

## *Memoria Spaziale e Plasticità Cerebrale: uno studio fMRI con Realtà Virtuale*

### **Abstract:**

Questo elaborato è stato impostato con l'obiettivo di giungere ad una comprensione più profonda di ciò che effettivamente rappresenta il cervello umano; e cioè una risorsa potenzialmente infinita.

In particolar modo, si è cercato di descrivere la capacità di riorganizzazione cerebrale, in seguito a cerebrolesione, ed indotta dall'esperienza.

Dal greco "*plastikòs*", deriva il termine Plasticità con il quale generalmente ci riferiamo alla sorprendente capacità del cervello di modificare la propria struttura e la propria funzionalità sulla base di esperienze esterne o di squilibri interni. Questa capacità è decisamente più pregnante durante il periodo infantile, ma rimane una proprietà fondamentale del cervello per tutta la vita. La conoscenza di un meccanismo tanto potente alla base del nostro funzionamento ha aperto nuovi orizzonti di ricerca. Nel 1948, Jerzy Konorski, è stato uno dei primi neuroscienziati a sostenere che la corteccia cerebrale non si limita a trasmettere impulsi nervosi, ma crea nuove connessioni sotto l'influenza dell'esperienza (Konorski, 1948).

In anni più recenti, si è arrivati alla comprensione del fatto che molti fattori che influenzano la plasticità, possono essere manipolati in ambito clinico per ottenere risultati terapeutici migliori (Moucha & Kilgard, 2006).

Il presente elaborato si colloca in ambito neuropsicologico, con diretto riferimento alla possibilità di implementare un protocollo riabilitativo efficiente, in grado di supportare la migliore riorganizzazione funzionale di pazienti con particolari deficit cognitivi, in un'ottica clinica che mira al miglioramento della *Qualità della Vita* della persona.

Nel primo capitolo della mia tesi è stato fornito un quadro generale dell'organizzazione neurofunzionale alla base dell'apprendimento per poi approfondire il concetto di memoria e cognizione spaziale. L'obiettivo di questo primo capitolo, è stato quello di descrivere il modo in cui le persone interagiscono con e nell'ambiente, evidenziandone gli aspetti cognitivi principali e corrispettivi correlati neurali. Nel secondo capitolo, si è proceduto con un'approfondita analisi di un innovativo ed efficace strumento tecnologico, che ben si applica in neuro-riabilitazione, quale quello rappresentato dalla Realtà Virtuale, descrivendone le principali implicazioni e gli ambiti applicativi. Nel terzo ed ultimo capitolo, è stato presentato uno studio sperimentale di Risonanza Magnetica Funzionale con Realtà Virtuale. Nello specifico, si è cercato di testare la validità di un *videogame* innovativo come utile strumento riabilitativo, sviluppato appositamente per incrementare le abilità spaziali, come l'orientamento topografico e la memoria spaziale. La Realtà Virtuale, in questo senso, si pone come uno strumento fortemente ecologico in quanto favorisce condizioni di apprendimento meglio trasferibili in un contesto quotidiano, sia in un'ottica di potenziamento che di recupero. La Realtà Virtuale o VR (dall'inglese *virtual reality*) è stata generalmente definita come "un modo per le persone di esplorare, manipolare, ed interagire con particolari

dati generati da un computer” (Aukstakalnis & Blatner, 1992). Più nello specifico, la realtà virtuale, va intesa come un’interfaccia uomo-computer che consente di interagire con differenti oggetti all’interno di un *ambiente virtuale*, o VE (dall’inglese *virtual environment*), dagli aspetti piuttosto naturalistici. Gli ambienti virtuali possono essere metodologicamente programmati per valutare e riabilitare il funzionamento di abilità cognitive, creando, ad esempio, scenari di interazione per una specifica popolazione di soggetti, cercando di sfruttare il *mondo virtuale* per trasferire le informazioni nel *mondo reale*. (Schultheis & Rizzo, 2001). Per questo motivo l’utilizzo della VR e l’impiego di esposizioni simulate, sono diventate pratiche sempre più importanti in molte aree scientifiche e tecnologiche.

In neuropsicologia, la realtà virtuale rappresenta un potenziale strumento riabilitativo. La stessa possibilità di controllare gli ambienti virtuali, di cui accennato sopra, introducendo un set di stimoli finalizzati ad uno scopo, potrebbe migliorare l’approccio classico per la valutazione neuropsicologica, il cui obiettivo è valutare come specifiche attività cerebrali siano espresse in termini di comportamento osservabile (Riva, 1998; Rizzo & Buckwalter, 1997). La VR, dunque, si pone come un “mondo tridimensionale generato da un calcolatore” in cui una persona può muoversi ed interagire come se fosse in un mondo reale, attraverso il supporto di un *head-mounted display* (HMD) o altri dispositivi immersivi e con un dispositivo di interazione come un DataGlove o un joystick (Satava, 1993). Inoltre, conseguenze dirette dell’esposizione in un ambiente virtuale, possono condurre ad una maggiore adattabilità e funzionalità del paziente, incrementando l’efficacia del processo di riabilitazione (Riva, Wiederhold, & Molinari, 1998). Gli ambienti virtuali sono potenzialmente molto utili a chi esercita la figura di terapeuta, in quanto consentono di monitorare e misurare un’ampia varietà di risposte comportamentali (Riva et al., 1999). La realtà virtuale genera eventi ed oggetti simulati, con cui le persone possono interagire. In letteratura, sono molte le potenziali applicazioni suggerite a favore di questo strumento nel campo della disabilità e della riabilitazione (Wilson et al., 1997). Tra i principali vantaggi identificati, compare la possibilità, per i pazienti con compromissione, di sperimentare lo svolgersi di azioni in un ambiente simulato e sicuro, relativamente privo dei vincoli posti loro dalla condizione di deficit nella vita reale. Inoltre, ci sono numerose evidenze a sostegno di un trasferimento delle conoscenze e delle competenze, acquisite in ambienti simulati, al mondo reale (Wilson, Foreman, Stanton, 1999).

Di seguito sarà presentata un’attenta e approfondita analisi in relazione all’utilizzo della Virtual Reality in ambito neuropsicologico, principale oggetto di trattazione della mia tesi.

L’introduzione della Virtual Reality Technology in medicina e in neuropsicologia ha segnato una radicale svolta in riferimento all’approccio valutativo e riabilitativo con il paziente.

Come indicato in precedenza, con l’utilizzo della realtà virtuale possiamo creare ambienti virtuali che siano una buona approssimazione di ambienti reali. La possibilità

di lavorare in un ambiente, sì virtuale, ma naturalistico rappresenta un duplice vantaggio, sia a livello clinico che sperimentale.

Innanzitutto, il fatto di essere immersi in un ambiente virtuale, libera il paziente dall'ansia da prestazione che contraddistingue i protocolli neuropsicologici “*carta e matita*” (Schultheis & Rizzo, 2001). Questo è un dato importante, perché eseguire un compito cognitivo senza ansia, equivale ad una misurazione del comportamento più obiettiva, priva di variabili confondenti. Inoltre, una delle sfide con cui la neuropsicologia deve confrontarsi è quella di provare a rendere più funzionali ed ecologici i protocolli riabilitativi. A questo proposito, la realtà virtuale rappresenta una vera e propria risorsa. In letteratura, numerosi sono gli studi che hanno deciso di introdurre l'utilizzo della virtual reality per cercare di migliorare la validità di protocolli sperimentali e riabilitativi, sviluppando modelli differenti di ambienti virtuali (van Veen et al., 1998). Ad esempio, sono stati implementati ambienti virtuali sulla falsa riga di supermercati, di scuole e di città (Tarnanas, 2013). Altri autori (Bülthoff et al., 1997; Christou et al., 1995; Distler, 1996), ritengono che la realtà virtuale, se utilizzata come strumento per la ricerca neuropsicologica, sebbene più complessa in termini di attrezzatura e disponibilità, possa rappresentare un modo estremamente prezioso e più diretto di misurare e comprendere la percezione, la cognizione e il comportamento umano. “Mentre le piattaforme sperimentali comunemente utilizzate, come gli oscilloscopi, i computer display e l'ambiente naturale violano uno o più di questi requisiti, la realtà virtuale va a configurarsi come un mezzo in grado di soddisfare queste esigenze” (Bülthoff, Foese-Mallot & Mallot, 1997).

Per queste ragioni, la VR è, ad oggi, ampiamente utilizzata in ambito neuropsicologico. In particolare, sono stati sviluppati protocolli sperimentali di realtà virtuale, al fine di migliorare le abilità spaziali, intese come orientamento e navigazione, in individui con una compromissione a carico di questo dominio cognitivo. La navigazione in ambienti reali è spesso compromessa da lesioni cerebrali dovute a trauma cranico (TBI) (Livingstone & Skelton, 2007). Le difficoltà spaziali possono essere generalmente definite come “deficit che determinano un'alterata percezione delle relazioni spaziali fra gli oggetti, una stima distorta dell'orientamento degli elementi e difficoltà nell'analizzare gli aspetti spaziali della relazione fra la persona e l'oggetto, a cui si associa una compromissione del pensiero spaziale e delle capacità di memoria (Benton, 1985)”. Più concretamente, colui che presenta un deficit spaziale o dell'orientamento spaziale, potrebbe riscontrare difficoltà nel muoversi in un ambiente nuovo, o nel ritrovare la strada di casa. In inglese, è stato coniato il termine “*wayfinding*”, con il quale si intende un comportamento complesso che include le abilità di decision-making in riferimento agli obiettivi di un'esplorazione, la formazione e, il mantenimento dell'intenzione di muoversi in un dato ambiente. È, inoltre, un comportamento costituito da due componenti. Una componente motoria, che

si riferisce al movimento nello spazio, ed una componente cognitiva, che si riferisce ai meccanismi atti all'identificazione delle informazioni ambientali e delle strategie da selezionare per la buona riuscita della navigazione (Livingstone & Skelton, 2007). I deficit in compiti di wayfinding sembrano essere riconducibili alla distruzione dei processi cognitivi che sostengono le abilità di navigazione, i quali, a loro volta possono essere dovuti a lesioni temporali e in particolare all'ippocampo (Bigler et al., 1996). A seguito del danno a carico del lobo temporale, può presentarsi un'amnesia anterograda associata a deficit di ordine spaziale, che si manifestano con difficoltà nella selezione dei percorsi, ad esempio trovare una strada, che si tratti di una strada in un ambiente familiare, o in uno non familiare (Tate & Bigler, 2000). Per tali ragioni, l'impiego di ambienti virtuali in riabilitazione si basa sull'assunto che le competenze acquisite in tali ambienti possano essere trasferite ed implementate nel mondo reale per far fronte agli impedimenti posti dalla condizione di compromissione cognitiva di specifiche popolazioni di pazienti.

Una delle principali cause di disabilità negli adulti è rappresentata dall'ictus o insulto cerebrovascolare. A seguito di un ictus, possono comparire sintomi e deficit che coprono un'ampia gamma di processi e funzioni cognitive. Tuttavia, le connessioni sinaptiche neuronali e le rappresentazioni a livello corticale sono continuamente rimodellate e modificate sulla base della nostra esperienza (Hebb, 1946). Questo fenomeno è noto come *plasticità cerebrale*.

In letteratura, molti studi hanno riportato evidenze significative a favore della presenza di fenomeni di plasticità chimica e anatomica, in particolare, nella corteccia cerebrale di animali adulti (Bennett et al., 1964; Kolb, 1995; Klintsova & Greenough, 1999). È stato dimostrato che animali immersi in ambienti complessi ed altamente stimolanti sviluppano una maggiore ramificazione dendritica, i singoli neuroni creano maggiori connessioni sinaptiche ed hanno un'espressione genica dei fattori trofici più elevata rispetto ad un gruppo di animali immersi in un ambiente poco complesso e stimolante (Torasdotter et al., 1992; Olsson et al., 1994). Inoltre, è stato ampiamente dimostrato che variazioni chimiche simili possono essere indotte dall'apprendimento (Neeper et al., 1995; Kleim et al., 1996). La consapevolezza di una plasticità cerebrale, alla base di un potenziale recupero delle funzioni lese, rappresenta il prerequisito fondamentale nell'implementazione di nuove strategie per una riabilitazione che miri ad essere ottimale (Johansson, 2000). Lesioni corticali focali indotte sperimentalmente, conducono a cambiamenti nelle aree adiacenti e nell'emisfero controlaterale. Studi che si avvalgono delle tecniche di neuroimaging hanno documentato la presenza di alterati pattern di attivazione post-ictus, come la creazione di nuove connessioni, o il rafforzamento di sinapsi preesistenti ma poco attive (Nicoletis, 1997). Questi dati indicano una potenziale riorganizzazione funzionale del cervello post-ictus. In generale, le ricerche in questo ambito sono volte alla comprensione dei meccanismi sottostanti a tali cambiamenti nelle mappe corticali, e ci sono forti evidenze che il fenomeno di plasticità sinaptica possa essere molto rapido (Fisher et al., 1998).

Allo stato dell'arte, risulta ancora poco chiaro come effettivamente possa essere mobilitata questo genere di riorganizzazione funzionale, ma tecniche di riabilitazione innovative, come i training basati sulla Realtà Virtuale, si configurano come utili strumenti per affrontare questo problema (Cameirão et al., 2010). Uno degli aspetti principali del fenomeno di plasticità cerebrale è stato ampiamente dimostrato da Merzenich e collaboratori. L'autore ha evidenziato che le aree di rappresentazione corticale possono essere modificate da tipi differenti di input sensoriali, dall'esperienza e dall'apprendimento, così come da lesioni cerebrali (Merzenich et al., 1983; Jenkins et al., 1990). Alterazioni nella rappresentazione corticale sono state poste in evidenza da studi di stimolazione magnetica transcranica durante compiti di apprendimento con individui volontari (Pascual-Leone et al., 1994). Se, ad esempio, a seguito di un infortunio della mano destra, tendiamo ad utilizzare la mano sinistra con intensità maggiore rispetto alle abitudini precedenti, la rappresentazione corticale dei muscoli coinvolti risulterà ingrandita. Allo stesso modo, la rappresentazione corticale del dito di lettura, in soggetti ciechi che utilizzano il *Braille*, si espande e segue i cambiamenti associati alla frequenza e all'intensità di lettura (Pascual-Leone, 1993). La realtà virtuale, sfruttando l'immersione e l'interazione in un ambiente, può condurre a nuovi approcci nel trattamento di deficit cognitivi. Ad esempio, potrebbe essere un utile strumento per contrastare il declino della memoria, che è uno dei principali aspetti caratterizzanti l'invecchiamento fisiologico, ma che può anche rappresentare un campanello d'allarme dell'impoverimento cognitivo. Inoltre, difficoltà di apprendimento e memoria sono presenti in diversi disturbi psichiatrici, come nella schizofrenia, in cui tali difficoltà persistono per l'intero decorso della malattia (Park e Holzman, 1992; Piskulic et al., 2007) e rappresentano un elemento predittivo della funzionalità psicosociale (Floresco et al., 2005; Green et al. 2000). Attualmente, fra gli strumenti maggiormente utilizzati per la valutazione delle abilità mnestiche e per la capacità di apprendimento spaziale, risultano di particolare rilievo una versione aggiornata e virtuale del classico "Morris water maze" utilizzato in studi su animali, ed ora applicabile agli esseri umani, e il "Radial Arm Maze". Il radial arm maze (RAM) (Walker e Olton, 1979), è un test volto a valutare memoria e apprendimento spaziale, che si basa su una intatta e preservata funzionalità dei lobi frontali (Hasselmo, 2005) e del lobo temporale mediale. Una buona performance in un compito del tipo RAM dipende fortemente dalla connessione fra le aree frontali e temporali (Muzzio et al., 2009), in quanto è stato dimostrato in letteratura che lesioni a carico dei fasci di fibre di sostanza bianca, che connettono l'ippocampo e il lobo frontale, possono produrre una marcata compromissione in questo particolare tipo di prestazione (Floresco et al., 1997). Sebbene inizialmente, questa tipologia di test, fosse stata costruita per essere somministrata a popolazioni di roditori, lo sviluppo della realtà virtuale ha reso possibile l'implementazione di versioni aggiornate, così da essere utilizzate nell'uomo (Olton e Samuelson, 1976). Queste applicazioni della realtà virtuale, in combinazione con l'utilizzo di test neuropsicologici standardizzati e con le tecniche di neuroimaging,

hanno permesso di studiare in modo più approfondito e diretto i meccanismi che sostengono il fenomeno di apprendimento e memoria spaziale (Astur et al., 2004). A tal proposito, molti studi hanno dimostrato che gli esseri umani adottano strategie di navigazione spaziale, nel tentare la risoluzione del compito di RAM, simili a quelle osservate nei roditori (Iaria et al., 2003). Inoltre, studi di risonanza magnetica funzionale con compiti di navigazione spaziale hanno evidenziato forti attivazioni ippocampali e frontali, fornendo ulteriori dati a conferma dei risultati ottenuti in studi condotti su roditori con lesione cerebrale (Astur et al., 2005; Marsh et al., 2010). L'introduzione, in ambito neuroscientifico, di ambienti virtuali, quindi, si è dimostrata un'ottima opportunità per esaminare i meccanismi di memoria spaziale nell'uomo. Infatti, gli ambienti virtuali sono diventati contesti in grado di elicitare un'ampia gamma di risposte comportamentali, che potranno chiarire qualcosa di più in riferimento alla complessità del fenomeno dell'apprendimento (Jacobs et al., 1990), sulle differenze di genere (Gron et al., 2000) e sul funzionamento ippocampale (Sandstrom, 1998). In generale, i dati riportati in letteratura, ottenuti attraverso studi nell'uomo, ben convergono con i dati ottenuti attraverso studi animali. In particolare, le maggiori convergenze sono da ricondurre al ruolo centrale dell'ippocampo nella costruzione di rappresentazioni dell'ambiente sia virtuale che reale (Astur, 2001). Ulteriori evidenze scientifiche, sono state riportate per documentare differenze di genere rilevate in compiti spaziali. Nello specifico, Astur & collaboratori, (1998) hanno più volte dimostrato che in compiti di navigazione virtuale, del tipo RAM, i soggetti di sesso maschile sono navigatori più abili ed efficienti rispetto ai soggetti di sesso femminile. Altri autori, hanno approfondito questa differenza di genere in compiti spaziali, rilevando che le femmine, si basano maggiormente sulle informazioni ambientali che possono essere utilizzate come punti di riferimento, per esplorare un ambiente. I maschi, invece, tenderebbero ad utilizzare sia punti di riferimento che configurazione geometrica dell'ambiente per la buona riuscita della navigazione (Sandstrom et al., 1998).

Dunque, le azioni che un individuo compie quotidianamente nella propria casa, sul proprio posto di lavoro sono sempre guidate da mappe cognitive preesistenti. La generazione di mappe cognitive è da intendersi come un processo dinamico caratterizzato da continue trasformazioni. Per essere in grado di muoversi liberamente in un ambiente è necessario che l'individuo acquisisca, codifichi, elabori, recuperi e decodifichi le caratteristiche spaziali, come la posizione degli oggetti e gli attributi degli elementi, che lo circondano (Down & Stea, 1973). Vi sono casi in cui questa specifica abilità può essere compromessa. In letteratura, sono stati descritti fenomeni di compromissione selettiva delle abilità di cognizione spaziale, in individui con cerebrolesione acquisita. Le conseguenze, sul piano funzionale dell'individuo, possono essere particolarmente debilitanti. Basti pensare a quanto sia invalidante, per una persona, non riuscire a ricordare la strada di casa oppure non riuscire a rappresentarsi mentalmente la disposizione spaziale del proprio ufficio. Per far fronte a questo tipo di

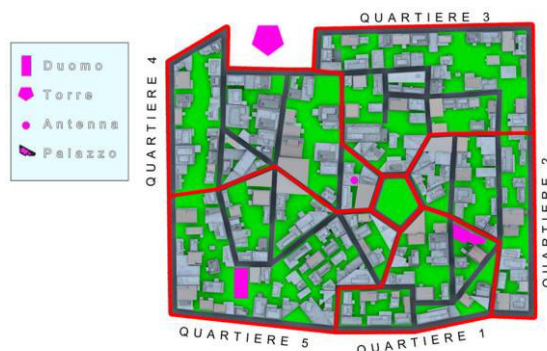
difficoltà, la ricerca neuropsicologica si occupa sempre più di sviluppare protocolli riabilitativi che siano efficaci ma soprattutto ecologici. Tener conto della validità ecologica è di considerevole importanza, soprattutto in neuropsicologia in quanto si lavora sulla riabilitazione mirata ad un miglioramento di tipo funzionale nelle attività della vita quotidiana.

La Realtà Virtuale, in questo senso, riproducendo condizioni di quotidianità, si propone come un valido strumento di intervento in grado di potenziare le abilità spaziali. Un interessante lavoro a riguardo è stato pubblicato da Caglio et al., nel 2012 ed è stato fonte di ispirazione per lo studio corrente. Il loro lavoro, basato su un caso singolo, ha messo in luce l'utilità di protocolli riabilitativi basati sulla Realtà Virtuale. In particolare, nel loro studio, un giovane adulto di 24 anni con deficit di memoria secondari a Trauma Cranico è stato sottoposto ad un training con un videogioco di navigazione virtuale. Un miglioramento significativo delle prestazioni mnemoniche è stato riscontrato sia subito dopo il ciclo di training sia alla verifica avvenuta nel follow-up. "I risultati suggeriscono che un training intensivo di navigazione virtuale può comportare un miglioramento funzionale della memoria negli adulti cerebrali" (Caglio et al., 2012). Sulla base di quanto suddetto, il lavoro che verrà presentato di seguito si propone di verificare ulteriormente se un training intensivo di navigazione virtuale potrebbe imporsi come una valida alternativa riabilitativa in pazienti con deficit di natura visuo-spaziale. A tal scopo è stato creato appositamente un software in grado di stimolare la formazione di mappe cognitive e la messa in atto di strategie di codifica spaziale funzionali per gli individui con compromissione della memoria spaziale.

### ***MindTheCity: uno studio di risonanza magnetica funzionale***



Figura 5. Layout di MindTheCity.



*Figura 6. Mappa della città virtuale*

Sono stati reclutati 23 soggetti sani, maschi e italiani che hanno partecipato allo studio come volontari. Sono stati definiti come principali criteri di esclusione la presenza di una pregressa storia clinica neurologica, la presenza di disturbi psichiatrici e il raggiungimento di una performance superiore o uguale ai punteggi cut-off in una batteria di test neuropsicologici. Tutti i partecipanti hanno compilato un modulo di consenso informato, che è stato loro distribuito con generiche informazioni su metodi e sperimentazione. È stata, inoltre, valutata la compatibilità dei soggetti con risonanza magnetica attraverso l'utilizzo del modulo fornito dall' Assessorato Tutela della Salute e Sanità della Regione Piemonte, con firma obbligatoria prima di iniziare la sperimentazione. I soggetti che hanno partecipato allo studio avevano un'età compresa tra i 20 e i 30 anni (età media= 24,21, deviazione standard= 2,89). È stata rilevata anche la media degli anni d'istruzione; gli anni medi di istruzione del campione sono 16, e nessun soggetto ha meno di 13 anni di scolarità (scolarità media= 16,08, deviazione standard= 1,97). Attraverso l'impiego dell'Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), è stata effettuata una valutazione preliminare sull'utilizzo preferenziale di una mano, per cui sono stati reclutati solo soggetti destrimani al fine di favorire una maggiore omogeneità del campione e per evitare problemi con l'analisi dei dati e conseguenti interpretazioni. La scelta di selezionare partecipanti esclusivamente di sesso maschile si basa sull'assunzione che la creazione di mappe cognitive sia correlata con una specifica strategia di codifica spaziale scelta dai soggetti. Per quanto l'argomento sia ancora molto dibattuto, alcuni autori (Lawton, 1994, 1996) riportano evidenze circa la preferenza, in soggetti maschi, per l'utilizzo di strategie di codifica spaziale, come la survey strategy. Inoltre, sono stati presi in considerazione ulteriori requisiti, quali un utilizzo regolare di videogiochi e la qualità del sonno. Giocatori abituali, particolarmente esperti in videogiochi in cui, per giocare, è implicitamente richiesta la creazione di mappe mentali di ambienti virtuali sono stati esclusi dallo studio. L'esclusione di tali soggetti è stata motivata dal fatto che una tale familiarità nell'utilizzo delle strategie di codifica spaziale (richieste, ad esempio, nei giochi di ruolo) avrebbe interferito sulla rilevazione di eventuali cambiamenti plastici nelle zone cerebrali d'interesse. In altre parole, sarebbe stato molto difficile stabilire se i risultati ottenuti fossero da ricondurre al training spaziale o al regolare utilizzo di videogiochi. Al fine di verificare eventuali effetti di interferenza con l'apprendimento associato al training, è stata anche valutata la qualità del sonno di ogni soggetto e sono state monitorate le abitudini di sonno durante tutto il periodo di training. La valutazione preliminare è stata effettuata con la somministrazione del Cleveland Sleeps Habits Survey per raccogliere informazioni generali sulla qualità e le abitudini del sonno. Il monitoraggio durante il training è stato condotto attraverso la compilazione di un Diario del Sonno giornaliero. Il diario del sonno è costituito da due parti, una da



compilare di mattina, quindi al risveglio, e l'altra da compilare la sera, quindi prima di andare a dormire. Al mattino, ai partecipanti veniva richiesto di esprimere un giudizio circa la propria qualità del sonno; in particolare veniva loro chiesto di indicare: ore di sonno, presenza o assenza di risvegli notturni, sensazione di riposo al risveglio. Di sera, invece, ai soggetti veniva richiesto di indicare se e quante sostanze stimolanti (come caffè o bevande alcoliche) avessero assunto durante il giorno; se avessero praticato e per quanto tempo attività fisica e la sensazione di sonnolenza lungo l'arco della giornata.

La valutazione neuropsicologica è un processo volto alla comprensione e alla misurazione del funzionamento cognitivo di un individuo. È stata somministrata una batteria di test neuropsicologici a tutti i partecipanti, prima e dopo il training con MindTheCity, in due forme parallele. Sono stati valutati diversi domini cognitivi tra cui memoria e abilità spaziali come la memoria di lavoro e apprendimento visuo-spaziale. Ad eccezione di alcuni test, come il Trail Making Test (Lezak, 1995), Geographical Orientation Map of Italy (Spinnler & Tognoni, 1987), Raven's Progressive Matrices 1938 – versione ridotta (Caffarella et al., 2003) che sono stati somministrati solo alla prima valutazione per stabilire se i soggetti rientrassero nei criteri di inclusione del campione, tutti gli altri test sono stati presentati in due occasioni.

La risonanza magnetica funzionale è stata utilizzata al fine di registrare l'attività cerebrale dei soggetti durante un compito di memoria verbale. La risonanza è stata effettuata presso l'Ospedale Molinette di Torino con RM Philips Ingenia 3Tesla. Sono state acquisite sequenze di immagini strutturali, funzionali e in resting-state. Il paradigma sperimentale consisteva in un disegno a blocchi con 14 secondi di rest che si alternavano a 28 secondi di condizione attiva. Sono state eseguite due run di 35 blocchi, di cui 18 erano condizioni di rest e 17 erano condizioni attive. Durante i periodi di rest ai partecipanti è stato chiesto di contare mentalmente da 1 a 10. Il compito di memoria verbale, durante la condizione attiva, consisteva nella presentazione di una lista di 7 parole appaiate, che occorreva più volte durante le scansioni funzionali, ai partecipanti era richiesto di ascoltare la lista di parole con attenzione, poiché, al di fuori dello scanner avrebbero dovuto richiamarla. Sono state acquisiti 260 volumi pesati in T2\* impiegando una sequenza di impulsi EPI [tempo di ripetizione (TR) = 2800 ms, tempo di echo (TE) = 30 ms, numero di fette assiali = 31, spessore di ogni fetta = 4 mm, slice gap = 0.05]. Ogni run prevedeva un tempo di acquisizione di 12 minuti e 13 secondi, in cui sono state anche acquisite sezioni assiali in T2 al fine di escludere eventuali lesioni cerebrali. I partecipanti sono stati sottoposti a due sessioni di risonanza, una pre-training, e l'altra post-training.

Sulla base del Modello Lineare Generale (GLM) è stata effettuata l'analisi statistica. Innanzitutto, è stato eseguito un confronto tra le acquisizioni durante la condizione attiva (di apprendimento) con le acquisizioni ottenute durante il rest, per poter meglio isolare le regioni cerebrali attive durante il compito di memoria verbale. Per studiare

l'effetto principale del training con MindTheCity e i picchi di massima attivazione è stato impiegato un paired t-test. Le immagini fMRI sono state analizzate con il software BrainVoyager QX versione 2.6 (Rainer Goebel, Henk Jansma and Judith Eck). Tutti i dati funzionali sono stati sottoposti alle seguenti fasi di preprocessing: 1) i dati sono stati aggiustati per l'intensità media, corretti per il tempo di scansione e per il movimento; 2) correzione dell'inomogeneità e segregazione dello scalpo; 3) i dati del funzionale sono stati co-registrati nel T2 nativo per ogni singolo soggetto; 4) in seguito, il T2 è stato trasformato nello spazio Talairach; 5) utilizzando la matrice di co-registrazione anatomico-funzionale e i punti di riferimento Talairach, i functional time course di ogni soggetto sono stati trasformati nello spazio Talairach e sono stati creati i volume time course, a cui è stato applicato uno smoothing spaziale di 8 mm e un filtro temporale a 2.8 s. Per il task è stata utilizzata la matrice multi-subject multi-study ed è stato calcolato il fixed effect utilizzando General Linear Model (GLM) con separate subject predictors. I confronti statistici post-training vs pre-training sono stati calcolati con una soglia statistica di  $p < 0.05$ , corretti con Bonferroni. Come soglia per i cluster è stata utilizzata una grandezza minima di 300 voxel e le localizzazioni anatomiche dei cluster sono state fornite dal programma Talairach Client.

MindTheCity è un videogioco di realtà virtuale che è stato creato in collaborazione con SynArea Consultans (Corso Tortona 17, Torino). MindTheCity è ambientato in una città virtuale che si compone di cinque quartieri, e viene esplorato un solo quartiere per volta. In ogni quartiere della città virtuale sono dispersi cinque pezzi di una bici e ai partecipanti è richiesto di esplorare il quartiere al fine di ritrovare tutte le parti della bici smontata. Non ci sono molti punti di riferimento all'interno della città virtuale: gli unici due punti di riferimento visibili da ogni distretto sono un grattacielo situato al centro della città e un giardino centrale, condiviso tra tutti i quartieri, che rappresenta il punto di partenza del gioco. La mappa della città virtuale è stata creata con lo scopo di non facilitare l'utilizzo di strategie basate su riferimenti, ma, piuttosto, con il fine di indurre i partecipanti a creare proprie mappe mentali della città. Infatti, non ci sono caratteristiche particolari che possono essere ricordate e a cui i soggetti possano ancorare le loro strategie di navigazione. Inoltre, gli edifici sono tutti simili fra loro e le strade dei distretti sono state posizionate in modo tale da intersecarsi rendendo più impegnativo l'orientamento. I partecipanti, in una prima fase, navigano liberamente nei quartieri assumendo la posizione di un Avatar, controllato attraverso la tastiera del computer ed un mouse. Sono state sviluppate due versioni equivalenti per ogni distretto, una versione A, ed una versione B, che differiscono per la distribuzione delle parti della bicicletta. Lo studio ha avuto una durata totale di una settimana. I soggetti sono stati sottoposti ad una prima valutazione neuropsicologica, nello specifico il venerdì precedente all'inizio del training-MindTheCity, presso l'ospedale Molinette di Torino. In particolare, il protocollo di valutazione neuropsicologica è stato somministrato al mattino, mentre le immagini funzionali sono state acquisite nel pomeriggio. Dal lunedì al giovedì successivo, i soggetti ogni giorno si sono recati

presso l'agenzia Synarea e, per almeno 50 minuti, sono stati sottoposti al training con videogioco. MindTheCity, come detto in precedenza, si compone di due versioni, ognuna costituita da 5 quartieri, la prima versione è stata presentata i primi due giorni di training, la seconda versione gli ultimi due. Per ogni sessione di training, i soggetti dovevano completare almeno due distretti. In base alla grandezza dei quartieri è stato stabilito che i quartieri 2 e 4 fossero esplorati il primo giorno, i quartieri 3 e 5 il secondo giorno, per ogni versione. Nel caso in cui i soggetti avessero completato la navigazione in tempi inferiori ai 50 minuti, veniva loro presentato il quartiere 1. Il disegno sperimentale è stato bilanciato sottoponendo la prima metà del campione alla versione A, la seconda metà del campione alla versione B. Ciascun soggetto, ha avuto a disposizione una prima fase, detta di Navigazione Libera, in cui senza vincoli di tempo poter esplorare al meglio il quartiere cercando di trovare (ma non prendere) tutte le componenti della bicicletta distribuite all'interno del quartiere. A questa prima fase ne seguiva una seconda, detta di Ricerca Oggetti, in cui il compito richiesto ai soggetti era quello di ricomporre la bicicletta raccogliendone le parti smontate, cercando di percorrere la strada più breve possibile, considerando che il punto di partenza del gioco è sempre lo stesso (i.e. giardino centrale). Sul monitor, in fondo a destra, era visibile una piccola bicicletta, le cui componenti si illuminavano ogni qual volta il soggetto fosse riuscito a raccoglierne una parte. Sebbene ai soggetti fosse stato espressamente detto di concentrarsi sul percorrere la via più breve, indipendentemente dal tempo, la fase di ricerca oggetti è stata interrotta dopo 10 minuti per i quartieri 2 e 4 e dopo 12 minuti per i quartieri 3 e 5 nei casi in cui i soggetti non fossero riusciti a portare a termine il compito. Inoltre, dopo la raccolta di ogni componente della bici, ai soggetti è stato chiesto di indicare la posizione corrispondente alla parte della bicicletta raccolta in precedenza, ottenendo così una percentuale dell'errore angolare commesso dai soggetti nell'indirizzare l'indicatore direzionale. Il percorso effettuato da ogni soggetto, nella seconda fase, è stato calcolato in metri virtuali. Sul monitor erano presenti i punteggi ottenuti dai soggetti in base alla propria performance; nello specifico i punteggi sono stati calcolati partendo da 1000, sottraendo i metri virtuali corretti in funzione della distanza ideale. Per distanza ideale si intende la strada più breve per completare l'intero compito. Per verificare l'acquisizione di mappe cognitive dell'ambiente virtuale da parte dei soggetti, è stata introdotta un'ulteriore consegna. Durante gli ultimi due giorni di training, quando i soggetti esploravano i quartieri della seconda versione, al termine di ogni navigazione è stata presentata una mappa cartacea del distretto esplorato, su cui erano presenti pochi riferimenti, quali le strade, il grattacielo ed il punto di partenza. Il compito richiesto ai soggetti era quello di indicare sulla mappa cartacea i luoghi dove le componenti erano state recuperate. Per tutti coloro che sono riusciti ad esplorare più di due volte il quartiere 1 è stata preparata una mappa cartacea muta, quindi priva di riferimenti ad eccezione dei confini del quartiere, su cui indicare luoghi e componenti della bicicletta. Il venerdì seguente l'ultimo giorno di training, i soggetti hanno ricevuto una seconda valutazione neuropsicologica, e nel

pomeriggio è stata eseguita la seconda risonanza magnetica funzionale presso l'Ospedale Molinette di Torino.

Lo studio sopra descritto è stato sviluppato con lo scopo di valutare l'applicabilità riabilitativa di un innovativo videogame di realtà virtuale, basato sull'implementazione di strategie di codifica spaziale.

I partecipanti hanno effettuato almeno 50 minuti di training con MindTheCity ogni giorno, per quattro giorni. I cambiamenti sono stati monitorati attraverso testistica neuropsicologica e risultati fMRI, prima e dopo il training. Si può affermare che miglioramenti sono stati rilevati nell'intero campione a seguito dell'esposizione al training.

Un primo miglioramento è stato rilevato nella stima della direzione nei compiti di puntamento, valutato attraverso la misura di errore angolare. Una riduzione della media di tutti gli errori angolari è stata riscontrata in tutto il campione.

Questo risultato è in linea con l'idea che una buona stima della direzione sia correlata al livello di orientamento e di strategie di codifica spaziale funzionali. Lo scopo con cui è stato implementato MindTheCity, infatti, è di incrementare la formazione di mappe cognitive spaziali. A causa della ridotta presenza di punti di riferimento, i partecipanti, per dimostrare una buona stima della direzione nei compiti di puntamento, dovevano basarsi su rappresentazioni mentali dell'ambiente. Si potrebbe supporre, quindi, che la riduzione della media degli errori angolari, rilevabile dalla prima alla seconda versione, sia connessa alla stimolazione delle abilità di codifica spaziale tipo *survey*.

È interessante notare che, cambiamenti significativi, in linea con i miglioramenti nella performance dei soggetti, sono stati ottenuti anche in riferimento al Test di Rotazione Mentale 3D di Vanderberg & Kuse. In letteratura, sono già stati rilevati miglioramenti nei compiti di rotazione mentale dopo un ciclo di training con videogames di realtà virtuale (Yam, 2016). Un miglioramento in un compito di rotazione mentale è incoraggiante, in quanto basato su abilità visuo-spaziali e di memoria di lavoro visuo-spaziale, in letteratura esistono evidenze circa la correlazione tra abilità di rotazione mentale e l'utilizzo di strategie spaziali basate sulla mappa (Pazzaglia & De Beni, 2001). Un ulteriore cambiamento significativo è stato riscontrato nel compito di richiamo immediato di Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). I compiti di richiamo immediato, non si basano sull'apprendimento, ma sono estremamente influenzati dalle capacità attentive supportate dal funzionamento della Working-Memory connesso all'attivazione del network fronto-parietale (Caglio et., 2012). Solo a seguito di ripetute esposizioni allo stesso materiale, anche compiti di richiamo immediato iniziano ad essere supportati dal funzionamento delle regioni temporali mediali (Wolk & Dickerson, 2011). Ancora, un miglioramento significativo è stato rilevato nel compito di richiamo differito, della Wechsler Memory Scale, sub-test per la memoria visiva. Un dato come questo appare interessante in quanto il suddetto test neuropsicologico sfrutta le abilità visuo-spaziali con specifico riferimento alla

configurazione spaziale degli elementi. Un miglioramento nella WMS- sub-test, supporta l'idea che il training abbia effettivamente agito sulla capacità di apprendimento e memoria dei partecipanti. In linea con questa idea, sono le differenze non significative rilevate nei test che miravano alla valutazione di abilità visuo-spaziali di base (i. e. Benton Judgment of Line Orientation Test). Ciò suggerisce che un periodo di training con MindTheCity potrebbe effettivamente supportare un potenziamento delle abilità di memoria spaziale. In accordo con Caglio et al., (2012), una possibile spiegazione di questi risultati potrebbe essere che i miglioramenti nelle abilità di memoria spaziale siano da ricondurre all'apprendimento implicito durante il training di navigazione spaziale.

Il confronto fra le scansioni ottenute al post-training (t2) e quelle ottenute al pre-training (t1) ha rilevato un incremento significativo di alcune aree cerebrali, quali: giro temporale superiore, putamen bilateralmente, giro del cingolo, lobulo parietale inferiore, insula e precuneo. Una diminuzione dell'attività metabolica è stata, invece, evidenziata nel lobo temporale mediale di sinistra, nel giro frontale inferiore ed uncus. L'aumento dell'attività metabolica nella zona dei gangli della base, in particolare nel nucleo putamen potrebbe essere spiegata dal ruolo che questo gioca nella memoria procedurale. Connessioni a partenza dai gangli della base sembrano essere coinvolte nell'apprendimento stimolo-risposta e nella memoria procedurale, questo circuito comprende anche i nuclei talamici (Chersi & Burgess, 2015). Nello specifico, il putamen sembra essere coinvolto nella memoria di sequenze di azioni (Menon, et al., 2000). Inoltre, ci sono studi, che riportano casi di deficit nell'attivazione del globo pallido, ma non del putamen, in pazienti affetti da sindrome di Parkinson, in compiti di working memory spaziale (Owen, Dagher et al., 1998). Attivazioni significative riguardano la regione del lobo parietale inferiore (IPL). L'IPL corrisponde alle aree 39 e 40 di Brodmann e si estende dal solco posteriore al solco intraparietale (Caspers et al., 2008). Il giro sopramarginale (BA 40) costituisce la parte anteriore del lobo parietale inferiore, mentre il giro angolare (BA 39) costituisce la parte mediale e posteriore. Questa regione cerebrale è altamente coinvolta nell'integrazione delle informazioni di natura spazio-temporale. Lesioni che colpiscono l'IPL possono causare una compromissione della pianificazione spazio-temporale sottostante piani d'azione noti (Assmus, Marshall, Ritzl, Noth, Zilles & Finkler, 2003).

Alcuni autori (Assmus et al., 2003) hanno osservato un aumento dell'attività neurale nella corteccia parietale inferiore sinistra, in soggetti impegnati in compiti di giudizi di dimensione. Queste evidenze suggeriscono che l'IPL è coinvolto nell'integrazione delle informazioni spaziotemporali percettive e rappresenta un possibile correlato neurale dei piani d'azione che vengono di volta in volta implementati (Assmus et al., 2003). Inoltre, è stato ampiamente dimostrato il ruolo del lobo parietale inferiore in compiti di richiamo mnemonico: le analisi dei pattern di attivazione del segnale BOLD a riposo hanno dimostrato una consistente connessione tra le regioni del IPL e l'ippocampo, suggerendo ulteriormente un ruolo diretto nel recupero in compiti di

memoria (Vincent et al., 2006; Vincent et al., 2008). Interessanti sono le attivazioni riscontrate in riferimento alla corteccia retrospleniale, come il cingolo posteriore e il precuneo. È stato dimostrato che queste regioni cerebrali sono connesse all'elaborazione di informazioni spaziali (Onishi et al., 2006). In particolare, il giro del cingolo sembra essere coinvolto nella rappresentazione mentale dell'ambiente e nel cambio di prospettiva, in quanto gioca un ruolo cruciale nella capacità di assumere un punto di vista egocentrico e/o allocentrico in relazione alle coordinate spaziali (Latini-Corazzini et al., 2010). In uno studio di Wolbers & Buchel (2005), l'attivazione della corteccia retrospleniale, rifletteva l'apprendimento in termini di precisione, ad una maggiore e migliore conoscenza dell'ambiente corrispondeva una maggiore attività retrospleniale (Wolbers & Buchel, 2005). Sulla base di questi risultati gli autori suggeriscono che la costruzione di mappe cognitive spaziali possa essere supportata, in modo differente, dal funzionamento dell'ippocampo e dall'attività delle regioni associate alla corteccia retrospleniale. Quest'ultima sarebbe coinvolta durante l'intera fase di apprendimento, mentre l'ippocampo sarebbe più attivo durante la fase iniziale, per poi essere meno attivo nelle fasi successive e finali, quando non è necessario elaborare nuove informazioni. Questo dato potrebbe essere in grado di chiarire il motivo della diminuita attività metabolica nelle regioni mediali del lobo temporale, riscontrata nel nostro studio. Alcuni studi hanno evidenziato il fatto che l'ippocampo sia principalmente coinvolto in compiti di navigazione basati su punti di riferimento, mentre l'utilizzo di una strategia basata sulla conoscenza del percorso coinvolge principalmente l'attività dei gangli della base. (Hartley et al., 2003; Iaria et al., 2003). La deattivazione del lobo temporale mediale al t2 rispetto al t1, quindi, potrebbe essere dovuta al raggiungimento di un certo grado di familiarità con l'ambiente virtuale, per cui i partecipanti hanno utilizzato maggiormente strategia di codifica spaziale basate sulla conoscenza dell'ambiente. In letteratura, c'è un generale accordo sul ritenere che l'attività delle regioni retrospleniali, come il cingolo posteriore, completi il contributo fornito dall'ippocampo sull'orientamento topografico, aggiornando continuamente la posizione dell'individuo (Iara et al., 2007). Per ciò che concerne l'aumento del segnale BOLD nell'insula, questa regione cerebrale fa parte del sistema paralimbico (Ghaem et al., 1997), e diversi studi hanno dimostrato il suo ruolo nella rappresentazione del proprio corpo (Bonda et al., 1995). In questo studio l'attivazione dell'insula potrebbe essere ricondotta alla rappresentazione mentale della posizione del corpo durante il compito di navigazione spaziale. In riferimento all'attivazione bilaterale del giro temporale superiore, questa regione è cruciale per la comprensione del linguaggio e probabilmente la sua attivazione è da ricondurre a problemi tecnici, talvolta occorsi nella comprensione della lista di coppie di parole associate, presentata durante la fMRI. Un punto importante da sottolineare è che sono state rilevate maggiori attivazioni nell'emisfero sinistro rispetto all'emisfero destro. Questo fenomeno può essere spiegato considerando la natura verbale del compito presentato in risonanza. Potenzialmente questa scelta di paradigma sperimentale potrebbe aver influito sulla

maggior attivazione dell'emisfero sinistro, fortemente coinvolto in compiti verbali. In linea di principio i risultati di questo studio sono promettenti; ulteriori ricerche potranno meglio chiarire se il training con MindTheCity, così come è stato pensato, possa effettivamente imporsi come utile strumento riabilitativo.

La possibilità di testare la validità di strumenti innovativi, come MindTheCity, rappresenta un'opportunità di crescita in un'ottica di riabilitazione mirata ad una migliore adattabilità in contesti di vita quotidiana. Nello specifico, un ulteriore sviluppo di MindTheCity potrebbe incrementare la sua forza riabilitativa e modificarne gli ambiti applicativi. Lo studio presentato in questo lavoro, con soggetti sani, si propone come uno dei principali step verso la validazione di un protocollo, che vede come obiettivo ultimo il raggiungimento di una franca applicazione clinica, con specifiche popolazioni target. In accordo con i risultati mostrati dal lavoro di Caglio et al., (2012), l'augurio è quello di riuscire a verificare la funzionalità e l'efficacia di questo protocollo riabilitativo intensivo su pazienti con compromissione delle abilità mnemoniche, con diretto riferimento alla stimolazione di abilità spaziali. Un punto chiave è l'utilizzo di un'interfaccia virtuale. La VR in riabilitazione può essere molto utile e presenta vantaggi terapeutici più funzionali rispetto a protocolli di stimolazione in ambienti reali. Uno dei fattori principali, in questa direzione, è rappresentato dalla motivazione alla partecipazione attiva. In letteratura è stato ampiamente dimostrato che una forte partecipazione attiva al programma di stimolazione, è fattore prognostico positivo, in quanto si raggiungono outcomes clinici migliori (Riener & Harders, 2012). Ulteriori ricerche in grado di chiarire il ruolo della VR in neuropsicologia, in combinazione con protocolli di stimolazione cerebrale già validati, saranno, quindi, di cruciale importanza per arrivare ad una conoscenza sempre più profonda di quanto e come le condizioni ambientali ed esperienziali possano influenzare l'organizzazione del cervello umano.

### **References**

- Assmus, A., Marshall, J. C., Ritzl, A., Noth, J., Zilles, K., & Fink, G. R. (2003). Left inferior parietal cortex integrates time and space during collision judgments. *Neuroimage*, 20, S82-S88.
- Astur, R. S., Germain, S. A., Baker, E. K., Calhoun, V., Pearlson, G. D., & Constable, R. T. (2005). fMRI hippocampal activity during a virtual radial arm maze. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 30(3), 307-317.
- Astur, R. S., Ortiz, M. L., & Sutherland, R. J. (1998). A characterization of performance by men and women in a virtual Morris water task:: A large and reliable sex difference. *Behavioural brain research*, 93(1), 185-190.
- Astur, R. S., Tropp, J., Sava, S., Constable, R. T., & Markus, E. J. (2004). Sex differences and correlations in a virtual Morris water task, a virtual radial arm maze, and mental rotation. *Behavioural brain research*, 151(1), 103-115.
- Astur, R.S., Constable, R.T.(2001) Hippocampal activation during a virtual Morris water task and transverse patterning. *Soc Neurosci Abstr*; 74:12
- Aukstakalnis, S., & Blatner, D. (1992). *Silicon Mirage; The Art and Science of Virtual Reality*. Peachpit Press.

- Bennett, E.L., Diamond, M.C., Krech, D., Rosenzweig, M.R. (1964) Chemical and anatomical plasticity of brain. *Science*. 146:610–619
- Bonda, E., Petrides, M., Frey, S., & Evans, A. L. A. N. (1995). Neural correlates of mental transformations of the body-in- space. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(24), 11180-11184.
- Bühlhoff, H. H., Foese-Mallot, B., Mallot, H. A., & Wägenbaur, K. T. (1997). Virtuelle Realität als Methode der modernen Hirnforschung (transl: Virtual reality as a method for modern brain research). In *Künstliche Paradiise, Virtuelle Realitäten: Künstliche Räume in Literatur-, Sozial-und Naturwissenschaften* (pp. 241-260). Fink.
- Caglio, M., Latini-Corazzini, L., D'Agata, F., Cauda, F., Sacco, K., Monteverdi, S., Zettin, M., Duca, S., Geminiani, G. (2012). Virtual Navigation for Memory Rehabilitation in a Traumatic Brain Injured Patient. *Neurocase* 18(2), 123-131.
- Cameirão, M. S., i Badia, S. B., Oller, E. D., & Verschure, P. F. (2010). Neurorehabilitation using the virtual reality based Rehabilitation Gaming System: methodology, design, psychometrics, usability and validation. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 7(1), 48.
- Caspers, S., Eickhoff, S. B., Geyer, S., Scheperjans, F., Mohlberg, H., Zilles, K., & Amunts, K. (2008). The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Structure and Function*, 212(6), 481-495.
- Chersi, F., & Burgess, N. (2015). The cognitive architecture of spatial navigation: Hippocampal and striatal contributions. *Neuron*, 88(1), 64-77.
- Christou, C., & Parker, A. (1995). Visual realism and virtual reality: a psychological perspective. *Simulated and Virtual Realities. Taylor and Francis, London*, 53-80.
- Distler, H. (1996). Psychophysical experiments in virtual environments, in: *Virtual Reality World '96 Conference Documentation*, Computerwoche Verlag AG, München.
- Downs, R.M., & Stea, D. (1973). Cognitive maps and spatial behaviour: Process and products. In Downs, R.M. & Stea, D. (Eds.), *Image and environment: Cognitive mapping and spatial behavior* (pp. 8–26). Chicago: Aldine.
- Fischer, M., Kaech, S., Knutti, D., & Matus, A. (1998). Rapid actin-based plasticity in dendritic spines. *Neuron*, 20(5), 847- 854.
- Floresco, S. B., Geyer, M. A., Gold, L. H., & Grace, A. A. (2005). Developing predictive animal models and establishing a preclinical trials network for assessing treatment effects on cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 888- 894.
- Floresco, S. B., Seamans, J. K., & Phillips, A. G. (1997). Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *Journal of Neuroscience*, 17(5), 1880-1890.
- Ghaem, O., Mellet, E., Crivello, F., Tzourio, N., Mazoyer, B., Berthoz, A., & Denis, M. (1997). Mental navigation along memorized routes activates the hippocampus, precuneus, and insula. *Neuroreport*, 8(3), 739-744.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?
- Grön, G., Wunderlich, A. P., Spitzer, M., Tomczak, R., & Riepe, M. W. (2000). Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nature neuroscience*, 3(4), 404-408.
- Hartley, T., Maguire, E. A., Spiers, H. J., Burgess, N. (2003). The well-worn route and the path less traveled. Distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, 37, 877– 888.
- Hasselmo, M. E. (2005). A model of prefrontal cortical mechanisms for goal-directed behavior. *Journal of cognitive neuroscience*, 17(7), 1115-1129.
- Hebb, D. O. (1947). The effects of early experience on problem solving at maturity. *Am Psychol*, 2, 306-307.
- Iaria, G., Chen, J. K., Guariglia, C., Ptito, A., Petrides, M. (2007). Retrosplenial and hippocampal brain regions in human navigation: Complementary functional contributions to the formation and use of cognitive maps. *European Journal of Neuroscience*, 25, 890– 899.



- Iaria, G., Petrides, M., Dagher, A., Pike, B., & Bohbot, V. D. (2003). Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *Journal of Neuroscience*, 23(13), 5945-5952.
- Jacobs, L. F., Gaulin, S. J., Sherry, D. F., & Hoffman, G. E. (1990). Evolution of spatial cognition: sex-specific patterns of spatial behavior predict hippocampal size. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(16), 6349-6352.
- Jenkins, W. M., Merzenich, M. M., Ochs, M. T., Allard, T., & Guic-Robles, E. (1990). Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *Journal of neurophysiology*, 63(1), 82-104.
- Johansson, B. B. (2000). Brain plasticity and stroke rehabilitation. *Stroke*, 31(1), 223-230.
- Kleim, J. A., Lussnig, E., Schwarz, E. R., Comery, T. A., & Greenough, W. T. (1996). Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *Journal of Neuroscience*, 16(14), 4529-4535.
- Klintsova, A. Y., & Greenough, W. T. (1999). Synaptic plasticity in cortical systems. *Current opinion in neurobiology*, 9(2), 203-208.
- Kolb, B. (1995) *Brain Plasticity and Behaviour*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Konorski, J. (1948). Conditioned reflexes and neuron organization.
- Latini-Corazzini, L., Nesa, M. P., Ceccaldi, M., Guedj, E., Thinus-Blanc, C., Cauda, F., ... & Péruch, P. (2010). Route and survey processing of topographical memory during navigation. *Psychological research*, 74(6), 545-559.
- Lawton, C. A. (1994). Gender differences in way-finding strategies: Relationship to spatial ability and spatial anxiety. *Sex roles*, 30(11-12), 765-779.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Marsh, R., Hao, X., Xu, D., Wang, Z., Duan, Y., Liu, J., ... & Yu, S. (2010). A virtual reality-based fMRI study of reward-based spatial learning. *Neuropsychologia*, 48(10), 2912-2921.
- Menon, V., Anagnoson, R. T., Glover, G. H., & Pfefferbaum, A. (2000). Basal ganglia involvement in memory-guided movement sequencing. *Neuroreport*, 11(16), 3641-3645.
- Merzenich, M. M., Kaas, J. H., Wall, J., Nelson, R. J., Sur, M., & Felleman, D. (1983). Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience*, 8(1), 33-55.
- Moucha, R., & Kilgard, M. P. (2006). Cortical plasticity and rehabilitation. *Progress in brain research*, 157, 111-389.
- Muzzio, I. A., Kentros, C., & Kandel, E. (2009). What is remembered? Role of attention on the encoding and retrieval of hippocampal representations. *The Journal of Physiology*, 587(12), 2837-2854.
- Neeper, S. A., Gomez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. (1995). Exercise and brain neurotrophins. *Nature*, 373(6510), 109-109.
- Nicolelis, M. A. (1997, December). Dynamic and distributed somatosensory representations as the substrate for cortical and subcortical plasticity. In *Seminars in NEUROSCIENCE* (Vol. 9, No. 1, pp. 24-33). Academic Press.
- Ohnishi, T., Matsuda, H., Hirakata, M., & Ugawa, Y. (2006). Navigation ability dependent neural activation in the human brain: an fMRI study. *Neuroscience research*, 55(4), 361-369.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2(2), 97-116.
- Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., & Evans, A. C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain*, 121(5), 949-965.
- Park, S., & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry*, 49(12), 975-982.
- Pascual-Leone, A., & Torres, F. (1993). Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*, 116(1), 39-52.

- Pascual-Leone, A., Grafman, J., & Hallett, M. (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*, 263(5151), 1287-1289.
- Pazzaglia, F., & Cornoldi, C. (1999). The role of distinct components of visuo-spatial working memory in the processing of texts. *Memory*, 7, 1-17.
- Piskulic, D., Olver, J. S., Norman, T. R., & Maruff, P. (2007). Behavioural studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: a quantitative literature review. *Psychiatry research*, 150(2), 111-121.
- Riener, R., & Harders, M. (2012). Virtual reality for rehabilitation. In *Virtual Reality in Medicine* (pp. 161-180). Springer London.
- Riva, G. (1998). Virtual environments in neuroscience. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 2(4), 275-281.
- Riva, G., Bacchetta, M., Baruf., M., Defrance, C., Gatti, F., Galimberti, C., Nugues, P., Samuelli Ferretti, G., & Tonci, A. (1999). VREPAR 2: VR in Eating Disorders. *CyberPsychology & Behavior*, 2(1), 77-79.
- Riva, G., Wiederhold, B., & Molinari, E. (Eds.) (1998). *Virtual environments in clinical psychology and neuroscience: Methods and techniques in advanced patient-therapist interaction*. Amsterdam: IOS Press.
- Rizzo, A. A., & Buckwalter, J. G. (1997). Virtual Reality and Cognitive Assessment. *Virtual Reality in Neuro-Psycho- Physiology: Cognitive, Clinical and Methodological Issues in Assessment and Rehabilitation*, 44, 123.
- Sandstrom, N. J., Kaufman, J., & Huettel, S. A. (1998). Males and females use different distal cues in a virtual environment navigation task. *Cognitive Brain Research*, 6(4), 351-360.
- Satava, R. M. (1993). Surgery 2001. *Surgical endoscopy*, 7(2), 111-113.
- Spinnler, H., Tognoni, G. (1987). Standardizzazione e Taratura Italiana di Test Neuropsicologici. Masson Italia Periodici, Milano.
- Tarnanas, I., Schlee, W., Tsolaki, M., Müri, R., Mosimann, U., & Nef, T. (2013). Ecological validity of virtual reality daily living activities screening for early dementia: longitudinal study. *JMIR Serious Games*, 1(1), e1.
- Tate, D. F., & Bigler, E. D. (2000). Fornix and hippocampal atrophy in traumatic brain injury. *Learning & memory*, 7(6), 442- 446.
- Torasdotter, M., Metsis, M., Henriksson, B. G., Winblad, B., & Mohammed, A. H. (1998). Environmental enrichment results in higher levels of nerve growth factor mRNA in the rat visual cortex and hippocampus. *Behavioural brain research*, 93(1), 83-90.
- Van Veen, H. A., Distler, H. K., Braun, S. J., & Bühlhoff, H. H. (1998). Navigating through a virtual city: Using virtual reality technology to study human action and perception. *Future Generation Computer Systems*, 14(3-4), 231-242.
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology*, 100(6), 3328-3342.
- Vincent, J. L., Snyder, A. Z., Fox, M. D., Shannon, B. J., Andrews, J. R., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2006). Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *Journal of neurophysiology*, 96(6), 3517-3531.
- Walker, J. A., & Olton, D. S. (1979). Spatial memory deficit following fimbria-fornix lesions: Independent of time for stimulus processing. *Physiology & behavior*, 23(1), 11-15.
- Wechsler, D. (1981). WAIS-R manual: Wechsler adult intelligence scale-revised. Psychological Corporation.
- Wilson, P. N., Foreman, N., & Stanton, D. (1997). Virtual reality, disability and rehabilitation. *Disability and rehabilitation*, 19(6), 213-220.
- Wolbers, T., & Büchel, C. (2005). Dissociable retrosplenial and hippocampal contributions to successful formation of survey representations. *Journal of Neuroscience*, 25(13), 3333-3340.
- Wolk, D. A., Dickerson, B. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 54(2), 1530-1539.

- Yam, A. (2014). *The effects of spatially-demanding videogame training on mental rotation performance and confidence in older adults* (Doctoral dissertation, University of Florida).