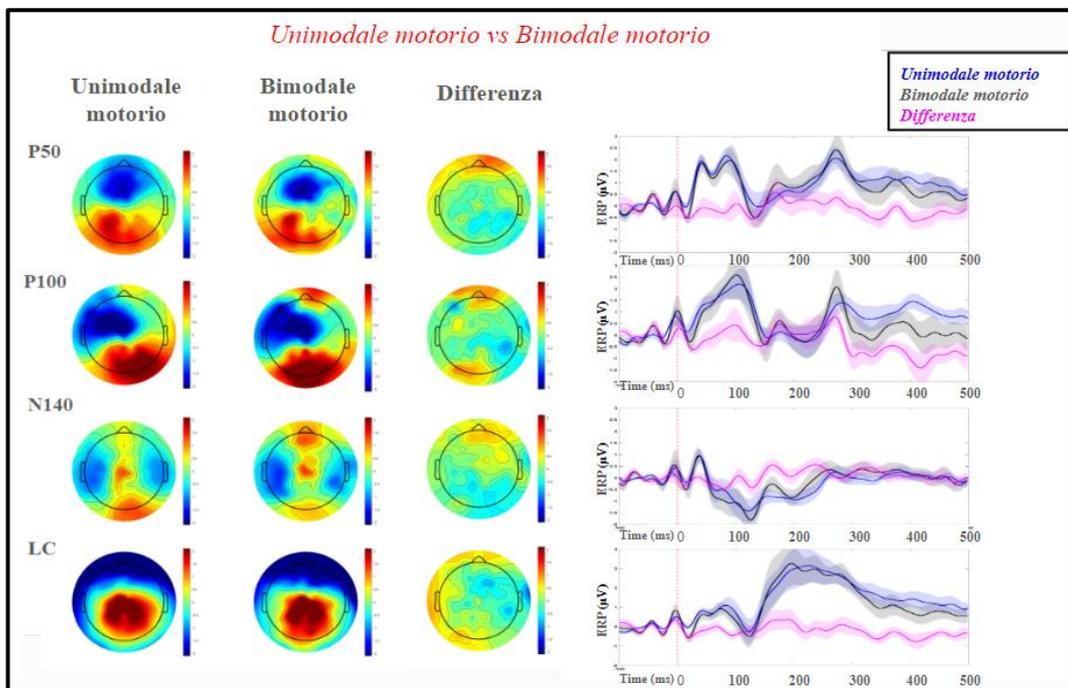


Figura 14: La seguente figura mostra la topografia dell'attività cerebrale in corrispondenza delle quattro componenti dei SEP (da letteratura) per la condizione unimodale motoria, bimodale motoria e la loro differenza (sinistra) e il plot degli ERP (a destra). 1. P50 (da 40 a 60 ms), mostra una topografia parietale controlaterale allo stimolo (corrispondente all'attivazione di S1), con un picco positivo negli ERP circa a 50 ms. 2. P100 (da 100 a 110 ms), mostra anch'essa una topografia principalmente parietale, controlaterale allo stimolo, con un picco positivo a 100 ms. 3. N140 (da 125 a 150 ms), mostra una topografia bilaterale (più forte a sinistra, controlaterale), con un picco negativo a circa 140 ms. 4. Late Component (da 150 a 300 ms), mostra una topografia centrale/centro-parietale, con un più ampio picco positivo dai 200-300 ms.

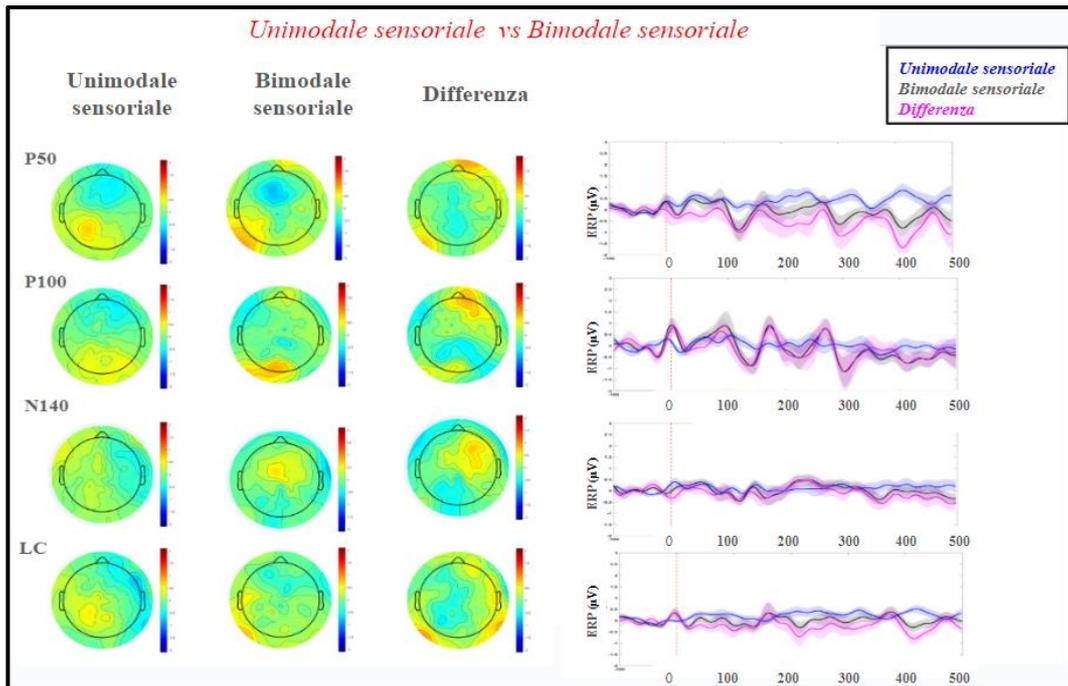


Figura 15: La seguente figura mostra la topografia dell'attività cerebrale (sinistra) in corrispondenza delle quattro componenti dei SEP (da letteratura) per la condizione unimodale sensoriale, bimodale sensoriale e la loro differenza e il plot degli ERP (a destra). 1. P50 (da 40 a 60 ms), mostra una topografia parietale controlaterale allo stimolo (corrispondente all'attivazione di S1), con un picco positivo negli ERP circa a 50 ms 2. P100 (da 100 a 110 ms). mostra anch'essa una topografia principalmente parietale, controlaterale allo stimolo, con un picco positivo a 100 ms. 3. N140 (da 125 a 150 ms), mostra una topografia bilaterale (più forte a sinistra, controlaterale), con un picco negativo a circa 140 ms. 4. Late Component (da 150 a 300 ms), mostra una topografia centrale/centro-parietale, con un più ampio picco positivo dai 200-300 ms

4. DISCUSSIONE

In linea con i risultati di studi precedenti, anche il seguente elaborato sottolinea come L’N140 possa rappresentare il candidato neurale della percezione tattile cosciente. Infatti, la sua presenza sembra riflettere un fenomeno del tipo “tutto-o-nulla”, per il quale, una volta raggiunta la soglia minima di identificazione dello stimolo, ulteriori maggiorazioni dell’intensità di stimolazione (da SS a SM), sembrano avere un minore impatto sull’ampiezza di questa componente rispetto alle altre.

Inoltre, i risultati emersi dal seguente Elaborato mettono in luce una possibile influenza dello stimolo visivo concomitante nel ridurre la differenza fra le soglie tattili. Ovvero, nel confronto tra le due condizioni bimodali (BISS vs BISM), la differenza significativa è minore che nel confronto tra le due unimodali (SS vs SM), soprattutto negli intervalli più tardivi (N140). Ciò è possibile che sia dovuto a un effetto di maggiore *arousal* o da altri fenomeni attentivi (Zopf et al., 2004), risultanti da stimolazione bimodale.

Nonostante i risultati dell’ANOVA per il fattore Condizione non fossero significativi, guardando più attentamente le topografie e gli ERP risultanti dai singoli t-test è stato riscontrato un trend per il quale la N140 potrebbe essere modulata dalla stimolazione visiva concomitante. In particolare, la modulazione sembra più accentuata per le intensità a soglia sensoriale. Questi effetti potrebbero essere indagati in modo più approfondito in studi futuri, soprattutto aumentando la grandezza del campione, che nel seguente elaborato è limitata a 12 soggetti.

In sintesi, dal seguente elaborato risulta che: 1. Dato l’andamento tutto o nulla della N140, tra le varie componenti dei SEP essa si conferma il miglior candidato da scalpo per la percezione somatosensoriale cosciente; 2. L’aggiunta della stimolazione visiva concomitante ha un effetto su tutte le componenti (sia precoci che tardive) dei SEP, e l’effetto di *enhancement* è maggiormente evidente negli intervalli che comprendono la N140. Dunque, in relazione allo studio in intracranico precedentemente discusso (Del Vecchio et al., 2021), l’N140 sembra effettivamente essere il correlato da scalpo corrispondente all’attività tonica tardiva: entrambe, infatti, sono a lunga latenza e su entrambe agisce la modulazione di uno stimolo visivo concomitante (VET).

Infine, il seguente elaborato offre interessanti spunti per l'indagine sull'utilizzo di tecniche non invasive e che non necessitano la produzione di un report atte ad indagare la percezione tattile cosciente e per ulteriori studi e sviluppi di protocolli riabilitativi per il recupero di deficit percettivi somatosensoriali.

5. BIBLIOGRAFIA

- Allison, T., McCarthy, G., Luby, M., Puce, A., & Spencer, D. D. (1996). Localization of functional regions of human mesial cortex by somatosensory evoked potential recording and by cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *100*(2), 126–140. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00226-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00226-X)
- Allison, T., McCarthy, G., Wood, C. C., Darcey, T. M., Spencer, D. D., & Williamson, P. D. (1989). Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. II. Cytoarchitectonic areas generating short-latency activity. *Journal of Neurophysiology*, *62*(3), 694–710. <https://doi.org/10.1152/jn.1989.62.3.694>
- Allison, T., McCarthy, G., Wood, C. C., & Jones, S. J. (1991). Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve: a review of scalp and intracranial recordings. *Brain*, *114*(6), 2465–2503. <https://doi.org/10.1093/brain/114.6.2465>
- Aru, J., Bachmann, T., Singer, W., & Melloni, L. (2012). Distilling the neural correlates of consciousness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(2), 737–746. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.003>
- Auksztulewicz, R., Spitzer, B., & Blankenburg, F. (2012). Recurrent Neural Processing and Somatosensory Awareness. *Journal of Neuroscience*, *32*(3), 799–805. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3974-11.2012>
- Avanzini, P., Pelliccia, V., Lo Russo, G., Orban, G. A., & Rizzolatti, G. (2018). Multiple time courses of somatosensory responses in human cortex. *NeuroImage*, *169*, 212–226. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.037>
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth.
- Caselli, R. J. (1993). Ventrolateral and dorsomedial somatosensory association cortex damage produces distinct somesthetic syndromes in humans. *Neurology*, *43*(4), 762–762. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.762>
- Cohen, M. A., Ortego, K., Kyroudis, A., & Pitts, M. (2020). Distinguishing the Neural Correlates of Perceptual Awareness and Postperceptual Processing. *Journal of Neuroscience*, *40*(25), 4925–4935. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0120-20.2020>

- Crick, F., & Koch, C. (2003). A framework for consciousness. *Nature Neuroscience*, *6*(2), 119–126. <https://doi.org/10.1038/nn0203-119>
- Del Vecchio, M., Caruana, F., Sartori, I., Pelliccia, V., Lo Russo, G., Rizzolatti, G., & Avanzini, P. (2019). Ipsilateral somatosensory responses in humans: The tonic activity of SII and posterior insular cortex. *Brain Structure and Function*, *224*(1), 9–18. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1754-6>
- Del Vecchio, M., Fossataro, C., Zauli, F. M., Sartori, I., Pigorini, A., d’Orio, P., Abarategui, B., Russo, S., Mikulan, E. P., Caruana, F., Rizzolatti, G., Garbarini, F., & Avanzini, P. (2021). Tonic somatosensory responses and deficits of tactile awareness converge in the parietal operculum. *Brain*, *144*(12), 3779–3787. <https://doi.org/10.1093/brain/awab384>
- Dembski, C., Koch, C., & Pitts, M. (2021). Perceptual awareness negativity: A physiological correlate of sensory consciousness. *Trends in Cognitive Sciences*, *25*(8), 660–670. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.05.009>
- Doetsch, G. S. (2000). Patterns in the brain: Neuronal population coding in the somatosensory system. *Physiology & Behavior*, *69*(1), 187–201. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(00\)00201-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(00)00201-8)
- Duhamel, J.-R., Bremmer, F., Ben Hamed, S., & Graf, W. (1997). Spatial invariance of visual receptive fields in parietal cortex neurons. *Nature*, *389*(6653), 845–848. <https://doi.org/10.1038/39865>
- Dykstra, A. R., & Gutschalk, A. (2015). Does the mismatch negativity operate on a consciously accessible memory trace? *Science Advances*, *1*(10), e1500677. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1500677>
- Eickhoff, S. B., Amunts, K., Mohlberg, H., & Zilles, K. (2006). The Human Parietal Operculum. II. Stereotaxic Maps and Correlation with Functional Imaging Results. *Cerebral Cortex*, *16*(2), 268–279. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi106>
- Eickhoff, S. B., Weiss, P. H., Amunts, K., Fink, G. R., & Zilles, K. (2006). Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Human Brain Mapping*, *27*(7), 611–621. <https://doi.org/10.1002/hbm.20205>
- Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessel. (s.d.). *PRINCIPLES OF NEUROSCIENCE* (Fourth Edition). Mc Graw hill. <https://www.amazon.it/Principles-Neural-Science-Fourth-Kandel/dp/0838577016>

- Fossataro, C., Bruno, V., Bosso, E., Chiotti, V., Gindri, P., Farnè, A., & Garbarini, F. (2020). The sense of body-ownership gates cross-modal improvement of tactile extinction in brain-damaged patients. *Cortex*, *127*, 94–107. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.02.004>
- Genna, C., Artoni, F., Fanciullacci, C., Chisari, C., Oddo, C. M., & Micera, S. (2016). Long-latency components of somatosensory evoked potentials during passive tactile perception of gratings. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2016*, 1648–1651. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7591030>
- Hari, R., Karhu, J., Hämäläinen, M., Knuutila, J., Salonen, O., Sams, M., & Vilkmann, V. (1993). Functional Organization of the Human First and Second Somatosensory Cortices: A Neuromagnetic Study. *European Journal of Neuroscience*, *5*(6), 724–734. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00536.x>
- Jones, A. K. P., Brown, W. D., Friston, K. J., Qi, L. Y., & Frackowiak, R. S. J. (1997). Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *244*(1309), 39–44. <https://doi.org/10.1098/rspb.1991.0048>
- Kaas, J. H. (1983). What, if anything, is SI? Organization of first somatosensory area of cortex. *Physiological Reviews*, *63*(1), 206–231. <https://doi.org/10.1152/physrev.1983.63.1.206>
- Kaas, J. H. (1993). The functional organization of somatosensory cortex in primates. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, *175*(6), 509–518. [https://doi.org/10.1016/S0940-9602\(11\)80212-8](https://doi.org/10.1016/S0940-9602(11)80212-8)
- Kaas: *Somatosensory system*—*Google Scholar*. (s.d.). Recuperato 23 aprile 2024, da https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Somatosensory%20system&pages=1059-1092&publication_year=2004&author=Kaas%2CJH
- Kennett, S., Taylor-Clarke, M., & Haggard, P. (2001). Noninformative vision improves the spatial resolution of touch in humans. *Current Biology*, *11*(15), 1188–1191. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(01\)00327-X](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(01)00327-X)
- Keysers, C., Kaas, J. H., & Gazzola, V. (2010). Somatosensation in social perception. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(6), 417–428. <https://doi.org/10.1038/nrn2833>
- Kiefer, M. (2002). The N400 is modulated by unconsciously perceived masked words: Further evidence for an automatic spreading activation account of N400 priming effects. *Cognitive Brain Research*, *13*(1), 27–39. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(01\)00085-4](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(01)00085-4)

- Kotchoubey, B., Lang, S., Mezger, G., Schmalohr, D., Schneck, M., Semmler, A., Bostanov, V., & Birbaumer, N. (2005). Information processing in severe disorders of consciousness: Vegetative state and minimally conscious state. *Clinical Neurophysiology*, *116*(10), 2441–2453. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.03.028>
- Làdavas, E., Farnè, A., Zeleni, G., & di Pellegrino, G. (2000). Seeing or not seeing where your hands are. *Experimental Brain Research*, *131*(4), 458–467. <https://doi.org/10.1007/s002219900264>
- Lederman, S. J., & Klatzky, R. L. (2009). Haptic perception: A tutorial. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *71*(7), 1439–1459. <https://doi.org/10.3758/APP.71.7.1439>
- Mahoney, J. R., Molholm, S., Butler, J. S., Sehatpour, P., Gomez-Ramirez, M., Ritter, W., & Foxe, J. J. (2015). Keeping in touch with the visual system: Spatial alignment and multisensory integration of visual-somatosensory inputs. *Frontiers in Psychology*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01068>
- Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso. (2016). *Neuroscienze. Esplorando il cervello* (quarta edizione). Edra.
- Mountcastle, V. B. (1984). Central Nervous Mechanisms in Mechanoreceptive Sensibility. In R. Terjung (A. c. Di), *Comprehensive Physiology* (1^a ed., pp. 789–878). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp010318>
- Navajas, J., Ahmadi, M., & Quiroga, R. Q. (2013). Uncovering the Mechanisms of Conscious Face Perception: A Single-Trial Study of the N170 Responses. *Journal of Neuroscience*, *33*(4), 1337–1343. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1226-12.2013>
- Noel, J.-P., Blanke, O., & Serino, A. (2018). From multisensory integration in peripersonal space to bodily self-consciousness: From statistical regularities to statistical inference. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1426*(1), 146–165. <https://doi.org/10.1111/nyas.13867>
- Noel, J.-P., Serino, A., & Wallace, M. T. (2019). Increased Neural Strength and Reliability to Audiovisual Stimuli at the Boundary of Peripersonal Space. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *31*(8), 1155–1172. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01334
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Passmore, S. R., Murphy, B., & Lee, T. D. (2014). The origin, and application of somatosensory evoked potentials as a neurophysiological technique to investigate neuroplasticity. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, *58*(2), 170–183.

- Pons, T. P., & Kaas, J. H. (1986). Corticocortical connections of area 2 of somatosensory cortex in macaque monkeys: A correlative anatomical and electrophysiological study. *Journal of Comparative Neurology*, *248*(3), 313–335. <https://doi.org/10.1002/cne.902480303>
- Presti, P., Galasso, G. M., Ruzzon, D., Avanzini, P., Caruana, F., Rizzolatti, G., & Vecchiato, G. (2023). Architectural experience influences the processing of others' body expressions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *120*(41), e2302215120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2302215120>
- Reed, C. L., Caselli, R. J., & Farah, M. J. (1996). Tactile agnosia: Underlying impairment and implications for normal tactile object recognition. *Brain*, *119*(3), 875–888. <https://doi.org/10.1093/brain/119.3.875>
- Rohaut, B., Alario, F.-X., Meadow, J., Cohen, L., & Naccache, L. (2016). Unconscious semantic processing of polysemous words is not automatic. *Neuroscience of Consciousness*, *2016*(1), niw010. <https://doi.org/10.1093/nc/niw010>
- Rohaut, B., Faugeras, F., Chausson, N., King, J.-R., Karoui, I. E., Cohen, L., & Naccache, L. (2015). Probing ERP correlates of verbal semantic processing in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia*, *66*, 279–292. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.014>
- Ronga, I., Galigani, M., Bruno, V., Noel, J.-P., Gazzin, A., Perathoner, C., Serino, A., & Garbarini, F. (2021). Spatial tuning of electrophysiological responses to multisensory stimuli reveals a primitive coding of the body boundaries in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *118*(12), e2024548118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2024548118>
- Rossi Sebastiano, A., Ronga, I., Fossataro, C., Galigani, M., Poles, K., & Garbarini, F. (2022). Multisensory-driven facilitation within the peripersonal space is modulated by the expectations about stimulus location on the body. *Scientific Reports*, *12*(1), 20061. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21469-w>
- Sambo, C. F., & Forster, B. (2009). An ERP Investigation on Visuotactile Interactions in Peripersonal and Extrapersonal Space: Evidence for the Spatial Rule. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(8), 1550–1559. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21109>
- Schlack, A., Sterbing-D'Angelo, S. J., Hartung, K., Hoffmann, K.-P., & Bremner, F. (2005). Multisensory Space Representations in the Macaque Ventral Intraparietal Area. *Journal of Neuroscience*, *25*(18), 4616–4625. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0455-05.2005>

- Schröder, P., Nierhaus, T., & Blankenburg, F. (2021). Dissociating Perceptual Awareness and Postperceptual Processing: The P300 Is Not a Reliable Marker of Somatosensory Target Detection. *Journal of Neuroscience*, *41*(21), 4686–4696.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2950-20.2021>
- Schröder, P., Schmidt, T. T., & Blankenburg, F. (2019). Neural basis of somatosensory target detection independent of uncertainty, relevance, and reports. *eLife*, *8*, e43410.
<https://doi.org/10.7554/eLife.43410>
- Serino, A., Farnè, A., Rinaldesi, M. L., Haggard, P., & Làdavas, E. (2007). Can vision of the body ameliorate impaired somatosensory function? *Neuropsychologia*, *45*(5), 1101–1107.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.09.013>
- Spence, C., Pavani, F., & Driver, J. (2004). Spatial constraints on visual-tactile cross-modal distractor congruency effects. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *4*(2), 148–169. <https://doi.org/10.3758/CABN.4.2.148>
- Sperdin, H. F., Cappe, C., & Murray, M. M. (2010). Auditory–somatosensory multisensory interactions in humans: Dissociating detection and spatial discrimination. *Neuropsychologia*, *48*(13), 3696–3705.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.09.001>
- Stein, B. E., & Stanford, T. R. (2008). Multisensory integration: Current issues from the perspective of the single neuron. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(4), 255–266.
<https://doi.org/10.1038/nrn2331>
- Sterzer, P., Jalkanen, L., & Rees, G. (2009). Electromagnetic responses to invisible face stimuli during binocular suppression. *NeuroImage*, *46*(3), 803–808.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.02.046>
- Talbot, J. D., Marrett, S., Evans, A. C., Meyer, E., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1991). Multiple Representations of Pain in Human Cerebral Cortex. *Science*, *251*(4999), 1355–1358. <https://doi.org/10.1126/science.2003220>
- ten Donkelaar, H. J., Broman, J., & van Domburg, P. (2020). The Somatosensory System. In H. J. ten Donkelaar (A c. Di), *Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders* (pp. 171–255). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41878-6_4
- Vallar, G., Rusconi, M. L., Bignamini, L., Geminiani, G., & Perani, D. (1994). Anatomical correlates of visual and tactile extinction in humans: A clinical CT scan study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *57*(4), 464–470.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.57.4.464>

- Verleger, R. (2020). Effects of relevance and response frequency on P3b amplitudes: Review of findings and comparison of hypotheses about the process reflected by P3b. *Psychophysiology*, 57(7), e13542. <https://doi.org/10.1111/psyp.13542>
- Whiteley, L., Kennett, S., Taylor-Clarke, M., & Haggard, P. (2004). Facilitated Processing of Visual Stimuli Associated with the Body. *Perception*, 33(3), 307–314. <https://doi.org/10.1068/p5053>
- Zopf, R., Giabbiconi, C. M., Gruber, T., & Müller, M. M. (2004). Attentional modulation of the human somatosensory evoked potential in a trial-by-trial spatial cueing and sustained spatial attention task measured with high density 128 channels EEG. *Cognitive Brain Research*, 20(3), 491–509. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.02.014>

6. RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia sincera gratitudine alla dottoressa Maria Del Vecchio per la sua guida, i suoi preziosi consigli e la sua grande pazienza durante tutto il mio percorso.

Un ringraziamento speciale va anche al CNR di Neuroscienze di Parma, il cui contributo e sostegno sono stati essenziali per la realizzazione di questa ricerca.

Infine, desidero ringraziare la professoressa Chiara Begliomini, supervisor della mia tesi, per il suo prezioso supporto e la sua disponibilità.

Questa Tesi è stata realizzata grazie al supporto della Bial Foundation (GA 174/2022).