



**UNIVERSITÀ  
DI PARMA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN**

**Psicobiologia e neuroscienze cognitive**

**Coinvolgimento della via visiva ventrale nel controllo  
motorio: studio neuroanatomico sul macaco**

**Relatore:**

**Chiar.mo Prof. Leonardo Fogassi**

**Correlatrice:**

**Prof.ssa Elena Borra**

**Laureanda:**

**Martina Santamaria**

**ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023**

1. ABSTRACT .....	2
2. INTRODUZIONE .....	3
2.1 Ipotesi dei due stream visivi.....	4
2.2 Controllo del movimento volontario.....	10
2.3 Connessioni parieto-frontali .....	14
2.4 Connessioni temporo-parieto-frontali .....	19
2.5 Omologie con l'uomo .....	28
3. SCOPO DELLO STUDIO.....	34
4. MATERIALI E METODI.....	34
4.1 Procedure chirurgiche .....	35
4.2 Iniezione del tracciante neuronale e procedure istologiche.....	36
4.3 Analisi dei dati .....	37
4.4 Attribuzione della marcatura .....	38
4.5 Analisi quantitativa e distribuzione laminare della marcatura .....	39
5. RISULTATI .....	40
5.1 Localizzazione della marcatura retrograda corticale dopo iniezione nell'area temporale TEa/m .....	40
4.2 Analisi quantitativa e confronto tra i casi in base alla localizzazione del sito di iniezione	47
6. DISCUSSIONE.....	49
6.1 Confronto con studi precedenti e considerazioni funzionali .....	50
6.2 Conclusioni .....	53
7. BIBLIOGRAFIA .....	54

## 1. ABSTRACT

Studi precedenti (Borra et al *Neurosci Biobehav Rev.* 75:65-90, 2017) hanno evidenziato che due aree chiave nel lateral grasping network, l'area prefrontale ventrolaterale (VLPF) 12r e l'area intraparietale AIP, ricevono proiezioni dall'area inferotemporale (IT) TEa/m, situata nel banco ventrale della scissura temporale superiore. L'area TEa/m proietta anche a due aree coinvolte nel circuito oculomotorio: l'area 45B, localizzata nella VLPF, e l'area intraparietale LIP (Borra and Luppino, 2021).

Lo scopo di questo studio è di ottenere una visione più completa del coinvolgimento dell'area TEa/m, che fa parte della via visiva ventrale, nei processi di controllo motorio. In quattro esemplari di macaco è stato iniettato il tracciante retrogrado Wheat Germ Agglutinin a diversi livelli anteroposteriori dell'area TEa/m. I risultati hanno mostrato connessioni estese con diverse regioni del lobo temporale, in particolare con l'area TEO e le aree temporali mediali. Con il lobo parietale le connessioni sono risultate variabili nei quattro casi, e coinvolgono l'area di mano AIP e l'area oculomotoria LIP, in alcuni dei casi sono risultate evidenti anche le connessioni con la regione di mano dell'area SII. Nel lobo frontale, la marcatura è stata riscontrata nella VLPF, nell'area di mano 12r, nelle aree oculomotorie 45Be 45A e nelle aree orbitofrontali 12o e 12m. Deboli connessioni sono state riscontrate anche a livello dell'area premotoria F5a e nell'insula disgranulare.

Questi dati suggeriscono che l'area inferotemporale TEa/m faccia parte dei circuiti specializzate per il controllo delle azioni manuali e del comportamento oculomotorio.

Questo indica che la via visiva ventrale non è coinvolta solo nella percezione degli stimoli visivi, degli oggetti e delle azioni, ma anche nel controllo del comportamento motorio

degli occhi e della mano. Infine, i segnali trasmessi alla via visiva ventrale dalle aree dei circuiti motori potrebbero essere importanti per la codifica degli oggetti su base aptica e motoria.

## 2. INTRODUZIONE

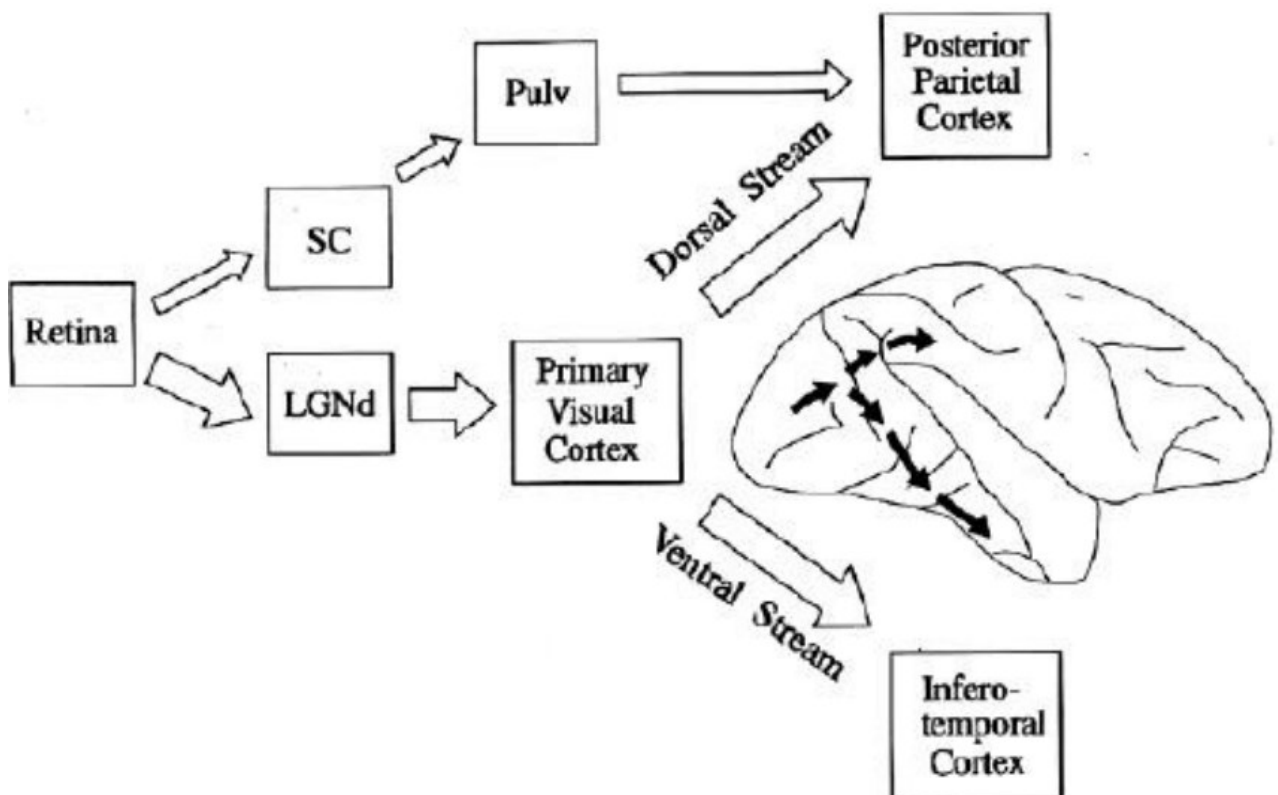
Nella nostra vita quotidiana interagiamo efficacemente con gli oggetti che ci circondano. La facilità con la quale generiamo azioni appropriate ai nostri scopi è imputabile a meccanismi neurali altamente evoluti, che basandosi su diversi fattori, tra cui informazioni circa l'identità dell'oggetto e derivate dal contesto, selezionano i pattern comportamentali da eseguire.

Per compiere questa scelta è necessario che il controllo corticale del comportamento motorio si affidi principalmente all'integrazione tra informazioni sensoriali con informazioni motorie. Questa integrazione è alla base delle cosiddette trasformazioni sensorimotorie, ed è mediata da forti connessioni reciproche tra le corteccie motorie e le aree parietali posteriori (Caminiti et al., 2015; Rizzolatti et al., 1998).

Studi effettuati sul cervello del macaco hanno permesso l'identificazione di circuiti che comprendono aree del lobulo parietale inferiore (IPL) e aree della corteccia premotoria ventrale (PMv) coinvolte nella selezione e nel controllo di specifiche azioni di mano dirette a un oggetto. Queste aree sono il fulcro di un network corticale ampiamente diffuso, denominato *lateral grasping network* che si estende a regioni temporali e prefrontali, rispettivamente deputate al riconoscimento dell'oggetto e al controllo esecutivo del comportamento (e.g. Borra et al., 2011, 2008). Questi meccanismi neurali per il controllo delle azioni nel macaco sembrano avere corrispettivi omologhi nel cervello dell'essere umano.

## 2.1 Ipotesi dei due stream visivi

La nostra percezione del mondo è il risultato di un processo di ricostruzione che usa informazioni sensoriali per creare rappresentazioni interne del mondo esterno (Marr 1982). Siamo tendenzialmente portati a pensare che le nostre rappresentazioni siano unificate in insiemi di differenti informazioni rese disponibili dai sistemi sensoriali, pronte ad essere utilizzate per costruire conoscenza e prendere decisioni. Tuttavia, i dati neurali non supportano l'esistenza di una tale configurazione interna. Consideriamo la rappresentazione del mondo generata dal sistema visivo; essa non risulta unificata a livello dei singoli neuroni o di popolazioni neuronali, ma sono stati individuati due stream corticali che si diramano dalla corteccia occipitale verso due target differenti (Ungerleider & Mishkin 1982). Corrispondono allo stream ventrale, che raggiunge la corteccia inferotemporale (IT) e lo stream dorsale che ha come bersaglio il lobo parietale, riportati schematizzati nella figura 1.



**Figura 1** Diramazione dell'input visivo negli stream dorsale e ventrale. A destra diagramma del cervello di macaco con le proiezioni cortico-corticali dalla corteccia visiva primaria alla corteccia parietale posteriore e alla corteccia inferotemporale. LGNd: nucleo genicolato laterale, pars dorsalis; Pulv: pulvinar; SC: superior colliculus.

Secondo questa tradizionale prospettiva lo stream ventrale, denominato via del *cosa*, costruirebbe rappresentazioni degli oggetti e dei loro attributi intrinseci, come forma, colore e categoria di appartenenza, consentendo di riconoscerli e di comprenderne le caratteristiche. Invece, lo stream dorsale, ovvero la via del *dove*, si occuperebbe dell'informazione circa la localizzazione degli stimoli, attenendosi dunque ad una percezione di tipo spaziale.

Goodale e Milner, negli anni '90, concordarono con l'ipotesi che la via ventrale sfruttasse l'informazione visiva per la percezione, ma, si discostarono dalla precedente distinzione in sottodomini percettivi, sostenendo che la via dorsale adoperasse le informazioni visive per guidare il comportamento motorio. La differenza fondamentale tra i due stream non consisterebbe nel tipo di percetto che viene elaborato, ma nell'uso che i centri superiori fanno dell'informazione visiva. Il percorso dorsale è quindi deputato alla "visione per l'azione" ed è dove avvengono le trasformazioni visuomotorie. Qui, le informazioni percettive vengono utilizzate in termini pragmatici: gli oggetti vengono localizzati nello spazio così come vengono elaborate le eventuali variazioni di posizione, in modo da consentire una corretta coordinazione dei movimenti corporei finalizzati all'interazione con essi (Milner & Goodale 1995). La via del *dove* viene pertanto ribattezzata via del *come*, evidenziando tra le sue principali proprietà, l'enfasi su informazioni concrete e attuali (Milner & Goodale, 1995) nonché una complessa rete di interconnessioni con regioni frontali coinvolte nel controllo del movimento (Johnson et al., 1996).

Jeannerod (1994) propone la distinzione di un "modo semantico" e un "modo pragmatico" di elaborare l'informazione. Il primo porta alla comprensione cosciente del mondo esterno, ed è proprio dello stream ventrale; il secondo, serve per la programmazione motoria, ed è attribuito allo stream dorsale.

Lo studio delle proprietà visive dei neuroni nei due stream conferma questa distinzione delle due vie. I neuroni nello stream ventrale, come ad esempio i neuroni dell'area inferotemporale (IT), sono sintonizzati sulle caratteristiche intrinseche degli oggetti, molti di essi mostrano una notevole specificità categoriale e alcuni di questi neuroni selettivi si attivano indipendentemente dalla prospettiva con cui viene mostrato lo stimolo, dalla dimensione dell'immagine retinica e dal colore. Il comportamento motorio influisce poco sull'attività di questi neuroni, che sono invece modulati da quanto spesso lo stimolo visivo viene presentato, oppure dall'associazione dello stimolo con la ricompensa. Tali osservazioni sono consistenti con l'ipotesi che lo stream ventrale sia maggiormente coinvolto nella codifica delle caratteristiche stabili degli oggetti e dei loro significati, anziché delle variazioni del campo visivo momento per momento (Milner & Goodale, 1998).

Nello stream dorsale, i neuroni manifestano risposte molto diverse. Le proprietà visive di queste cellule sono state scoperte durante l'osservazione di scimmie sveglie impegnate in compiti visuomotori. Nel corso delle registrazioni, è emerso che diversi sottoinsiemi di neuroni nella corteccia parietale rispondono a stimoli visivi in base ai diversi tipi di risposta che la scimmia può mettere in atto nei confronti degli stessi stimoli. Ad esempio, alcune cellule rispondono quando lo stimolo è il target di un raggiungimento con il braccio, altre quando è oggetto di una risposta di afferramento, altre ancora quando è target di un movimento saccadico. Un aspetto cruciale è che molti neuroni della corteccia parietale posteriore (PPC) rispondono meglio a stimoli visivi quando essi sono soggetti all'attenzione della scimmia e quando l'animale è pronto a compiere un movimento, sia esso saccadico o manuale, diretto allo stimolo (Milner & Goodale, 1998).

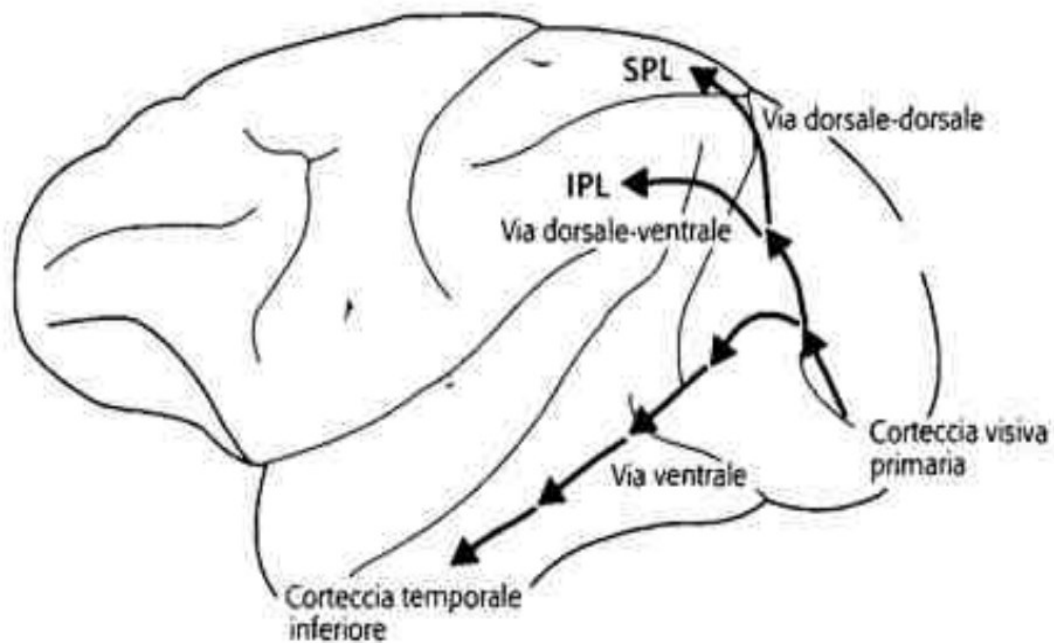
Gallese e colleghi (1997) hanno dimostrato che micro-iniezioni di muscimolo, un farmaco inibitorio, in una particolare area della PPC della scimmia, causano una configurazione della mano non adatta ad afferrare gli oggetti. Questi risultati sono in accordo con la scoperta più

recente di cellule con risposte visive nella PPC, così come nelle aree anatomicamente connesse, come la corteccia premotoria, che rispondono selettivamente durante il grasping di oggetti specifici (Sakata et al., 1997; Rizzolatti et al., 1988), ulteriore conferma del ruolo primario dello stream dorsale nel controllo visivo di un'ampia gamma di comportamenti motori (Milner & Goodale, 1993).

### *2.1.1 Suddivisione della via visiva dorsale*

Per quanto il modello Goodale-Milner abbia il merito di riconoscere all'organizzazione visiva corticale una valenza motoria oltre che percettiva, risulta una soluzione dicotomica troppo rigida per spiegare la complessità funzionale di tali aree. La via dorsale, infatti, è a sua volta suddivisibile in due vie distinte: una dorso-ventrale ed una dorso-dorsale (Figura 2). I rispettivi centri di elaborazione e smistamento sono l'area MT/V5 e V6. Queste posseggono caratteristiche funzionali comuni che ne giustificano l'attribuzione alla via dorsale, ma anche notevoli differenze per quanto riguarda il loro output. MT/V5 proietta principalmente alle aree del lobo parietale inferiore (IPL), V6 fornisce l'informazione visiva al lobo parietale superiore (SPL). La via dorso-dorsale appare esclusivamente coinvolta, o quasi, nell'organizzazione delle attività motorie con le caratteristiche di controllo on-line ipotizzate da Milner-Goodale e Jeannerod. Invece, la via dorso-ventrale riveste una molteplicità di funzioni percettivo-motorie in quanto IPL mostra una robusta connettività con il lobo temporale (Rizzolatti & Mattelli, 2003). Alla luce di questi dati la regione IPL del macaco sembra essere il centro dove l'informazione visiva che origina dai due stream viene integrata con le informazioni riguardo i programmi motori, questo è un possibile substrato neurale del ruolo dello stream ventro-dorsale in quello che possiamo definire controllo motorio basato sulla percezione (Fogassi & Luppino, 2005).





**Figura 2** Suddivisione della via dorsale in dorsale-ventrale che termina nel lobo parietale inferiore (IPL) e in una via dorsale-dorsale, che giunge al lobo parietale superiore. La via ventrale è la stessa dei modelli precedenti.

### 2.1.2 La via visiva ventrale

La corteccia inferotemporale (IT) è collocata nel giro temporale inferiore, delimitato superiormente dal solco temporale superiore (STS) che lo separa dal giro superiore (STG). Questa regione comprende aree a diversi livelli rostrocaudali, che rappresentano la progressione nel lobo temporale del processamento dell'informazione visiva occipito-temporale delle qualità e identità degli oggetti. Questo circuito comprende un set di proiezioni bidirezionali che, dalle aree visive occipitali, scorrono in direzione rostrocaudale al polo temporale attraverso aree dell'IT, TEO e TE (Kravitz et al., 2013). Questa connettività è supportata dal fascicolo longitudinale inferiore. (ILF; Schmahmann et al., 2007).

Originariamente il processamento in questi circuiti era concepito come serialmente e gerarchicamente organizzato in fasi, in cui caratteristiche semplici sono aggregate per

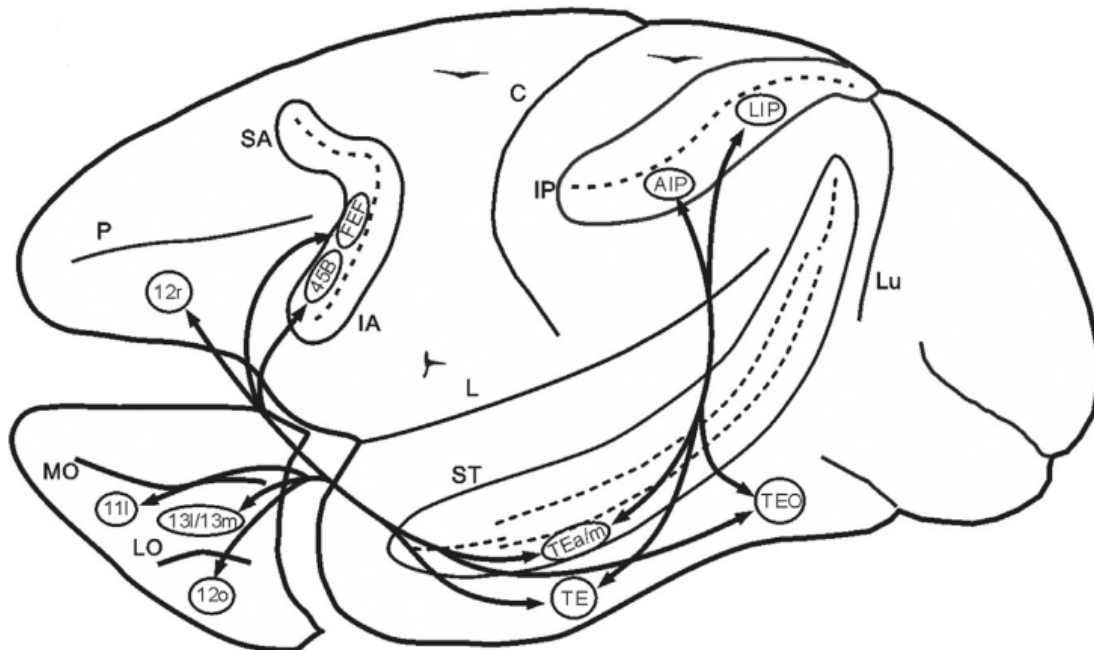
ottenere rappresentazioni più complesse degli oggetti (Kravitz et al., 2013). Dati recenti mostrano che lo stream visivo ventrale è in realtà un network ricorrente che supporta il processamento parallelo di diverse caratteristiche usate per costruire la rappresentazione delle Real World Entities (RWEs) (Orban, et al., 2014). Nello specifico si possono identificare tre substreams paralleli che scorrono nel banco ventrale del STS (TEa/m), nella parte dorsale di TE e nella parte ventrale di TE: rispettivamente coinvolti nell'analisi di forme 3D, 2D e delle proprietà dei materiali. Questi substream convergono nella parte rostrale dell'IT, dove sono generate le rappresentazioni delle RWEs.

Le connessioni dell'IT si estendono sia verso regioni temporali che extratemporali. Per quanto riguarda le connessioni interne, le aree rostrali dell'IT proiettano al banco superiore del STS (Saleem et al., 2000), oltre che alla corteccia peririnale situata nel lobo temporale mediale (MTL; medial temporal lobe). Queste interconnessioni svolgono una funzione critica nei processi di codifica delle informazioni visive legate al mondo reale (RWEs) nella memoria a lungo termine (Yoshida et al., 2003).

Le connessioni extratemporali coinvolgono la corteccia frontale e la corteccia parietale (Saleem et al., 2008; Seltzer & Pandya, 1989, 1994) e scorrono rispettivamente lungo il fascicolo uncinato e l'ILF (fasciolo longitudinale inferiore) (Schmahmann et al., 2007). A livello frontale le proiezioni raggiungono le aree orbitofrontali 11, 12o e 13 (Figura 3), dove le informazioni visive possono essere usate per la computazione di identità e valori soggettivi in rappresentazioni astratte (Padoa-Schioppa & Cai, 2011).

Le aree IT mostrano connessioni robuste (e.g. Gerbella et al., 2010; Saleem et al., 2014) anche con le aree prefrontali caudali oculomotorie (FEF, 45B), specialmente l'area TEa/m con l'area 12r della corteccia prefrontale ventrolaterale (VLPF), originariamente considerata coinvolta nella memoria di lavoro per oggetti e forme (Wilson et al., 1993) e

nell'apprendimento condizionato basato sull'identità dell'oggetto (Passingham et al., 2000). Quest'ultima connessione è generalmente vista come una prosecuzione dello stream visivo ventrale nel lobo frontale (Kravitz et al., 2013).



**Figura 3** Principali connessioni frontali e parietali delle aree che compongono lo stream visivo ventrale inferotemporale nel cervello del macaco.

## 2.2 Controllo del movimento volontario

### 2.2.1 La corteccia motoria

Il sistema motorio corticale dei primati è composto da un mosaico di aree anatomicamente e funzionalmente distinte. Queste aree non solo sono coinvolte in funzioni motorie ma giocano un ruolo fondamentale in funzioni in passato attribuite ad aree associative di alto ordine, quali: trasformazione sensori-motoria, comprensione delle azioni e processo di decisione circa l'esecuzione dell'azione (Rizzolatti & Luppino, 2001).

La corteccia motoria primaria (F1) coincide con l'area 4 di Brodmann, è caratterizzata dall'assenza del 4° strato cellulare, a livello del 5° strato presenta cellule piramidali di grandi dimensioni (cellule di Betz), che inviano i loro assoni al midollo spinale, contattando interneuroni e motoneuroni e determinando la contrazione muscolare.

La corteccia premotoria, invece, corrisponde all'area 6 di Brodmann, è collocata rostralmente rispetto a F1 e si estende fino al solco arcuato. A differenza di quanto osservato da Brodmann essa è suddivisibile in tre regioni principali a loro volta scindibili in una parte caudale e in una rostrale:

- La premotoria mesiale è formata dalle aree F3 (SMA) e F6 (preSMA). F3 è eccitabile da correnti a bassa intensità e contiene una rappresentazione completa dei movimenti corporei. F6 se stimolata con correnti ad alta intensità, produce movimenti lenti e complessi limitati al braccio.
- La corteccia premotoria dorsale corrisponde alle aree F2 (PMd) e F7 (prePMd). F2 è eccitabile, ha una rappresentazione somatotopica sommaria, in cui la gamba è rappresentata dorsalmente e il braccio nella parte ventrale. F7 è scarsamente eccitabile.
- La premotoria ventrale (PMv) è composta dalle aree F4 e F5: le rappresentazioni motorie della prima guidano braccio, collo e movimenti facciali; quelle di F5 riguardano prevalentemente mano e bocca. (Rizzolatti & Sinigaglia, 2005).

Queste aree contengono una somatotopia, che risulta essere completa solamente in F1 e in F3, in tutte le altre è parziale.

Mesialmente, la corteccia motoria raggiunge e termina al confine con la corteccia del cingolo, che si trova direttamente sopra il corpo calloso. Una parte della corteccia del cingolo ha anch'essa natura motoria.

Le aree motorie poste nella parte posteriore della corteccia frontale agranulare (F2-F5) e quelle anteriori (F6-F7) hanno notevoli differenze: le prime hanno connessioni dirette con F1 e sono tra loro legate in maniera somatotopica precisa; le seconde non hanno proiezioni dirette a F1, ma ricche connessioni con altre aree motorie.

Per quanto riguarda le proiezioni discendenti, da F1, F2, F3 e parzialmente da F4 e F5 origina il tratto cortico-spinale; F6 e F7, invece, non sono connesse al midollo spinale potendo quindi controllare il movimento solo attraverso relais sottocorticali. La corteccia premotoria proietta esclusivamente agli interneuroni del midollo spinale, attivando circuiti preformati, che determinano il quadro globale del movimento, F1 invece, potendo raggiungere direttamente i motoneuroni produce movimenti fini.

### *2.2.2 Trasformazioni sensorimotorie*

Il controllo corticale del comportamento motorio dipende dall'integrazione di informazioni motorie con informazioni sensoriali, mediata da connessioni forti e reciproche tra la corteccia frontale agranulare, motoria e premotoria, con aree parietali posteriori (Rizzolatti et al., 1998). Questa integrazione sta alla base delle trasformazioni sensorimotorie, in cui il processamento di informazioni sensoriali conduce automaticamente all'attivazione nella corteccia motoria di rappresentazioni di "azioni potenziali" (Cisek e Kalaska, 2010; Cisek, 2007; Rizzolatti & Luppino, 2001). Questo processo è noto come "estrazione delle affordances" (Fagg & Arbib, 1998), concezione ispirata al lavoro di Gibson (1979), il quale suggerisce che le affordances rappresentino tutte le possibilità motorie che un oggetto offre all'individuo, le quali dipendono dalle capacità motorie dell'esecutore stesso. Ogni oggetto

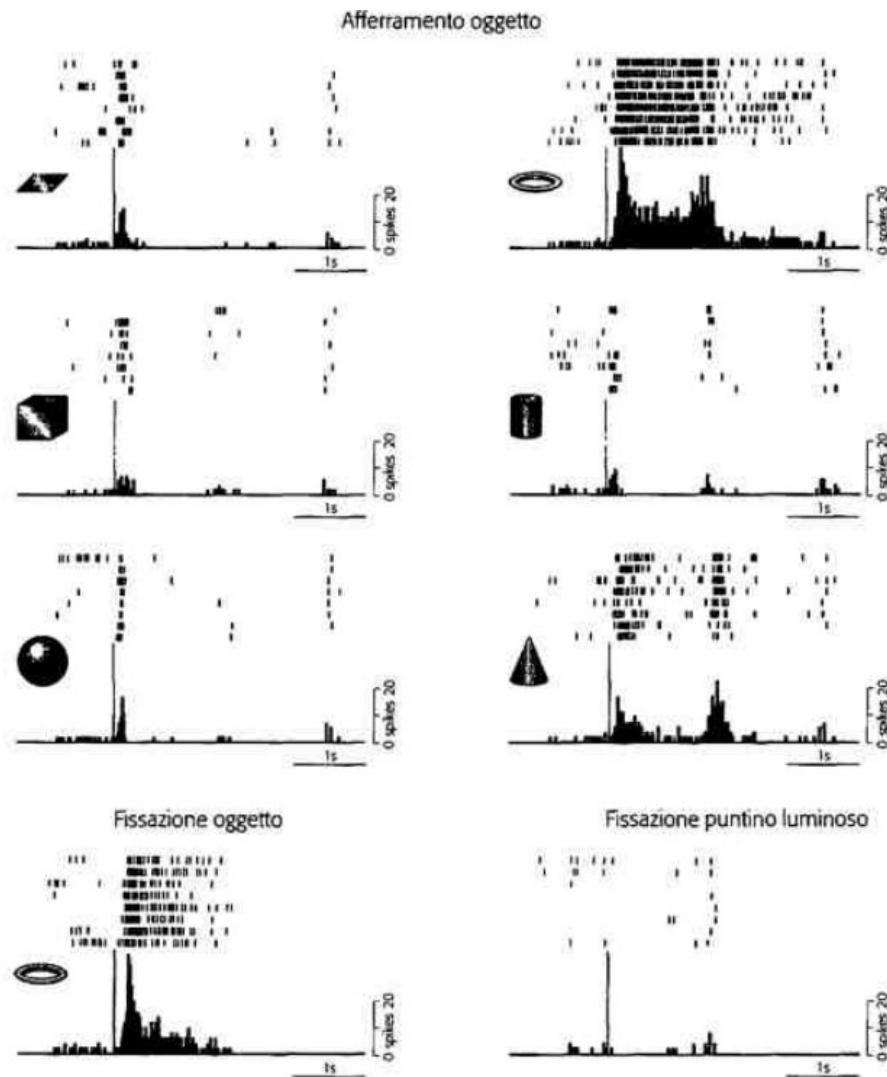
propone quindi una varietà di affordances tra cui scegliere, tale selezione è guidata da diversi fattori, tra cui risultano di primaria importanza le informazioni di tipo percettivo che permettono l'identificazione e la localizzazione degli oggetti.

Questo meccanismo si riflette nelle proprietà dei neuroni visuomotori di F5, i cosiddetti neuroni "canonici" (Rizzolatti & Fadiga, 1998). La maggior parte dei neuroni di F5 non codifica singoli movimenti ma atti motori, ovvero sequenze di movimenti coordinate da un fine specifico (Rizzolatti et al., 1988). Molti di essi, infatti, si attivano quando la scimmia compie un atto motorio, indipendentemente dall'effettore. Inoltre, uno stesso movimento, ad esempio la flessione di un dito, può attivare un neurone durante un atto motorio, come ad esempio l'afferramento, ma non attivarlo durante un altro, come il grattare. È possibile quindi distinguere i neuroni di F5 in classi specifiche determinate dall'atto motorio per cui si attivano.

La maggior parte dei neuroni di F5 indipendentemente dalla classe di appartenenza, codifica anche il tipo di conformazione che la mano deve adottare per eseguire l'atto. Alcuni si attivano per la "presa di precisione", altri quando l'afferramento avviene con tutte le dita, infine una classe di cellule piuttosto rare scarica quando l'animale afferra a mano piena (presa di forza).

Una porzione di neuroni di F5 ha risposta selettiva anche a stimoli visivi (Rizzolatti et al., 1998). In un esperimento di Murata e colleghi (Figura 4), è emerso che tra i neuroni attivati durante compiti di afferramento, una metà scarica soltanto durante i movimenti relativi al grasping (neuroni motori), mentre l'altra metà risponde in modo significativo alla presentazione degli oggetti, indipendentemente dal fatto che fosse seguita da una presa o meno (neuroni visuo-motori). Due terzi dei neuroni di entrambi i tipi codificano selettivamente una specifica modalità di presa. L'aspetto cruciale è che tutti i neuroni che

mostrano selettività motoria risultano congruentemente selettivi anche dal punto di vista visivo (Fluet et al., 2010; Murata et al., 1997; Umiltà et al., 2007).



**Figura 4** Neurone visuo-motorio di F5. Nella parte superiore della figura: attività del neurone durante l'osservazione e la prensione di vari oggetti in condizioni di luce. Le singole prove e gli istogrammi di risposta sono allineati con l'istante in cui la scimmia preme un tasto e l'oggetto diventa visibile. Il neurone in questione mostra evidente selettività per l'anello: dei due picchi di risposta il primo è determinato dalla visione dell'anello, il secondo dal movimento di prensione. Nella parte inferiore sinistra della figura: risposta del neurone nella condizione di fissazione, la scimmia non deve prendere l'anello ma solo fissarlo, il neurone risponde comunque. Nella parte inferiore destra della figura sono riportate le risposte del neurone in una situazione sperimentale in cui la scimmia non vede alcun oggetto ma deve fissare un puntino luminoso. (Murata et al., 1997).

### 2.3 Connessioni parieto-frontali

Le connessioni parieto-frontali sono organizzate in vie definite: ogni area parietale ha un target frontale specifico (Pandya & Kuypers, 1969). Questa organizzazione riflette il fatto

che le aree parietali e frontali coinvolte in un determinato circuito tendono a condividere proprietà funzionali simili e sembrano collaborare in specifici aspetti di trasformazione sensorimotoria.

### *2.3.1 Trasformazione visuomotoria per i movimenti di braccio*

Il lobo parietale superiore (SPL) rostralmente include due aree PE e PEa. Una delle attività primarie di queste aree è l'integrazione di segnali sensoriali e motori circa la posizione di mano/braccio e le direzioni dei loro movimenti. Questa informazione può essere utilizzata per codificare rappresentazioni egocentriche del raggiungimento, essenziali per guidare il braccio nello spazio (Lacquaniti et al., 1995). Le connessioni frontali di queste aree coinvolgono F1 e le aree rostralmente adiacenti, F2 e F3 (SMA), rispettivamente della PMd e della corteccia premotoria mediale (Tanne-Gariepy et al., 2002). Caudalmente le connessioni di SPL consistono in un gruppo di aree visuomotorie, V6a, PGm, PEc e MIP, che sono connesse in modi diversi con PMd, F7 e F2 (Johnson et al., 1996; Tanne-Gariepy et al., 2002). V6a e PGm sono anche connesse con la parte dorsale dell'area prefrontale 46 (46d; Gamberini et al., 2009; Leichnetz, 2001; Saleem et al., 2014), regione che si pensava implicata nella codifica dell'informazione visuospatiale nella working memory (Levy & Goldman-Rakic, 2000).

Queste aree di SPL combinano le informazioni visuospatiali con segnali legati a braccio e sguardo per il controllo visuomotorio dei movimenti di raggiungimento di braccio e mano (Caminiti et al., 2015). Le informazioni che giungono a queste aree originano dall'area extrastriata sensibile al movimento V6 (Galletti et al., 2001), dove vengono enfatizzate le rappresentazioni delle informazioni visive periferiche. Questi dati supportano l'ipotesi che



la connettività SPL caudale e PMd sia primariamente coinvolta nel controllo visuomotorio del comportamento di raggiungimento.

La connettività parieto-frontale delle aree rostrali e caudali SPL è supportata dal primo ramo del fascicolo longitudinale superiore (SLF I, Schmahmann et al. 2007).

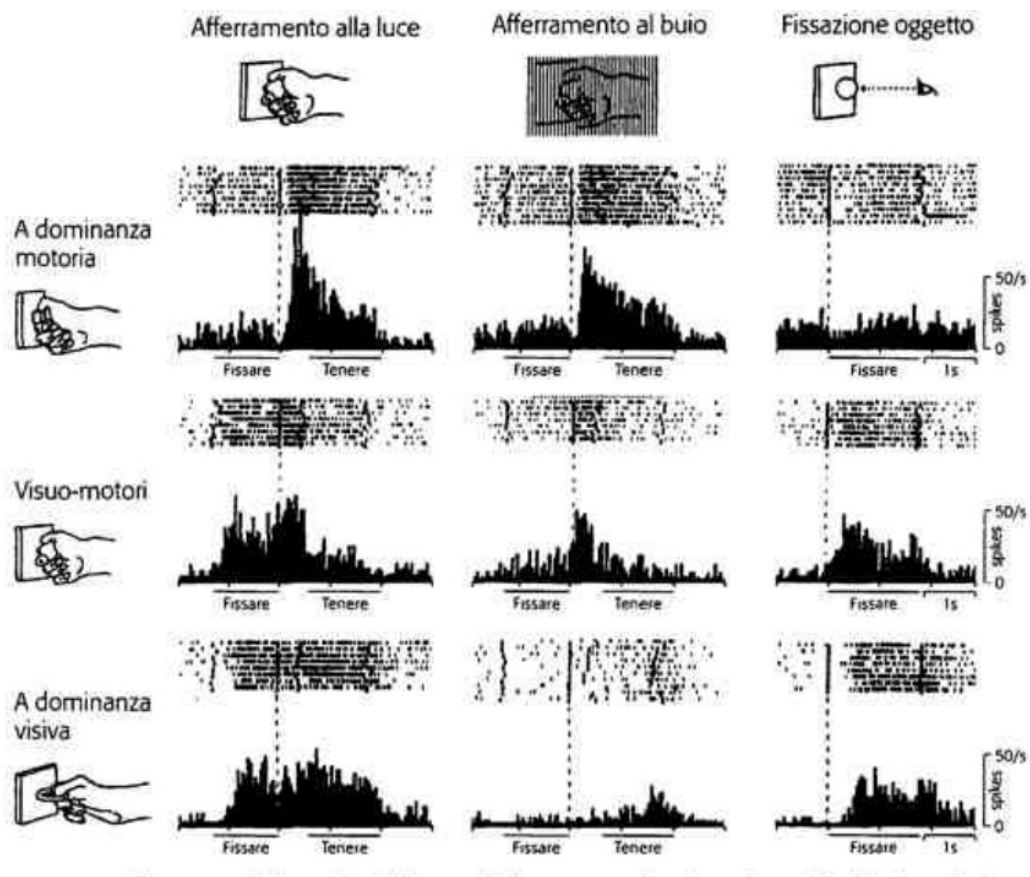
### *2.3.2 Trasformazioni visuomotorie per i movimenti di mano*

Più rostralmente nel lobo parietale inferiore (IPL), sono disposte aree somatiche e visuomotorie: PF, PFG e AIP, deputate al controllo di azioni di mano goal-directed e di bocca. Sono regioni strettamente connesse con le varie suddivisioni della PMv F5 (F5p, F5c e F5a/44) e con le aree della corteccia prefrontale ventro laterale (VLPF) 46 (46v) e 12r (Borra et al., 2008; Cavada & Goldman-Rakic, 1989b; Rozzi et al., 2006).

Nell'area intraparietale anteriore (AIP), descritta da Sakata e colleghi, si trovano neuroni attivi per l'afferramento e per la manipolazione. Essi hanno spesso proprietà sia visive che motorie e selettività per caratteristiche fisiche dell'oggetto (forma, taglia, orientamento). Studi di connettività e di inattivazione hanno mostrato che l'area AIP e la corteccia premotoria ventrale F5 sono coinvolte nelle trasformazioni visuomotorie per le azioni di mano guidate dalla visione. Queste trasformazioni sono particolarmente importanti in quanto consentono di selezionare azioni di mano appropriate basandosi sulla semplice osservazione dell'oggetto target, e di preparare una configurazione della mano adatta all'afferramento dell'oggetto prima ancora di averlo raggiunto (Jeannerod, 1981).

AIP ospita neuroni con proprietà funzionali simili a quelle di F5, classificate in tre domini (Murata et al., 2000, 1996; Sakata et al., 1995; Taira et al., 1990): “neuroni a dominanza motoria, che scaricano in condizioni di luce e di buio; neuroni visuo-motori, che scaricano con maggior intensità durante l'afferramento in condizione di luce rispetto a quella di buio,

e neuroni a dominanza visiva, che scaricano durante il grasping alla luce ma non al buio (Figura 5).



**Figura 5** Differenti tipi di neuroni di AIP. Le singole prove e gli istogrammi di risposta sono allineati con segnale di "vai" nelle condizioni di afferramento e con l'inizio del compito in quella di fissazione (Murata et al., 2000).

L'attività motoria di questi neuroni risulta selettiva in base al tipo di afferramento (Murata et al., 2000; Sakata et al., 1995). La risposta visiva dei neuroni AIP si differenzia in due categorie: *object-type* e *non-object-type* (Murata et al., 2000; Sakata et al., 1995). I neuroni di tipo *object-type*, similmente ai neuroni canonici di F5, si attivano non appena l'oggetto diventa visibile, anche in condizione di semplice osservazione. Questa risposta sembra precedere l'attivazione di F5 (Schaffelhofer and Scherberger, 2016) e mostra selettività per caratteristiche geometriche condivise da oggetti di forme simili, suggerendo un ruolo nella codifica di proprietà fisiche degli oggetti (2000; Sakata et al., 1995; Schaffelhofer and Scherberger, 2016).

I neuroni *non-object-type* non si attivano nella condizione di osservazione. La loro risposta sembrerebbe dipendere dalla vista di particolari azioni di mano o interazioni mano-oggetto durante manipolazioni (Murata et al., 2000; Sakata et al., 1995). Studi ulteriori hanno dimostrato come i neuroni AIP abbiano un ruolo nella comprensione delle azioni e nel monitoraggio delle azioni delle proprie mani (Pani et al., 2014)

### *2.3.3 Trasformazione visuomotoria per i movimenti oculari*

L'area LIP, posta caudalmente nell'IPL, è un'area oculomotoria, selettivamente connessa con il frontal eye field (FEF) e le adiacenti aree oculomotorie caudali prefrontali 45B, 8r e 46 caudale (Cavada & Goldman-Rakic, 1989b), che giocano un ruolo cruciale nelle trasformazioni visuomotorie per il controllo del comportamento oculare (Blatt et al., 1990). La connettività di queste aree più rostrali dell'IPL (incluso LIP) con la PMv, con l'oculomotore prearcuato ed infine con aree VLPF sembra essere supportato principalmente dal terzo ramo del fascicolo longitudinale superiore (SLFIII; Schmahmann et al., 2007).

Un dominio più caudale nell'IPL include PG e Opt, target di forti proiezioni dall'area MST motion-sensitive (Rozzi et al., 2006) e corrispondono al settore corticale originariamente definito come area 7a da Vogt e Vogt (1919). PG e Opt sono connesse a diverse parti di PMd, PMv, 46d e 46v, e sono fortemente e reciprocamente connesse a IPL rostrale e alle aree visuomotorie di SPL caudale (Cavada & Goldman-Rakic, 1989a, 1989b; Rozzi et al., 2006). I neuroni in questo settore parietale hanno campi recettivi ampi, modulati dalla posizione dell'occhio nell'orbita o dalla posizione della testa, e rispondono a differenti pattern di stimoli di flusso ottico (Merchant et al., 2001). Molti di questi neuroni mostrano attività relativa al movimento principalmente collegata al raggiungimento con il braccio

nell'area rostrale PG e alle saccadi oculari nell'area Opt (Mountcastle et al., 1975). Neuroni con risposte visive in questo settore sembrano supportare una rappresentazione dello spazio basata sull'oggetto (Chafee et al., 2007) e possono essere modulati da informazioni riferite al mondo (Snyder et al., 1998). Nell'insieme questi dati suggeriscono che questo settore caudale dell'IPL, contribuisca alla costruzione di rappresentazioni dello spazio circostante e al processo di attenzione spaziale che guida il comportamento motorio di braccio e occhio, basandosi su integrazione multisensoriale.

## **2.4 Connessioni temporo-parieto-frontali**

I dati mostrano una solida connettività nel cervello del macaco tra PPC e il lobo temporale che coinvolge quasi esclusivamente IPL. Le due aree intraparietali, AIP e LIP, sono connesse preferenzialmente con aree dell'inferotemporale (IT), principalmente TEa/m del banco inferiore dell'STS (Blatt et al., 1990; Borra et al., 2008; Cavada & Goldman-Rakic, 1989a; Rozzi et al., 2006). PFG, PG e Opt sono maggiormente connesse con l'area multisensoriale STP, mentre l'area PG è target dell'area Tpt uditiva.

### *2.4.1 Coinvolgimento della via visiva ventrale nelle azioni di mano*

Le connessioni tra AIP e IT suggeriscono che il ruolo di quest'area parietale nelle trasformazioni visuomotorie potrebbe basarsi non solo sull'analisi delle proprietà fisiche dell'oggetto (analisi pragmatica), ma anche su informazioni legate all'identità dell'oggetto. La possibilità che gli indizi semantici potessero essere trasferiti al "sistema di visione per l'azione" fu precedentemente suggerita da Jeannerod (1994), sulla base del comportamento di un paziente affetto da lesione bilaterale della PPC. Questo paziente, sebbene severamente deficitario nell'afferramento di oggetti geometrici, otteneva performance migliori nell'afferramento di oggetti a lui familiari. Una possibile spiegazione è che a seguito delle lesioni le informazioni derivanti dallo stream visivo dorsale fossero impossibilitate a

raggiungere l'area AIP, mentre il flusso proveniente dall'inferotemporale mantenesse efficacemente la capacità di attivazione di rappresentazioni motorie appropriate nel circuito AIP-F5.

L'area AIP è fortemente connessa con uno specifico settore dell'area TEa/m, collocata nella parte intermedia (Borra et al., 2008). Questo settore inferotemporale ha un ruolo nella codifica delle forme 3D (e.g. Uka, Tanaka, Yoshiyama, Kato, & Fujita, 2000) e nella percezione e decodifica visiva di interazioni mano-oggetto (Nelissen et al., 2011; Perrett et al., 1989). Esistono prove di sincronizzazione dell'attività neurale tra TEa/m e AIP durante la discriminazione delle forme 3D (Verhoef et al., 2011) così come del contributo dei neuroni AIP alla percezione delle forme 3D (Verhoef et al., 2015). Il collegamento diretto tra componenti del sistema motorio di mano e aree responsabili per il riconoscimento visivo potrebbe avere un ruolo cruciale nei meccanismi neurali che sottostanno al riconoscimento tattile degli oggetti (Borra & Luppino, 2017), abilità che si perde in pazienti agnosici con stream visivo ventrale danneggiato (Farah M., 1990).

Questo circuito da AIP prosegue verso F5. F5 è fortemente connessa all'area visuomotoria di mano PFG ed al campo di mano di alto ordine dell'area somatosensoriale II (SII) dell'opercolo parietale. Nell'area PFG l'attività legata al grasping appare influenzata dal contesto in cui è eseguita l'azione, riflettendo azioni organizzate in sequenza secondo lo scopo o l'intento motorio (Bonini et al., 2011, 2012, 2010; Fogassi et al., 2005). I neuroni per il grasping di PFG integrano informazioni sul tipo di presa e sullo scopo dell'azione, suggerendo che quest'area IPL codifichi informazioni su come e perché ogni atto motorio deve essere eseguito (Bonini et al., 2012).

F5, AIP e PFG ospitano anche un'altra classe di neuroni visuomotori, i neuroni mirror, che si attivano durante l'esecuzione di atti motori di mano, così come durante l'osservazione di

atti simili compiuti da altri (Gallese et al., 1996; Rizzolatti, Fadiga, Gallese, & Fogassi, 1996). Questa attività neuronale è stata interpretata come risultato di una trasformazione visuomotoria in cui le azioni osservate sono mappate in corrispondenza di rappresentazioni motorie interne. È stato suggerito come questi neuroni facessero parte di un sistema di matching osservazione-esecuzione (sistema mirror) che è la base dell'abilità di riconoscimento degli atti motori goal-directed altrui (Rizzolatti et al., 2014). Le informazioni visive sulle azioni osservate possono essere fornite al network IPL-PMv attraverso la connettività temporale delle aree AIP e PFG. Nello specifico, dati fMRI ottenuti in macachi svegli mostrano come le azioni orientate all'oggetto osservate attivino settori corticali in STP e TEa/m (Nelissen et al., 2011). STP è un'area in cui convergono informazioni provenienti da diverse modalità sensoriali (Bruce et al., 1981). Essa ospita neuroni visivi (Carey et al., 1997) che dimostrano una particolare sensibilità ai movimenti biologici e sono in grado di distinguere tra le azioni prodotte da sé stessi e quelle prodotte dagli altri. Inoltre, tali neuroni sembrano codificare le intenzioni delle azioni (Jellema et al., 2000), suggerendo un ruolo cruciale nella cognizione sociale. L'informazione visiva, codificata in STS, verrebbe trasmessa alle aree parietali del sistema mirror attraverso due vie distinte: la prima va dalla TEa/m all'area AIP e fornisce descrizioni circa il tipo di obiettivo dell'azione di mano altrui; la seconda, da STP procede verso l'area PFG, ed estrae l'intenzione celata dietro l'atto motorio osservato (Nelissen et al., 2011).

Nell'area deputata alla mano di SII sono presenti neuroni che scaricano in risposta ad input propriocettivi ma spesso anche per movimenti attivi, in particolar modo se di afferramento. In questa regione è possibile riconoscere neuroni con risposte visive, attivi durante l'osservazione di azioni di mano e di bocca (Taoka et al., 2013) o azioni orientate all'oggetto (Hihara et al., 2015; Ishida et al., 2013), molti dei quali non rispondono ad una stimolazione sensoriale passiva. Questi dati uniti a quelli circa le connessioni del campo di mano di SII

con F5, AIP e PFG (Borra et al., 2008; Gerbella et al., 2011; Rozzi et al., 2006), suggeriscono un ruolo della regione SII in diversi aspetti del processamento somatosensoriale di alto ordine (Robinson and Burton, 1980b); in trasformazioni somatomotorie per le azioni di mano orientate all'oggetto e nel processamento aptico delle forme degli oggetti (Fitzgerald et al., 2004). Ishida et al., (2013) suggeriscono che l'attività motoria dei neuroni di mano di SII possa riflettere una copia efferente dei comandi motori selezionati in F5, usata in prima istanza per predire le conseguenze sensoriali del movimento per confrontarlo, in seguito, con il feedback sensoriale ricevuto. Quindi SII potrebbe essere la fonte di un feedback sensoriale utilizzato dalle aree di mano in F5 e IPL per scandire temporalmente le sequenze di azioni e per monitorare l'esito dei programmi motori. Infine, SII ospita neuroni visivi che rispondono durante l'osservazione di oggetti in movimento e di azioni compiute nello spazio peripersonale della scimmia (Hihara et al., 2015), suggerendo che in quest'area ci sia un'integrazione multisensoriale per il controllo motorio e il riconoscimento dell'azione (Hihara et al., 2015).

#### *2.4.2 Il nodo prefrontale: 12r e 46v*

L'estrazione delle affordances e il processo di selezione portati avanti da IPL- PMv sono sottoposti all'influenza diretta del controllo esecutivo del comportamento motorio, in cui la corteccia prefrontale gioca un ruolo primario. La corteccia prefrontale è una regione ampia ed eterogenea, considerata il centro delle funzioni esecutive, termine utilizzato, in generale, per riferirsi a quei meccanismi che ottimizzano le performance comportamentali in situazioni che richiedono processi cognitivi (Tanji & Hoshi, 2008). Studi su primati hanno mostrato come questa regione consista in varie aree distinte per connettività e funzionalità, che sono

state associate al controllo di differenti aspetti della pianificazione del comportamento (Tanji & Hoshi, 2008).

In F5 ci sono neuroni che mostrano attività connessa alla memoria utilizzata per decisioni basate sulla percezione (Lemus et al., 2009;) e per la valutazione degli esiti (Pardo-Vazquez et al., 2009, 2008), risultando così implicata nel processo decisionale insieme alla corteccia prefrontale. L'area F5a, posta ventralmente nel banco postarcuato (Belmalih et al., 2009) contiene neuroni per il grasping e neuroni a dominanza visiva e visuomotori selettivi per le forme 3D (Fluet et al., 2010; Schaffelhofer and Scherberger, 2016) attivi sia durante l'analisi stereoscopica delle informazioni 3D (Joly et al., 2009) che durante l'esecuzione di azioni di mano orientate all'oggetto (Nelissen & Vanduffel, 2011). Studi dimostrano che l'attività visiva e visuomotoria di F5 tende ad essere rappresentata principalmente in F5a, che si attiva in anticipo rispetto ad F5p. F5a è, come F5p, connessa ad AIP, PFG e SII, ma si differenzia per una forte connessione con le aree di VLPF 46v e 12r (Gerbella et al., 2011). Questo la rende un sito privilegiato di integrazione di segnali sensorimotori relativi alla mano, originati nel parietale inferiore ed in SII, con informazioni di alto ordine derivanti da specifiche aree VLPF (Gerbella et al., 2011).

Le aree VLPF connesse con F5a e AIP tendono a sovrapporsi, ciò significa che in VLPF ci sono settori deputati al controllo delle azioni di mano. La parte caudale della VLPF è connessa con il parietale inferiore e le aree oculomotorie, la parte rostrale primariamente con altre aree prefrontali (Borra et al., 2011; Gerbella, et al., 2010, 2013). Studi funzionali hanno mostrato che cellule attive in compiti in cui sono richieste risposte oculomotorie (Boch & Goldberg, 1989) ed esecuzione di risposte di mano/braccio (Bruni et al., 2015b; Simone et al., 2015) tendono ad essere collocate, rispettivamente, più caudalmente e più rostralmente nel VLPF caudale.



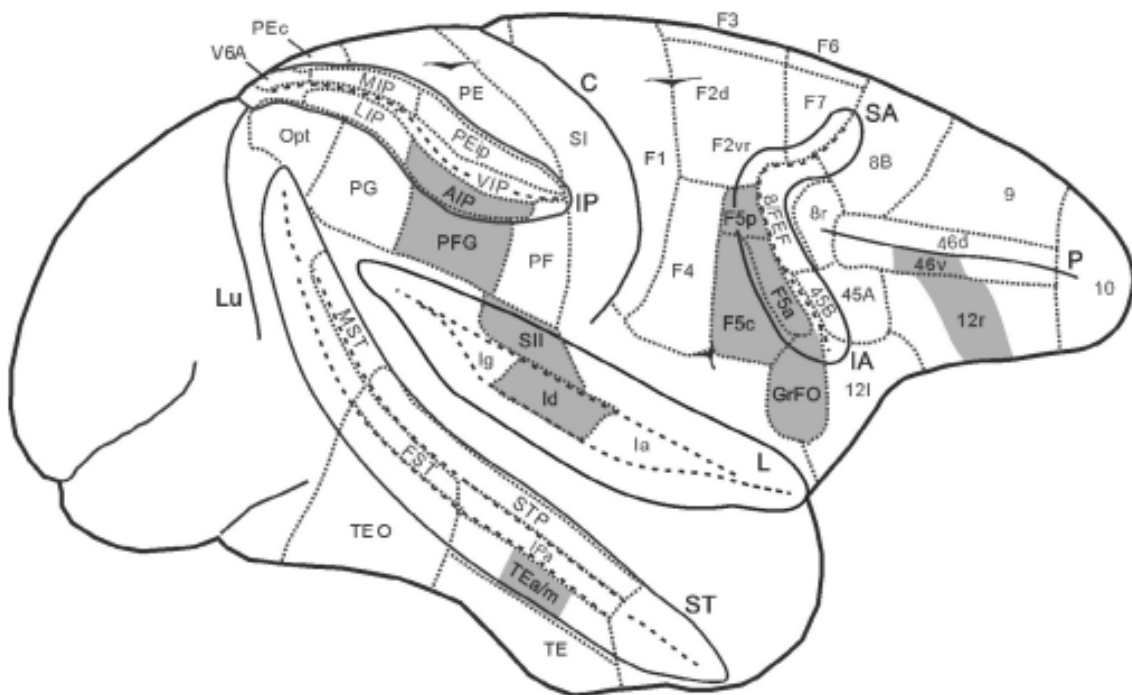
Il settore 12 r nella sua parte intermedia è target della corteccia inferotemporale (Webster et al., 1994) e mostra connessioni con AIP, F5a e SII (Borra et al., 2011). Le connessioni inferotemporali di questo settore coinvolgono densamente l'area TEa/m, a sua volta connessa con AIP. L'area 12r ospita neuroni visivi sintonizzati con l'identità o le caratteristiche dell'oggetto (Asaad et al., 1998; Wilson et al., 1993) ed è critica in compiti comportamentali in cui l'informazione circa l'identità dell'oggetto gioca un ruolo chiave (Mishkin & Manning, 1978; Passingham, 1975; Wang et al., 2000). Quest'area ha funzioni nella working memory per gli oggetti e le forme (Wilson et al., 1993), nell'apprendimento condizionato basato sull'identità dell'oggetto (Passingham, 1993; Passingham et al., 2000), e nella codifica dell'appartenenza categoriale (Freedman et al., 2002; Miller et al., 2002). Nell'area 12r, il recupero, la ritenzione, e la manipolazione dell'informazione su oggetti o interazioni mano-oggetto potrebbero essere finalizzati al controllo delle azioni di mano orientate all'oggetto e al riconoscimento tattile. In quest'area della VLPF ci sono neuroni che rispondono all'osservazione di azioni dirette allo scopo che suggeriscono una sua partecipazione nel sistema di matching azione-osservazione (Simone et al., 2017).

Un settore dorsalmente adiacente di VLPF, localizzato rostralmente nella metà caudale dell'area 46v (46vc rostrale) mostra connessioni con F5a, con il campo di mano di SII, AIP e PFG (Gerbella et al., 2013). L'area ventrale della corteccia prefrontale 46 (46v) potrebbe controllare l'attività AIP-F5 principalmente attraverso connessioni dirette con AIP, o con connessioni indirette, mediante preSMA/F6, con F5 (Fagg and Arbib, 1998; Rizzolatti & Luppino, 2001).

Entambi i settori 12r e 46v hanno neuroni attivi durante l'esecuzione di azioni di mano orientate all'oggetto (Bruni et al., 2015; Simone et al., 2015). Esse rappresentano il substrato specifico per l'interfacciarsi percettivo, cognitivo e sensorimotorio dei processi di mano.

### 2.4.3 Lateral grasping network

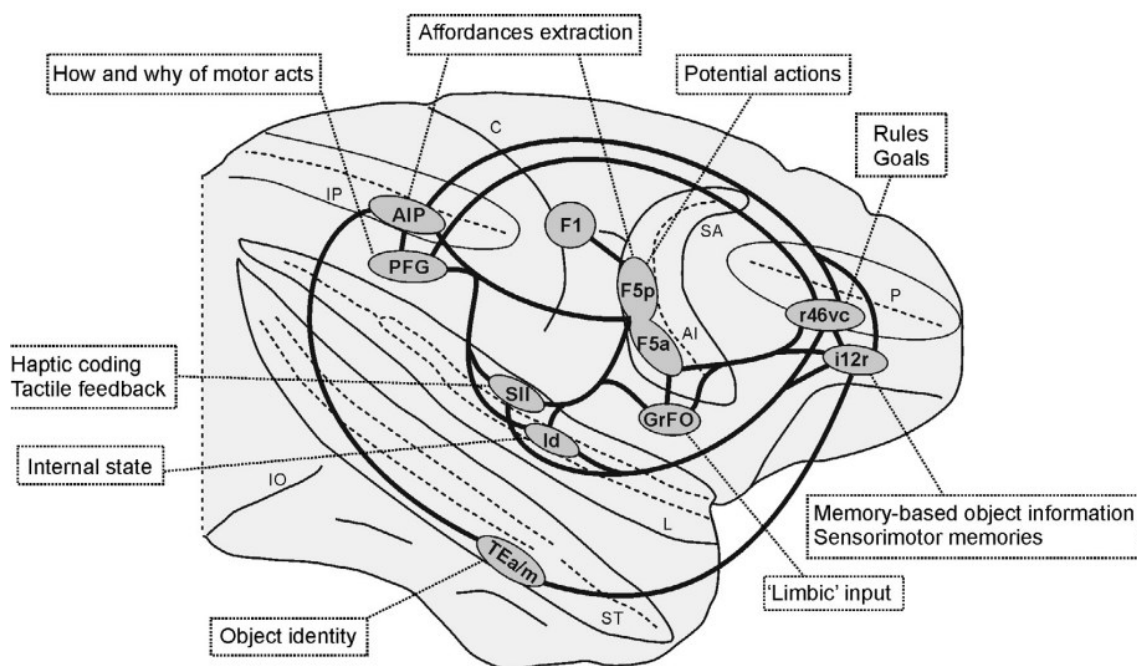
L'insieme di tutte queste aree (Figura 6) costituisce un network large-scale temporo-parieto-frontale il *lateral grasping network* (Borra et al., 2014), possibile substrato dei processi sensorimotori per il controllo di azioni di mano basate sull'identità dell'oggetto, sullo scopo e sulle tracce mnestiche (Borra et al., 2017).



**Figura 6** Visione schematica della superficie corticale del cervello di macaco che mostra la suddivisione delle cortecce: frontale, parietale, insulare ed inferotemporale. Le aree corticali implicate nel *lateral grasping network* sono evidenziate in grigio. Arcuato superiore (SA) e inferiore (IA). I solchi: intraparietale (IP), laterale (L) e temporale superiore (ST), sono aperti in modo da mostrare la disposizione delle aree corticali al loro interno. C, Lu e P indicano rispettivamente i solchi centrale, lunato e principale. Nel lobo frontale, le aree prefrontali sono definite secondo Carmichael and Price (1994), Gerbella et al. (2007), e Saleem et al. (2014). La corteccia frontale agranulare secondo Matelli et al. (1991) e Belmalih et al. (2009). Le aree parietali sono definite secondo Pandya and Seltzer (1982) e Gregoriou et al. (2006). L'insula è suddivisa secondo Mesulam and Mufson (1982b). Le aree del solco temporale superior e la circonvoluzione temporale inferiore sono definite secondo Seltzer e Pandya (1978) e Boussaoud et al. (1990).

Riassumendo, questo network, centrato su un circuito parieto-frontale che collega le aree visuomotorie delle due mani (F5) e l'area intraparietale anteriore (AIP), gioca un ruolo nella mediazione delle trasformazioni visuomotorie, in cui la codifica visiva delle proprietà fisiche degli oggetti conduce automaticamente all'attivazione di azioni motorie potenziali

appropriate per l'interazione mano-oggetto (Jeannerod et al., 1995; Rizzolatti & Luppino, 2001). I programmi motori delle azioni di mano sono selezionati in base agli scopi dei comportamenti, ai dati contestuali, ed alle informazioni memorizzate sull'identità e le proprietà degli oggetti (Borra, Gerbella et al., 2017). Infine, l'azione selezionata è messa in atto attraverso le robuste connessioni tra F5p ed F1, dove vengono generate le varie sinergie muscolari (Figura 7) (Cerri et al., 2003; Umiltà et al., 2007).

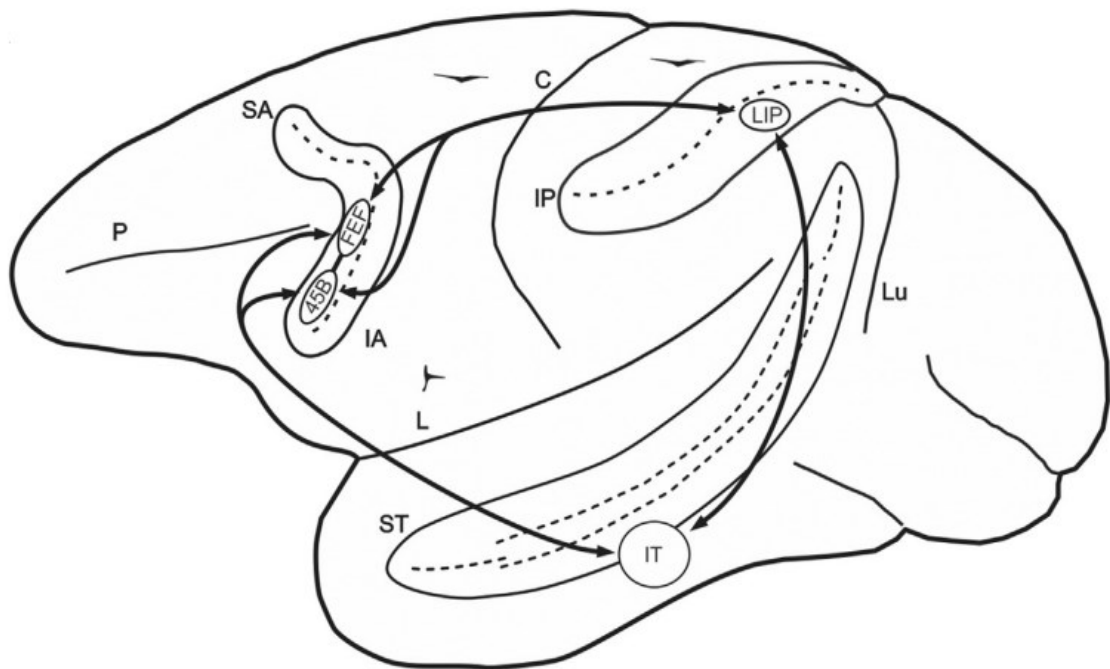


**Figura 7** Visione riassuntiva dei nodi e delle connessioni del *lateral grasping network* nel macaco. Il testo inserito nell'immagine indica i possibili contributi di ogni nodo nella genesi dell'azione di mano.

#### 2.4.4 Coinvolgimento via visiva ventrale nel controllo oculomotorio

Le aree inferotemporal proiettano anche ad aree oculomotorie intraparietali (LIP), si ipotizza che queste proiezioni originino da settori diversi della TEa/m e dalla convessità inferotemporale rispetto a quelle connesse con l'area AIP (Cavada & Goldman-Rakic, 1989a; Blatt et al., 1990). LIP e FEF, hanno un ruolo nelle trasformazioni visuomotorie per il controllo dei movimenti saccadici e nell'orientamento dell'attenzione (Lynch & Tian, 2006). L'area LIP ha neuroni selettivi alla forma, essi codificano attributi non spaziali dello

stimolo, si attivano durante l'osservazione di forme 2D, probabilmente riflettendo l'input dello stream ventrale (Serenio & Maunsell, 1998). I FEF, se stimolati elettricamente, evocano saccadi anche con basse correnti, mostrando un'organizzazione topografica in cui saccadi più piccole e più ampie sono evocate rispettivamente più ventralmente e più dorsalmente (Bruce et al., 1985). FEF e le varie aree oculomotorie caudali prefrontali, hanno accesso ai centri oculomotori del tronco encefalico (Borra et al., 2015). La parte ventrale dei FEF, dove sono rappresentate le saccadi di piccole dimensioni (Bruce et al., 1985) e l'area 45B pre-arcuata, sono solidamente connesse a LIP, e con quei settori di IT che forniscono proiezioni a LIP (Gerbella et al., 2010; Nelissen et al., 2011). In questo network (Figura 8) l'area 45B rappresenta un sito prefrontale di integrazione di info visive spaziali e non spaziali sulle RWEs, usate per il comportamento motorio (Gerbella et al., 2010). Come per il circuito parieto-frontale, coinvolto nel controllo delle azioni di mano, le trasformazioni visuomotorie per il controllo del comportamento oculomotorio, si basa su input, non solo dello stream dorsale, ma anche dei banchi superiore e inferiore del STS, che appare differenziarsi nel circuito parieto-frontale oculomotorio. Nello specifico LIP, la parte ventrale di FEF, 45B e 12r, sono connesse a diversi settori inferotemporalmente del banco inferiore del STS e della convessità inferotemporale (Blatt et al., 1990; Gerbella et al., 2010;).



**Figura 8** Connessioni temporo-parieto-frontali: network per il controllo del comportamento oculomotorio

## 2.5 Omologie con l'uomo

Ci sono evidenze funzionali a sostegno del fatto che nell'evoluzione dell'uomo i meccanismi che controllano le azioni di mano descritti nel macaco, siano mantenuti e che coinvolgano settori omologhi ai nodi descritti nella *lateral grasping network*. Inoltre, grazie alla differenziazione di nuove aree temporali, parietali e frontali derivate da aree più antiche ed al rafforzamento della connettività temporale-IPL-IFG, questi meccanismi neurali basilari, potrebbero esser stati sfruttati per lo sviluppo di funzioni cognitive di alto ordine, uniche della nostra specie, come l'utilizzo di strumenti (Ramayya et al., 2010), l'apprendimento sociale (Hecht et al., 2013) e comportamenti comunicativi di alto ordine incluso il linguaggio (Rizzolatti e Arbib, 1998).

### 2.5.1 Omologo umano del nodo parietale e prefrontale del macaco nella *lateral grasping network*

L'esecuzione di azioni di mano orientate all'oggetto attiva zone corticali sia in PMv che in IPL. Studi di stimolazione magnetica transcranica hanno mostrato interazioni della parte dorsale dell'area di mano nella PMv con la corteccia motoria primaria, modulata durante l'esecuzione dell'afferramento, e che lesioni di questo settore PMv compromettono l'esecuzione del grasping (Davare et al., 2006). Stimolazioni con treni brevi o a singoli impulsi della superficie corticale in direzione lungo l'estensione dorso-ventrale della PMv evocano risposte di mano, orofacciali e combinate che rispettano la disposizione somatotopica della corteccia F5 del macaco. L'intensità della corrente e la latenza della risposta risultano maggiori di quanto osservato nella corteccia motoria primaria, suggerendo che, come nella corteccia F5p del macaco, questa regione dorsale di PMv abbia un'azione più lenta e probabilmente un percorso più indiretto al midollo spinale di quanto abbia la corteccia motoria primaria.

Ventralmente l'area di mano si estende dal giro precentrale al giro frontale inferiore (IFG), includendo l'area di Brodmann 44, che corrisponde alla parte caudale dell'area di Broca, implicata in vari aspetti del linguaggio (Friederici, 2011). Diversi studi (Caspers et al., 2010; Fadiga et al., 2009; Johnson-Frey, 2004; Rizzolatti et al., 2014) hanno mostrato come questa regione, o almeno la sua parte caudale, sia implicata nell'esecuzione e nell'osservazione di azioni di mano, in aspetti di alto ordine di controllo motorio, come la comprensione delle azioni, immaginazione motoria, uso di strumenti e imitazione. Le funzioni di questa regione, incluso il processamento del linguaggio, si sono evolute da un adattamento di meccanismi neurali che prendono luogo nella corteccia F5 del macaco (e.g., Fabbri-Destro and Rizzolatti, 2008; Rizzolatti and Arbib, 1998).

Jeannerod e Jacob nel 2005, hanno proposto che negli uomini lo stream dorsale non sarebbe un sistema funzionale unitario. SPL sarebbe principalmente coinvolto nelle trasformazioni

visuomotorie, mentre IPL in rappresentazioni visuomotorie di alto ordine, che contribuiscono, nell'emisfero destro alla percezione di relazioni spaziali, e, nell'emisfero sinistro, all'immagazzinamento di rappresentazioni complesse di azioni. Questa visione è in accordo con i dati che considerano la via dorso-dorsale, coinvolta nella "visione per l'azione", nella guida rapida e nel monitoraggio online delle azioni di raggiungimento per l'afferramento, e lo stream ventro-dorsale coinvolto nel controllo motorio "basato sulla percezione". Questi dati, insieme a prove funzionali e strutturali hanno fornito evidenze per una omologia tra la PPC del macaco e dell'uomo.

Nel IPL rostrale, l'esecuzione di azioni di mano orientate all'oggetto attivano sia la parte rostrale del banco laterale di IPS che il giro sopramarginale (SMG).

Il banco laterale di IPS si attiva anche durante l'esplorazione dell'oggetto (Jäncke et al., 2001), nella discriminazione dell'orientamento e in successivi aggiustamenti spaziali delle posizioni delle dita (Shikata et al., 2003), e, così come PMv, durante l'afferramento di strumenti (Jacobs et al., 2010). Studi elettrofisiologici mostrano che questa regione ospita neuroni selettivi per rappresentazioni motorie di specifiche configurazioni di mano (Klaes et al., 2015). È implicata nel processamento di forme 3D derivate dalla disparità (Georgieva et al., 2009) e nella codifica di proprietà intrinseche degli oggetti (Monaco et al., 2015). Inoltre, si attiva durante l'osservazione di azioni orientate all'oggetto (Caspers et al., 2010; Jastorff et al., 2010). Studi di TMS mostrano che lesioni virtuali di queste zone intaccano la configurazione della mano, incidono sulla quantità di forza applicata alla presa (Dafotakis et al., 2008; Davare et al., 2007), e sugli aggiustamenti online delle azioni di mano goal-directed (Rice et al., 2006; Tunik et al., 2005). Basandoci su questi dati, sembra ragionevole sostenere che questa zona rostrale di IPS sia l'omologo dell'area AIP del macaco (hAIP).

L'esecuzione (Grèzes and Decety, 2001) e l'osservazione (Caspers et al., 2010; Gazzola and Keysers, 2009) di azioni orientate all'oggetto attivano anche SMG, principalmente in corrispondenza dell'area architettonica PFt (Caspers et al., 2013, 2010, 2006).

L'attivazione di SMG si riscontra anche a seguito di cambiamenti improvvisi nel peso dell'oggetto afferrato, suggerendo che, come l'area PFG del macaco, sia coinvolto nel confronto tra ciò che viene predetto e il reale input sensoriale durante la manipolazione dell'oggetto (Jenmalm et al., 2006). Lesioni rostrali, in corrispondenza del giro sovramarginale (SMG), causano aprassia ideomotoria, un deficit motorio di alto ordine, caratterizzato dal fallimento della trasformazione delle rappresentazioni interne di un gesto in azioni motorie appropriate. Questo fallimento è alla base dell'incapacità a replicare lo stesso gesto seguendo un comando verbale, a imitare in assenza dell'oggetto, ed a distinguere movimenti ben eseguiti da quelli mal eseguiti (De Renzi & Faglioni, 1999; Heilman et al., 1982).

L'area PFt sembra condividere con IPL rostrale del macaco diverse connessioni (Caspers et al., 2011; Ruschel et al., 2014) ed è considerata l'omologo delle aree PF/PFG del macaco (Caspers et al., 2011). Queste aree sono considerate un nodo parietale del sistema mirror dell'uomo coinvolto nella codifica degli scopi e delle intenzioni delle azioni altrui (Rizzolatti et al., 2014). Un ramo del fascicolo longitudinale superiore (SLF-III) nell'uomo, come nel macaco, connette il solco intraparietale rostrale e la SMG con la corteccia premotoria ventrale e il giro frontale inferiore (Makris et al., 2005; Thiebaut de Schotten, Dell'Acqua, & Valabregue, 2012).

### *2.5.2 Omologo umano del nodo temporale del lateral grasping network del macaco*



Il lobo parietale inferiore rostrale dell'uomo mostra una connettività estensiva con il lobo temporale. Questa connettività appare essere principalmente supportata da un sistema di fibre identificata come il segmento posteriore del fascicolo arcuato (AF), o del longitudinale (SLF-V) che connette la parte posteriore del giro temporale superiore (STG), centrale (MTG) e inferiore (ITG) con la SMG (Catani et al., 2005). Studi comparativi di fMRI, hanno ipotizzato che il complesso occipitale laterale (LOC), un settore corticale collocato nell'ITG posteriore e nel giro fusiforme, sia l'omologo umano del banco inferiore del STS (area TEa/m) e la convessità IT del macaco.

Nell'uomo i processi visuomotori, la selezione ed il controllo delle azioni di mano portati avanti dall'IPL rostrale sono influenzati dal processamento che ha luogo in aree dello stream visivo ventrale, principalmente in LOC (Bracci & Peelen, 2013). Inoltre, è stato dimostrato che la codifica visiva e aptica degli oggetti attiva sia hAIP (Grefkes et al., 2002) che LOC (Amedi, et al., 2002; James et al., 2002), suggerendo una rappresentazione multimodale degli oggetti nello stream visivo ventrale e interazioni tra queste due regioni per il riconoscimento tattile degli oggetti (Lacey et al., 2009; Tal & Amedi, 2009).

Nell'emisfero sinistro, la SMG, MTG/ITG posteriore, e l'area PMv/44 sono coinvolte in abilità cognitive uniche dell'uomo, come aspetti elevati di organizzazione di azioni orientate agli oggetti, incluso l'utilizzo di strumenti (Peeters et al., 2009, 2013; Rilling et al., 2012) e l'imitazione (Buccino et al., 2004; Caspers et al., 2010; Rizzolatti et al., 2014). Queste abilità cognitive potrebbero essere emerse dall'evoluzione e dall'adattamento di meccanismi neurali filogeneticamente più antichi, appartenenti al lateral grasping network dei macachi, risultando nell'espansione e nella differenziazione di omologhe regioni e circuiti del cervello umano (Hecht et al., 2013; Orban & Caruana, 2014; Rizzolatti et al., 2014). Studi di trattografia (Hecht et al., 2013), suggeriscono una forte connettività tra regioni di MTG,

coinvolte nella codifica visiva delle azioni, e ITG, regione coinvolta nella codifica di forme e dimensioni, con SMG e l'area 44 (PMv). Questa connessione con la PMv differenzia il sistema mirror dell'uomo da quello del macaco. La differenziazione delle aree nel MTG responsabili dell'immagazzinamento delle informazioni semantiche e concettuali degli strumenti, e la connettività con il settore rostrale SMG deputato all'uso degli strumenti, potrebbe aver contribuito allo sviluppo dell'utilizzo di strumenti basandosi sullo sfruttamento di meccanismi neurali filogeneticamente più antichi del lateral grasping network (Orban & Caruana, 2014; Peeters et al., 2009, 2013; Ramayya et al., 2010).

Nell'emisfero destro dell'uomo, le regioni corticali che includono la parte ventrale del giro angolare (AG), il SMG, e la corteccia temporale caudale adiacente (TPJ; giunzione temporo-parietale) hanno un ruolo principale nei processi attentivi e visuo-spaziali di alto ordine (Corbetta et al., 2008). Nel cervello umano sarebbero presenti due network corticali in larga scala, che si occupano degli stimoli ambientali, descritti come il network attentivo dorsale e quello ventrale (Corbetta et al., 2008; Bartolomeo et al., 2012; Corbetta & Shulman, 2011). Il network attentivo dorsale includerebbe le aree oculomotorie parietali e frontali coinvolte in processi visuospatiali. Questo network sarebbe coinvolto nell'orientamento spaziale, è considerato l'omologo umano del circuito parieto-frontale oculomotorio del macaco, che connette l'area LIP alle aree frontali oculomotorie.

Lo stream ventrale dell'attenzione include TPJ/IPL e la corteccia frontale ventrale. Il compito di questo circuito sarebbe di identificare lo stimolo saliente, rilevante per il comportamento, soprattutto quando inatteso. Questi sistemi interagiscono durante la normale percezione per determinare che cosa fare e dove. Osservazioni dMRI hanno mostrato che la connettività parieto-frontale del network dorsale sia supportato da SLF-I,

mentre quella del network ventrale da SLF-II ed è più sviluppata nell'emisfero destro (Thiebaut de Schotten et al., 2011).

Nell'emisfero destro, le aree STG/MTG, TPJ/IPL e IFG/PMv sono i correlati anatomici più frequenti dell'emeinieglienza spaziale unilaterale (Corbetta & Shulman, 2011; Halligan et al., 2003), un disturbo che si manifesta come una inabilità nel percepire stimoli corporei o spaziali controlaterali alla lesione, e sono stati pertanto inclusi da Karnath e Rorden (2012) in un circuito chiamato "network corticale per neglect spaziale".

### **3. SCOPO DELLO STUDIO**

Da dati indiretti è emerso che l'area TEa/m localizzata nel banco ventrale del solco inferotemporale, appartenente alla via visiva ventrale, è connessa con i circuiti motori corticali per il controllo delle azioni della mano e per il controllo del comportamento oculomotorio. In particolare, la parte di quest'area coinvolta nel circuito oculomotorio sembra essere più posteriore rispetto a quella coinvolta nel controllo della mano.

Lo scopo di questo studio, basato su iniezioni di traccianti neuronali a diversi livelli anteroposteriori dell'area TEa/m, è di ottenere un quadro più completo della connettività di quest'area e di verificare l'esistenza di due zone distinte coinvolte in circuiti motori differenti.

### **4. MATERIALI E METODI**

Gli esperimenti sono stati condotti su 3 scimmie *Macaca mulatta* (Caso 42, 44 e 48) e una *Macaca fascicularis* (Caso 39)

Tutte le procedure sperimentali sono state approvate dalla Commissione Veterinaria dell'Università di Parma e sono state applicate in conformità alle direttive europee sull'utilizzo degli animali da laboratorio.

#### **4.1 Procedure chirurgiche**

Ogni animale è stato anestetizzato con ketamina idrocloruro (15mg/kg i.m.) e metedomidina (0,05 mg/kg i.m.) e fissata in un apparato stereotassico. In condizioni di anestesia generale e di sterilità a seguito di un'incisione dello scalpo è stata praticata una craniotomia seguita da un'apertura di un lembo durale in corrispondenza della zona di interesse. Una volta esposta la zona corticale d'interesse è stato iniettato il tracciante, lentamente a pressione per mezzo di micropipette di vetro (diametro della punta di 50-100 $\mu$ m) attaccate alla punta di microsiringhe di Hamilton da 1 o 5  $\mu$ l (Reno, NV, USA). Per permettere la diffusione del tracciante ed evitare le fuoriuscite, si è atteso un tempo di dieci minuti con l'ago inserito nel sito di iniezione. Dopo l'iniezione il lembo durale aperto è stato sostituito con una dura artificiale, l'osso riposizionato ed i tessuti superficiali suturati secondo i piani anatomici.

Durante le chirurgie l'idratazione dell'animale è stata mantenuta costante mediante somministrazione endovenosa di una soluzione salina (circa 10ml/h, i.v.) e la temperatura corporea è stata continuamente monitorata e mantenuta costante mediante l'utilizzo di un cuscinetto riscaldante. Sono stati continuamente monitorati il battito cardiaco, la pressione arteriosa, l'ossigenazione del sangue e il ritmo respiratorio. Dopo il recupero dall'anestesia l'animale è stato riportato in gabbia e monitorato fino alla completa ripresa. Inoltre, sono stati somministrati desametasone, antibiotici ad ampio spettro ed analgesici sia durante il periodo preoperatorio che in quello postoperatorio.

## 4.2 Iniezione del tracciante neuronale e procedure istologiche

La localizzazione del sito di iniezione è stata effettuata utilizzando come sistema di riferimento principale le coordinate stereotassiche e punti di “reperere” anatomici corticali facilmente visibili a seguito dall’apertura del lembo durale. I punti di riferimento anatomici utilizzati sono: il solco laterale e il solco temporale superiore, e le coordinate stereotassiche. In particolare le iniezioni sono state effettuate a valori di AP tra +10 e +12.

Il tracciante neuronale retrogrado iniettato nel presente studio è la *wheat germ agglutinin* (WGA, 4% in acqua distillata; Vector Laboratories Burlingame, CA, USA). Sono state effettuate due iniezioni ciascuna di volume 0,25 µl ad una profondità di 5 mm dentro il banco ventrale del solco temporale superiore nell’area TEa/m ad una distanza di 1 mm l’una dall’altra.

Decorso il periodo di sopravvivenza necessario per il trasporto assonale del tracciante (48 ore), ogni animale è stato anestetizzato con ketamina idrocloruro (15 mg/kg i.m.), trattato con un’iniezione letale i.v. di sodio tiopentale (60 mg/kg) ed in seguito perfuso attraverso il ventricolo sinistro con soluzioni tamponate di: salina (per rimuovere il sangue dai tessuti), 3.5% paraformaldeide (funzione fissativa) e glicerolo 5% (funzione crioprotettiva). Tutte le soluzioni utilizzate sono state preparate in tampone fosfato 0.1M a pH 7.4, per garantire il mantenimento dell’osmolarità tissutale. Sul cervello, dopo fissazione del cranio in un apparato stereotassico è stata fatta una squadratura nel lobo occipitale secondo il piano coronale.

Il cervello è stato poi estratto dalla teca cranica, fotografato ed immerso per 3 giorni in una soluzione tamponata di glicerolo al 10% e per quattro giorni in una soluzione al 20%; successivamente il cervello è stato quindi congelato a -80°C. Il taglio del cervello, mantenuto

congelato con ghiaccio secco, è stato eseguito al microtomo in modo tale da ottenere sezioni coronali di 60 µm di spessore, che sono state raccolte in serie.

Una serie delle cinque raccolte è stata colorata con il metodo di Nissl (tionina, 0.1% in tampone acetato 0.1M pH 3.7). Un'altra serie è stata processata per la visualizzazione della WGA. In particolare, le sezioni sono state innanzitutto metanolizzate (metanolo: acqua ossigenata 3%=4:1) per inattivare le perossidasi endogene, poi incubate overnight (18 ore) a temperatura ambiente in una soluzione di anticorpo anti-WGA (1:2000, ottenuto in capra; Vector Laboratories) in PBS Triton 0.3% e 5% di siero di coniglio (normal rabbit serum, NRS). Successivamente le sezioni sono state lavate in PBS e incubate per 1 h nell'anticorpo secondario biotinilato (1:100, anti-capra ottenuto in coniglio) in PBS e 5% di NRS. Infine, il labeling della WGA è stato visualizzato usando il kit di Vectastain ABC (Vector Laboratories) e 3,3'-diaminobenzidine (DAB) come cromogeno. La reazione prodotta è intensificata con cloruro di cobalto e solfato di ammonio e nickel per conferire al precipitato un colore nero.

### **4.3 Analisi dei dati**

I siti di iniezione sono stati definiti con criteri descritti dettagliatamente in lavori precedenti (Luppino et al., 2001; 2003; Rozzi et al., 2006). Sono state individuate due zone: la prima (core) di deposito del tracciante, la seconda (alone) di diffusione primaria del tracciante nel tessuto. Una terza zona corrisponde a un tappeto di cellule marcate per effetto della diffusione del tracciante. In tutti i casi, il "core" del sito di iniezione era principalmente localizzato nella sostanza grigia corticale, mentre l'alone del sito nel Caso 39 coinvolgeva la sostanza bianca direttamente sottostante al core. Questo coinvolgimento è probabilmente stato la causa di una marcatura intrinseca molto forte all'interno dell'area TEa/m in gran

parte della sua estensione rostro-caudale. In tutti casi, la marcatura osservata intorno al sito e nell'area iniettata è stata considerata come zona di trasporto intrinseco.

In ogni sezione analizzata (una ogni 1200  $\mu\text{m}$ ) il bordo della superficie corticale, il bordo tra la sostanza grigia e la sostanza bianca e la posizione delle cellule marcate (marcatura retrograda) sono stati disegnati utilizzando un software custom made. Attraverso questo software le coordinate dei punti situati in corrispondenza dei vari bordi sono state acquisite separatamente all'interno di un sistema di riferimento cartesiano, usando dei trasduttori lineari montati sugli assi X e Y del tavolino traslatore collegato al microscopio; le coordinate acquisite, per ciascuna sezione analizzata, sono state quindi digitalizzate separatamente da un altro software, implementato anch'esso nel nostro laboratorio, mediante il quale sono state visualizzate graficamente come disegni bidimensionali delle singole sezioni. Successivamente dopo aver inserito i bordi per delimitare specifiche regioni corticali (bordi architettonici) tutte le sezioni sono state importate in un software di ricostruzione 3D (Bettio et al., 2001) per avere una ricostruzione volumetrica del cervello della scimmia incluse le connessioni e la distribuzione della marcatura. Per l'allineamento ci siamo affidati alle foto scattate al cervello dell'animale da varie angolazioni subito dopo l'asportazione così da poter seguire i reali solchi del caso.

#### **4.4 Attribuzione della marcatura**

La convessità della corteccia infero-temporale è stata suddivisa in accordo con Saleem e Tanaka (1996), per il solco temporale (STS) è stata seguita la parcellazione di Boussaoud et al. (1990), per l'STG e le regioni uditive del belt è del parabelt acustico la parcellazione di riferimento è quella di Kaas e Hackett (2000; ma vedasi anche Saleem et al., 2008). L'attribuzione della marcatura in corrispondenza delle aree della VLPF caudale è stata definita in accordo con i criteri descritti nello studio architettonico (Gerbella et al., 2007) e

negli studi di connessioni (Borra et al., 2011; Gerbella et al., 2013). Per le aree orbitofrontali ci siamo invece riferiti alla suddivisione architettonica proposta da Carmichael e Price (1994). La corteccia premotoria ventrale e l'opercolo frontale sono stati suddivisi secondo parcellazione architettonica di Belmalih et al., (2009), mentre la corteccia del cingolo anteriore secondo Matelli et al., (1991). Per quanto riguarda il lobulo parietale inferiore (IPL), nella delimitazione delle aree localizzate in corrispondenza delle regioni della convessità, ci siamo riferiti alla parcellazione architettonica di Gregoriou et al., (2006) e, nella delimitazione della posizione delle aree localizzate all'interno del solco, sui criteri funzionali ed odologici descritti da Borra et al. (2008). Per quanto riguarda l'opercolo parietale abbiamo confrontato i nostri dati con le mappe funzionali della regione SII di Fitzgerald et al., (2004) mentre per l'insula ci siamo riferiti alla parcellazione architettonica di Mesulam e Mufson (1982).

#### **4.5 Analisi quantitativa e distribuzione laminare della marcatura**

È stato possibile quantificare il trasporto neuronale contando il numero di neuroni marcati in tutte le aree (eccetto quella iniettata) utilizzando un campionamento in cui ciascuna sezione studiata dista di 1200  $\mu\text{m}$  da quella successiva. In generale, il numero dei neuroni marcati è estremamente variabile da caso a caso, a causa del tipo di tracciante utilizzato e delle dimensioni delle iniezioni effettuate nonché in virtù di una certa variabilità individuale da soggetto a soggetto. Per questi motivi, abbiamo espresso il quantitativo di afferenze corticali proveniente da ciascuna area iniettata in termini di percentuali, in particolare come numero dei neuroni osservati in ciascun'area diviso per il numero totale di neuroni osservati in tutta la corteccia. Sono state escluse dall'analisi quantitativa le aree iniettate, che comprendono l'area TEa/m nei quattro casi.



## 5. RISULTATI

Per questo studio sono stati utilizzati quattro animali diversi in cui il tracciante WGA è stato iniettato a diversi livelli anteroposteriori dell'area TEa/m della corteccia inferotemporale. In particolare, l'iniezione del Caso 42 è risultata essere la più posteriore, mentre quella del Caso 48 la più anteriore. La tabella 1 riassume le posizioni delle iniezioni rispetto alla commissura anteriore (AC), landmark anatomico profondo localizzato più anteriormente rispetto alle iniezioni.

	<b>Distanza da AC</b>
<b>caso 48</b>	-2,7 mm
<b>caso44</b>	-3,3 mm
<b>caso 39</b>	-4,5 mm
<b>caso 42</b>	-10,8 mm

**Tabella 1** distanza delle iniezioni espressa in mm, dalla commissura anteriore.

Inoltre, il sito di iniezione del Caso 44 è risultato essere di dimensioni più limitate rispetto a quelli degli altri casi. Infine, il sito di iniezione del Caso 39 coinvolgeva parzialmente la sostanza bianca sottostante l'area TEa/m. È importante notare che il tracciante WGA non è captato significativamente dalle fibre di passaggio (Steindler, 1982). Quindi tale coinvolgimento non dovrebbe aver influenzato la distribuzione della marcatura che deriverebbe invece principalmente dal trasporto retrogrado che origina dalla captazione del tracciante da parte delle terminazioni sinaptiche localizzate nella sostanza grigia.

### 5.1 Localizzazione della marcatura retrograda corticale dopo iniezione nell'area temporale TEa/m

Le Figure 9, 10, 11 e 12 mostrano la distribuzione della marcatura rispettivamente nei Casi 48, 44, 39 e 42.

#### 5.1.1 Lobo temporale

In tutti i casi, nelle regioni inferotemporali della via visiva ventrale una marcatura densa era situata attorno al sito di iniezione e si estendeva posteriormente interessando l'area TEO e,

molto meno, l'area V4. All'interno del solco temporale superiore (STS), nella regione di fondo denominata area IPa, la marcatura in tutti i casi è risultata essere molto densa, e si estendeva anche nella adiacente area PGa localizzata nel banco superiore dell'STS. Più posteriormente nel fondo dell'STS, la marcatura nell'area FST è risultata essere meno densa. Nel lobo temporale mediale, la marcatura coinvolgeva soprattutto l'area peririnale 36 e l'area paraippocampale PH.

#### *5.1.2 Lobo frontale*

Spot di marcatura sono stati osservati in tutti i casi nella corteccia prefrontale ventrolaterale, soprattutto nell'area 12r a diversi livelli rostrocaudali e, più caudalmente, nelle aree 45A e 45B, che sono nodi del network corticale per il controllo oculomotorio. Inoltre, in tutti i casi, parte della marcatura era localizzata nelle aree orbitofrontali 12o, 11 e 13.

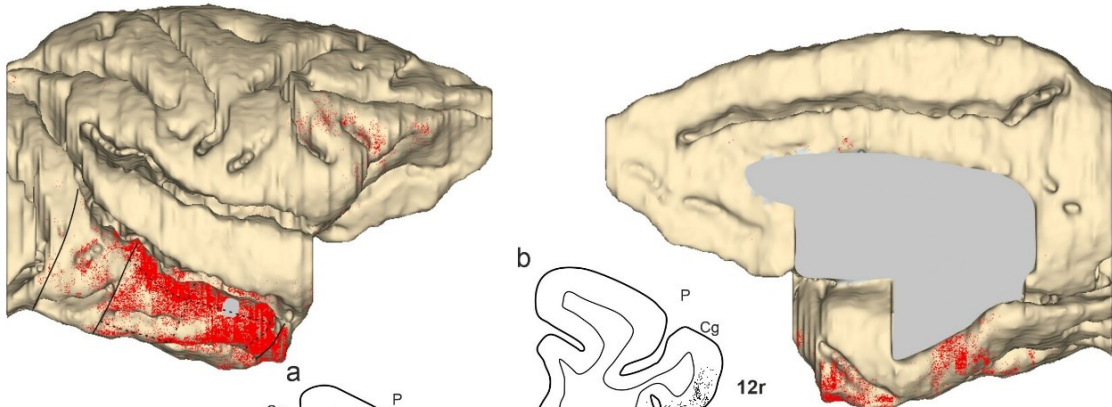
#### *5.1.3 Lobo parietale*

In tutti i casi, una marcatura moderatamente ricca è stata trovata nell'area LIP, nodo del network oculomotorio. In tutti i casi, tranne il Caso 44 in cui il sito di iniezione è risultato essere il più piccolo, è stata osservata una marcatura moderatamente ricca anche in AIP, nodo del network per il controllo delle azioni di mano. Una marcatura quantitativamente variabile tra i casi ma presente in tutti tranne nel Caso 44 è stata osservata nell'area somatosensoriale secondaria SII, in una zona che potrebbe corrispondere alla regione di rappresentazione della mano.

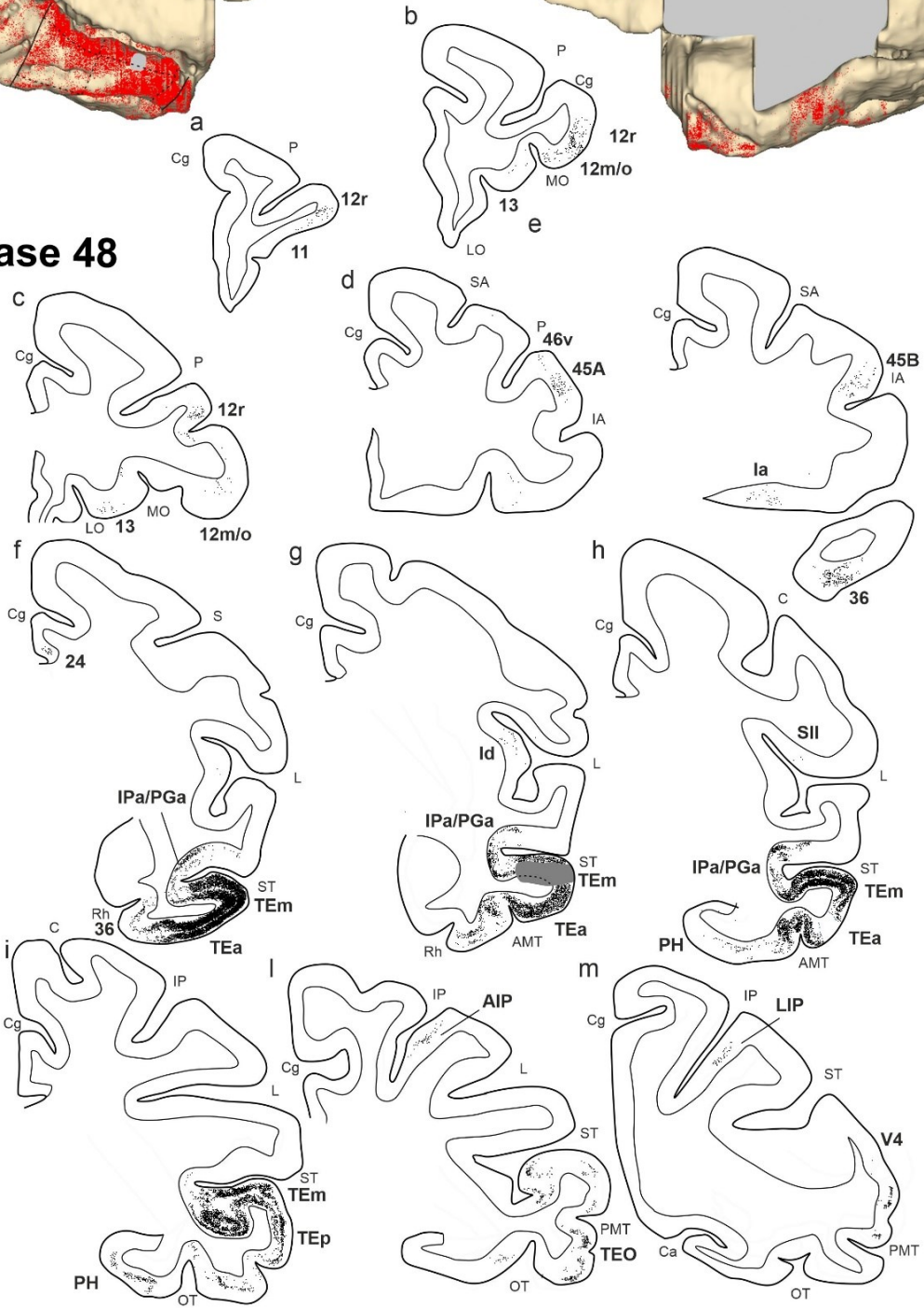
#### *5.1.4 Insula e cingolo*

In tutti i casi eccetto il Caso 44, sono state trovate cellule marcate nell'insula disgranulare, in una zona localizzata a livello dorso/centrale.

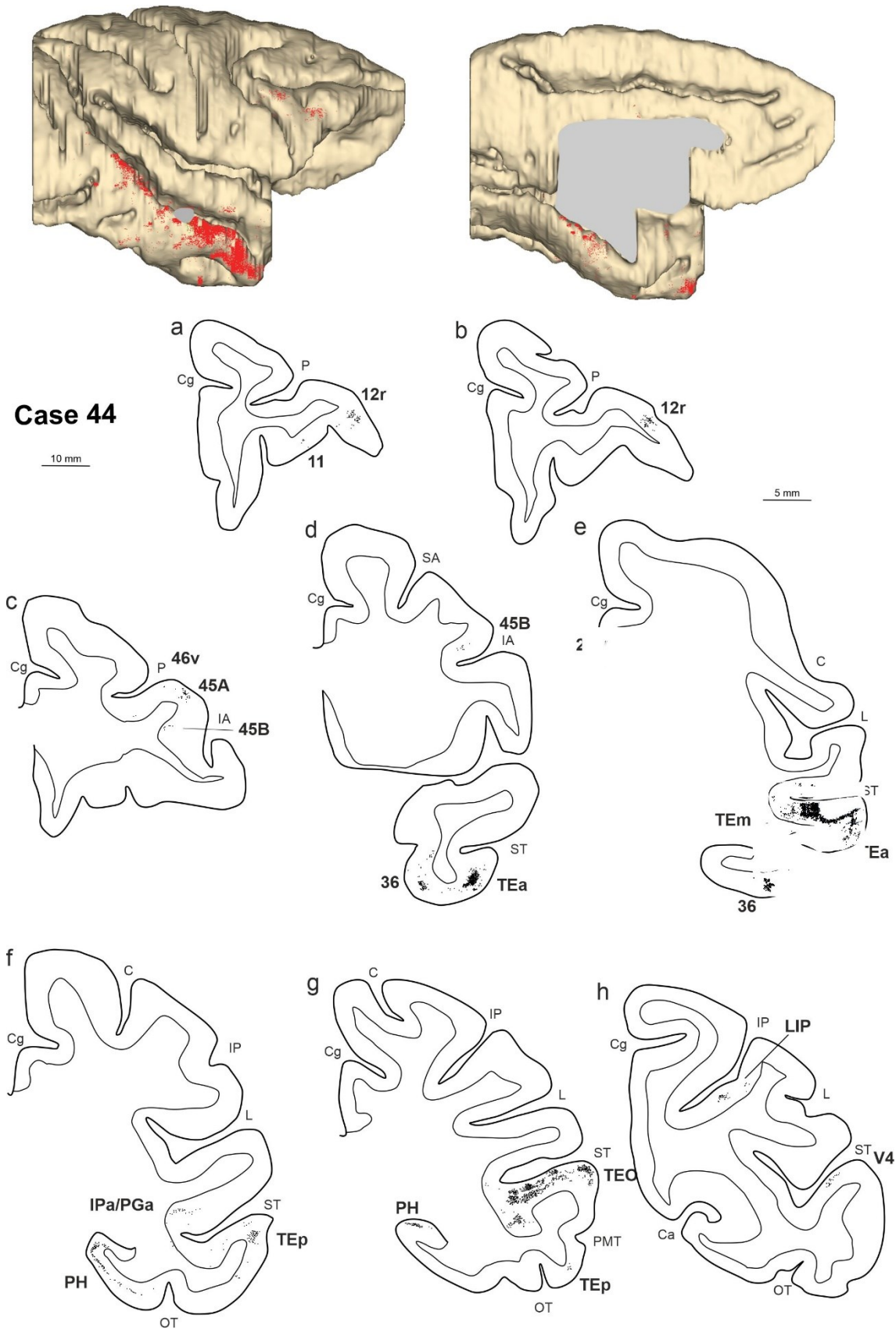
In tutti i casi, uno spot di marcatura è stato osservato nel giro del cingolo, nelle aree limbiche 24a e 24b, ad un livello anteroposteriore che corrisponde alla posizione del bordo tra le aree premotorie mesiali F6 e F3.



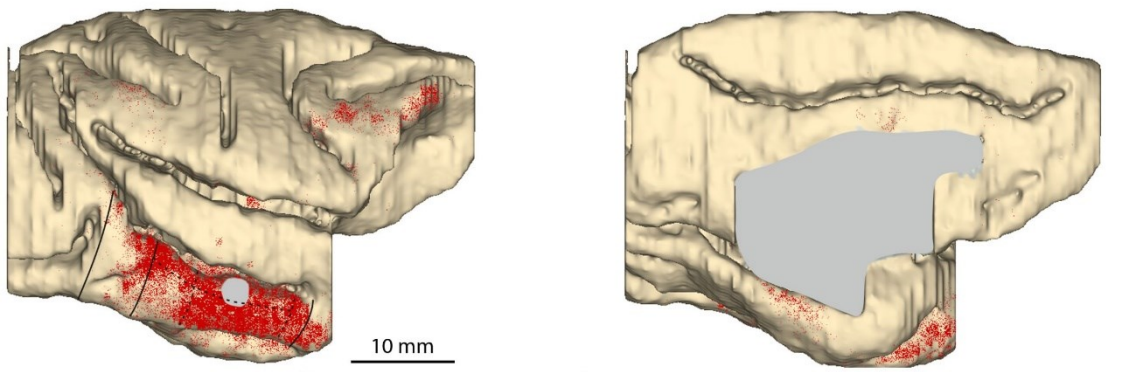
**Case 48**



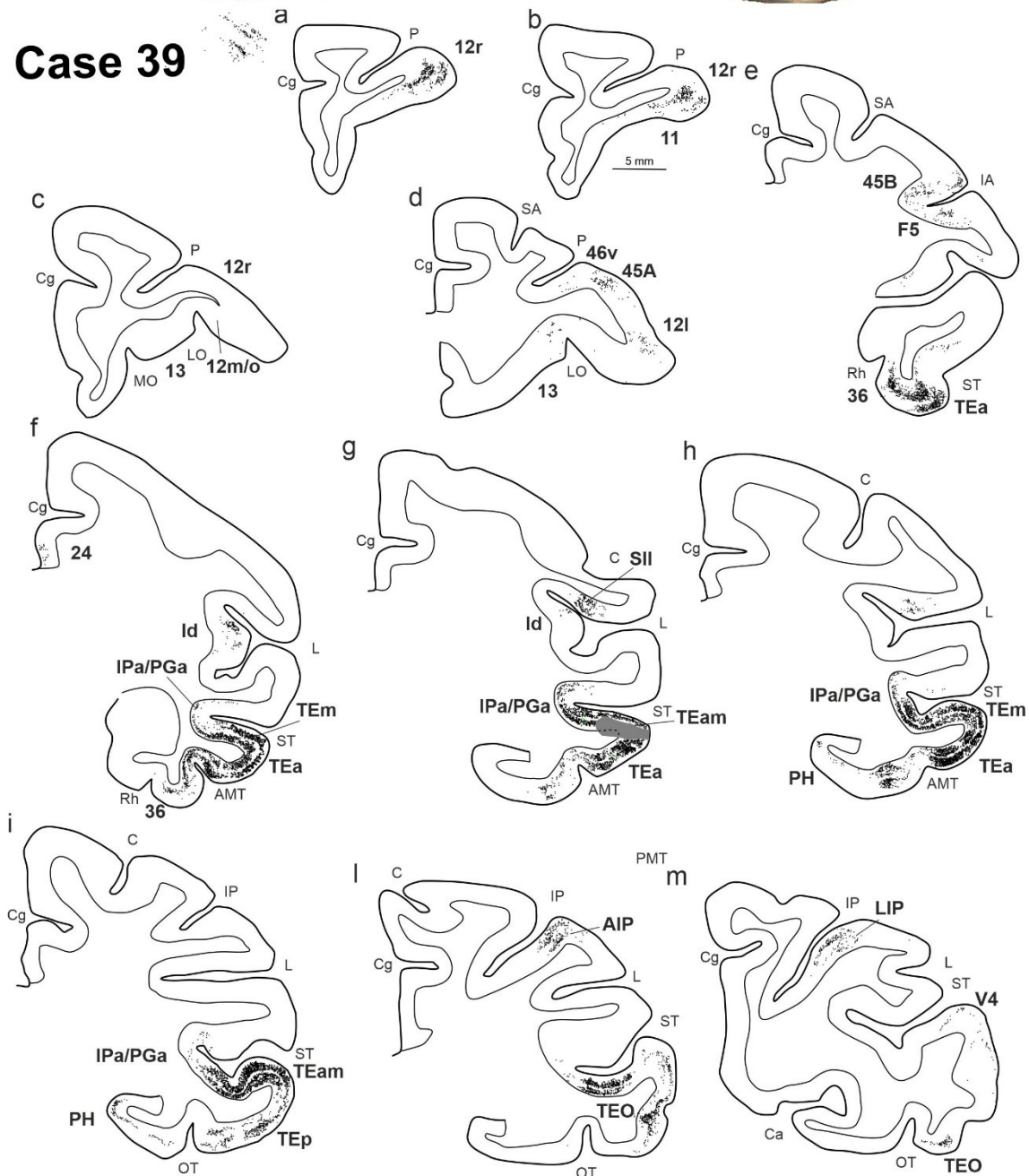
**Figura 9** Ricostruzione tridimensionale della corteccia del caso 48, con iniezione in TEa/m (cerchio grigio). In rosso è riportata la marcatura sulla superficie corticale. Le singole sezioni sono riportate sotto, in ordine rostro-caudale. I puntini indicano i settori marcati. La maschera grigia nella visione mesiale copre le strutture sottocorticali.



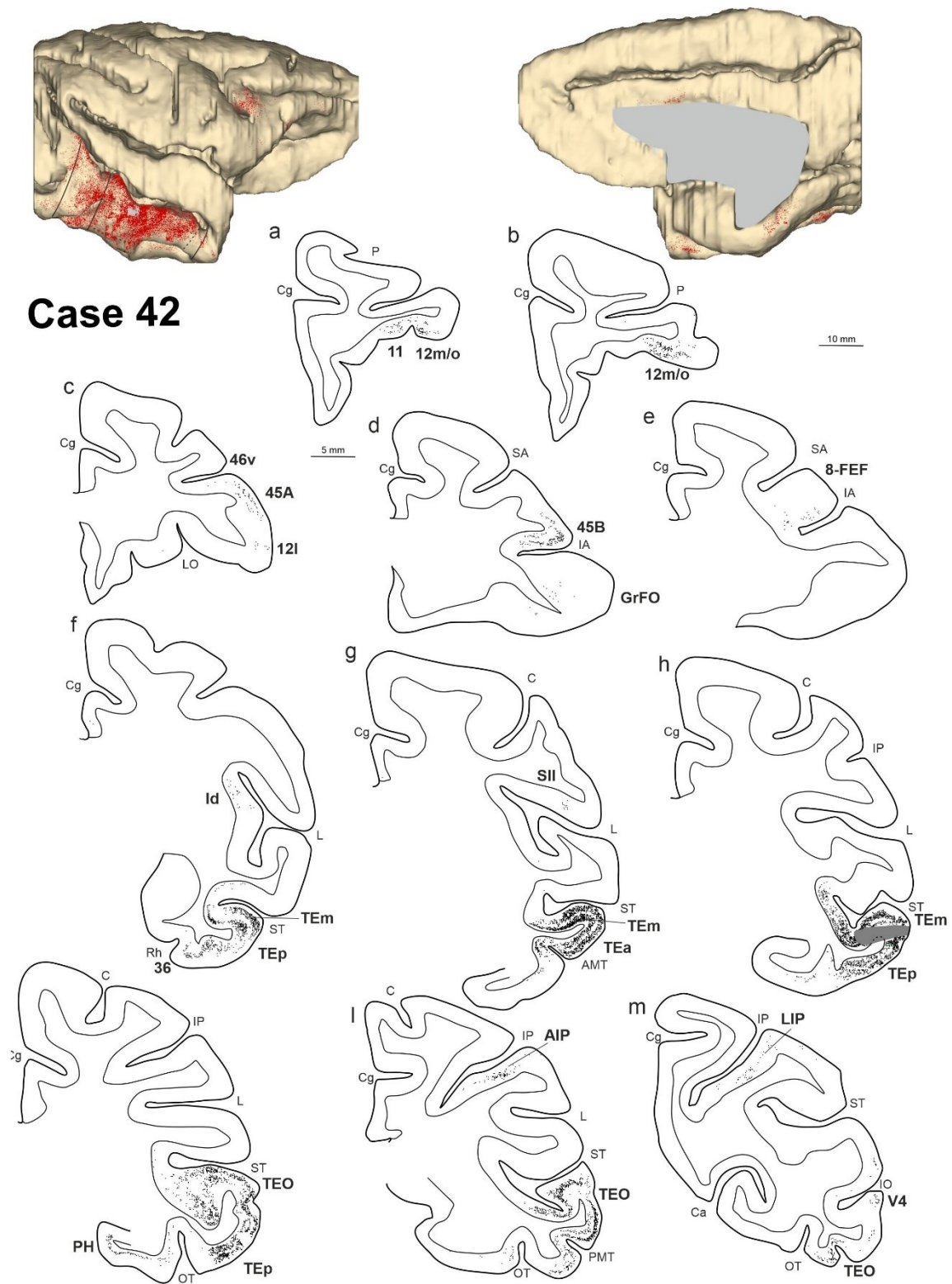
**Figura 10** Ricostruzione tridimensionale della corteccia del caso 44, con iniezione in TEa/m. Le singole sezioni sono riportate sotto, in ordine rostro-caudale. Convenzioni come in fig.9.



**Case 39**



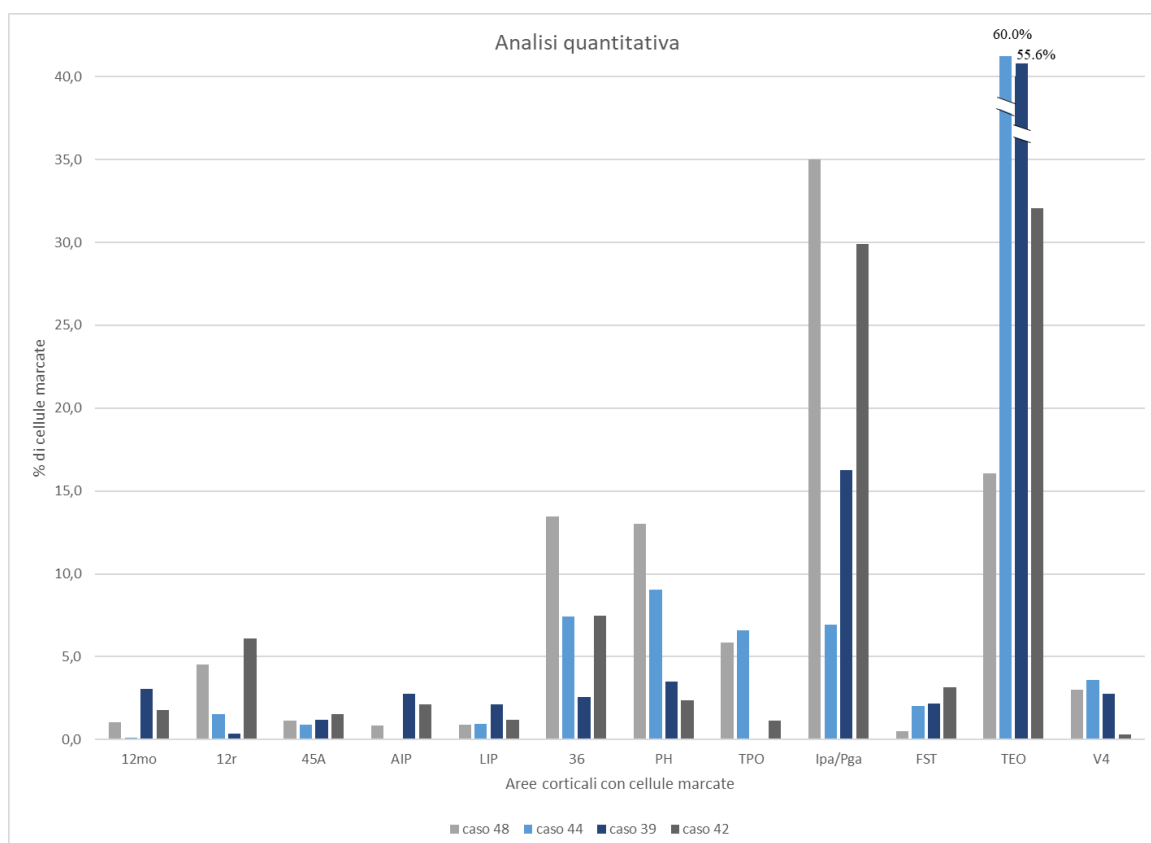
**Figura 11** Ricostruzione tridimensionale della corteccia del caso 39, con iniezione in TEa/m. Le singole sezioni sono riportate sotto, in ordine rostro-caudale. Convenzioni come in fig.9.



**Figura 12** Ricostruzione tridimensionale della corteccia del caso 42, con iniezione in TEa/m. Le singole sezioni sono riportate sotto, in ordine rostro-caudale. Convenzioni come in fig.9.

## 4.2 Analisi quantitativa e confronto tra i casi in base alla localizzazione del sito di iniezione

L'analisi quantitativa della distribuzione della marcatura è stata condotta per ciascun caso considerando la percentuale di cellule marcate in ciascun'area rispetto alla totalità dei neuroni marcati in tutte le aree corticali, esclusa l'area iniettata.



**Grafico 1** analisi quantitativa delle percentuali di cellule marcate dal tracciante WGA nelle diverse aree corticali. In ascissa sono riportate le aree corticali marcate, nell'asse delle ordinate le percentuali di cellule marcate nei singoli casi.

In tutti i casi, il 50-75% della marcatura si trovava nelle aree adiacenti a quella iniettata, sulla convessità inferotemporale (TEO) e nel fondo dell'STS (IPa), che prendono parte all'elaborazione degli stimoli visivi della via visiva ventrale. In particolare, le iniezioni più caudali mostravano una percentuale di cellule marcate in TEO maggiore della iniezione più rostrale (Figura GRAFICO, Tabella 1). Al contrario, le iniezioni più rostrali hanno portato



ad una maggior marcatura nelle aree IPa e PGa. Anche le aree peririnali e paraippocampali, zone di ingresso delle informazioni ai circuiti per la memoria, sembrano essere più marcate dopo le iniezioni di traccianti in TEa/m più anteriori. Le percentuali dei neuroni marcati nel lobo temporale sono riportate nella tabella 1.

	<b>36</b>	<b>PH</b>	<b>TPO</b>	<b>Ipa/Pga</b>	<b>FST</b>	<b>TEO</b>	<b>V4</b>
<b>caso 48</b>	13,4%	13,0%	5,9%	35,0%	0,5%	16,1%	3,0%
<b>caso 44</b>	7,4%	9,0%	6,6%	6,9%	2,0%	60,0%	3,6%
<b>caso 39</b>	7,5%	2,3%	1,2%	29,9%	3,1%	32,1%	0,3%
<b>caso 42</b>	2,6%	3,5%	0,1%	16,3%	2,2%	55,6%	2,8%

**Tabella 1** percentuali di cellule marcate nel lobo temporale

Nella corteccia parietale la marcatura globale risulta essere presente nei quattro casi con una percentuale che varia dall'1%, nel caso con iniezione più piccola (C44), al 6.9% del caso 39. Le iniezioni più caudali mostrano una percentuale di cellule marcate a livello del solco intraparietale, sia in AIP che in LIP, maggiore rispetto alle iniezioni più rostrali. Il caso 39 è l'unico in cui è presente una marcatura relativamente forte a livello di SII (2,7%). Mentre nessun caso presenta marcatura significativa nel lobo parietale inferiore. Le percentuali di marcatura nel lobo parietale sono riportate nella tabella 3.

Per quanto riguarda le connessioni con le regioni oculomotorie e di rappresentazione delle azioni di mano localizzate nella corteccia parietale, non si è osservato una differenza di intensità della marcatura basata sulla posizione del sito di iniezione. In particolare, in tutti i casi l'area LIP è risultata essere marcata, mentre la marcatura nell'area AIP e SII sembra dipendere dalla dimensione del sito di iniezione piuttosto che dalla localizzazione antero-posteriore del sito.

	<b>AIP</b>	<b>LIP</b>	<b>SII</b>
<b>caso 48</b>	0,8%	0,9%	0,1%
<b>caso 44</b>	0,0%	1,0%	0,0%
<b>caso 39</b>	2,1%	1,2%	2,7%
<b>caso 42</b>	2,8%	2,1%	0,2%

**Tabella 3** percentuali di cellule marcate nel lobo parietale

Nella corteccia prefrontale ventrolaterale, invece, vi è una chiara differenza nella distribuzione della marcatura del Caso 42, con l'iniezione di WGA più caudale. In questo caso, la marcatura è chiaramente localizzata solo nelle regioni più posteriori, che appartengono al network oculomotorio, mentre risparmia completamente l'area 12r, la cui zona intermedia è parte del circuito scheletomotorio.

La marcatura globale nella corteccia prefrontale, al contrario, interessa l'area ventrolaterale 12r, che risulta implicata nella memoria di lavoro, così come 45A, regione deputata al comportamento comunicativo, ed infine il settore orbitofrontale 12o. Le percentuali di marcatura nelle regioni prefrontali sono riportate nella tabella 4

	<b>12mo</b>	<b>12r</b>	<b>45°</b>
<b>caso 48</b>	1,0%	4,5%	1,1%
<b>caso 44</b>	0,1%	1,5%	0,9%
<b>caso 39</b>	1,8%	6,1%	1,6%
<b>caso 42</b>	3,1%	0,3%	1,2%

**Tabella 4** percentuali di cellule marcate nel lobo frontale

## **6. DISCUSSIONE**

Lo scopo di questo studio era di ampliare le conoscenze riguardo la connettività dell'area TEa/m localizzata nella corteccia inferotemporale e di verificare l'esistenza di due zone

all'interno di quest'area corticale coinvolte in due distinti circuiti motori. I dati ottenuti sono risultati in accordo con i dati indiretti della connettività dell'area TEa/m, ottenuti iniettando traccianti neuronali in aree ad essa connesse, e con i pochi dati diretti, ottenuti iniettando l'area TEa/m, già presenti in letteratura. I dati di questo studio hanno anche fornito nuove informazioni, mai descritte prima, riguardanti la connettività di quest'area inferotemporale.

### **6.1 Confronto con studi precedenti e considerazioni funzionali**

Seltzer e Pandya (1994), in un lavoro sullo studio delle connessioni dell'intero solco temporale superiore, sulla base di due iniezioni localizzate nell'area TEa/m hanno mostrato connessioni con diverse aree temporali che sono in linea con le connessioni osservate nel presente studio. Le connessioni delle regioni temporali anteriori, di cui TEa/m fa parte, con l'area TEO rappresentano il substrato neurale per il processamento delle informazioni riguardanti gli oggetti e le azioni lungo la via visiva ventrale, per costruire la rappresentazione delle cosiddette RWEs (Orban, et al., 2014). Come atteso, abbiamo anche osservato connessioni con la corteccia paraippocampale, che partecipa ai circuiti per il consolidamento delle informazioni nella memoria a lungo termine e contiene neuroni che codificano l'identità degli oggetti; infatti, danni nella regione posteriore di questa corteccia conducono a deficit di tipo agnosico (Kravitz et al., 2013). Infine, come nello studio di Saleem e Tanaka (1996) abbiamo osservato connessioni con la corteccia peririnale (area 36), che potrebbero essere il substrato per la codifica di informazioni visive sulle RWEs nella memoria a lungo termine (Yoshida, Naya, & Miyashita, 2003).

I dati ottenuti in questo studio confermano le osservazioni di Saleem et al. (2008) sulla robusta connettività tra TEa/m e alcune aree della corteccia prefrontale ventrolaterale, in particolare con l'area 12r. Quest'area, ricevendo informazioni dal ventral visual stream, risulta critica nel controllo dell'azione basata sulle informazioni sia contingenti che memorizzate riguardanti gli oggetti. Inoltre, insieme all'area 46v, è importante per i processi di working memory di informazioni non-spaziali. Come nel lavoro di Saleem et al., (2008), abbiamo anche trovato connessioni con altre regioni della corteccia prefrontale ventrolaterale, in particolare con la parte posteriore dell'area 46v e con l'area 45A.

Nella corteccia orbitofrontale, le connessioni osservate nel presente studio assomigliano molto a quelle descritte da Saleem et al. (2008) e da Seltzer e Pandya (1989). In particolare, la marcatura coinvolgeva le aree 11, 13, 12o. Esse fanno parte del circuito orbitofrontale laterale che è principalmente connesso con le regioni della corteccia ventrolaterale (aree 12r e 46). In queste aree orbitofrontali viene elaborata l'informazione relativa all'identità e al valore degli oggetti (Padoa-Schioppa & Cai, 2011), come ad esempio una possibile associazione tra di esso e una ricompensa, e delle azioni. È un tipo di elaborazione in termini economici basata sul rapporto tra costi e benefici.

Il presente studio conferma anche la connettività osservate da Seltzer e Pandya (1994) con la corteccia prearcuata e il banco ventrale del solco intraparietale. Le regioni marcate osservate nel presente studio corrispondono a diverse aree che appartengono al circuito oculomotorio, i.e., le aree prearcuate 45B e 8/FEF e l'area intraparietale LIP. Dunque, queste regioni riceverebbero le informazioni visive dal ventral visual stream, utili per la guida del comportamento oculomotorio e invierebbero all'area TEa/m informazioni riguardo la pianificazione e l'esecuzione del comportamento oculomotorio. I dati di questo studio, oltre ad indicare un chiaro il coinvolgimento dell'area TEa/m nei circuiti

corticali per il controllo del comportamento oculomotorio, mostrano anche che non c'è una parte dell'area selettiva per il controllo oculomotorio, ma che in tutta l'estensione studiata dell'area TEa/m queste connessioni sono presenti. Infatti, si mostra che anche dopo iniezioni più anteriori la connettività con le aree oculomotorie rimane, sebbene si associ in modo più chiaro a connessioni con diverse aree scheleto-motorie. Questo dato estende le osservazioni precedenti fatte sulla base di dati diretti e indiretti, che suggerivano un coinvolgimento nel circuito oculomotorio soprattutto della porzione più caudale dell'area TEa/m.

Le connessioni con le aree scheleto-motorie quindi originano da un territorio di TEa/m che coincide per gran parte con quello connesso alle aree oculomotorie. In particolare, diverse aree del network corticale per il controllo delle azioni della mano sono connesse con l'area TEa/m. Oltre all'area intraparietale AIP e alla zona intermedia dell'area 12r, è stata trovata marcatura anche nella zona di rappresentazione della mano dell'area SII. Queste connessioni con il banco dorsale del solco laterale non sono mai state descritte e potrebbero rappresentare una connessione tra la zona implicata nel riconoscimento degli oggetti e una zona somatosensoriale deputata al riconoscimento aptico degli oggetti. Questa via potrebbe rappresentare il substrato per i processi di riconoscimento tattile degli oggetti. Una possibile dimostrazione del ruolo di questa interazione deriva dallo studio di pazienti affetti da agnosia visiva, con stream visivo ventrale danneggiato (Farah M., 1990). Essi perdono l'abilità di riconoscimento degli oggetti tramite l'osservazione, ma risultano comunque capaci di accedere alle rappresentazioni semantiche degli stessi tramite altri canali sensoriali, ad esempio manipolandoli. Il riconoscimento tattile degli oggetti potrebbe essere sostenuto anche dal collegamento diretto tra componenti del sistema motorio di mano, AIP e F5a, e aree inferotemporalmente responsabili per il riconoscimento visivo (Borra & Luppino, 2017). Infatti, è interessante notare che una

marcatatura sparsa ma molto interessante per le sue possibili implicazioni funzionali ed evolutive, è stata osservata nel fondo del solco arcuato, nell'area F5a. Questa connessione indica che alcune cellule di F5 possono proiettare direttamente alla corteccia inferotemporale informazioni sui programmi motori, utili per esempio alla codifica degli oggetti su base motoria, come mostrato da alcuni studi di risonanza magnetica sull'uomo (Bracci et al., 2013).

È infine da notare che, se si considera l'input all'area TEa/m, esso proviene da aree che per la maggior parte fanno parte di circuiti motori. Considerando che le connessioni corticali sono perlopiù reciproche, è verosimile ipotizzare che anche l'output extra-temporale dell'area TEa/m raggiunga principalmente e su diversi nodi questi circuiti.

## **6.2 Conclusioni**

Alla luce di questi dati, è possibile ipotizzare un ruolo più generale allo stream visivo ventrale, che risulta essere in linea con quanto sostenuto da Sherrington, ovvero che il fine ultimo dell'attività integrata del nostro cervello sia l'azione. Infatti, le proprietà dello stream visivo ventrale potrebbero essersi evolute non meramente per uno scopo percettivo, quanto per raccogliere informazioni utili per la selezione delle azioni (Cisek e Kalaska, 2010).

## 7. BIBLIOGRAFIA

- Amedi, A., Jacobson, G., Hendler, T., Malach, R., & Zohary, E. (2002). Convergence of visual and tactile shape processing in the human lateral occipital complex. *Cerebral Cortex*, 12(11), 1202-1212.
- Asaad, W.F., Rainer, G., Miller, E.K., 1998. Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning. *Neuron* 21, 1399–1407.
- Bartolomeo, P., Thiebaut de Schotten, M., & Chica, A. B. (2012). Brain networks of visuospatial attention and their disruption in visual neglect. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6(May), 110
- Belmalih, A., Borra, E., Contini, M., Gerbella, M., Rozzi, S., Luppino, G., 2009. Multimodal architectonic subdivision of the rostral part (area F5) of the macaque ventral premotor cortex. *J. Comp. Neurol.* 512, 183–217.
- Bettio, F., Demelio, S., Gobbetti, E., Luppino, G., Matelli, M., 2001. Interactive 3-D reconstruction and visualization of primates cerebral cortex. *Society for Neuroscience Abstracts*. 728.724.
- Bonini, L., Rozzi, S., Serventi, F.U., Simone, L., Ferrari, P.F., Fogassi, L., 2010. Ventral premotor and inferior parietal cortices make distinct contribution to action organization and intention understanding. *Cereb. Cortex* 20, 1372–1385.
- Bonini, L., Ugolotti Serventi, F., Simone, L., Rozzi, S., Ferrari, P.F., Fogassi, L., 2011. Grasping neurons of monkey parietal and premotor cortices encode action goals at distinct levels of abstraction during complex action sequences. *J. Neurosci.* 31, 5876–5886.
- Bonini, L., Ugolotti Serventi, F., Bruni, S., Maranesi, M., Bimbi, M., Simone, L., Rozzi, S., Ferrari, P.F., Fogassi, L., 2012. Selectivity for grip type and action goal in macaque inferior parietal and ventral premotor grasping neurons. *J. Neurophysiol.* 108, 1607–1619.
- Borra, E., Belmalih, A., Calzavara, R., Gerbella, M., Murata, A., Rozzi, S., Luppino, G., 2008. Cortical connections of the macaque anterior intraparietal (AIP) area. *Cereb. Cortex* 18, 1094–1111.
- Borra, E., Gerbella, M., Rozzi, S., Luppino, G., 2011. Anatomical evidence for the involvement of the macaque ventrolateral prefrontal area 12r in controlling goal-directed actions. *J. Neurosci.* 31, 12351–12363.

- Borra, E., Gerbella, M., Giorgetti, V., Rozzi, S., Luppino, G., 2014. Connectional heterogeneity of the macaque dorsal prefrontal area 46 (46d). Society for Neuroscience, Online, Washington, DC, p. Program No 249.12, 2014 Neuroscience Meeting Plann
- Borra, E., Gerbella, M., Rozzi, S., Tonelli, S., Luppino, G., 2014b. Projections to the superior colliculus from inferior parietal, ventral premotor, and ventrolateral prefrontal areas involved in controlling goal-directed hand actions in the macaque. *Cereb. Cortex* 24, 1054–1065.
- Borra, E., Gerbella, M., Rozzi, S., Luppino, G., 2017, The macaque lateral grasping network: A neural substrate for generating purposeful hand actions. *Neuroscience and Biobehavioral Rev.* 2017 Apr 75:65-90
- Borra, E., Luppino, G., 2017. Functional anatomy of the macaque temporo-parieto-frontal connectivity. *Cortex*, 2017 Dec;97:306-326.
- Boussaoud, D., Ungerleider, L.G., Desimone, R., 1990. Pathway for motion analysis: cortical connections of the medial superior temporal and fundus of the superior temporal visual areas in the macaque. *J. Comp. Neurol.* 296, 462–495.
- Bracci, S., & Peelen, M. V. (2013). Body and object effectors: The organization of object representations in high-level visual cortex reflects body-object interactions. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(46).
- Bruce, C.J., Desimone, R., Gross, C.G., 1981. Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *J. Neurophysiol.* 46, 369–384.
- Bruce, C. J., Goldberg, M. E., Bushnell, M. C., & Stanton, G. B. (1985). Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 54(3), 714-734.
- Bruni, S., Giorgetti, V., Fogassi, L., Bonini, L., 2015b. Multimodal encoding of goal-directed actions in monkey ventral premotor grasping neurons. *Cereb. Cortex*.
- Buccino, G., Vogt, S., Ritzl, A., Fink, G. R., Zilles, K., Freund, H.-J. J., et al. (2004). Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: An event-related fMRI study. *Neuron*, 42(2), 323-334.



- Caminiti, R., Innocenti, G.M., Battaglia-Mayer, A., 2015. Organization and evolution of parieto-frontal processing streams in macaque monkeys and humans. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 56, 73–96.
- Carey, D.P., Perrett, D.I., Oram, M.W., 1997. Recognizing, understanding and reproducing action. In: Boller, F., Grafman, J. (Eds.), *Handbook of Neuropsychology, vol. II. Elsevier Amsterdam*, pp. 111–130.
- Carmichael, S.T., Price, J.L., 1994. Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 346, 366–402.
- Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., Zilles, K., 2006. The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage* 33, 430–448.
- Caspers, S., Zilles, K., Laird, A.R., Eickhoff, S.B., 2010. ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *Neuroimage* 50, 1148–1167.
- Caspers, S., Eickhoff, S.B., Rick, T., von Kapri, A., Kuhlen, T., Huang, R., Shah, N.J., Zilles, K., 2011. Probabilistic fibre tract analysis of cytoarchitectonically defined human inferior parietal lobule areas reveals similarities to macaques. *Neuroimage* 58, 362–380.
- Caspers, S., Schleicher, A., Bacha-Trams, M., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K., Zilles, K., 2013. Organization of the human inferior parietal lobule based on receptor architectonics. *Cereb. Cortex* 23, 615–628.
- Catani, M., Jones, D. K., & Ffytche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, 57(1), 8-16.
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989a). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *The Journal of Comparative Neurology*, 287(4), 393-421.
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989b). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *The Journal of Comparative Neurology*, 287(4), 422-445.
- Cerri, G., Shimazu, H., Maier, M.A., Lemon, R.N., 2003. Facilitation from ventral premotor cortex of primary motor cortex outputs to macaque hand muscles. *J. Neurophysiol.* 90, 832–842.

- Chafee, M. V., Averbeck, B. B., & Crowe, D. A. (2007). Representing spatial relationships in posterior parietal cortex: Single neurons code object-referenced position. *Cerebral Cortex*, 17(12), 2914e2932.
- Cisek, P., Kalaska, J.F., 2010. Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annu. Rev. Neurosci.* 33, 269–298.
- Cisek, P., 2007. Cortical mechanisms of action selection: the affordance competition hypothesis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 362.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The Reorienting system of the human Brain: From environment to theory of mind. *Neuron*, 58(3), 306-324.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2011). Spatial neglect and attention networks. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 569-599.
- Dafotakis, M., Sparing, R., Eickhoff, S.B., Fink, G.R., Nowak, D.A., 2008. On the role of the ventral premotor cortex and anterior intraparietal area for predictive and reactive scaling of grip force. *Brain Res.* 1228, 73–80.
- Davare, M., Andres, M., Cosnard, G., Thonnard, J.-L., Olivier, E., 2006. Dissociating the role of ventral and dorsal premotor cortex in precision grasping. *J. Neurosci.* 26, 2260–2268.
- Davare, M., Andres, M., Clerget, E., Thonnard, J.-L., Olivier, E., 2007. Temporal dissociation between hand shaping and grip force scaling in the anterior intraparietal area. *J. Neurosci.* 27, 3974–3980.
- De Renzi, E., Faglioni, P., 1999. Apraxia. In: Pizzamiglio, D.G. (Ed.), *Clinical and Experimental Neuropsychology*. Psychology Press, East Sussex, UK.
- Fabbri-Destro, M., Rizzolatti, G., 2008. Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. *Physiology (Bethesda)* 23, 171–179.
- Fadiga, L., Craighero, L., D’Ausilio, A., 2009. Broca’s area in language, action, and music. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1169, 448–458.
- Fagg, A.H., Arbib, M.A., 1998. Modeling parietal-premotor interactions in primate control of grasping. *Neural Netw.* 11, 1277–1303.
- Farah M., *Visual Agnosia: Disorders of Object Recognition and What They Tell Us About Normal Vision*. MIT Press, Bradford Books; 1990

- Fitzgerald, P.J., Lane, J.W., Thakur, P.H., Hsiao, S.S., 2004. Receptive field properties of the macaque second somatosensory cortex: evidence for multiple functional representations. *J. Neurosci.* 24, 11193–11204.
- Fluet, M.-C., Baumann, M., Scherberger, H., 2010. Context-specific grasp movement representation in macaque ventral premotor cortex. *J. Neurosci.* 30, 15175–15184.
- Fogassi, L., Ferrari, P.F., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F., Rizzolatti, G., 2005. Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science* 308, 662–667.
- Fogassi, L., & Luppino, G. (2005). Motor functions of the parietal lobe. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(6), 626-631.
- Freedman, D.J., Riesenhuber, M., Poggio, T., Miller, E.K., 2002. Visual categorization and the primate prefrontal cortex: neurophysiology and behavior. *J. Neurophysiol.* 88, 929–941.
- Friederici, A.D., 2011. The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiol. Rev.* 91, 1357–1392.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., Luppino, G., & Murata, A. (1997). A parietal-frontal circuit for hand grasping movements in the monkey: evidence from reversible inactivation experiments. In P. Thier and H.-O. Karnath (Eds.) *Parietal lobe contributions to orientation in 3D-space* (pp. 255-270). Heidelberg: Springer-Verlag.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., Rizzolatti, G., 1996. Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 119, 593–609.
- Galletti, C., Gamberini, M., Kutz, D. F., Fattori, P., Luppino, G., & Matelli, M. (2001). The cortical connections of area V6: An occipito-parietal network processing visual information. *The European Journal of Neuroscience*, 13(8), 1572-1588.
- Gamberini, M., Passarelli, L., Fattori, P., Zucchelli, M., Bakola, S., Luppino, G., et al. (2009). Cortical connections of the visuomotor parietooccipital area V6Ad of the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 513(6), 622-642.
- Gazzola, V., Keysers, C., 2009. The observation and execution of actions share motor and somatosensory voxels in all tested subjects: single-subject analyses of unsmoothed fMRI data. *Cereb. Cortex* 19, 1239–1255.

- Georgieva, S., Peeters, R., Kolster, H., Todd, J.T., Orban, G.A., 2009. The processing of three-dimensional shape from disparity in the human brain. *J. Neurosci.* 29, 727–742.
- Gerbella, M., Belmalih, A., Borra, E., Rozzi, S., & Luppino, G. (2010). Cortical connections of the macaque caudal ventrolateral prefrontal areas 45A and 45B. *Cerebral Cortex*, 20(1), 141-168.
- Gerbella, M., Belmalih, A., Borra, E., Rozzi, S., Luppino, G., 2011. Cortical connections of the anterior (F5a) subdivision of the macaque ventral premotor area F5. *Brain Struct. Funct.* 216, 43–65.
- Gerbella, M., Borra, E., Tonelli, S., Rozzi, S., Luppino, G., 2013. Connectional heterogeneity of the ventral part of the macaque area 46. *Cereb. Cortex* 23, 967–987.
- Gibson, J., 1979. *The Ecological Approach to Visual Perception*. Houghton Mifflin, Boston, MA.
- Goodale MA, Milner AD. 1992. Separate visual pathways for perception and action. *TINS* 15(1):20–25
- Grefkes, C., Weiss, P. H., Zilles, K., & Fink, G. R. (2002). Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: An fMRI study implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron*, 35(1), 173-184.
- Gregoriou, G.G., Borra, E., Matelli, M., Luppino, G., 2006. Architectonic organization of the inferior parietal convexity of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 496, 422–451.
- Grèzes, J., Decety, J., 2001. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* 12, 1–19.
- Halligan, P. W., Fink, G. R., Marshall, J. C., & Vallar, G. (2003). Spatial cognition: Evidence from visual neglect. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(3), 125-133.
- Hecht, E. E., Gutman, D. a., Preuss, T. M., Sanchez, M. M., Parr, L. a., & Rilling, J. K. (2013). Process versus product in social learning: Comparative diffusion tensor imaging of neural systems for action execution-observation matching in macaques, chimpanzees, and humans. *Cerebral Cortex*, 23(5), 1014-1024.
- Heilman, K. M., Rothi, L. J., & Valenstein, E. (1982). Two forms of ideomotor apraxia. *Neurology*, 32(4), 342-346.

- Hihara, S., Taoka, M., Tanaka, M., Iriki, A., 2015. Visual responsiveness of neurons in the secondary somatosensory area and its surrounding parietal operculum regions in awake macaque monkeys. *Cereb. Cortex* 1–16.
- Ishida, H., Forna, L., Grandi, L.C., Umiltà, M.A., Gallese, V., 2013. Somato-motor haptic processing in posterior inner perisylvian region (SII/pIC) of the macaque monkey. *PLoS One* 8, e69931.
- Jacobs, S., Danielmeier, C., Frey, S.H., 2010. Human anterior intraparietal and ventral premotor cortices support representations of grasping with the hand or a novel tool. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 2594–2608.
- James, T. W., Humphrey, G. K., Gati, J. S., Servos, P., Menon, R. S., & Goodale, M. A. (2002). Haptic study of three-dimensional objects activates extrastriate visual areas. *Neuropsychologia*, 40(10), 1706e1714.
- Jastorff, J., Begliomini, C., Fabbri-Destro, M., Rizzolatti, G., Orban, G.A., 2010. Coding observed motor acts: different organizational principles in the parietal and premotor cortex of humans. *J. Neurophysiol.* 104, 128–140.
- Jenmalm, P., Schmitz, C., Forssberg, H., Ehrsson, H.H., 2006. Lighter or heavier than predicted: neural correlates of corrective mechanisms during erroneously programmed lifts. *J. Neurosci.* 26, 9015–9021.
- Jeannerod, M., 1981. Specialized channels for cognitive responses. *Cognition* 10, 135–137.
- Jeannerod, M. (1994), ‘The representing brain: Neural correlates of motor intention and imagery’, *Behavioral and Brain Sciences*, 17, pp. 187–245.
- Jeannerod, M., Arbib, M. a., Rizzolatti, G., Sakata, H., 1995. Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci.* 18, 314–320.
- Jeannerod, M., & Jacob, P. (2005). Visual cognition: A new look at the two-visual systems model. *Neuropsychologia*, 43(2 SPEC. ISS.), 301-312.
- Jellema, T., Baker, C.I.I., Wicker, B., Perrett, D.I.I., 2000. Neural representation for the perception of the intentionality of actions. *Brain Cogn.* 44, 280–302.

- Johnson, P. B., Ferraina, S., Bianchi, L., & Caminiti, R. (1996). Cortical networks for visual reaching: Physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cerebral Cortex*, 6(2), 102-119.
- Johnson-Frey, S.H., 2004. The neural bases of complex tool use in humans. *Trends Cogn. Sci.* 8, 71–78.
- Joly, O., Vanduffel, W., Orban, G.A., 2009. The monkey ventral premotor cortex processes 3D shape from disparity. *Neuroimage* 47, 262–272.
- Karnath, H. O., & Rorden, C. (2012). The anatomy of spatial neglect. *Neuropsychologia*, 50(6), 1010-1017
- Klaes, C., Kellis, S., Aflalo, T., Lee, B., Pejsa, K., Shanfield, K., Hayes-Jackson, S., Aisen, M., Heck, C., Liu, C., Andersen, R.A., 2015. Hand shape representations in the human posterior parietal cortex. *J. Neurosci.* 35, 15466–15476.
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (2013). The ventral visual pathway: An expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(1), 26-49.
- Lacey, S., Tal, N., Amedi, A., & Sathian, K. (2009). A putative model of multisensory object representation. *Brain Topography*, 21(3-4).
- Lacquaniti, F., Guigon, E., Bianchi, L., Ferraina, S., & Caminiti, R. (1995). Representing spatial information for limb movement: Role of area 5 in the monkey. *Cerebral Cortex*, 5(5), 391-409.
- Leichnetz, G. R. (2001). Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *The Anatomical Record*, 263(2), 215-236.
- Lemus, L., Hernández, A., Romo, R., 2009. Neural encoding of auditory discrimination in ventral premotor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 14640–14645,
- Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 133(1), 23-32.
- Luppino, G., Calzavara, R., Rozzi, S., Matelli, M., 2001. Projections from the superior temporal sulcus to the agranular frontal cortex in the macaque. *Eur J Neurosci.* 14: 1035-1040.

- Luppino, G., Rozzi, S., Calzavara, R., Matelli, M., 2003. Prefrontal and agranular cingulate projections to the dorsal premotor areas F2 and F7 in the macaque monkey. *Eur J Neurosci.* 17: 559-578
- Makris, N., Kennedy, D. N., McInerney, S., Sorensen, A. G., Wang, R., Caviness, V. S., et al. (2005). Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cerebral Cortex*, 15(6), 854-869.
- Marr DC. 1982. Vision. San Francisco: W. H. Freeman
- Matelli, M., Luppino, G., Rizzolatti, G., 1991. Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 311, 445–462.
- Merchant, H., Battaglia-Mayer, A., & Georgopoulos, A. P. (2001). Effects of optic flow in motor cortex and area 7a. *Journal of Neurophysiology*, 86(4), 1937e1954.
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J., 1982b. Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J. Comp. Neurol.* 212, 1–22.
- Miller, E.K., Freedman, D.J., Wallis, J.D., 2002. The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 357, 1123–1136.
- Milner, A.D. & Goodale, M.A. (1993). Visual pathways to perception and action. In T.P. Hicks, S. Molotchnikoff & T. Ono (Eds.) *Progress in Brain Research*, Vol. 95 (pp. 317-337). Amsterdam: Elsevier.
- Milner AD, Goodale MA. 1995. The Visual Brain in Action. Oxford, UK: Oxford Univ. Press
- Mishkin, M., Manning, F.J., 1978. Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res.* 143, 313–323.
- Monaco, S., Sedda, A., Cavina-Pratesi, C., Culham, J.C., 2015. Neural correlates of object size and object location during grasping actions. *Eur. J. Neurosci.* 41, 454–465.
- Mountcastle, V.B., Lynch, J.C., Georgopoulos, A., Sakata, H., Acuna, C., 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J. Neurophysiol.* 38, 871–908.
- Murata, A., Gallese, V., Kaseda, M., Sakata, H., 1996. Parietal neurons related to memory-guided hand manipulation. *J. Neurophysiol.* 75, 2180–2186.

- Murata, A., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Raos, V., Rizzolatti, G. (1997), "Object representation in the ventral premotor cortex (area F 5) of the monkey". *In Journal of Neurophysiology*, 78, pp. 2226-2230.
- Murata, A., Gallese, V., Luppino, G., Kaseda, M., Sakata, H., 2000. Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. *J. Neurophysiol.* 83, 2580–2601.
- Nelissen, K., Borra, E., Gerbella, M., Rozzi, S., Luppino, G., Vanduffel, W., et al. (2011). Action observation circuits in the macaque monkey cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(10), 3743e3756.
- Nelissen, K., Vanduffel, W., (2011). Grasping-related functional magnetic resonance imaging brain responses in the macaque monkey. *J. Neurosci.* 31, 8220–8229.
- Orban, G. A., & Caruana, F. (2014). The neural basis of human tool use. *Frontiers in Psychology*, 5(APR), 1e12.
- Orban, G. A., Zhu, Q., & Vanduffel, W. (2014). The transition in the ventral stream from feature to real-world entity
- Padoa-Schioppa, C., & Cai, X. (2011). The orbitofrontal cortex and the computation of subjective value: Consolidated concepts and new perspectives. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1239, 130e137
- Pandya, D. N., & Kuypers, H. G. J. M. (1969). Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Research*, 13(1), 13e36.
- Pani, P., Montanari, R., Fabbrini, F., Giarrocco, F., Mione, V., Brunamonti, E., Ferraina, S., 2014. Aim of this experiment is to investigate how stop signal perception affects the neural dynamic of movement. *Methods*, 306502.
- Pardo-Vazquez, J.L., Leboran, V., Acuna, ~ C., 2008. Neural correlates of decisions and their outcomes in the ventral premotor cortex. *J. Neurosci.* 28, 12396–12408.
- Pardo-Vazquez, J.L., Leboran, V., Acuna, ~ C., 2009. A role for the ventral premotor cortex beyond performance monitoring. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 18815–18819.
- Passingham, R., 1975. Delayed matching after selective prefrontal lesions in monkeys (Macaca mulatta). *Brain Res.* 92, 89–102.



- Passingham, R.E., 1993. *The Frontal Lobes and Voluntary Action*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- Passingham, R.E., Toni, I., Rushworth, M.F., 2000. Specialisation within the prefrontal cortex: the ventral prefrontal cortex and associative learning. *Exp. Brain Res.* 133, 103–113.
- Peeters, Simone, L., Nelissen, K., Fabbri-Destro, M., Vanduffel, W., Rizzolatti, G., et al. (2009). The representation of tool use in humans and monkeys: Common and uniquely human features. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(37), 11523e11539.
- Peeters, R. R., Rizzolatti, G., & Orban, G. A. (2013). Functional properties of the left parietal tool use region. *NeuroImage*, 78, 83e93.
- Perrett, D. I., Harries, M. H., Bevan, R., Thomas, S., Benson, P. J., Mistlin, A. J., et al. (1989). Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. *The Journal of Experimental Biology*, 146, 87e113.
- Ramayya, A. G., Glasser, M. F., & Rilling, J. K. (2010). A DTI investigation of neural substrates supporting tool use. *Cerebral Cortex*, 20(3), 507e516.
- Rice, N.J., Tunik, E., Grafton, S.T., 2006. The anterior intraparietal sulcus mediates grasp execution, independent of requirement to update: new insights from transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci.* 26, 8176–8182.
- Rilling, J. K., Glasser, M. F., Jbabdi, S., Andersson, J., & Preuss, T. M. (2012). Continuity, divergence, and the evolution of brain language pathways. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience*, 3, 11.
- Rizzolatti, G., & Arbib, M. A. (1998). Language within our grasp. *Trends in Neurosciences*, 21(5), 188e194.
- Rizzolatti, G., Camarda, R., Fogassi, L., Gentilucci, M., Luppino, G., & Matelli, M. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements. *Experimental Brain Research*, 71, 491-507.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., 1998. Grasping objects and grasping action meanings: the dual role of monkey rostroventral premotor cortex (area F5). *Novartis Found. Symp.* 218, 81–95, discussion 95–103.

- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., Fogassi, L., 1996. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 3, 131–141.
- Rizzolatti, G., Luppino, G., Matelli, M., 1998. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 106, 283–296.
- Rizzolatti, G., Luppino, G., 2001. The cortical motor system. *Neuron* 31, 889–901.
- Rizzolatti, G., Matelli, M. (2003), "Two different streams form the dorsal visual stream: anatomy and functions". In *Experimental Brain Research*, 153, pp.146-157.
- Rizzolatti, G., Sinigaglia, C. (2005), “So quel che fai. Il cervello che agisce e i neuroni secchio” Raffaello Cortina Editore, 2005.
- Rizzolatti, G., Cattaneo, L., Fabbri-Destro, M., Rozzi, S., 2014. Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol. Rev.* 94, 655–706.
- Robinson, C.J., Burton, H., 1980b. Somatic submodality distribution within the second somatosensory (SII), 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of *M. fascicularis*. *J. Comp. Neurol.* 192, 93–108.
- Rozzi, S., Calzavara, R., Belmalih, A., Borra, E., Gregoriou, G.G., Matelli, M., Luppino, G., 2006. Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey. *Cereb. Cortex* 16, 1389–1417
- Ruschel, M., Knösche, T.R., Friederici, A.D., Turner, R., Geyer, S., Anwander, A., 2014. Connectivity architecture and subdivision of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI. *Cereb. Cortex* 24, 2436–2448.
- Sakata, H., Taira, M., Murata, A., Mine, S., 1995. Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cereb. Cortex* 5, 429–438.
- Sakata, H., Taira, M., Murata, A., Gallese, V., Tanaka, Y., Shikata, E., & Kusunoki, M. (1997). Parietal visual neurons coding 3-D characteristics of objects and their relation to hand action. In P. Thier and H.-O. Karnath (Eds.) *Parietal lobe contributions to orientation in 3D space* (pp.237 -254). Heidelberg: Springer-Verlag.

- Sakata, H., Taira, M., Kusunoki, M., Murata, A., Tanaka, Y., 1997. The TINS lecture: the parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. *Trends Neurosci.* 20, 350–357.
- Saleem, K.S., Tanaka, K., 1996. Divergent projections from the anterior inferotemporal area TE to the perirhinal and entorhinal cortices in the macaque monkey. *J Neurosci.* 16: 4757-4775.
- Saleem, K. S., Kondo, H., & Price, J. L. (2008). Complementary circuits connecting the orbital and medial prefrontal networks with the temporal, insular, and opercular cortex in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 506(4), 659e693.
- Saleem, K. S., Miller, B., & Price, J. L. (2014). Subdivisions and connectional networks of the lateral prefrontal cortex in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 522(7), 1641e1690.
- Saleem, K. S., Suzuki, W., Tanaka, K., & Hashikawa, T. (2000). Connections between anterior inferotemporal cortex and superior temporal sulcus regions in the macaque monkey. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(13), 5083e5101.
- Schaffelhofer, S., Scherberger, H., 2016. Object vision to hand action in macaque parietal, premotor, and motor cortices. *Elife* 5.
- Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H. E., De Crespigny, A. J., et al. (2007). Association fibre pathways of the brain: Parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, 130(3), 630e653..
- Seltzer, B., & Pandya, D. N. (1989). Frontal lobe connections of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 281(1), 97e113.
- Seltzer, B., Pandya, D. N. (1994). Parietal, temporal, and occipital projections to cortex of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey: a retrograde tracer study. *The Journal of Comparative Neurology*, 345:445-46
- Sereno, A. B., & Maunsell, J. H. (1998). Shape selectivity in primate lateral intraparietal cortex. *Nature*, 395(6701), 500e503.

- Shikata, E., Hamzei, F., Glauche, V., Koch, M., Weiller, C., Binkofski, F., Büchel, C., 2003. Functional properties and interaction of the anterior and posterior intraparietal areas in humans. *Eur. J. Neurosci.* 17, 1105–1110.
- Simone, L., Rozzi, S., Bimbi, M., Fogassi, L., 2015. Movement-related activity during goal-directed hand actions in the monkey ventrolateral prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 42, 2882–2894.
- Snyder, L. H., Grieve, K. L., Brotchie, P., & Andersen, R. A. (1998). Separate body- and world-referenced representations of visual space in parietal cortex. *Nature*, 394(6696), 887e891.
- Steindler, D., (1982). Differences in the labeling of axons of passage by wheat germ agglutinin after uptake by cut peripheral nerve versus injections within the central nervous system. *Brain Research, Elsevir Biomedical Press* 250 (1982) 159-167.
- Taira, M., Mine, S., Georgopoulos, A.P., Murata, A., Sakata, H., 1990. Parietal cortex neurons of the monkey related to the visual guidance of hand movement. *Exp. brain Res.* 83, 29–36.
- Tal, N., & Amedi, A. (2009). Multisensory visual-tactile object related network in humans: Insights gained using a novel crossmodal adaptation approach. *Experimental Brain Research*, 198(2e3), 165e182.
- Tanne-Gariepy, J., Rouiller, E. M., & Boussaoud, D. (2002). Parietal inputs to dorsal versus ventral premotor areas in the macaque monkey: Evidence for largely segregated visuomotor pathways. *Experimental Brain Research*, 145(1), 91e103.
- Tanji, J., Hoshi, E., 2008. Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol. Rev.* 88, 37–57.
- Taoka, M., Tanaka, M., Hihara, S., Ojima, H., Iriki, A., 2013. Neural response to movement of the hand and mouth in the secondary somatosensory cortex of Japanese monkeys during a simple feeding task. *Somatosens. Mot. Res.* 30, 140–152.
- Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Forkel, S. J., Simmons, A., Vergani, F., Murphy, D. G. M., et al. (2011). A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nature Neuroscience*, 14(10), 1245e1246

- Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., & Valabregue, R. (2012). Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex*, 48(1), 82e96.
- Tunik, E., Frey, S.H., Grafton, S.T., 2005. Virtual lesions of the anterior intraparietal area disrupt goal-dependent on-line adjustments of grasp. *Nat. Neurosci.* 8, 505–511.
- Uka, T., Tanaka, H., Yoshiyama, K., Kato, M., & Fujita, I. (2000). Disparity selectivity of neurons in monkey inferior temporal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), 120e132.
- Umiltà, M.A., Brochier, T., Spinks, R.L., Lemon, R.N., 2007. Simultaneous recording of macaque premotor and primary motor cortex neuronal populations reveals different functional contributions to visuomotor grasp. *J. Neurophysiol.* 98, 488–501.
- Ungerleider LG, Mishkin M. 1982. Two cortical visual systems. In *Analysis of Visual Behavior*, ed. DJ Ingle, MA Goodale, RJW Mansfield, 18:549–586. Cambridge, MA: MIT Press
- Verhoef, B.-E., Vogels, R., & Janssen, P. (2011). Synchronization between the end stages of the dorsal and the ventral visual stream. *Journal of Neurophysiology*, 105(5), 2030e2042.
- Verhoef, B.-E., Vogels, R., & Janssen, P. (2015). Effects of microstimulation in the anterior intraparietal area during three-dimensional shape categorization. *Plos One*, 10(8), e0136543.
- Vogt, O., & Vogt, C. (1919). Ergebnisse unserer hirnforschung. *J Psychol Neurol*, 25, 277e462
- Wang, M., Zhang, H., Li, B.M., 2000. Deficit in conditional visuomotor learning by local infusion of bicuculline into the ventral prefrontal cortex in monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 12, 3787–3796.
- Wilson, F.A., Scaldidhe, S.P., Goldman-Rakic, P.S., 1993. Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science* 80 (260), 1955–1958.
- Webster, M. J., Bachevalier, J., & Ungerleider, L. G. (1994). Connections of inferior temporal areas TEO and TE with parietal and frontal cortex in macaque monkeys. *Cerebral Cortex*, 4(5), 470e483.
- Yoshida, M., Naya, Y., & Miyashita, Y. (2003). Anatomical organization of forward fiber projections from area TE to perirhinal neurons representing visual long-term memory in

monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(7), 4257e4262.