

Introduzione

La corteccia parietale posteriore contiene una molteplicità di aree coinvolte nell'analisi di informazioni sensoriali necessarie per la programmazione motoria e per l'esecuzione dei movimenti (Colby, 1998; Rizzolatti et al., 1998).

Le aree della corteccia parietale posteriore possiedono ricche connessioni con la corteccia agranulare frontale. La corteccia motoria, definita come corteccia agranulare frontale, è costituita da un mosaico di aree distinte anatomicamente e fisiologicamente, ognuna delle quali contiene una rappresentazione indipendente dei movimenti corporei, e gioca un ruolo specifico nel controllo motorio, dipendente dalle sue specifiche afferenze corticali e proiezioni discendenti (Matelli e Luppino, 1996; Rizzolatti et al., 1998). Sono stati identificati una serie di circuiti parieto-frontali, che connettono le aree del lobulo parietale superiore (SPL) e inferiore (IPL) con diversi settori della corteccia motoria, o con i campi oculari frontali (frontal eye fields, FEF). Il concetto di circuito parieto-frontale si basa sul fatto che ogni area parietale presenta connessioni predominanti con un'area frontale motoria, e connessioni secondarie con altre aree motorie. Le aree parietali e frontali che mostrano connessioni predominanti mostrano anche proprietà funzionali simili. In base alle connessioni predominanti tra aree parietali e frontali, si possono descrivere una serie di circuiti funzionali distinti, ciascuno coinvolto in uno specifico aspetto della trasformazione sensori-motoria per l'azione. Questi circuiti rappresentano le unità funzionali del sistema motorio, e sono coinvolti nella guida visiva dei movimenti del corpo, degli arti e degli occhi (Colby, 1998; Rizzolatti et al., 1998).

In particolare, studi elettrofisiologici ed odologici hanno mostrato che due aree dell'IPL sono coinvolte nel controllo dei movimenti della mano: l'area della convessità PFG, e l'area intraparietale anteriore (AIP). Queste due aree svolgono un ruolo differente nella guida e nel controllo delle azioni della mano: AIP è nota svolgere un ruolo chiave nei processi di trasformazione visuomotoria per la guida dei movimenti di afferramento (grasping; Taira et al., 1990; Sakata et al., 1997; Murata et al., 2000), mentre PFG sembra essere coinvolta nella coordinazione di movimenti finalizzati di mano/braccio e faccia, nella organizzazione di sequenze motorie, e in aspetti di ordine superiore della trasformazione visuomotoria relativi alla codifica dello scopo finale dell'azione (Ferrari et al., 2003; Yokochi et al., 2003; Fogassi et al., 2005; Rozzi et al., 2006).

Studi precedenti hanno dimostrato che AIP è connessa, all'interno della corteccia premotoria, in modo selettivo con F5 (Luppino e coll., 1999), area nota per il suo coinvolgimento nel controllo dei movimenti distali. AIP e F5 formano un circuito parieto-frontale altamente specifico, responsabile del processo di trasformazione visuomotoria per il controllo dei movimenti distali e, in particolare, dei movimenti di grasping (Jeannerod et al., 1995; Rizzolatti et al., 1998).

Nell'uomo e nella scimmia, la mano è un sistema altamente specializzato e, di conseguenza, anche il suo apparato neurale. Il movimento di grasping, soprattutto il grasping di precisione, è particolarmente complesso e si basa sul fine controllo dell'opposizione del pollice rispetto alle altre dita della mano. Il movimento di grasping, in generale, comincia molto prima del momento del contatto tra le dita della mano e l'oggetto da afferrare. Le dita cominciano ad aprirsi adeguatamente durante la fase di lancio della mano verso l'oggetto. Questo processo di "preshaping", coinvolge innanzitutto una progressiva apertura della presa, seguita dalla chiusura delle dita fino alla corrispondenza con la forma dell'oggetto. Il momento in cui la dimensione della presa della mano è massima, è un punto cardine del movimento di grasping, che avviene ben prima del contatto della mano con l'oggetto (Gentilucci et al., 1991). L'ampiezza della massima apertura della mano nella fase di preshaping varia a seconda della dimensione dell'oggetto da afferrare (Marteniuk et al. 1990). Sulla base dei risultati di studi elettrofisiologici e cinematici, nel 1985 Arbib e collaboratori proposero un primo "modello", in cui i programmi neurali di controllo del grasping combinano schemi motori riguardo i diversi effettori della mano (dita, pollice, palmo) e schemi percettivi, per determinare l'interazione tra la mano e l'ambiente (oggetto da afferrare). Per ottenere una presa stabile è necessario che i polpastrelli delle dita e la mano siano posizionati rispetto all'oggetto da afferrare in modo che si verifichi la miglior opposizione delle forze in gioco. Una accurata posizione delle dita intorno all'oggetto è un prerequisito fondamentale per la stabilità della presa e per la successiva manipolazione dell'oggetto. La preparazione del movimento di grasping prima del contatto con l'oggetto, durante la fase di raggiungimento (reaching), è un fattore critico che governa i movimenti anche degli altri segmenti dell'arto superiore (Gentilucci et al., 1991).

Il ruolo della visione nel grasping è importante per l'attivazione degli appropriati schemi motori, per la determinazione del tipo di presa necessaria, e per la determinazione delle posizioni relative che la mano e l'oggetto devono avere per ottenere una presa stabile.

La corretta esecuzione del grasping richiede l'integrità della corteccia motoria primaria (area 4 o F1) (Passingham et al., 1978), unica area ad avere un controllo diretto di sinergie fini di movimenti distali (corticomotoneuronali). Lesioni di quest'area nei primati producono un profondo deficit nel controllo delle singole dita e, di conseguenza, problemi nell'esecuzione del grasping. L'accesso diretto alle informazioni visive è necessario per controllare la conformazione della mano, ma in F1 questo accesso è molto limitato. I neuroni visivi sono molto limitati in F1, le risposte visive sono molto rare e non presentano le caratteristiche necessarie per guidare la formazione della corretta presa (Wannier et al., 1989).

La trasformazione visuomotoria per il grasping avviene a monte nel controllo del movimento, rispetto ad F1, in aree che hanno un accesso diretto alle informazioni visive necessarie, in particolare, nel circuito parieto-frontale AIP-F5.

L'area premotoria ventrale F5

L'area F5 della scimmia occupa la parte rostrale inferiore della corteccia premotoria ventrale. Studi elettrofisiologici mostrano che l'area F5 è correlata in particolare all'esecuzione dei movimenti distali dell'arto superiore, e studi anatomici mostrano che F5 è connessa con la zona di rappresentazione della mano di F1.

In F5 sono rappresentati movimenti distali della mano e della bocca. Rizzolatti e collaboratori (1988) registrando singoli neuroni in F5 durante l'esecuzione di atti motori eseguiti con la mano, hanno dimostrato che la maggior parte dei neuroni localizzati nella parte dorsale di F5 sono coinvolti in movimenti di grasping, e altri atti motori di afferramento, di raggiungimento, di avvicinamento alla bocca o al corpo, e di tenuta di un oggetto (grasping, reaching, bringing, holding). In F5, i neuroni di grasping mostrano selettività per diversi tipi di presa: la presa di precisione con opposizione di pollice ed indice (precision grip) è la più rappresentata, poi ci sono neuroni selettivi per la presa solo con le dita (finger prehension) e presa con tutta la mano (whole hand prehension). All'interno di ogni classe, i neuroni mostrano selettività per la forma dell'oggetto da afferrare. Il rapporto temporale tra la scarica neuronale e il movimento di grasping varia da neurone a neurone. Alcuni neuroni sono specifici per la fase finale del grasping, cioè la fase di flessione delle dita, altri per la fase di estensione delle dita, e rimangono attivi fino alla flessione delle dita intorno all'oggetto, altri ancora si attivano ancor prima dell'inizio del movimento e in alcuni casi terminano solo quando l'oggetto è stato afferrato.

Riassumendo, in F5 esistono sottopopolazioni di neuroni che codificano differenti atti motori: alcuni neuroni codificano diverse azioni (afferramento, tenuta, raggiungimento, avvicinamento), altri neuroni codificano per la configurazione della mano necessaria per raggiungere, afferrare, avvicinare, tenere un particolare oggetto. Un altro gruppo funzionale comprende i neuroni che partecipano alle diverse fasi temporali del movimento.

E' stato proposto che in F5 gli schemi motori formino un "vocabolario" di azioni, col quale possono essere costruite e controllate praticamente tutte le azioni eseguibili con la mano. In risposta alla visione di un determinato oggetto afferrabile, l'oggetto verrebbe quindi ricondotto alla forma e all'orientamento della presa, in base all'attivazione di particolari gruppi di neuroni (Rizzolatti e Gentilucci, 1988).

Gli stimoli visivi influenzano e interagiscono con il vocabolario motorio di F5. Il 50% dei neuroni di F5 presentano risposte visive (Raos et al., 2005). Alcuni neuroni, definiti come neuroni "canonici", rispondono alla visione di oggetti che corrispondono al target dell'azione codificata da quel neurone (stimoli visivi congruenti con il tipo di presa codificata dal neurone). Altri neuroni, definiti come neuroni "mirror", rispondono all'osservazione di azioni simili a quelle codificate dal neurone, eseguite da un'altra scimmia o dallo sperimentatore (Gallese et al., 1996).

L'area intraparietale anteriore AIP

I neuroni di AIP sono stati ampiamente studiati da Sakata e collaboratori (Taira et al., 1990; Sakata et al., 1995; Murata et al., 1996; Murata et al., 2000) in scimmie allentate a svolgere un compito di afferramento e manipolazione di vari oggetti di forme diverse, atte a suscitare, nell'interazione mano-oggetto, diverse configurazioni motorie. La maggior parte dei neuroni di AIP mostrano alta selettività per uno degli oggetti presentati, mentre in generale non discriminano sulla posizione di presentazione dell'oggetto nello spazio. Questo dimostra che l'attività dei neuroni di AIP è legata principalmente al movimento distale di interazione con l'oggetto, e non al movimento prossimale. Per determinare il ruolo dei fattori visivi nell'attivazione di questi neuroni, essi vennero testati mentre la scimmia eseguiva il movimento di afferramento e manipolazione al buio e alla luce, e durante la semplice fissazione dell'oggetto. Vennero definite tre classi di neuroni: "motor dominant", che si attivano durante il grasping sia al buio che alla luce, "visual and motor" che si attivano maggiormente durante il grasping alla luce che al buio, e "visual dominant" attivi soltanto durante il grasping alla luce. I neuroni di AIP, quindi, presentano caratteristiche sia di natura motoria che visiva.

I neuroni che presentano risposte visive sono inoltre raggruppabili in due categorie: "object-type" e "nonobject-type". I neuroni "object-type" sono attivi anche durante la semplice fissazione dell'oggetto, mostrando una selettività per le proprietà intrinseche dell'oggetto, e suggerendo una codifica delle sue caratteristiche tridimensionali (3D), come la forma, la dimensione e l'orientamento. In contrasto, i neuroni "non object-type" non sono attivi durante la fissazione dell'oggetto, ma sembrano richiedere altri stimoli visivi per essere attivati, come la visione della mano in movimento. Infatti, le risposte dei neuroni non-object type sono solitamente scatenate dopo l'inizio del movimento della mano, suggerendo una codifica del pre-shaping della mano o dell'interazioni mano-oggetto. Infine, utilizzando un'ampia varietà di oggetti afferrabili, incluse forme geometriche come sfere, cilindri, cubi, coni, superfici piate e anelli, Sakata e collaboratori dimostrarono la selettività dei neuroni di AIP per la forma, l'orientamento e la dimensione degli oggetti, sia durante la fissazione che la manipolazione. Infine, le cellule di AIP partecipano in vario modo alle varie fasi del movimento, anche se mostrano solitamente preferenza per la fase di pre-shaping e di chiusura della mano sull'oggetto. In generale, i neuroni di AIP una volta attivati, rimangono attivi fino a che l'oggetto non viene rilasciato.

Recentemente anche dati ottenuti con risonanza magnetica funzionale (fMRI) (Durand et al., 2007) hanno dimostrato che l'area AIP processa le informazioni bidimensionali (2D) e 3D degli oggetti, derivandole da informazioni stereoscopiche e dal movimento. Inoltre ulteriori dati di fMRI dimostrano che l'area AIP si attiva anche durante l'osservazione di azioni di grasping eseguite da altri (Nelissen et al., in preparazione). Questo dato conferma ed

estende alla visione dell'azione della mano altrui le proprietà osservate da Sakata e collaboratori in singoli neuroni visivi non object-type.

Fino ad ora, sono stati ottenuti pochi dati riguardo alla possibile sorgente delle informazioni visive ad AIP. Lavori precedenti hanno mostrato che AIP è target di proiezioni dal settore ventrale di LIP (Nakamura et al., 2001), definito come area caudale intraparietale (CIP). In quest'area sono stati trovati neuroni visivi che codificano le caratteristiche 3D degli oggetti (Taira et al., 2000; Tsutsui et al., 2001; Tsutsui et al., 2002; Tsutsui et al., 2003), in particolare l'orientamento delle superfici e dell'asse di rotazione principale di oggetti. Tuttavia, le proprietà funzionali di CIP non possono spiegare alcune proprietà di AIP, come le risposte visive dei neuroni "non-object type", che rispondono alla visione della mano in azione. I dati odologici di Nakamura e collaboratori (2001), ottenuti iniettando traccianti anterogradi e retrogradi in CIP definita fisiologicamente, suggeriscono inoltre un ruolo di quest'area come nodo tra l'area visiva parietale V3A ed AIP. Secondo questi autori CIP è un centro di ordine superiore per la stereoscopia, integra segnali riguardo la disparità binoculare provenienti dal complesso di V3 e da altre aree visive dorsali, per rappresentare le caratteristiche 3D degli oggetti. CIP invia queste informazioni ad AIP, per la trasformazione visuomotoria delle caratteristiche visive degli oggetti in movimenti di afferramento. AIP quindi sarebbe lo step finale di questo canale della via visiva dorsale dedicato all'analisi delle caratteristiche intrinseche dell'oggetto.

In sintesi, AIP ed F5 sono fortemente connesse, presentano proprietà funzionali simili, e costituiscono il circuito parieto-frontale responsabile delle trasformazioni visuomotorie per i movimenti della mano. L'importanza funzionale del circuito costituito da AIP ed F5 nel controllo dei movimenti di grasping e manipolatori, è stato chiaramente confermato da esperimenti di inattivazione. Lesioni reversibili nel macaco hanno mostrato che l'inattivazione sia di AIP (Gallese et al., 1994) che di F5 (Fogassi et al., 2001) producono difetti di grasping che risultano in una discrepanza tra forma dell'oggetto e l'appropriato preshaping della mano necessario al suo afferramento. La conseguenza dell'inattivazione di AIP è l'esecuzione di movimenti di grasping goffi o fallimentari. Una volta che la scimmia riusciva ad afferrare l'oggetto, la presa corretta veniva raggiunta solo dopo vari movimenti di correzione, basati sull'esplorazione tattile dell'oggetto. Il movimento più colpito dalla inattivazione di AIP era la presa di precisione, mentre non sono stati descritti deficit nell'accuratezza del raggiungimento dell'oggetto (reaching). D'altro canto, l'inattivazione di F5 provoca debolezza e goffaggine dei movimenti della mano controlaterale alla lesione. Evidenti deficit nell'assunzione della corretta conformazione della mano, senza deficit motori, vennero osservati anche nella mano ipsilaterale alla lesione. Questo dato indica che F5 esercita un controllo bilaterale, e che il deficit visuomotorio non dipende puramente dal deficit motorio.

L'inattivazione del circuito parieto-frontale AIP-F5, quindi, non blocca la capacità di compiere movimenti di grasping, ma solo la capacità di trasformare le proprietà 3D degli oggetti in appropriati movimenti della mano.

Diversi modelli sono stati proposti per spiegare l'integrazione delle informazioni, codificate in diverse aree e circuiti corticali, necessarie alla programmazione e all'esecuzione dei movimenti grasping (Arbib et al., 1995; Milner e Goodale, 1993; Jeannerod et al., 1995; Sakata et al., 1997; Fagg e Arbib, 1998). Jeannerod e collaboratori (1995), rifacendosi al concetto di interazione tra schemi percettivi e motori proposto da Arbib (1995), proposero un modello per il controllo dei movimenti di grasping in cui le proprietà intrinseche degli oggetti (forma e dimensione) vengono trasformate in pattern di movimenti distali (dita e polso) nel circuito AIP-F5; in particolare, la trasformazione delle informazioni intrinseche dell'oggetto in specifiche prese della mano avviene nel lobulo parietale inferiore (in particolare AIP), dove i movimenti sono codificati in maniera più globale, e nell'area premotoria F5, dove i movimenti sono rappresentati più segmentati nelle diverse componenti motorie.

Secondo il modello proposto da Fagg e Arbib nel 1998, AIP è responsabile dell'estrazione delle informazioni visive riguardo le caratteristiche dell'oggetto necessarie per l'interazione motoria con esso. Queste caratteristiche vennero definite con il termine "affordances", cioè parametri per l'interazione motoria con gli oggetti, che sono segnalati dai sistemi sensoriali senza il coinvolgimento dei processi di riconoscimento degli oggetti (Gibson, 1966). I neuroni visual-dominant di AIP estraggono le caratteristiche 3D degli oggetti e le mandano, attraverso altri neuroni di AIP, ai neuroni visuomotori di F5. Le informazioni riguardo gli oggetti, arrivano a neuroni di F5 che codificano atti motori congruenti con la descrizione dell'oggetto ricevuta, permettendo così la selezione della giusta presa per ogni oggetto. Una volta attivati, i neuroni di F5 reclutano altri neuroni puramente motori in F5 che codificano per lo stesso atto motorio. L'azione, rappresentata da diversi atti motori, è inizialmente codificata nella sua globalità, e viene poi segmentata temporalmente e inviata ad F1. Lo stabilirsi della congruenza tra prese e oggetti dovrebbe avvenire durante processi di apprendimento nelle prime fasi della vita. E' possibile che all'inizio diverse descrizioni visive di oggetti raggiungano gli stessi "prototipi" di prese di F5, e che poi, con l'apprendimento, rimangano solo quelle che si sono dimostrate efficaci nel produrre la corretta presa (Rizzolatti e Luppino, 2001). In questo modo può essere stabilito l'accoppiamento oggetto visivo - atto motorio, e la trasformazione visuomotoria può avvenire. Le proiezioni da F5 ad AIP permetterebbero di rinforzare la selezione delle affordances, di aggiornare continuamente le informazioni riguardo al movimento in atto, e di modificare il programma motorio anche una volta iniziato.

In tutti i modelli citati gli autori si rifanno al concetto di "analisi pragmatica" degli oggetti, come base del funzionamento dei circuiti visuomotori. Gli attributi degli oggetti possono essere analizzati diversamente a seconda dello scopo del soggetto. L'analisi pragmatica si

basa sull'estrazione, dalla descrizione visiva degli oggetti, degli attributi importanti per la loro manipolazione e l'interazione con essi, cioè forma, struttura, dimensione e orientamento.

Secondo la visione ampiamente accettata, per primo proposta da Goodale e Milner (1992), l'analisi pragmatica degli oggetti ("vision for action system") avverrebbe nella corteccia parietale indipendentemente dai processi percettivi e di riconoscimento degli oggetti ("vision for perception system") elaborati nella corteccia inferotemporale. Questa visione "dicotomica" ha le radici nel lavoro di Ungerleider e Mishkin (1992), che proposero l'esistenza di due flussi di informazioni visive separati, che originano dalla corteccia visiva primaria. Una via ha come nodo principale l'area V4, che convoglia informazioni riguardo le proprietà degli oggetti alla corteccia inferotemporale (via ventrale); l'altra via ha come nodo principale il complesso MT/V5, che convoglia informazioni spaziali alla corteccia parietale (via dorsale). Milner e Goodale (1992), enfatizzando che i processi di controllo delle azioni parietali si estendono ben oltre la processazione della localizzazione degli oggetti nello spazio, studiando pazienti con lesioni alla via ventrale affetti da agnosia visiva, proposero che la via visiva dorsale dovesse essere più propriamente chiamata via del "come" (how system), essendo coinvolta nella programmazione e nel controllo in tempo reale (on-line) delle azioni. Nonostante siano stati proposti, specialmente per quanto riguarda il ruolo della corteccia dell'IPL (Rizzolatti e Matelli, 2003), altri modelli funzionali basati su numerose evidenze che sfidano la dicotomia proposta tra via dorsale e via ventrale, rimane ampiamente accettato che ci sia una chiara distinzione tra i processi visivi che guidano la visione per l'azione e la visione volta alla percezione, cosciente o non-cosciente (Milner e Goodale, 2007).

Tuttavia, come accennato, ci sono fenomeni che suggeriscono l'esistenza di interazioni tra circuiti coinvolti nella visione per l'azione e nella visione per la percezione. Un primo esempio riguarda la possibilità di afferrare un singolo oggetto in diversi modi, a seconda dell'identità dell'oggetto, e dello stato interno del soggetto. Per esempio, se una tazza è piena di una bevanda che vogliamo bere, la afferreremo dal manico, mentre se la vogliamo spostare, o se è vuota, la potremo afferrare dal corpo o dal bordo superiore. La selezione di una di queste prese dipende dall'intenzione del soggetto e dalle proprietà intrinseche dell'oggetto. Per permettere la selezione della corretta presa, il circuito AIP-F5 dovrebbe avere accesso sia a informazioni riguardo l'identità e il significato degli oggetti (corteccia inferotemporale), che ad informazioni provenienti da circuiti decisionali (corteccia prefrontale e cingolata).

Fagg e Arbib, nel loro modello, proposero che AIP provveda alla descrizione di affordances multiple ad F5, dove successivamente informazioni dalla corteccia prefrontale contribuiscono alla selezione della presa più adatta. Questi autori ipotizzarono da un lato un contributo delle aree inferotemporali della via visiva ventrale al processo di trasformazione visuomotoria, attraverso una connessione con AIP, dall'altro proposero che le informazioni prefrontali raggiungano F5 direttamente, e/o attraverso F6. Tuttavia le connessioni dirette tra

la porzione di F5 dove i neuroni visuomotori sono stati descritti e la corteccia prefrontale sono molto deboli.

Inoltre, un'altro dato che suggerisce l'interazione tra via dorsale e via ventrale emerge dagli studi fisiologici di AIP, e riguarda la presenza dei neuroni non-object type. Questi neuroni, che rispondono alla visione della mano in movimento, devono avere accesso ad aree della via visiva ventrale che processano informazioni riguardo la descrizione visiva delle azioni, come le aree localizzate dentro il solco temporale superiore (STS).

Studi su soggetti umani, inoltre, forniscono ulteriori evidenze utili per comprendere appieno le proprietà funzionali di AIP. Jeannerod e collaboratori (1994) studiando una paziente con lesione bilaterale alla corteccia parietale posteriore, in grado di afferrare oggetti famigliari ma non semplici forme geometriche, ipotizzarono che la selezione dell'appropriato movimento di grasping di oggetti famigliari dipenda da informazioni riguardo l'identità degli oggetti, codificata nella via visiva ventrale, cioè nella corteccia inferotemporale. Altri studi dimostrano che le azioni di interazione con oggetti dipendono anche da meccanismi che si basano sull'aspettativa somatosensoriale, derivante da esperienze precedenti (Ehrsson et al., 2003). Infine, nel cervello umano, il settore intraparietale rostrale considerato come l'omologo dell'area AIP (hAIP), è coinvolto in processi di integrazione di informazioni multisensoriali per il riconoscimento degli oggetti e per la loro manipolazione (Grefkes et al., 2002).

Tutte insieme, queste osservazioni suggeriscono che AIP sia target anche di informazioni visive correlate alla codifica delle azioni e all'identità degli oggetti, e di informazioni somatosensoriali correlate alla aspettativa tattile e alla codifica "haptica" degli oggetti. La possibile via per cui queste informazioni raggiungono AIP deve ancora essere stabilita.

Lo scopo del presente studio è di tracciare le connessioni corticali di AIP, per identificare le possibili sorgenti delle informazioni sensoriali al circuito AIP-F5.

Metodi

Gli esperimenti di iniezioni di traccianti neuronali nell'area AIP sono stati condotti in tre *Macaca nemestrina* (Casi 20, 14r e 30l), e in una *Macaca fuscata* (Caso 17). Inoltre, allo scopo definire AIP sulla base di criteri odologici, sono stati utilizzati ulteriori dati ottenuti da tre *Macaca nemestrina* (Casi 14l, 15 e 30r) e una *Macaca fascicularis* (Caso 13), nelle quali sono stati iniettati traccianti neuronali retrogradi nell'area premotoria ventrale F5. I dati riguardanti le connessioni frontali del Caso 17 e le connessioni intraparietali del Caso 15 sono già stati presentati in un precedente lavoro breve (Luppino et al., 1999). 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.

Procedure chirurgiche e elettrofisiologiche.

Ogni animale è stato anestetizzato con ketamina idrocloruro (15-20 mg/kg i.m.) o con sodio tiopentale (10-15 mg/Kg i.v.), e fissato in un apparato stereotassico. Quindi, in condizioni di sterilità, dopo un'incisione sullo scalpo, è stata praticata una craniotomia ed una apertura di un lembo durale in corrispondenza delle zone di interesse.

In tutte le scimmie eccetto una (Caso 17 emisferi destro e sinistro), i siti di iniezione sono stati scelti usando come sistema di riferimento le coordinate stereotassiche, e l'IPS come punto di riferimento anatomico.

Nel Caso 17 (emisfero destro e sinistro), i siti di iniezione in AIP sono stati identificati sulla base di uno studio elettrofisiologico, condotto in precedenza nello stesso animale. I dati elettrofisiologici riguardanti questo caso sono descritti in Murata et al. (2000). Per una descrizione dettagliata delle procedure comportamentali, chirurgiche e di registrazione, si rimanda a Murata et al., 2000. Brevemente, in entrambi gli emisferi di questo animale, la corteccia dell'IPS è stata esplorata con una serie di penetrazioni di microelettrodi, spaziate tra loro da intervalli di circa 1 mm in direzione rostrocaudale. AIP è stata definita sulla base della localizzazione dell'attività di singole e/o multiple unità neuronali correlate all'esecuzione di un compito che consisteva nell'afferramento o fissazione di oggetti. AIP è stata localizzata caudalmente alla zona di rappresentazione della mano della corteccia somatosensoriale primaria, nella parte rostrale dell'IPS, immediatamente al davanti dell'area LIP. Alla fine dell'esperimento, sono state effettuate piccole lesioni elettrolitiche (corrente catodica di 10 μ A per 10 s) in posizioni stereotassiche conosciute, intorno alla regione studiata.

Iniezione di traccianti e procedure istologiche.

Una volta scelti i siti in cui iniettare l'area AIP, i traccianti fluorescenti Fast Blue (FB, 3% in acqua distillata, EMS-POLYLOY GmbH, Gross-Umstadt, Germany) e Diamidino Yellow (DY, 2% in 0.2M tampone fosfato a pH 7.2, EMS-POLYLOY GmbH), il tracciante Wheat Germ Agglutinin, peroxidase-conjugated (WGA-HRP, 4% in acqua distillata, SIGMA, St Louis, MO, USA), il tracciante Biotinilated Dextran Amine (BDA, 10% tampone fosfato 0.1M, pH 7.4; Invitrogen-Molecular Probes, Eugene, OR, USA) o il tracciante Microruby (MR, 10% tampone fosfato 0.1M, pH 7.4; Invitrogen-Molecular Probes), sono stati iniettati a pressione lentamente a diverse profondità nell'IPS, attraverso una micropipetta di vetro (diametro della punta di 50-100 μm) attaccata all'ago di una microsiringa Hamilton da 1 μl or 5 μl (Reno, NV, USA). I dati relativi alla localizzazione dei siti di iniezione, al tipo di tracciante utilizzato e alla quantità di tracciante iniettata sono riassunti nella Tabella 1. Dopo l'esecuzione delle iniezioni, il lembo durale aperto è stato suturato, l'osso riposizionato e i tessuti superficiali suturati secondo i piani anatomici. Durante le chirurgie, l'idratazione è stata mantenuta con soluzione salina (circa 10 ml/h, i.v.) e la temperatura veniva mantenuta costante con un cuscinetto riscaldante. Il battito cardiaco, la pressione arteriosa, la pO_2 , il ritmo respiratorio e la temperatura corporea sono state continuamente monitorate. Dopo il recupero dalla anestesia l'animale veniva riportato in gabbia e attentamente monitorato.

Tutti i casi di iniezioni in F5, eccetto il Caso 30r, sono stati già utilizzati in precedenti studi odologici (per i dettagli delle procedure chirurgiche e l'iniezione dei traccianti si rimanda a Luppino et al., 1999; 2001; Gregoriou et al., 2006). Nel Caso 13, il tracciante DY (una iniezione, 0,2 μl) è stato iniettato nella convessità corticale immediatamente adiacente al solco arcuato inferiore. Nei Casi 14l (FB, una iniezione 0.2 μl) e 15 (DY, due iniezioni, 0.2 μl ciascuna), i traccianti sono stati iniettati in corrispondenza della sommità del banco posteriore del solco arcuato inferiore. Nel Caso 30r (DY, una iniezione 0.2 μl) l'iniezione è stata posizionata nella profondità del banco posteriore del solco arcuato inferiore.

Decorso il periodo di sopravvivenza necessario per il trasporto assonale dei traccianti iniettati (28 giorni per la BDA, 12-14 giorni per FB, DY e MR e 2 giorni per la WGA-HRP), ciascun animale è stato anestetizzato con ketamina idrocloruro (15 mg/kg i.m.), poi trattato con una iniezione letale i.v. di sodio tipoentale (60 mg/Kg) e perfuso attraverso il ventricolo sinistro con, nell'ordine, soluzione salina, 3.5-4% paraformaldeide e 5% glicerolo. Le soluzioni di paraformaldeide e glicerolo sono state preparate in tampone fosfato 0.1M, pH 7.4. Su ciascun cervello, fissato il cranio in un apparato stereotassico, è stata fatta una incisione nel lobo occipitale secondo il piano coronale. Ciascun cervello poi è stato estratto dall'osso, fotografato e immerso in soluzione tamponata di glicerolo al 10% per 3 giorni, poi al 20% per 4 giorni. Infine, il cervello congelato è stato tagliato al microtomo in sezioni coronali di 60 μm di spessore. I due emisferi del Caso 17 sono stati tagliati separatamente.

Nel Caso 14r, 17l e 20 e in tutti gli altri casi di iniezioni in F5, una sezione ogni 5 è stata montata, asciugata e rapidamente coperta con coprioggetto per l'analisi al microscopio a fluorescenza. Nel Caso 17r una sezione ogni 5 è stata processata per la reazione istochimica di sviluppo della WGA-HRP che prevede l'utilizzo di tetrametilbenzidina (TMB) come cromogeno (Mesulam, 1982). Nel Caso 30l, una serie su 5 è stata processata per la visualizzazione della BDA, usando Vectastain ABC kit (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) e 3,3'-diaminobenzidina (DAB) come cromogeno. Il prodotto della reazione è stato intensificato utilizzando cloruro di cobalto e nichel ammonio solfato. In tutti i casi una serie delle cinque è stata colorata con il metodo di Nissl (fionina, 0.1% in tampone acetato 0.1M pH 3.7).

Analisi dei dati

Siti di iniezione e distribuzione dei neuroni marcati per via retrograda.

I criteri utilizzati per la definizione dei siti di iniezione e l'identificazione della marcatura retrograda e anterograda sono stati ampiamente descritti in studi precedenti (Luppino et al., 2001; 2003; Rozzi et al., 2006). La distribuzione della marcatura retrograda e anterograda (per le iniezioni di WGA-HRP e di BDA) è stata analizzata in sezioni distanti 300 μm , e mappata in sezioni distanti 600 μm . Utilizzando un sistema di trasduttori elettrici lineari di spostamento (potenziometri) montati sugli assi X e Y della piattaforma mobile del microscopio, sono state acquisite le coordinate Cartesiane di punti localizzati lungo il bordo esterno e interno della corteccia, della posizione delle singole cellule marcate e della marcatura anterograda. Per ciascuna sezione le coordinate del bordo esterno, bordo interno e della marcatura, sono state digitalizzate separatamente, e successivamente associate e visualizzate graficamente come disegni delle sezioni. Nel Caso 30l, poiché la BDA mostra alta sensibilità come tracciante anterogrado, ma dà soltanto un povero trasporto retrogrado, è stata analizzata solo la distribuzione dei terminali marcati. La distribuzione della marcatura osservata nell'IPS, nel solco Laterale (LF) e nel solco temporale superiore (STS), è stata visualizzata in ricostruzioni 2D ottenute usando sempre lo stesso software (per dettagli si rimanda a Matelli et al., 1998). Brevemente, in ciascuna sezione disegnata, la corteccia racchiusa nella regione di interesse è stata suddivisa in *bin* colonnari, con linee perpendicolari alla superficie corticale, congiungenti bordo esterno e interno della corteccia. Per minimizzare la distorsione causata dalle curvature della corteccia, questa è stata dispiegata al livello di una linea virtuale connettente i punti medi delle linee perpendicolari, linea approssimativamente localizzata sul bordo tra III e IV strato. Le sezioni così dispiegate, sono state successivamente allineate e la marcatura distribuita lungo lo spazio tra due successive sezioni disegnate (600 μm). Le sezioni lungo il IPS sono state allineate in corrispondenza della sommità del solco, quelle lungo

l'opercolo parietale e l'insula sono state allineate in corrispondenza del fondo del banco superiore della LF, e quelle lungo l'STS in corrispondenza del fondo anteriore e della metà del pavimento posteriore.

Inoltre, i dati di ogni singola sezione sono stati importati in un programma di ricostruzione 3D (Bettio et al., 2001), che permette di ottenere ricostruzioni volumetriche del cervello della scimmia, includendovi i dati odologici. Utilizzando questo software, le singole sezioni sono state innanzitutto traslate manualmente o ruotate per ottenerne il corretto allineamento. L'allineamento è stato basato sulla localizzazione della traccia di un ago inserito ortogonalmente al piano di taglio, e l'utilizzo di diversi punti di riferimento corticali e sottocorticali. Successivamente è stata applicata una trasformazione locale non lineare per correggere la distorsione dovuta alla processazione istologica. Infine è stata creata una ricostruzione della superficie corticale, che comprende la posizione delle cellule marcate. La ricostruzione 3D ottenuta, può essere sezionata per esporre la superficie corticale localizzata all'interno dei solchi. La distribuzione della marcatura sulla superficie corticale è stata presentata in visioni laterali e dorsolaterali delle ricostruzioni 3D degli emisferi. La distribuzione della marcatura nell'interno del solco arcuato, è stata presentata in una visione non standard dell'emisfero, in cui i banchi rostrale e caudale del solco sono stati esposti con appropriate dissezioni delle ricostruzioni 3D (per ulteriori spiegazioni si veda Figura 1 in Rozzi et al., 2006).

I criteri utilizzati per l'attribuzione della marcatura alle aree parietali, frontali e temporali, sono stati molto simili a quelli precedentemente descritti in Rozzi et al. (2006). Le aree della convessità corticale del lobulo parietale inferiore (IPL) sono state definite secondo criteri architettonici (Gregoriou et al., 2006), mentre per definire le aree dell'opercolo parietale abbiamo confrontato le nostre mappe con le mappe funzionali della regione di SII pubblicate da Krubitzer et al. (1995) e Fitzgerald et al. (2004). Le aree del banco laterale dell'IPL sono state suddivise secondo Blatt et al. (1990) e Colby et al. (1993), in caudale (LIP) e ventrale (VIP) all'area AIP. La corteccia del lobulo parietale superiore (SPL) è stata suddivisa secondo Matelli et al. (1998) (vedi anche Marconi et al., 2001). Le aree funzionali V6A (Galletti et al., 1999) e mediale intraparietale (MIP) (Colby et al., 1998; Colby e Duhamel, 1991) sono state incluse nella mappa di Panda e Seltzer (1982). L'area V6A è stata suddivisa in settore dorsale (V6Ad) e ventrale (V6Av) secondo Luppino et al. (2005). Per la corteccia inferotemporale abbiamo adottato la nomenclatura di Saleem e Tanaka (1996) e Boussaoud et al., (1990), mentre per il banco ventrale dell'STS (ISTS) abbiamo utilizzato anche la suddivisione di Seltzer e Pandya (1978). Nel lobo frontale, le aree della corteccia agranulare sono state definite secondo Matelli et al. (1985; vedi anche Geyer et al., 2000). La corteccia prefrontale è stata suddivisa secondo Carmichael e Price (1994), mentre la corteccia prearcuata seguendo anche Stanton et al. (1989).

Distribuzione laminare della marcatura e analisi quantitativa.

Per ottenere informazioni riguardo una possibile relazione "gerarchica" nelle connessioni corticali osservate, la marcatura attribuibile a una particolare area e osservata ripetutamente in più sezioni e casi, è stata analizzata ogni 300 μm in termini di : a) distribuzione laminare dei terminali marcati per via anterograda; b) percentuale di neuroni marcati localizzati negli strati superficiali (II-III) vs. profondi (V-VI). Questi dati sono poi stati interpretati secondo i criteri definiti da Felleman e Van Essen (1991; vedi anche Dum e Strick, 2005). Sulla base della distribuzione laminare dei terminali, le proiezioni possono essere classificate come "feedforward", quando i terminali sono soprattutto concentrati nello strato IV e III inferiore, "feedback" quando sono concentrati soprattutto negli strati superficiali e profondi, ed evitano il IV strato, "laterali" quando sono distribuiti abbastanza uniformemente in tutti gli strati corticali, e infine "mixed" quando spot di proiezioni "feedforward" vengono trovati insieme a spot di marcatura a "feedback". Basandosi sulla distribuzione delle cellule marcate per via retrograda, le connessioni sono state definite come a "feedforward" o "feedback" quando i neuroni marcati negli strati superficiali erano rispettivamente $>70\%$ o $<30\%$. Distribuzioni più omogenee sono state definite come "bilaminar". Questo ultimo pattern è stato generalmente utilizzato per inferire che due aree sono localizzate allo "stesso livello gerarchico". Tuttavia, come già notato da Felleman e Van Essen (1991) (vedi anche Andersen et al., 1990a; Boussaoud et al 1990; Lewis e Van Essen 2000), le connessioni bilaminari, in particolare a livello di aree parietali e temporali, possono essere compatibili con diversi tipi di relazioni tra aree, sulla base della ulteriore osservazione della distribuzione della marcatura anterograda. Nella corteccia agranulare frontale, a causa della mancanza del IV strato, è stato necessario modificare in parte questi criteri. Nella corteccia agranulare frontale, le connessioni caratterizzate dalla presenza di terminali soprattutto nel III strato inferiore, sono state considerate come proiezioni *feedforward* (Shipp, 2005).

Le proiezioni osservate in questo studio, sono quindi state interpretate, come *feedforward*, *feedback* e *laterali*, sulla base della distribuzione laminare sia delle cellule marcate che dei terminali. Nei casi di distribuzione "bilaminar", la possibile relazione tra le aree è stata ipotizzata sulla base della distribuzione dei terminali osservata nei Casi 17r e 30l.

Infine, per avere una informazione più oggettiva riguardo l'intensità relativa delle connessioni osservate nel presente studio, in tutti i casi di iniezioni in F5, e nei Casi 20, 17r e 14r di iniezioni in AIP, è stato contato il numero di cellule marcate nell'emisfero ipsilaterale, al di fuori dei limiti dell'area iniettata, in sezioni spaziate di 600 μm . Le afferenze parietali a F5 sono state espresse in termini di percentuale di neuroni marcati trovati in ogni singola area o regione corticale rispetto alla marcatura globale o alla marcatura extra-parietale.

Presentazione microfotografia

Le microfotografie mostrate nel presente studio, sono state ottenute acquisendo direttamente immagini dalle sezioni con una telecamera digitale incorporata nel microscopio. Le singole immagini sono poi state importate in Adobe Photoshop, con il quale sono state processate ed eventualmente assemblate con montaggio digitale, e ridotte all'ingrandimento finale. Per la maggior parte delle immagini acquisite è stata necessaria una correzione della luminosità, e del contrasto.

Risultati

Definizione di AIP e localizzazione dei siti di iniezione

L'area AIP occupa la porzione più anteriore dell'IIPS, dove sono stati registrati neuroni motori, visuomotori e visivi attivi durante l'esecuzione di movimenti di afferramento con la mano (hand-related AIP neurons; Taira et al., 1990; Sakata et al., 1995; Murata et al., 1996; 2000). Nel Caso 17r, l'estensione di AIP è stata determinata fisiologicamente (vedi Murata et al., 2000). La corteccia del IIPS è stata esplorata dalla sommità fino al fondo del solco con penetrazioni di microelettrodi spaziate tra loro di circa 1 mm. Le tracce degli elettrodi sono state ricostruite e mostrate su una mappa del IPS aperto, e allineato in corrispondenza del suo bordo esterno ventrale (Figura 1, in alto a destra). L'attività di singoli neuroni o l'attività di più unità neuronali (triangoli pieni) caratteristica dei neuroni hand-related di AIP, è stata registrata da 5 a 13 mm posteriormente alla punta rostrale dell'IPS e da circa 1.5 mm al di sotto della sommità del solco fino a 2-3 mm dal fondo. AIP confina caudalmente con LIP, dove predominano neuroni con attività di fissazione o correlata all'esecuzione di saccadi e non c'è attività hand-related (Andersen et al., 1990a; 1990b; Blatt et al., 1990; Ben Hamed e Duhamel, 2002). Il bordo caudale di AIP, nei precedenti studi funzionali, è stato osservato intorno ad AP -2, in accordo con i risultati ottenuti dagli studi funzionali di mappatura dell'area LIP di Blatt et al. (1990), che considerano un livello di circa AP -4 come corrispondente alla parte più rostrale di quest'area. Ventralmente AIP confina con l'area VIP dove i neuroni mostrano tipiche risposte tattili e visive con campi recettivi peripersonali localizzati intorno alla faccia (Colby et al., 1993; Duhamel et al., 1997; Duhamel et al., 1998). Il bordo ventrale di AIP, nei precedenti studi funzionali, è stato osservato a circa 2-3 mm dal fondo dell' IPS, in perfetto accordo con l'estensione di VIP definita nelle mappe funzionali di Colby et al. (1993). Rostralmente AIP confina con un settore dell'area PF (parte rostrale dell'area 7b; Gregoriou et al., 2006) dove i neuroni mostrano campi recettivi tattili intorno alla faccia e, a volte, anche larghi campi recettivi visivi (Leinonen e Nyman, 1979). Il bordo rostrale di AIP, nei precedenti studi funzionali, è stato solitamente osservato ad AP 6, che è circa 3 mm caudale rispetto punta rostrale dell'IPS, in accordo con: a) i dati funzionali di Leinonen e Nyman (1979), che considerano la parte più rostrale di IPS come parte dell'area 7b, e b) dati architettonici (Gregoriou et al., 2006) che mostrano che questo settore è parte dell'area della convessità PF. Infine AIP confina dorsalmente con l'area PFG, caratterizzata soprattutto dalla presenza di neuroni con campi recettivi somatosensoriali e/o larghi campi peripersonali visivi intorno alla mano, il braccio e la faccia (Hyvärinen, 1981). Il bordo dorsale di AIP, nei precedenti studi funzionali, è stato solitamente localizzato 1.5 mm ventrale rispetto alla sommità del banco ventrale dell'IPS, in accordo con i bordi architettonici descritti delle aree della convessità dell'IPL (Gregoriou et al., 2006).

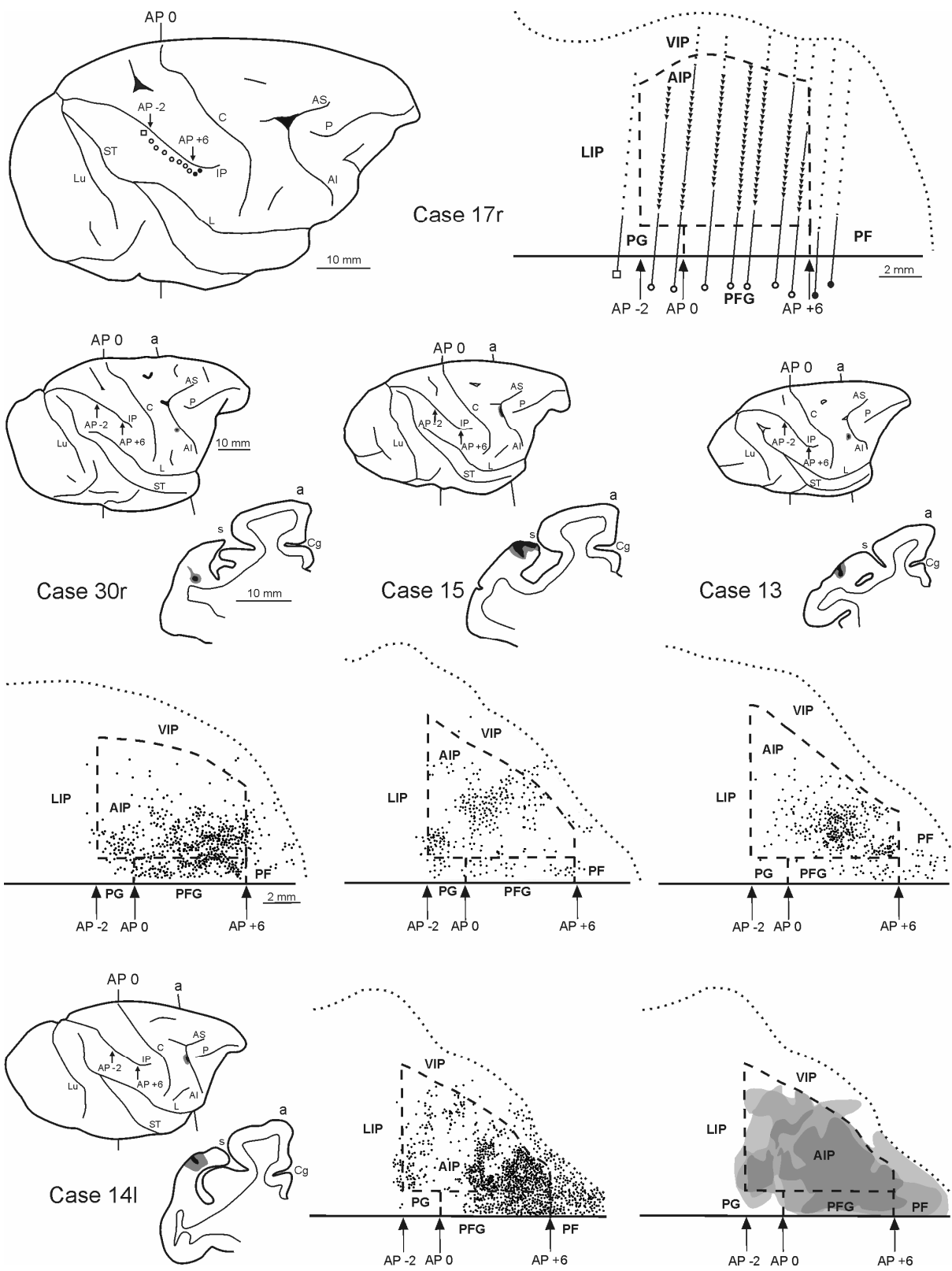


Figura 1

Figura 1 (pagina precedente): Definizione funzionale ed odologica di AIP. **Parte superiore:** Visione riassuntiva dei dati elettrofisiologici del Caso 17r. *Sinistra:* La visione dorsolaterale dell'emisfero mostra la localizzazione delle penetrazioni degli elettrodi nelle quali sono stati registrati i neuroni di AIP (cerchi vuoti). I cerchi pieni e i quadrati vuoti indicano rispettivamente le penetrazioni in PF e LIP. Le frecce indicano i livelli stereotassici di AP. *Destra:* ricostruzione 2D del IIPS, allineato in corrispondenza dell'apice del banco ventrale, indicato da una linea spessa continua. La linea punteggiata indica il fondo. La direzione rostrale è verso destra. Il limite dell'area AIP (vedi i Risultati) e i bordi rostrali e caudali delle aree PF e PFG sono indicati, in questa e nelle figure successive, da linee tratteggiate. I segmenti indicati da triangoli pieni, lungo la ricostruzione della traiettoria delle penetrazioni, indicano i siti corticali in cui è stata registrata attività hand-related di singoli neuroni o multi-unit. I segmenti punteggiati indicano i siti corticali dove è stata registrata attività attribuibile ad altre aree corticali. **Parte inferiore:** Distribuzione dei neuroni marcati per via retrograda nel IIPS dopo iniezioni di traccianti nell'area F5, in quattro diversi casi, mostrata in ricostruzioni 2D del banco. Ogni punto rappresenta un neurone marcato. Per ciascun caso, la posizione del sito di iniezione è mostrata in rappresentative sezioni coronali, nelle quali la zona bianca e la zona grigia indicano rispettivamente il core e l'halo dell'iniezione. Il livello della sezione e la posizione del sito sono indicati nella visione dorsolaterale dell'emisfero. Per permettere il confronto tra i vari casi, tutte le ricostruzioni in questa e nelle successive figure sono presentate come provenienti da emisferi destri. Le scale, mostrate per il Caso 30r, si applicano anche a tutti gli altri casi. La ricostruzione 2D nella parte inferiore a destra della figura, mostra una visione composita dei settori marcati in ciascun caso, delineati in modo da escludere i neuroni marcati isolati distanti più di 300-500 µm dagli altri. La zona grigio scuro e grigio intermedio, indicano rispettivamente la sovrapposizione delle zone marcate in almeno tre o due casi. Il grigio più chiaro indica le zone marcate in solo un caso. AI = solco arcuato inferiore; AS = solco arcuato superiore; C = solco centrale; Cg = solco cingolato; IP = solco intraparietale; L solco laterale; Lu = solco lunato; P = solco principale; s = spur del solco arcuato; ST = solco temporale superiore.

AIP definita fisiologicamente nel Caso 17r (linea tratteggiata spessa nella ricostruzione 2D in Figura 1) così come la regione identificata come AIP nei precedenti lavori (e.g. Sakata et al., 1995; Murata et al., 2000) è stata utilizzata come riferimento per localizzare AIP nei rimanenti casi del presente studio. Nelle presentazioni 2D del solco IPS in Figura 1, i bordi rostrali e caudali di AIP sono stati localizzati in base alle coordinate stereotassiche, mentre i bordi ventrali e dorsali sono stati localizzati in relazione alla sommità e al fondo dell'IPS. Quindi, i bordi rostrali e caudali di AIP sono stati posizionati ad AP 6 ed AP-2, rispettivamente, in coordinate stereotassiche (Winters et al., 1969), il bordo dorsale a 1.5 mm al di sotto della sommità del solco, e il bordo ventrale a 2-3 mm dal fondo.

In un precedente lavoro breve (Luppino et al., 1999) è stato mostrato che AIP è fortemente connessa con l'area premotoria rostrale ventrale F5, nella corteccia granulare frontale. Per determinare se questo aspetto della connettività di AIP potesse fornire un ulteriore criterio per la sua definizione, abbiamo analizzato la distribuzione della marcatura retrograda nell'IPL dopo iniezione di traccianti retrogradi in F5. I traccianti sono stati iniettati in quattro scimmie, in diverse parti di F5, con eccezione della sua porzione più ventrale. In precedenti studi elettrofisiologici è stato dimostrato che in settori di F5 corrispondenti a quelli coinvolti dalle nostre iniezioni, cioè sia nel banco posteriore del solco arcuato inferiore, sia nella adiacente convessità, sono rappresentati movimenti di grasping (e.g., Rizzolatti et al., 1988; Cerri et al., 2003; Shimazu et al., 2004; Raos et al., 2006; Umiltà et al., 2007). I nostri risultati hanno mostrato che F5 è bersaglio di robuste afferenze parietali, che originano quasi esclusivamente dalle aree dell'IPL, con eccezione di una marcatura relativamente densa osservata nel caso 14l, nella parte rostrale del banco dorsale dell'IPS (area PEip; Matelli et al., 1998). Nell'IPL la maggior parte della marcatura è stata osservata in AIP, PF, PFG e nell'opercolo parietale (area SII e corteccia retroinsulare), con una certa variabilità in termini quantitativi tra i casi. In particolare il Caso 30r ha mostrato marcatura molto densa nell'opercolo e relativamente debole in PF. La distribuzione della marcatura osservata nei Casi 13 e 14l sulla convessità dell'IPL, è stata mostrata in un precedente lavoro (Figura 17 in Gregoriou et al., 2006). La parte inferiore della Figura 1 mostra che nell'IPL in tutti i casi, è stata trovata densa marcatura in AIP e, con relativa variabilità interindividuale, anche in PF e nella parte più mediale di PFG. LIP e VIP sono praticamente escluse dalla marcatura. Nella parte in basso a destra della Figura 1, la zona marcata osservata in ogni singolo caso è stata delineata e sovrimposta in un'unica mappa 2D dell'IPS. Questa visione composita mostra che: a) praticamente tutta la superficie definita come AIP proietta a F5, b) il pattern di connessioni con F5 distingue chiaramente AIP dall'area caudale LIP e dalla ventrale VIP. Questa analisi conferma la validità della localizzazione stimata dei bordi caudali e ventrali di AIP.

L'analisi quantitativa condotta su questi dati ha mostrato che, considerando i quattro casi insieme, la percentuale media dei neuroni marcati osservati in AIP era di 6,5% (range: 4,8% -

9%). Questo valore è leggermente maggiore di quello osservato per la marcatura nelle aree PF (media: 5,2%; range 2.7% - 6.7%) e PFG (media: 5.3%; range 4.8% - 9%). Nell'opercolo parietale la percentuale dei neuroni marcati era molto più variabile tra i casi, dal 2.6% del Caso 13 al 24.7% del Caso 30r (media: 10.7%). Nonostante la variabilità, possibilmente dovuta a una organizzazione topografica delle connessioni parietali dall'area F5, questi dati indicano che in tutti i casi AIP rappresenta una delle quattro maggiori fonti di afferenze dalla corteccia parietale a quest'area della corteccia premotoria ventrale.

La localizzazione dei siti di iniezione in AIP è mostrata in Figura 2. Le iniezioni, nei diversi casi, sono risultate variare in dimensione, da piuttosto grandi (Caso 17r) a piuttosto piccole (Caso 20), e in posizione all'interno dell'area, da relativamente caudali (Caso 14r) a relativamente rostrali (Caso 30l). Complessivamente, i siti di iniezione hanno coinvolto tutta l'estensione di AIP, con eccezione della parte più ventrale e caudale. In tutti i casi, per effetto della traiettoria adottata per iniettare il banco dell'IPS, le iniezioni hanno coinvolto la parte più mediale di PFG o PG. Questo coinvolgimento tuttavia era minimo nei Casi 20 e 30l. Nei Casi 17r, 20 e 30l i core delle iniezioni hanno coinvolto pienamente gli strati intermedi della corteccia e l'halo non si è espanso nella sostanza bianca. Nel complesso, la distribuzione della marcatura osservata e il pattern di marcatura sono risultati ben coerenti tra i casi, mentre sono state osservate differenze tra i vari casi nel numero assoluto di cellule marcate, in dipendenza dalla dimensione del sito di iniezione e dal tipo di tracciante iniettato. Nel caso 14r il sito di iniezione si estendeva per diversi millimetri all'interno del banco dell'IPS, soprattutto nella parte inferiore del III strato. Nonostante un generale basso numero totale di neuroni marcati in questo caso, la distribuzione della marcatura è risultata coerente con quella osservata nei Casi 17r, 20 e 30l. Nel Caso 17l, i core delle iniezioni di entrambi FB e, soprattutto, DY, erano limitati nella estensione agli strati superficiali. Inoltre una significativa porzione dell'iniezione di FB ha coinvolto PFG. Per questi motivi i dati provenienti dal Caso 17l non verranno considerati in dettaglio nella descrizione dei risultati.

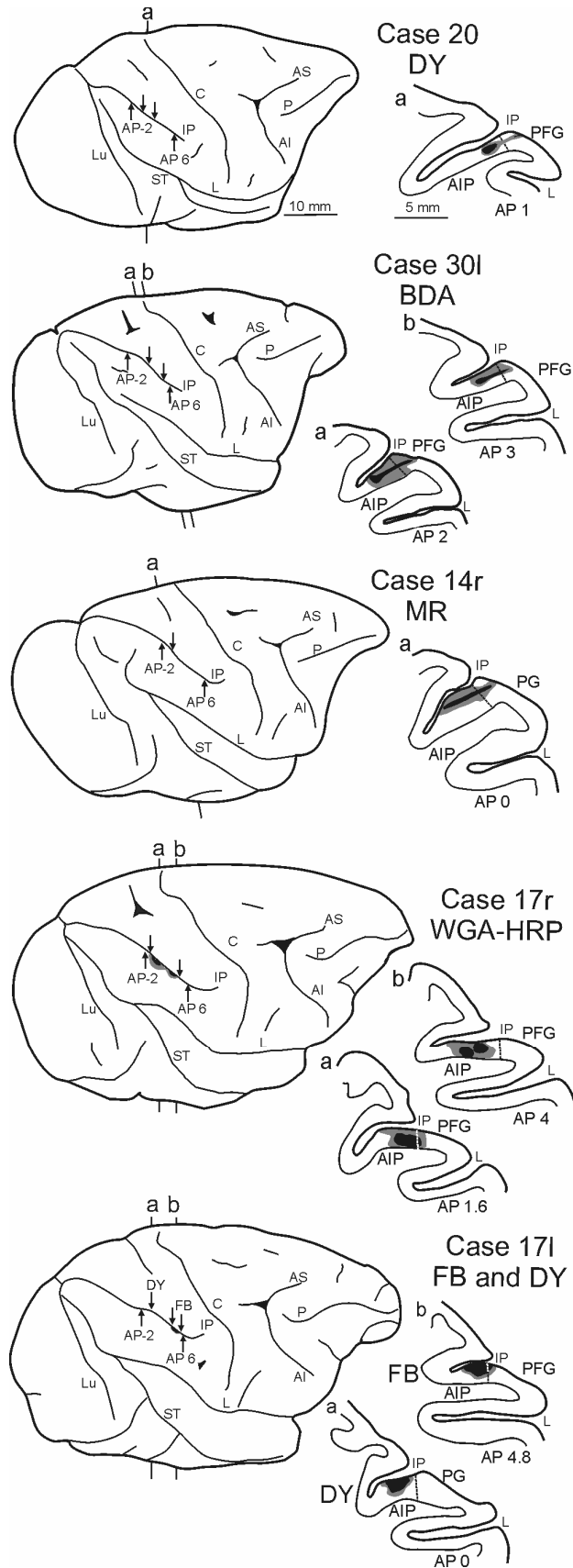


Figura 2: Localizzazione ed estensione delle iniezioni in AIP. Per ciascun caso il livello rostrocaudale (per le iniezioni più piccole) o l'estensione (per le iniezioni più grandi) dei siti di iniezione sono mostrati nella visione dorsolaterale dell'emisfero iniettato, indicati da frecce che puntano in basso verso l'IPS e nei disegni delle sezioni rappresentative. Le frecce che puntano in alto indicano le coordinate AP dell'estensione rostrocaudale di AIP. Le linee tratteggiate nelle sezioni indicano i bordi di AIP con PFG o PG. Le scale mostrate per il Caso 20, si applicano a tutti gli emisferi. Convenzioni e abbreviazioni come in Figura 1.

Connessioni di AIP

Nella seguente sezione verranno descritte le connessioni di AIP osservate nell'emisfero ipsilaterale all'iniezione, sulla base della distribuzione delle cellule marcate retrograde osservate nei Casi 20, 17r, 14r, e della marcatura anterograda osservata nel Caso 30l. Nel Caso 17r, la distribuzione areale della marcatura anterograda combaciava esattamente con quella della marcatura retrograda. Le Figure 3, 6, 7, 8 mostrano visioni 3D e 2D dei diversi settori corticali marcati. Le Figure 4 e 5, mostrano rispettivamente la distribuzione della marcatura retrograda osservata nel Caso 20 e della marcatura anterograda osservata nel Caso 30l, in disegni di rappresentative sezioni coronali. La Figura 9 mostra microfotografie di esempi di siti di iniezioni e di marcatura osservata, dai Casi 20 e 30l.

Connessioni con aree parietali e insula

Dopo iniezioni in AIP, è stata trovata una densa marcatura nelle aree della convessità dell'IPL, PF, PFG e PG (Figura 3, in alto). Questo dato è in completo accordo con quanto pubblicato precedentemente dopo iniezioni in queste aree della convessità dell'IPL (Rozzi et al 2006). Nel Caso 20 (Figura 3 e 4 sezioni j-o) e 14r (Figura 3) la marcatura tende ad essere confinata nella parte dorsale della corteccia del giro, mentre nel Caso 30l la marcatura anterograda si estende lungo tutta la sua estensione dorsolaterale (Figura 3 e 5 sezioni g-k). Nel Caso 17r il danno corticale in corrispondenza dell'impianto della camera di registrazione (zona grigia non marcata intorno al sito di iniezione nella ricostruzione 3D, in Figura 3) ha impedito un'accurata analisi di identificazione (plotting) della marcatura, per la presenza di artefatti e precipitazione aspecifica del cromogeno. Ricca marcatura tuttavia è stata osservata fuori dalla zona danneggiata, in PF, PFG e PG. Inoltre, in tutti i casi è stata osservata una piuttosto debole marcatura nell'area MST (Figure 4 sezioni m-o, e 5 sezioni l e m).

Nel IIPS (Figura 3, in basso), in tutti i casi, una marcatura intrinseca molto intensa si estendeva lungo quasi tutta l'ampiezza di AIP. La marcatura si estendeva anche caudalmente, nell'area LIP, occupandone la porzione anteriore e dorsale per circa 4 mm (Figure 3, 4 sezioni m e n, e 5 sezioni k e l). Questa zona di LIP sembra corrispondere alla parte rostrale di LIPd definita da Blatt et al. (1990), dove è rappresentato il campo visivo centrale e dove predominano le risposte neuronali alla fissazione e/o relative ai movimenti saccadici (Blatt et al., 1990; Ben Hamed e Duhamel, 2002). Inoltre gruppi di cellule marcate e terminali sono stati trovati costantemente nei diversi casi, più caudalmente e in profondità a livello dell'inizio rostrale del giro annettente (Figure 3, 4 sezioni n e o, e 5 sezione m). Questa zona marcata, che sembra essere soprattutto localizzata nella porzione ventrale di LIP (LIPv di Blatt et al., 1990), può corrispondere all'area CIP identificata da Sakata e collaboratori (vedi Tsutsui

et al., 2001). Debole marcatura è stata osservata ventralmente ad AIP, in VIP (Figura 3 e 5 sezioni *i-k*).

Nella corteccia parietale opercolare (Figura 6), in tutti i casi la marcatura era confinata alla regione di SII, con eccezione per una debole marcatura nella corteccia retroinsulare nel Caso 17r. Questa marcatura nella corteccia retroinsulare potrebbe essere probabilmente dovuta al parziale coinvolgimento di PFG in questo sito di iniezione (Rozzi et al., 2006). Nei Casi 20, 30l e 17r la marcatura nell'opercolo parietale era concentrata soprattutto in due zone, una più rostrale e mediale (Figure 4 sezioni *f* e *g*, 5 sezione *e*, e *6*), l'altra più caudale e laterale, vicina al bordo esterno del banco dorsale del LF (Figure 4 sezione *h*, 5 sezioni *g* e *h*, e *6*). Il confronto con studi funzionali suggerisce che la zona rostrale molto probabilmente corrisponda alla rappresentazione della mano di PV (Krubitzer et al., 1995), e alla zona anteriore di rappresentazione delle dita di SII come definito da Fitzgerald et al. (2004). La zona caudale sembra corrispondere al campo posteriore di rappresentazione delle dita di SII, come definito da Fitzgerald et al. (2004). Nel Caso 30l, è stata osservata una marcatura più debole anterograda tra le due zone più densamente marcate precedentemente descritte (Figure 5 sezione *f* e *6*). Questa zona potrebbe corrispondere al campo centrale definito da Fitzgerald et al. (2004). Nel caso 14r la marcatura, piuttosto debole, è stata trovata totalmente confinata nella zona caudale (Figura 6). Anche considerando la marcatura globale di cellule MR-positive nell'emisfero ipsilaterale all'iniezione, la marcatura nell'opercolo parietale del Caso 14r è risultata considerevolmente minore rispetto alle marcature osservate dopo le iniezioni di DY e WGA-HRP. La relativamente povera marcatura in SII in questo caso (l'iniezione più caudale in AIP) può riflettere una possibile organizzazione topografica in AIP. Infatti, i neuroni visual-dominant, sebbene largamente mescolati ai neuroni motor-dominant, tendono ad essere più numerosi nella porzione più caudale di AIP (Luppino e Murata, osservazioni non pubblicate). Inoltre, alcune cellule sono state trovate nell'insula granulata, all'incirca allo stesso livello AP dello spot rostrale di marcatura in SII, specialmente dopo le iniezioni più estese (Figure 4 e 5 sezione *e*).

In tutti i casi una marcatura relativamente debole è stata trovata in due settori dell'SPL. Un primo settore è localizzato caudalmente nel banco mediale dell'IPS (Figura 5 sezioni *l* e *m*) in corrispondenza dell'area MIP (Colby et al., 1988). Il secondo settore è localizzato dorsalmente nella parete anteriore del solco parieto-occipitale (Figure 4 sezione *p*, e 5 sezione *n*) in corrispondenza dell'area V6A (Galletti et al., 1999), cioè nell'area architettonica V6Ad (Luppino et al., 2005). Nessuna cellula marcata è stata osservata in altre aree parietali e nelle aree occipitali extrastriate.

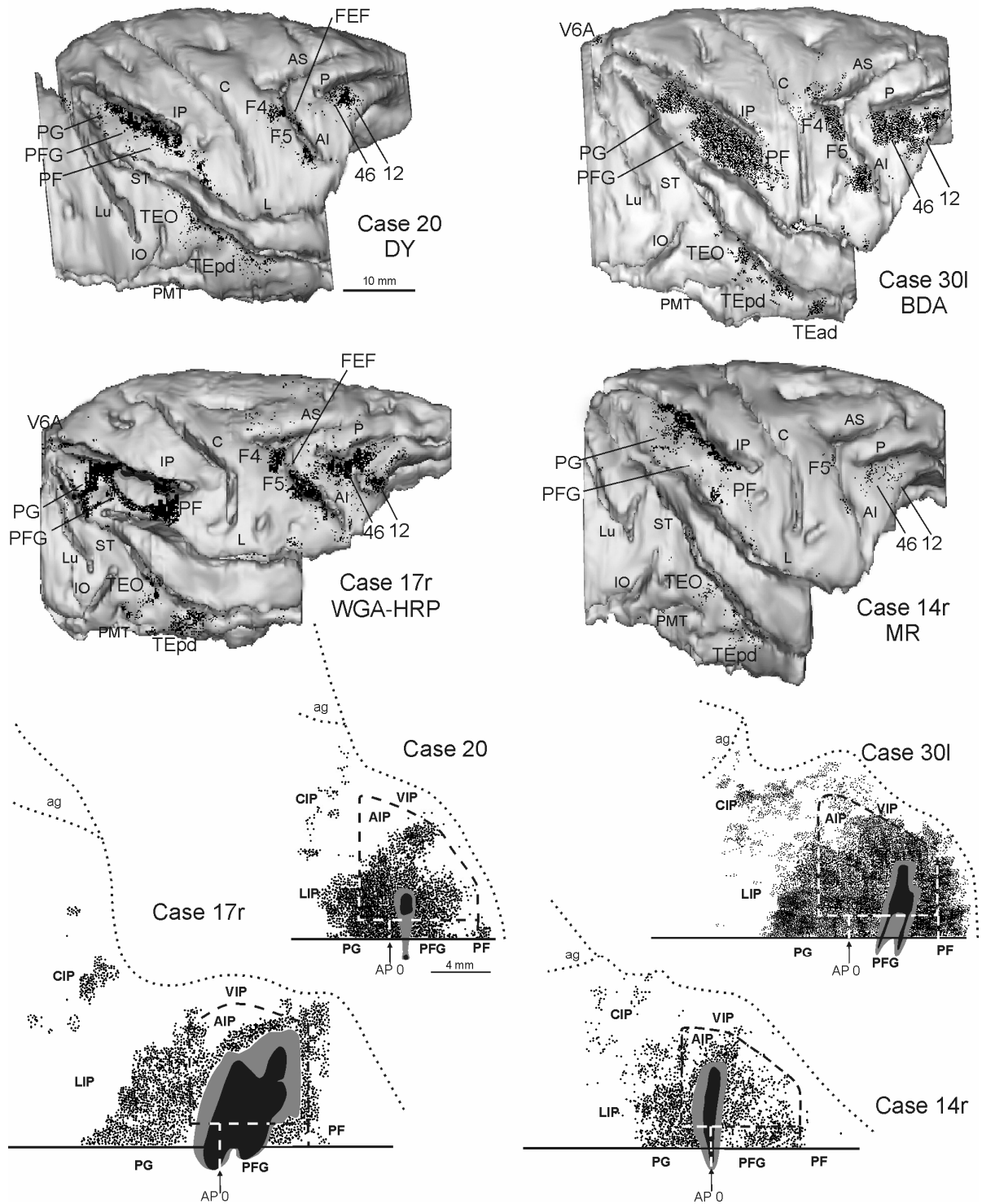


Figura 3: Distribuzione della marcatura retrograda osservata nei Casi 20, 17r e 14r, e della marcatura anterograda osservata nel Caso 30l, sulla convessità corticale dorsolaterale (parte superiore della figura, ricostruzioni 3D degli emisferi iniettati) e nel IIPs (parte inferiore della figura, ricostruzione 2D del banco). Per i Casi 20, 17r e 14r ogni punto corrisponde a un neurone marcato, mentre per il Caso 30l la densità è proporzionale alla densità osservata dei terminali marcati. La zona priva di marcatura sulla convessità dell'IPL, vicina al sito di iniezione del Caso 17r, corrisponde alla zona corticale danneggiata. La barra di calibrazione mostrata per l'emisfero e per la ricostruzione 2D del Caso 20, si applica a tutti i casi. Ag = giro annettente; IO = solco occipitale inferiore; PMT =solco temporale medio posteriore. Altre abbreviazioni e convenzioni come in Figura 1.

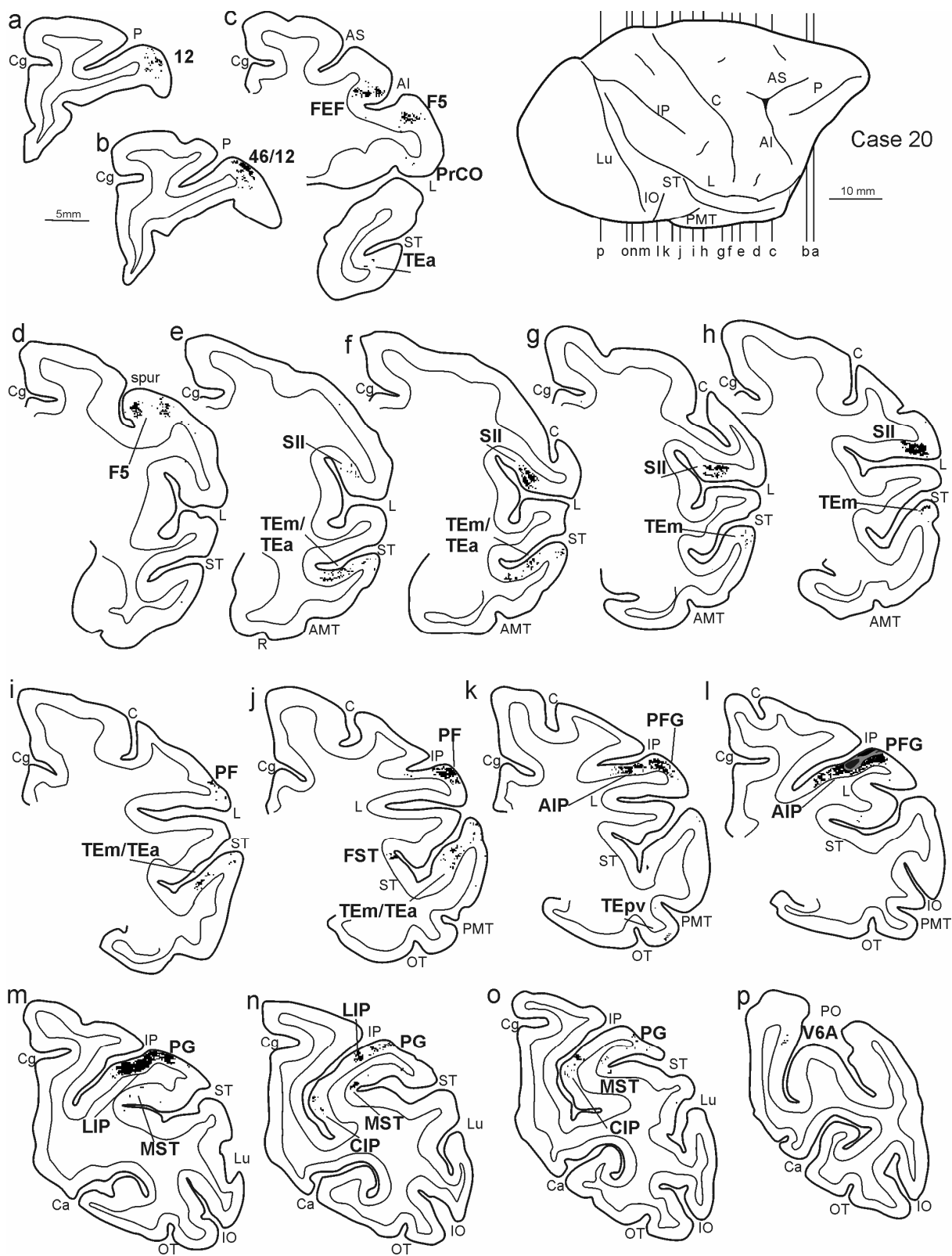


Figura 4: Distribuzione della marcatura retrograda osservata nel Caso 20, mostrata in disegni di sezioni coronali rappresentative. Le sezioni sono mostrate in ordine rostro-caudale (a-p). I livelli ai quali le sezioni sono state prese sono indicate nella visione dorsolaterale dell'emisfero iniettato, mostrato nella parte superiore a destra della figura. AMT = solco temporale medio anteriore; Ca = fessura calcarina; OT = solco occipitotemporale; PO = solco parietooccipitale; R = solco rinale. Altre convenzioni e abbreviazioni come in Figure 1 e 3.

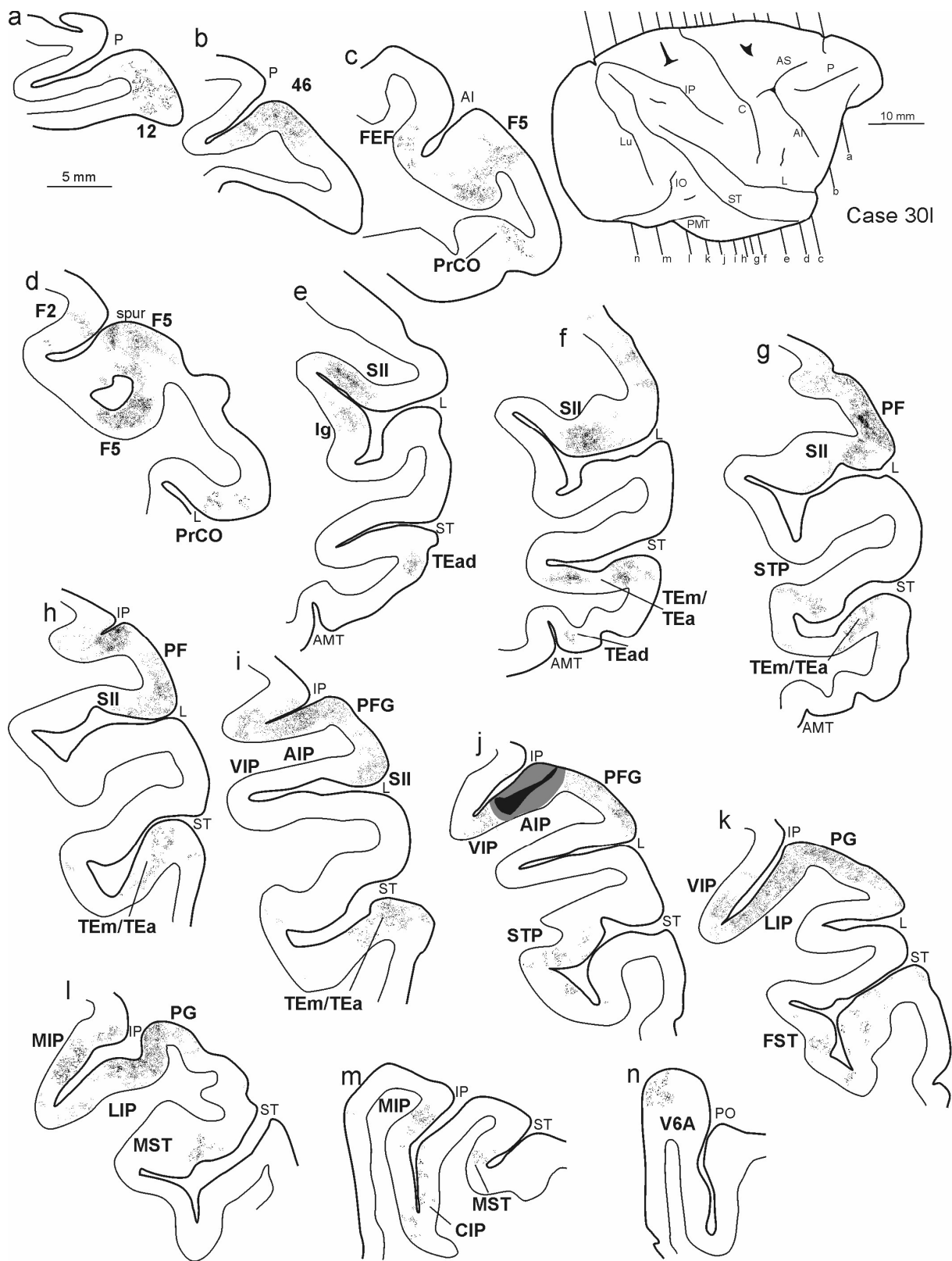


Figura 5: Distribuzione della marcatura osservata nel Caso 30I, mostrata in disegni di sezioni coronali rappresentative. Le sezioni sono mostrate in senso rostrocaudale (a-n). I livelli ai quali sono state prese le sezioni sono indicati nella visione dorsolaterale dell'emisfero iniettato mostrato nella porzione superiore a destra della figura. Convenzioni ed abbreviazioni come in Figure 1, 3 e 4.

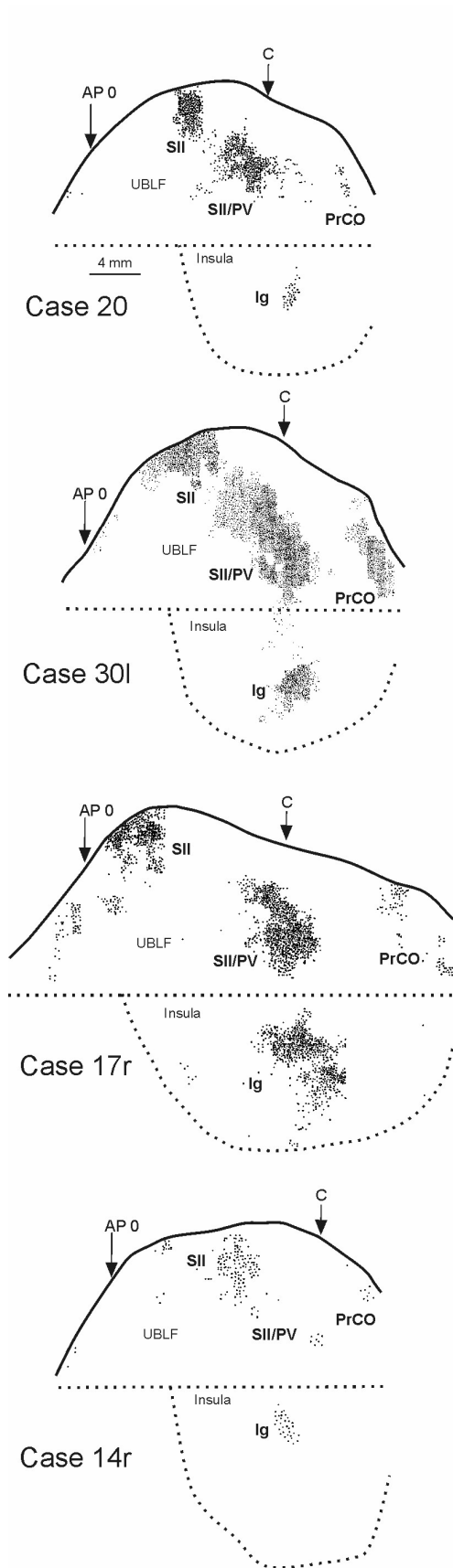


Figura 6: Connessioni corticali di AIP con l'opercolo parietale e l'insula. La distribuzione della marcatura è mostrata in ricostruzioni 2D del banco superiore del solco laterale e dell'insula, allineati in corrispondenza del fondo del banco superiore del solco, indicato da una linea dritta punteggiata. La linea continua indica l'apice del banco. La linea curva punteggiata al di sotto del fondo indica il bordo dell'insula con il banco inferiore del solco. La direzione rostrale è verso destra. Le frecce indicano i livelli di AP 0 e della parte più rostrale del solco centrale (C). La scala mostrata riferita al Caso 20 si applica anche a tutti gli altri casi. Ig = insula granulare; UBLF = banco superiore del solco laterale (upper bank lateral fissure). Altre convenzioni e abbreviazioni come in Figura 3.

Connessioni con le aree frontali

In tutti i casi una densa marcatura è stata osservata nell'area premotoria ventrale F5. Inoltre, in accordo con precedenti osservazioni (Luppino et al., 1999), le connessioni di AIP con la corteccia agranulare frontale si sono rivelate tutte prevalentemente localizzate nell'area F5, con un minor coinvolgimento dell'area premotoria ventrale caudale F4 nel Caso 17r (Figura 7). La marcatura in F4 potrebbe riflettere il coinvolgimento di PFG nel sito di iniezione di questo caso (Rozzi et al., 2006). All'interno di F5, sono stati osservati densi cluster di neuroni a differenti livelli rostro-caudali del banco posteriore dell'arcuato inferiore, e nella adiacente convessità postarcuata (Figure 4 sezioni c e d, 5 sezioni c e d, e 7). Di conseguenza, AIP sembra essere connessa con gran parte di F5, come prevedibile sulla base della marcatura osservata in AIP dopo iniezioni di traccianti retrogradi in diverse porzioni di F5. Nel Caso 30l, molto probabilmente a causa dell'alta sensibilità del tracciante anterogrado BDA, sono stati trovati alcuni terminali sparsi nell'area F1 (area 4), in corrispondenza della rappresentazione della mano, e nella parte rostroventrale di F2 (Figure 3, 5 section d, e 7), che contiene un'ulteriore rappresentazione premotoria della mano (Raos et al., 2004).

Una ricca marcatura è stata anche osservata in diversi settori della corteccia prefrontale dorsolaterale. In particolare, densa marcatura attribuibile alla parte ventrale dell'area 46 è stata osservata lungo il bordo del solco principale e nella convessità corticale adiacente (Figure 3, 4 sezioni b e 5, sezione b). Sono stati osservati, costantemente nei diversi casi, anche neuroni marcati più rostralmente e lateralmente, nell'area 12l di Carmichael e Price (1994). Questa marcatura si estende lateralmente fino al bordo con la corteccia orbitale (Figure 3, 4 sezioni a e b e 5, sezione a). Debole marcatura retrograda e anterograda è stata costantemente osservata anche nella parte ventrale dei FEF (Figure 4, sezione c, 5 sezione c, e 7) definita architetticamente (Stanton et al., 1989), anche dopo iniezioni nella porzione più rostrale di AIP. Secondo Bruce et al. (1985) in questo settore dei FEF vi sono rappresentate saccadi di piccola ampiezza. Infine, sono state osservate deboli connessioni, con variabilità attraverso i casi, con la corteccia frontale opercolare (Figure 5 sezione c, e 6) in corrispondenza dell'area PrCO (Roberts e Akert, 1963).

Connessioni con le aree temporali

In tutti i casi studiati sono state osservate forti connessioni di AIP con settori del ISTS e della adiacente corteccia del giro inferotemporale (Figura 8).

Nell'ISTS la maggior parte della marcatura era localizzata nella zona di TEa e TEm (Seltzer e Pandya, 1978; area TEa/TEm in Boussaoud et al., 1990). Due zone densamente marcate erano localizzate nella porzione rostrale di questi settori (Figure 4 sezioni e-g, 5 sezioni f-l, e 8). La prima era centrata a un livello di AP di circa 12-13 e localizzata nella parte interna del

banco. La seconda era più allungata in direzione rostrocaudale e localizzata più caudalmente a cavallo dell'apice del banco ventrale del ISTS, in apparente continuità con la marcatura osservata nella corteccia del giro. Un'altra zona marcata, più caudale, si estendeva in direzione mediolaterale, dalla parte inferiore del solco fino alla sommità del ISTS (Figure 4 sezioni *i* e *j*, 5 sezioni *j* e *k*, e 8). In questa zona, che sembra corrispondere alle aree FST e TEO, la marcatura era relativamente più debole e variabile tra i casi.

Ulteriori connessioni temporali sono state osservate con la corteccia del giro inferotemporale medio (Figura 8). Queste connessioni erano quantitativamente differenti tra i casi e particolarmente evidenti nel Caso 17r. La marcatura abbastanza ricca osservata nel caso 17r, non può riflettere il coinvolgimento di PFG nei siti di iniezione, perché le aree della convessità dell'IPL non mostrano connessioni con il giro temporale medio (Rozzi et al., 2006). La ricchezza di queste connessioni inferotemporali nel Caso 17r potrebbe invece dipendere dalle dimensioni dell'iniezione (il Caso 17r ha la più ampia iniezione in AIP). Comunque, in tutti i casi studiati due zone del giro inferotemporale mostrano costantemente marcatura: una zona più rostrale e una più caudale, in corrispondenza rispettivamente delle aree TEpd e TEO. Un altro focus di marcatura è stato osservato nel Caso 17r ventralmente, in corrispondenza dell'area TEpv e, nel caso 17r e 30l, rostralmente in corrispondenza dell'area TEad (Figura 5 sezione e).

Infine, in tutti i casi, eccetto il Caso 20, è stata osservata debole marcatura nel banco superiore dell'ISTS, prevalentemente in corrispondenza della parte rostrale dell'area STP (STPa; Figure 5 sezione *g*, e 8). E' possibile che questa ulteriore debole marcatura sia dovuta al parziale coinvolgimento di PFG nel sito di iniezione. Tuttavia, PFG è bersaglio della zona anteriore di STP (STPa) ma anche della sua parte più caudale (STPp), che si trova localizzata dorsalmente ad MST (Rozzi et al., 2006). Di nuovo quindi, è possibile che la variabilità di questa debole marcatura rifletta semplicemente la dimensione dell'iniezione.

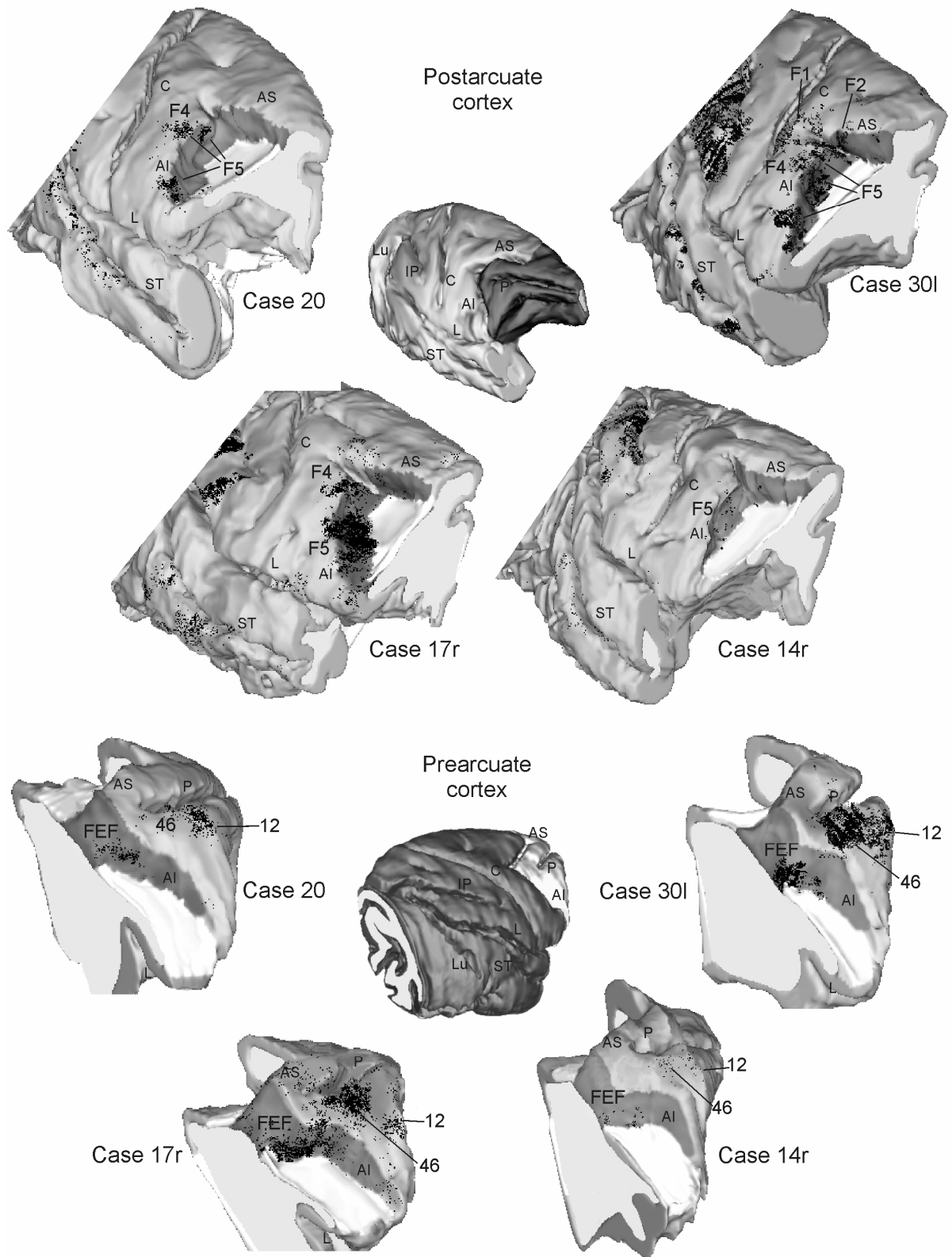


Figura 7: Connessioni corticali di AIP con le aree della corteccia postarcuata (parte superiore) e prearcuata (parte inferiore). La visione 3D non standard di un emisfero destro completo mostra in grigio scuro il settore rimosso per esporre i banchi post- e prearcuato. In ciascuna visione dissezionata degli emisferi, la zona del banco esposta è mostrata in grigio più scuro. Convenzioni e abbreviazioni come in Figura 1 e 3.

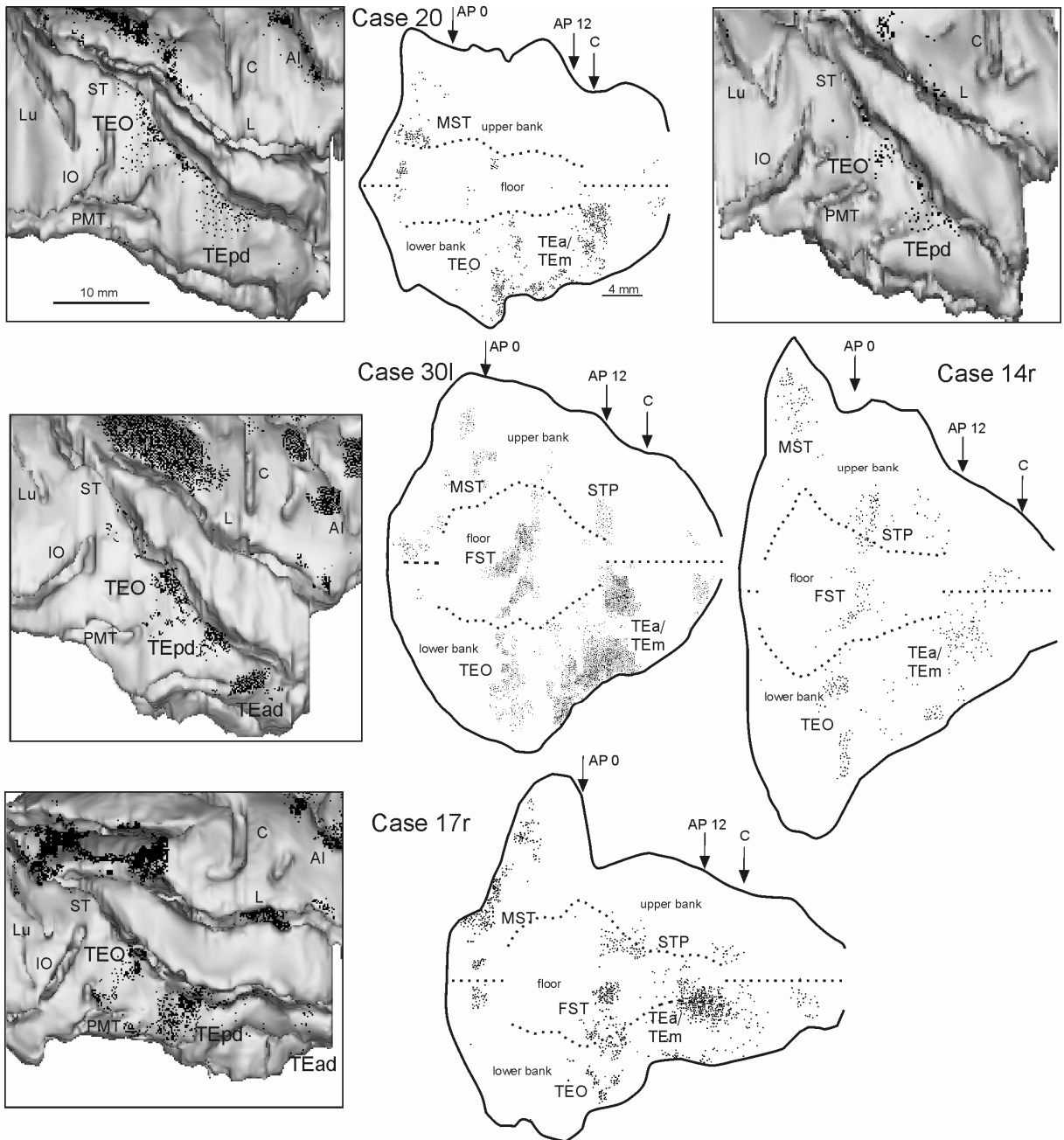


Figura 8: Connessioni corticali di AIP con la corteccia temporale. La distribuzione della marcatura nel giro temporale è mostrata sulla visione laterale degli emisferi, centrata sul lobo temporale. La scala, mostrata per il Caso 20, si applica a tutti i casi. La distribuzione della marcatura nell'STS è mostrata in ricostruzioni 2D del solco, allineate in registro con il fondo e la metà del pavimento posteriore. Le linee punteggiate indicano il fondo e i bordi superiore ed inferiore del pavimento posteriore. Le linee continue indicano le sommità del solco. Le frecce indicano i livelli di AP rappresentativi (AP 0 e AP 12) e la porzione più rostrale del solco centrale (C). La scala, mostrata per il Caso 20, si applica a tutte le ricostruzioni. Altre convenzioni ed abbreviazioni come in Figura 1 e 3.

Distribuzione laminare e dati quantitativi

Nella Tabella 2 è riassunto il quadro della distribuzione laminare della marcatura retrograda e anterograda delle maggiori connessioni di AIP, definito in accordo con i criteri descritti da Felleman e Van Essen (1991; vedi anche Dum e Strick, 2005). Nella corteccia parietale, AIP mostrava di tipo laterale con le aree della convessità dell'IPL e LIP, mentre la connessione con CIP è risultata di tipo feedback. In SII, la marcatura retrograda mostrava una distribuzione bilaminare (Figura 9 E), ma i terminali marcati erano di gran lunga più concentrati nel IV strato (Figura 9 C). Con questa combinazione di distribuzione di cellule e terminali, questa connessione può perciò essere considerata come a feedforward. Nella corteccia prefrontale la marcatura retrograda era predominante negli strati superficiali, con eccezione della marcatura nell'area 12 del Caso 17r. La marcatura anterograda mostrava un pattern colonnare nell'area 46 (Figura 9 J) e un pattern multilaminare nell'area 12 (Figura 9 I) e nei FEF. In F5 (Figura 9 K) la marcatura anterograda e retrograda mostravano una inusuale combinazione di distribuzione laminare: sia i terminali che le cellule erano di gran lunga più concentrati nella parte inferiore del III strato. Infine, le connessioni temporali di AIP sono risultate di tipo feedback (Figura 9 G e H) in tutte le aree tranne TEa (feedforward; Figura 9 D, F e H).

Per avere una stima dell'intensità relativa delle connessioni osservate nel presente studio, abbiamo condotto un'analisi quantitativa della marcatura retrograda nei Casi 20 e 14r. I dati sono poi stati trasformati in termini di percentuale di neuroni marcati nella corteccia parietale, agranulare frontale, prefrontale e temporale rispetto al numero totale dei neuroni marcati, con l'esclusione dell'area iniettata. Il Caso 30l è stato escluso da questa analisi per la povertà di marcatura retrograda. Nel Caso 17r il danno corticale nella convessità di IPL ha impedito un conteggio completo delle cellule marcate. A causa del numero limitato di casi quantificati, rispetto a quello che sarebbe necessario per una robusta analisi quantitativa, questi dati vanno considerati con cautela, ma possono essere utili per dare una informazione generale più oggettiva dell'intensità relativa delle connessioni di AIP descritte nel presente studio. Nel Caso 20 e 14r, i neuroni marcati nella corteccia parietale erano rispettivamente il 71% e il 73%. Questo valore è simile a quello osservato nella corteccia parietale dopo iniezioni nelle aree della convessità dell'IPL (Rozzi et al., 2006). Nel Caso 20, il contributo delle proiezioni temporali, agranulari frontali e prefrontali era praticamente uguale (9-10%), mentre nel Caso 14r (l'iniezione più caudale in AIP), il contributo delle proiezioni temporali era maggiore (17%) rispetto a quello delle proiezioni agranulari frontali (4%) e prefrontali (5%). Inoltre, per poter considerare anche i dati dal caso 17r, in cui non è stato possibile ottenere dati quantitativi completi nella corteccia dell'IPL, abbiamo calcolato in tutti i casi il contributo percentuale delle proiezioni temporali, agranulari frontali e prefrontali al numero totale delle proiezioni extra-parietali. Questa analisi mostra che nel Caso 17r la distribuzione percentuale della marcatura retrograda è in qualche modo simile a quella del Caso 20. Nel Caso 17r, il

25% delle cellule marcate sono state trovate nella corteccia temporale, il 40% nella corteccia agranulare frontale e il 30% nella corteccia prefrontale. Nel Caso 20, il 32% delle cellule sono state trovate nella corteccia temporale, il 34% nella corteccia agranulare frontale, e il 32% nella corteccia prefrontale. Questi dati indicano che, nonostante la variabilità tra i casi, AIP è target di proiezioni consistenti sia dalla corteccia temporale che dalla corteccia prefrontale. Inoltre, l'analisi quantitativa della distribuzione della marcatura retrograda nella corteccia agranulare frontale, mostra che in F5 la marcatura è il 97%, 98% e 80% della marcatura totale osservata in questa regione, rispettivamente nei Casi 20, 14r e 17r. Quindi, è possibile affermare che le proiezioni dalla corteccia agranulare frontale ad AIP originano quasi esclusivamente dall'area premotoria F5.

Figura 9 (pagina successiva): Microfotografie a basso ingrandimento di rappresentativi siti di iniezione e marcatura retrograda (DY, Caso 20) e anterograda (BDA, Caso 30). A: sito di iniezione di BDA, Caso 30. B: sito di iniezione di DY, Caso 20. E: neuroni marcati nell'area SII. C: marcatura di BDA in SII. D: marcatura di BDA nell'area TEa. E: neuroni marcati in SII. F: neuroni marcati in TEa. G: marcatura di BDA nell'area TEm. H: marcatura di BDA nel banco inferiore dell'STS (aree TEa e TEm). Il fondo del solco temporale superiore (ST) è sulla destra. I: marcatura di BDA nell'area 12. J: marcatura di BDA nell'area 46. K: marcatura di BDA nella corteccia postarcuata (area F5, sezione *d* in Figura 8). Scale in A, B, H, K = 1mm; scale in C, D, E, F, G, I, J = 500 μ m. Abbreviazioni come in Figura 1.

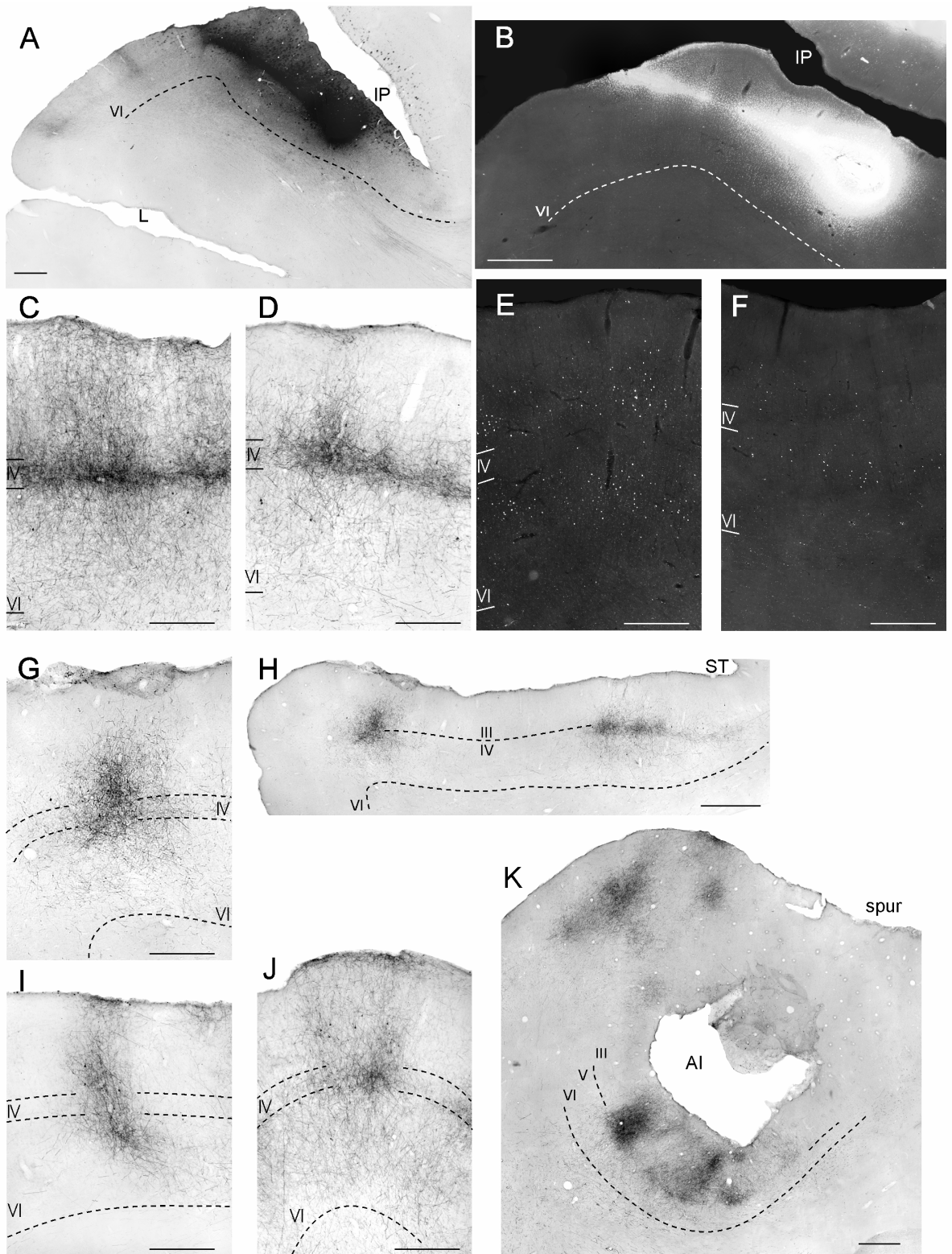


Figura 9

Discussione

Il presente studio fornisce una descrizione completa delle connessioni corticali dell'area AIP. I risultati mostrano che AIP intraprende le connessioni principali con aree parietali (PFG, PG, LIP, PF, ed SII), con aree motorie del lobo frontale (area premotoria F5), con aree prefrontali (46 e 12), e con diversi settori della corteccia inferotemporale (TEO, TEpd, TEm, TEa). Oltre ad essere una regione funzionalmente distinta (Murata et al., 2000), AIP presenta anche un set unico di connessioni anatomiche. Una quadro completo delle connessioni di AIP è particolarmente utile per chiarire alcuni aspetti controversi dei modelli utilizzati per descrivere i meccanismi neurali che sottendono la trasformazione visuomotoria per il grasping (Milner e Goodale, 1993; 1995; Jeannerod et al., 1995; Sakata et al., 1997; Fagg e Arbib, 1998). Inoltre, le connessioni di AIP suggeriscono che quest'area abbia un ruolo unico nel collegare componenti del sistema motorio della mano (hand motor system) con componenti della via visiva ventrale, coinvolta nel riconoscimento di oggetti e di azioni compiute da altri.

Infine, recenti dati funzionali indicano che AIP è coinvolta nel circuito mirror, e che svolge un preciso ruolo nel fornire ad F5 aspetti della descrizione visiva delle azioni di grasping legati all'interazione mano-oggetto.

Identità odologica di AIP.

Nel presente studio la localizzazione e l'estensione di AIP sono state stimate innanzitutto sulla base di criteri funzionali (Sakata et al., 1995; Murata et al., 2000). Successivamente, utilizzando un secondo criterio, di tipo odologico, cioè la nota connettività di AIP con l'area premotoria ventrale F5, abbiamo potuto convalidare la stima della posizione dei bordi caudale e ventrale di AIP, rispettivamente con le aree LIP e VIP.

Il bordo caudale di AIP, localizzato ad AP -2, ben corrisponde al bordo rostrale di LIP come definito da studi funzionali (Blatt et al., 1990). I nostri dati indicano che AIP può essere distinta da LIP in base alle connessioni corticali. Oltre alla connettività con F5, utile per confermare la posizione del bordo funzionale caudale di AIP, anche altre caratteristiche odologiche distinguono chiaramente AIP da LIP. L'area LIP non presenta connessioni con la regione di SII (SII-PV), con le aree della convessità dell'IPL PF, PFG, PG, e, nella corteccia prefrontale, con la parte rostrale dell'area 46v e con l'area 12 (Cavada and Goldman-Rakic, 1989a, 1989b; Andersen et al., 1990a; Blatt et al., 1990; Lewis and Van Essen, 2000). A sua volta AIP non presenta connessioni con le aree extrastriate V3, V3A, V4 e MT, descritte invece per LIP. D'altro canto, AIP e LIP condividono la connessione con i FEF ventrali. Precedentemente, Schall e collaboratori (1995) hanno mostrato che i FEF (specialmente i FEF ventrali) sono

target di un ampio territorio del IIPS che, oltre che a LIP, rostralmente sembra includere anche AIP. Infine AIP, come LIP, è target delle aree inferotemporali TE e TEO, ma presenta connessioni con territori del ISTS più rostrali rispetto a quelli connessi con LIP (Cavada and Goldman-Rakic, 1989a; Andersen et al., 1990a; Blatt et al., 1990).

Il bordo ventrale di AIP, localizzato a 2-3 mm dal fondo dell'IPS, ben corrisponde con il bordo dorsale di VIP, come definito da studi funzionali (Andersen et al., 1990a; Colby et al., 1993). Secondo Lewis e Van Essen (2000), l'area VIPI, la regione di fondo dell'IPS che molto probabilmente corrisponde alla VIP funzionalmente definita (Colby et al., 1993), nonostante condivida con AIP proiezioni dalla regione di SII e dalle aree PFG e PF, mostra anche connessioni con varie aree extrastriate, con aree dell'SPL caudale e con l'area 2. Queste ultime aree corticali sono minimamente (SPL) o non connesse del tutto con AIP. Nel lobo frontale, VIPI intraprende connessioni più estese di quelle di AIP, connessioni che includono il settore agranulare frontale corrispondente a F1, diverse aree premotorie dorsali e ventrali, l'intera zona della convessità prearcuata e, debolmente, la zona più caudale dell'area 46. Infine VIPI non mostra le consistenti connessioni con la corteccia inferotemporale che invece mostra AIP, ma è invece connessa con l'area uditiva Toc e con STP.

La connettività di F5 non permette di distinguere AIP dalle aree adiacenti PF (rostrale) e PFG (laterale), dal momento che entrambe, come AIP, sono importanti sorgenti di proiezioni ad F5. Tuttavia, il bordo rostrale e il bordo laterale di AIP, come definiti su base fisiologica, ben corrispondono rispettivamente al bordo caudale di PF e ventrale di PFG, come definiti architettonicamente (Gregoriou et al., 2006).

L'area PF (la parte rostrale di dell'area 7b di Vogt e Vogt, 1919) è soprattutto un campo di rappresentazione di faccia/bocca dove predominano le risposte somatosensoriali rispetto a quelle visive (Leinonen e Nyman, 1979; Hyvärinen, 1981). I dati fisiologici suggeriscono che PF svolga un ruolo principale nella trasformazione somatomotoria per i movimenti della faccia e bocca. In F5, questi movimenti sono rappresentati in parziale sovrapposizione con la rappresentazione dei movimenti della mano (vedi, e.g., Rizzolatti et al., 1988; Ferrari et al., 2003a), e di conseguenza anche le connessioni da aree parietali coinvolte nel controllo della mano o della bocca in buona parte coinvolgono le stesse porzioni di F5. Precedenti studi odologici indicano che PF presenta un quadro di connessioni corticali chiaramente differente da quello di AIP (Pandya e Seltzer, 1982; Petrides e Pandya, 1984; Rozzi et al., 2006). In particolare, le principali connessioni parietali di PF sono con aree somatosensoriali, compresa l'area 2, mentre le connessioni premotorie coinvolgono consistentemente oltre all'area F5 anche F4; infine la mancanza di connessioni con il lobo temporale chiaramente distingue PF da AIP.

L'area PFG (la parte caudale dell'area 7a di Vogt e Vogt, 1919) appare coinvolta, come AIP, nel controllo delle azioni eseguite con la mano (Mountcastle et al., 1975; Hyvärinen, 1981). Tuttavia, una gran parte dei neuroni di PFG mostrano risposte somatosensoriali, spesso

associate a risposte visive limitate allo spazio peripersonale (Hyvärinen, 1979; Gallese et al., 2002; Ferrari et al., 2003b). Inoltre, PFG contiene neuroni attivi durante l'esecuzione di movimenti combinati mano/faccia (Ferrari et al., 2003b; Yokochi et al., 2003), o che codificano il goal finale di un'azione complessa (Fogassi et al., 2005). Infine, PFG contiene neuroni che rispondono a stimoli visivi, attivi durante l'osservazione di azioni compiute da altri (parietal mirror neurons, Gallese et al., 2002), che suggeriscono un ruolo di quest'area nei processi di riconoscimento delle azioni compiute da altri. Una classe di questi mirror neurons sembra essere coinvolta nella comprensione delle intenzioni altrui (Fogassi et al., 2005). Sulla base dei dati fisiologici, PFG e AIP sembrano contribuire in maniera differente al controllo dei movimenti del braccio e della mano. I dati presentati in questo studio, insieme ai dati del precedente studio odologico di PFG (Rozzi et al., 2006), indicano che le differenze funzionali tra AIP e PFG trovano equivalenza nelle chiare differenze della loro connettività corticale. Infatti, nonostante PFG condivida con AIP dense connessioni con alcune aree (PF, PG, la regione di SII, F5 e 46), mostra anche connessioni relativamente dense con aree solo debolmente o del tutto non connesse con AIP (PEip, VIP, corteccia retroinsulare, F4 e STP). Al contrario, diverse aree fortemente connesse con AIP (e.g., LIP, TEa, TEm, TE/TEO, FEF and 12) sono solo debolmente o del tutto non connesse con PFG. L'esistenza di diverse aree densamente connesse dopo iniezioni in AIP ma non in PFG e vice versa, rappresenta un importante argomento contro l'ipotesi che le nostre iniezioni abbiano significativamente coinvolto anche la corteccia di PFG.

Considerazioni funzionali.

Il presente studio fornisce un decisivo supporto anatomico all'ipotesi di un coinvolgimento congiunto di AIP e F5 in un circuito parieto-frontale dedicato alla trasformazione visuomotoria per i movimenti di grasping (vedi, e.g., Jeannerod et al., 1995).

Inoltre, come già descritto da Nakamura et al. (2001), i nostri dati indicano una diretta connessione di AIP con l'area caudale intraparietale CIP, coinvolta nella processazione della forma 3D degli oggetti. Questa connessione, tuttavia, sembra essere piuttosto debole. Altre connessioni, identificate come appartenenti all'area AIP, possono contribuire all'emergenza delle sue proprietà funzionali.

In primo luogo, AIP è target di proiezioni dalle aree adiacenti dell'IPL, PG e PFG. PG è coinvolta nella processazione di informazioni necessarie alla trasformazione visuomotoria per il controllo dei movimenti del braccio nello spazio, mentre PFG è coinvolta nella processazione di informazioni riguardo l'organizzazione delle sequenze di azioni della mano e il loro scopo finale (Mountcastle et al., 1975; Hyvärinen, 1981, Fogassi et al., 2005; Rozzi et al., 2006). Le informazioni provenienti da queste aree possono contribuire all'organizzazione dei

movimenti di grasping, e coinvolgono AIP in un circuito parietale più ampio, per il controllo dei movimenti di grasping dalle fasi iniziali fino al raggiungimento dello scopo finale.

Le connessioni di AIP con la parte rostrale di LIP, così come con la parte ventrale dei FEF, possono fornire informazioni riguardo alla fissazione di oggetti e/o ai movimenti saccadici (Andersen et al., 1990a; 1990b; Blatt et al., 1990; Ben Hamed e Duhamel, 2002) necessari per l'esplorazione degli oggetti e per l'esecuzione di corrette azioni di interazione con essi.

In secondo luogo, in accordo con Disbrow et al. (2003), abbiamo osservato forti connessioni anatomiche tra AIP e SII. Fagg e Arbib (1998) introdussero nel loro modello il contributo di SII al controllo dei movimenti di grasping attraverso la connessione con F5 (e.g., Matelli et al., 1986; Ghosh e Gattera, 1995; Tanne et al., 2002; Disbrow et al. 2003). I nostri dati indicano che SII esercita la sua influenza anche attraverso l'interazione diretta con AIP. Le connessioni tra AIP ed SII sembrano coinvolgere settori di SII in cui i neuroni presentano soprattutto risposte propriocettive, e si attivano durante la manipolazione di oggetti (Krubitzer et al., 1995; Fitzgerald et al., 2004). Questo risultato può sembrare sorprendente, dal momento che i neuroni in AIP non presentano risposte somatosensoriali (Murata et al., 2000). Inoltre, l'inattivazione di AIP inficia la fase di pre-shaping dei movimenti di grasping molto di più che la manipolazione di oggetti, suggerendo che il deficit riguardi soprattutto la trasformazione visuomotoria (Gallese et al., 1994).

La regione di SII dei primati, tuttavia, è un'area somatosensoriale di ordine superiore, coinvolta in diversi processi, tra i quali, il riconoscimento tattile degli oggetti (tactile object recognition, Reed et al., 2004), e la codifica dell'aspettativa tattile del contatto con gli oggetti (Carlsson et al., 2000). Perciò, è possibile ipotizzare che AIP mandi ad SII segnali motori riguardo l'interazione con un particolare oggetto, segnali che contribuiscono alla codifica *haptica* degli oggetti. D'altro canto SII può essere per AIP una sorgente di informazioni sul feedback tattile o l'aspettativa somatosensoriale basata su precedenti esperienze. Queste informazioni da SII contribuiscono in AIP alla selezione o all'aggiornamento durante la manipolazione dei programmi motori di grasping (Gentilucci et al., 1995), o al controllo della forza delle dita per ottenere la stabilità della presa (Ehrsson et al., 2003).

In terzo luogo, AIP è fortemente connessa sia con l'area 46 ventrale, un ben noto bersaglio di proiezioni dalle aree della convessità dell'IPL (Cavada e Goldman-Rakic, 1989b; Blatt et al., 1990; Rozzi et al., 2006), ma anche con l'area 12, che invece sembra quasi selettivamente connessa con AIP all'interno della corteccia parietale. L'area 12 è parte della corteccia prefrontale ventrolaterale, noto bersaglio di proiezioni delle aree inferotemporal (e.g., Webster et al., 1994). Secondo Wilson et al. (1993), l'area 12 prende parte alla processazione di informazioni non-spaziali di ordine superiore (vedi anche Passingham et al., 2000; Romanski, 2004), e contribuisce, alla codifica degli oggetti in processi di memoria operativa (working memory). In AIP sono presenti neuroni visivi, che rimangono attivi durante

il periodo di intervallo tra la presentazione dell'oggetto da afferrare e la sua manipolazione (Murata et al., 1996). E' possibile quindi che le proiezioni dall'area 12 contribuiscano all'attività di questi neuroni, coinvolti nella codifica delle caratteristiche visive degli oggetti in una traccia mnemonica a breve termine, necessaria per la guida all'interazione con essi.

Infine, i dati presentati indicano che AIP ha accesso diretto alle informazioni elaborate nelle aree della via visiva ventrale coinvolte nella discriminazione e riconoscimento degli oggetti (vedi Tanaka, 1996). Altri studi hanno descritto una diretta connessione tra le aree inferotemporali e l'area LIP (Cavada e Goldman-Rakic, 1989a; Morel e Bullier, 1990; Andersen et al., 1990a; Blatt et al., 1990; Baizer et al., 1991). Tuttavia, Webster et al. (1994), iniettando traccianti nel giro temporale mediale, hanno osservato marcatura in un ampio territorio di IIPS che, anche se allora tutto attribuito a LIP, molto probabilmente coinvolgeva anche AIP. I dati presentati nel nostro studio indicano chiaramente che queste connessioni inferotemporali-parietali coinvolgono non soltanto LIP, ma anche AIP. Riguardo a questo, è interessante notare che AIP e LIP sembrano le uniche aree parietali inferiori consistentemente connesse con le aree inferotemporali dell'ISTS e del giro temporale medio. Infatti, le aree della convessità dell'IPL, PFG, PG e Opt, presentano connessioni inferotemporali che sembrano coinvolgere principalmente il giro temporale inferiore (Zhong e Rockland, 2003; Rozzi et al., 2006).

Le aree inferotemporali del giro temporale medio sono coinvolte nel riconoscimento di oggetti e possono mandare ad AIP informazioni riguardo l'identità degli oggetti. La parte rostrale di ISTS, invece, sembra coinvolta nella codifica visiva di azioni di interazione con oggetti (Perrett et al., 1989) e nella percezione delle forme 3D (Janssen et al., 2001). Di conseguenza, le proiezioni da ISTS ad AIP possono essere responsabili delle risposte visive "nonobject-type", all'osservazione della mano durante la fase di *pre-shaping* e di manipolazione degli oggetti, come già suggerito in Murata et al. (2000). Inoltre queste connessioni possono contribuire alle proprietà visive dei neuroni "object-type", fornendo ulteriori informazioni sulla struttura 3D degli oggetti rispetto a quelle provenienti dall'area parietale CIP. D'altro canto, i segnali da AIP visivi o/e motori, in tempo reale o basati su precedenti esperienze, possono contribuire alla codifica 3D degli oggetti e delle superfici nella corteccia inferotemporale (Uka et al., 2000; Janssen et al., 2001). A questo riguardo, i nostri dati provvedono un substrato anatomico attraverso il quale può verificarsi il contributo, suggerito da Tanaka (1996), della rappresentazione della forma 3D degli oggetti codificata nella via visiva dorsale, alla codifica degli oggetti della via visiva ventrale.

In un recente studio condotto in soggetti umani, Mahon e collaboratori (2007) dimostrano che nella via visiva ventrale la codifica degli oggetti è influenzata dalle proprietà legate alla loro manipolabilità e utilizzo (*motor-relevant properties*), e che le zone che rispondono selettivamente all'osservazione di strumenti (*tool*) presentano una risposta funzionalmente correlata a quella della corteccia parietale inferiore.

Nelissen, Vanduffel e Orban, in collaborazione con il nostro laboratorio hanno condotto uno studio volto chiarire quali aree corticali nella scimmia forniscono le informazioni visive ad F5 riguardo l'osservazione di movimenti di grasping, combinando risultati di esperimenti di fMRI, con dati di iniezioni di traccianti neuronali nelle aree parietali attivate (Nelissen et al., in preparazione). In questo studio è risultato che l'area AIP della scimmia si attiva durante l'osservazione di azioni di grasping compiute da altri, sia quando esse sono compiute da un soggetto in piena visione, sia quando è visibile soltanto la mano dell'agente. Questo risultato approfondisce ed estende le proprietà visive di AIP descritte da Sakata e collaboratori (1995), in particolare dei neuroni non-object type, alla codifica delle azioni eseguite da altri. Nella corteccia inferotemporale, anche la zona del ISTS rostrale corrispondente alla regione di TEa/TEm marcata dopo iniezioni in AIP (definita come LB2 nello studio funzionale), risponde selettivamente all'osservazione di azioni compiute con la mano, oltre che all'osservazione di oggetti. In un precedente studio Nelissen e collaboratori avevano già osservato proprietà di risposta all'osservazione delle azioni di grasping simili a quelle di AIP, nella porzione rostrale dell'area F5, definita come F5a (Nelissen et al., 2005). Questi dati funzionali analizzati in associazione coi dati odologici, confermano che AIP sarebbe quindi un nodo parietale fondamentale per l'invio di informazioni riguardanti la descrizione visiva delle azioni e degli oggetti dalla corteccia inferotemporale ad F5.

Secondo la visione di Goodale e Milner (1992; vedi anche Milner e Goodale, 1993; 1995), la via visiva dorsale dei primati, che comprende l'area AIP, è cruciale per le trasformazioni visuomotorie, cioè, l'automatica conversione delle informazioni visive in comandi motori (visione per l'azione, "vision for action" system). Questo processo, avverrebbe indipendentemente dai processi percettivi, considerati come territorio esclusivo della via visiva ventrale (visione per la percezione, "vision for perception system"). L'esistenza di connessioni anatomiche tra il lobo temporale e IPL, tuttavia, sfida la dicotomia proposta tra via ventrale e via dorsale. Riguardo soprattutto al ruolo funzionale della convessità dell'IPL, target di aree multisensoriali dell'STS di ordine superiore, sono stati proposti modelli alternativi (e.g., Rozzi et al., 2006). E' stato infatti ipotizzato che la convessità IPL sia parte di una via visiva separata, nella quale le informazioni dalla via visiva dorsale e dalle aree multisensoriali di ordine superiore dell'STS vengono integrate con informazioni riguardo i programmi motori. Il risultato di questa integrazione sarebbe cruciale per il controllo dei programmi motori su base percettiva (Rizzolatti e Matelli, 2003; vedi anche Fogassi e Luppino, 2005). Inoltre, Jeannerod e Jacob (2005) hanno proposto che nell'uomo l'IPL sia coinvolto in rappresentazioni visuomotorie di ordine superiore contribuendo, nell'emisfero destro, alla percezione delle relazioni spaziali o, nell'emisfero sinistro, alla codifica di rappresentazioni complesse di azioni.

I nostri dati suggeriscono che i processi percettivi influenzino la trasformazione visuomotoria per il grasping elaborata nel IIPS del macaco. Nello specifico, le proprietà funzionali di AIP possono riflettere l'elaborazione di informazioni riguardo la codifica degli oggetti e delle azioni che avvengono nella corteccia inferotemporale. Di conseguenza, la trasformazione visuomotoria si baserebbe su informazioni non solo legate a come un oggetto è fatto, ma anche a cosa è l'oggetto target dell'azione. Quest'ultima informazione può essere cruciale per la selezione della configurazione di grasping più appropriata come funzione dello specifico oggetto target. Infatti, oggetti di forma simile possono essere afferrati in diversi modi a seconda del contenuto semantico dell'oggetto. Il nostro studio provvede quindi un forte supporto anatomico al modello teorico di Fagg e Arbib (1998), nel quale erano state predette questo tipo di interazioni tra via visiva ventrale e circuiti visuomotori per i movimenti di grasping.

L'attivazione di AIP durante l'osservazione di azioni di grasping compiute da altri, inserisce AIP nel sistema mirror (Nelissen et al., in preparazione). I processi di riconoscimento e comprensione delle azioni altrui sono parzialmente mediati dal sistema motorio, in particolare, dal sistema mirror. Infatti, dal momento che il soggetto conosce il risultato delle proprie azioni, è capace di comprendere anche il significato delle azioni altrui, quando l'osservazione dell'azione attiva gli stessi neuroni attivi durante l'esecuzione dell'azione. Le azioni che appartengono al repertorio motorio dell'osservatore attivano i circuiti parieto-frontali coinvolti nella programmazione dell'azione (Buccino et al., 2007), dimostrando che la percezione non è un processo categoricamente distinto dall'azione ma, al contrario, strettamente correlato.

Dallo studio di Nelissen e collaboratori (in preparazione) è emersa l'esistenza di due vie corticali responsabili della trasmissione al lobo frontale delle informazioni visive riguardo la visione dei movimenti di grasping. Una via ha origine nella regione anteriore del banco dorsale dell'STS, area STPm, coinvolge PFG e giunge ad F5c, trasmettendo informazioni che determinano in PFG e in F5c una risposta selettiva per l'osservazione di azioni compiute in presenza del soggetto (agent-related action observation stream). L'altra via origina nel banco ventrale dell'STS, in LB2, ha come nodo parietale AIP e come target frontale F5a, e codifica non solo le azioni compiute con la mano ma anche gli oggetti a cui le azioni sono dirette (object-related action observation stream). Queste due vie, che connettono STS a F5, non sono segregate ma interagiscono a diversi livelli. Le aree adiacenti (AIP-PFG; F5a-F5c) sono fortemente interconnesse, ed in particolare è molto probabile che PFG riceva informazioni riguardo l'osservazione dell'azione non solo da STPm ma anche da AIP.

Le aree PFG e F5c, sono considerate il centro del sistema mirror (Rizzolatti e Craighero, 2004). PFG è coinvolta nella codifica delle sequenze di azioni e del loro scopo (Fogassi et al., 2005); l'osservatore, sulla base del contesto all'interno del quale l'azione osservata è eseguita, attiva una specifica catena di azioni fin dal principio dell'azione, che permette di avere una rappresentazione interna dell'azione prima che essa venga eseguita, e quindi

l'accesso all'immediata comprensione delle intenzioni dell'agente. Il fatto che PFG si attivi per la visione di azioni "contestualizzate" è in accordo con l'ipotesi del ruolo di PFG nel comprendere le intenzioni altrui.

L'area AIP sembra avere un'altro ruolo funzionale: diversamente da PFG, l'enfasi in AIP è sull'oggetto, dal momento che si attiva sia durante l'osservazione di azioni compiute in visione dell'agente che di azioni compiute da una mano isolata, e anche per la visione di oggetti 3D. Le informazioni trasmesse nella via ISTS-AIP-F5a possono contribuire alla comprensione delle caratteristiche dell'oggetto dal punto di vista motorio, dando informazioni su come l'azione osservata incontra e si adatta alle proprietà dell'oggetto (vedi Rizzolatti e Gallese, 1998).

Sono state descritte strette omologie tra l'area AIP della scimmia e l'area anteriore intraparietale del cervello umano (hAIP, vedi e.g. Grefkes e Fink, 2005). Studi in pazienti con lesioni corticali nella regione anteriore intraparietale hanno dimostrato l'importanza di questa regione per la manipolazione e il grasping degli oggetti (Binkofski et al., 1998). Studi funzionali hanno inoltre dimostrato che hAIP è coinvolta nella processazione dell'orientamento e della forma 3D di oggetti su base visiva e tattile, proponendo un ruolo cruciale di hAIP per la trasformazione crossmodale di informazioni riguardanti gli oggetti tra il sistema visivo e sensorimotorio (Bodegard et al., 2001; Shikata et al., 2001; Grefkes et al., 2002).

I nostri dati possono aiutare la comprensione di particolari deficit osservati dopo lesioni corticali in soggetti umani. In particolare Jeannerod e al. (1994) hanno descritto il comportamento di una paziente con lesione bilaterale della regione parietale posteriore, probabilmente coinvolgente le aree della via visiva dorsale. Questa paziente presentava un grave deficit nell'esecuzione di grasping di forme 3D geometriche "neutre", ma eseguiva molto meglio il grasping di oggetti a lei familiari (per esempio un rossetto rispetto ad un cilindro). Questo risultato suggerisce che nell'uomo informazioni semantiche riguardo gli oggetti sono utilizzate per guidare le azioni verso di essi. I nostri dati permettono di ipotizzare che in questa paziente l'accesso delle informazioni provenienti dalla via visiva dorsale ad AIP fosse compromesso, ma l'accesso dalla via visiva ventrale fosse intatto. Fino ad ora, il nostro studio è il primo che fornisce dati riguardo a una diretta connessione tra il sistema motorio della mano ed aree responsabili del riconoscimento degli oggetti. Questa connessione è utile anche per chiarire i meccanismi che sottendono al processo di riconoscimento tattile degli oggetti (tactile object recognition) nei primati. Nell'uomo, il processo di riconoscimento tattile degli oggetti coinvolge entrambe l'area SII, dove la forma degli oggetti è codificata *hapticamente* (Caselli, 1993; Reed et al., 2004), e la zona occipito-parietale (LOC), probabile omologa della corteccia inferotemporale della scimmia, dove è codificata l'identità degli oggetti (Amedi et al., 2001; James et al., 2002; Reed et al., 2004). Nella scimmia, fino ad ora, non sono stati forniti dati di connessioni tra SII e la corteccia inferotemporale, ma, come mostrato dal nostro studio, SII è fortemente connessa con AIP. A questo riguardo è

interessante notare che nell'uomo hAIP è coinvolta nella codifica haptica e visiva (Grefkes et al., 2002). Sembra quindi plausibile ipotizzare che AIP, attraverso le sue connessioni con le aree inferotemporali, sia cruciale per l'accesso della rappresentazione haptica e motoria della mano alla rappresentazione dell'identità degli oggetti. Queste connessioni di AIP sarebbero quindi fondamentali per la nostra abilità nel trovare con le mani un particolare oggetto tra altri dove non possiamo vedere, per esempio nelle nostre tasche, e potrebbe essere il substrato neurale responsabile della preservazione del riconoscimento tattile degli oggetti in pazienti affetti da agnosia visiva (deficit nell'identificazione e nel riconoscimento degli oggetti nel campo visivo) che presentano lesioni alle aree della via visiva ventrale (Farah, 1990).

Ringraziamenti

Desidero ringraziare Prof. Giuseppe Luppino, per la sua attenta e sapiente guida, Stefano Rozzi per il quotidiano stimolo a migliorare e il suo ottimo esempio, Abdelouahed Belmalih e Marzio Gerbella per l'immane collaborazione e il sempre amichevole supporto.

Bibliografia

Amedi A, Malach R, Hendler T, Peled S, Zohary E (2001) Visuo-haptic object-related activation in the ventral visual pathway. *Nat Neurosci* 4: 324.

Andersen RA, Asanuma C, Essick G, Siegel RM (1990a) Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *J Comp Neurol* 296: 65-113.

Andersen R, Bracewell R, Barash S, Gnadt J, Fogassi L (1990b) Eye position effects on visual, memory, and saccade related activity in areas LIP and 7a of macaque. *J Neurosci* 10: 1176-1196.

Andersen RA, Buneo C (2002) Intentional maps in posterior parietal cortex. *Ann Rev Neurosci* 25: 189-220.

Arbib MA, Iberall AR & Lyons D (1985) Coordinated control Programs for Control of the Hands. In: *Hand Function and the Neocortex*. A. W. Goodwin & I. Darian-Smith, Editors. *Experimental Brain Research Supplemental*, 10, pp 111–129.

Baizer JS, Ungerleider LG, Desimone R (1991) Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. *J Neurosci* 11: 168-90.

Ben Hamed S, Duhamel J-R (2002) Ocular fixation and visual activity in the monkey lateral intraparietal area. *Exp Brain Res* 142: 512.

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.

Binkofski F, Dohle C, Posse S, Stephan KM, Hefter H, Seitz RJ, Freund HJ (1998) Human anterior intraparietal area subserves prehension: a combined lesion and functional MRI activation study. *Neurology* 50: 1253-9.

Blatt GJ, Andersen RA, Stoner GR (1990) Visual receptive field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (Area LIP) in the macaque. *J Comp Neurol* 299: 421-445.

Bodegård A, Geyer S, Grefkes C, Zilles K, Roland PE (2001) Hierarchical processing of tactile shape in the human brain. *Neuron* 31: 317-28.

Boussaoud D, Ungerleider L, Desimone R (1990) Pathways 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.

Bruce CJ, Goldberg ME, Bushnell C, Stanton GB (1985) Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked movements. *J Neurophysiol* 54: 714-734.

Buccino G, Baumgaertner A, Colle L, Buechel C, Rizzolatti G, Binkofski F (2007) The neural basis for understanding non-intended actions. *Neuroimage* 36: 119-127.

Carlsson K, Petrovic P, Skare S, Petersso KM, Ingvar M (2000) Tickling expectations: neural processing in anticipation of a sensory stimulus. *J Cogn Neurosci* 12: 691-703.

Carmichael ST, Price JL (1994) Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 346: 366-402.

Caselli RJ (1993) Ventrolateral and dorsomedial somatosensory association cortex damage produces distinct somesthetic syndromes in humans. *Neurology* 43: 762-771.

Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989a) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J Comp Neurol* 287: 393-421.

Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989b) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol* 287: 422-445.

Cerri G, Shimazu H, Maier MA, Lemon RN (2003) Facilitation from ventral premotor cortex of primary motor cortex outputs to macaque hand muscles. *J Neurophysiol* 90: 832-842.

Colby CL, Gattass R, Olson CR, Gross CG (1988) Topographical organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in the macaque: a dual tracer study. *J Comp Neurol* 269: 392-413.

Colby CL, Duhamel JR (1991) Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia*. 29: 517-37.

Colby CL, Duhamel J-R, Goldberg ME (1993) Ventral intraparietal area of the macaque: anatomic location and visual response properties. *J Neurophysiol* 69: 902-914.

Colby CL (1998) Action-oriented spatial reference frames in cortex. *Neuron* 20: 15-24.

Disbrow E, Litinas E, Recanzone GH, Padberg J, Krubitzer L (2003) Cortical connections of the second somatosensory area and the parietal ventral area in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 462: 382-399.

Duhamel JR, Bremmer F, BenHamed S, Graf W (1997) Spatial invariance of visual receptive fields in parietal cortex neurons. *Nature* 389: 845-848.

Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME (1998) Ventral intraparietal area of the macaque: Congruent visual and somatic response properties. *J Neurophysiol* 79: 126-136.

Dum RP, Strick PL (2005) Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J. Neurosci* 25: 1375-1386.

Durand JB, Nelissen K, Joly O, Wardak C, Todd JT, Norman JF, Janssen P, Vanduffel W, Orban GA (2007) Anterior regions of monkey parietal cortex process visual 3D shape. *Neuron* 55: 493-505.

Ehrsson HH, Fagergren A, Johansson RS, Forssberg H (2003) Evidence for the involvement of the posterior parietal cortex in coordination of fingertip forces for grasp stability in manipulation. *J Neurophysiol* 90: 2978-2986.

Fagg AH, Arbib MA (1998) Modeling parietal-premotor interactions in primate control of grasping. *Neural Networks* 11: 1277-1303.

Farah M (1990) *Visual agnosia: disorders of object recognition and what they tell us about normal vision*. MIT Press, Bradford Books.

Felleman DJ, Van Essen DC (1991) Distributed hierarchical processing in primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1: 1-47.

Ferrari PF, Gallese V, Rizzolatti G, Fogassi L (2003a) Mirror neurons responding to observation of ingestive and communicative mouth actions in the monkey ventral premotor cortex. *Eur J Neur* 17: 1703-1714.

Ferrari PF, Gregoriou G, Rozzi S, Pagliara G, Rizzolatti G, Fogassi L (2003b) Functional organization of the inferior parietal lobule of the macaque monkey. *Society for Neuroscience Abstracts Program No.* 919.7.2003.

Fitzgerald PJ, Lane JW, Thakur PH, Hsiao SS (2004) Receptive field properties of the macaque second somatosensory cortex: evidence for multiple functional representations. *J Neurosci* 24: 11193-11204.

Fogassi L, Gallese V, Buccino G, Craighero L, Fadiga L, Rizzolatti G (2001) Cortical mechanism for the visual guidance of hand grasping movements in the monkey - A reversible inactivation study. *Brain* 124: 571-586.

Fogassi L, Ferrari PF, Gesierich B, Rozzi S, Chersi F, Rizzolatti G (2005) Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science* 308: 662-667.

Fogassi L, Luppino G (2005) Motor functions of the parietal lobe. *Curr Opin Neurobiol* 15: 626.

Gallese V, Murata A, Kaseda M, Niki N, Sakata H (1994) Deficit of hand preshaping after muscimol injection in monkey parietal cortex. *Neuroreport* 5: 1525-1529.

Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (1996) Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 119:593-609.

Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (2002) In: *Common mechanisms in perception and action: attention and performance*. Prinz W, Hommel B, Editors. Oxford: Oxford University Press. pp 334-335.

Galletti C, Fattori P, Kutz DF, Gamberini M (1999) Brain location and visual topography of cortical area V6A in the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 11: 575-582.

Gentilucci M, Castiello U, Corradini ML, Scarpa M, Umiltà C, Rizzolatti G (1991) Influence of different types of grasping on the transport component of prehension movements. *Neuropsychologia* 29:361-378.

Gentilucci M, Daprati E, Toni I, Chieffi S, Saetti MC (1995) Unconscious updating of grasp motor program. *Exp Brain Res* 105: 291-303.

Geyer S, Matelli M, Luppino G, Zilles K (2000) Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol* 202: 443-474.

Ghosh S, Gattera R (1995) A comparison of the ipsilateral cortical projections to the dorsal and ventral subdivisions of the macaque premotor cortex. *Somatosensory and Motor Research* 12: 359-378.

Gibson JJ (1966) *The Senses Considered as Perceptual Systems*. Allen and Unwin.

Goodale M, Milner A (1992) Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 16: 20-25.

Grefkes C, Weiss PH, Zilles K, Fink GR (2002) Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: an fMRI study implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 35: 173-184.

Grefkes C, Fink GR (2005) The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *J Anat* 207: 3-17.

Gregoriou GG, Borra E, Matelli M, Luppino G (2006) Architectonic organization of the inferior parietal convexity of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 496: 422-451.

Hoff B, & Arbib MA (1993) Simulation of interaction of hand transport and preshape during visually guided reaching to perturbed targets. *Journal of Motor Behavior*. 25:175–192.

Hyvärinen J (1981) Regional distribution of functions in parietal association area 7 of the monkey. *Brain Res* 206: 287-303.

James TW, Humphrey GK, Gati JS, Servos P, Menon RS, Goodale MA (2002) Haptic study of three-dimensional objects activates extrastriate visual areas. *Neuropsychologia* 40: 1706.

Janssen P, Vogels R, Liu Y, Orban GA (2001) Macaque inferior temporal neurons are selective for three-dimensional boundaries and surfaces. *J Neurosci* 21: 9419-9429.

Jeannerod M, Decety J, Michel F (1994) Impairment of grasping movements following a bilateral posterior parietal lesion. *Neuropsychologia* 32: 369-380.

Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H (1995) Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci* 18: 314-320.

Jeannerod M and Jacob P (2005) Visual cognition: a new look at the two-visual systems model. *Neuropsychologia* 43: 301-312.

Krubitzer L, Clarey J, Tweeddale R, Elston G, Calford M (1995) A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *J Neurosci* 15: 3821-3839.

Leinonen L, Nyman G (1979) II. Functional properties of cells in anterolateral part of area 7 associative face area of awake monkeys. *Exp Brain Res* 34: 321-333.

Lewis JW, Van Essen DC (2000) Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 428: 112-137.

Luppino G, Murata A, Govoni P, Matelli M (1999) Largely segregated parietofrontal connections linking rostral intraparietal cortex (areas AIP and VIP) and the ventral premotor cortex (areas F5 and F4). *Exp Brain Res* 128: 181-187.

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.

Luppino G, Murata A, Belmalih A, Calzavara R, Rozzi S (2004) Ventral visual stream information to the AIP-F5 circuit for grasping: a tracing study in the macaque monkey. 2004 Abstract Viewer/Itinerary Planner Program No. 655.5: Washington, DC: Society for Neuroscience, 2004. Online.

Luppino G, Ben Hamed S, Gamberini M, Matelli M, Galletti C (2005) Occipital (V6) and parietal (V6A) areas in the anterior wall of the parieto-occipital sulcus of the macaque: a cytoarchitectonic study. *Eur J Neurosci* 21: 3056-3076.

Marconi B, Genovesio A, Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, Caminiti R (2001) Eye-hand coordination during reaching. I. Anatomical relationships between

parietal and frontal cortex. *Cereb Cortex* 11: 513-27.

Marteniuk RG, Leavitt JL, MacKenzie CL, Athenes S (1990) Functional relationships between grasp and transport components in a prehension task. *Hum Mov Sci* 9: 149–176.

Matelli M, Luppino G, Rizzolatti G (1985) Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of macaque monkey. *Behav Brain Res* 18: 125-137.

Matelli M, Camarda R, Glickstein M, Rizzolatti G (1986) Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 251: 281-298.

Matelli M, Luppino G (1996) Thalamic input to mesial and superior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 372: 59-87.

Matelli M, Govoni P, Galletti C, Kutz DF, Luppino G (1998) Superior area 6 afferents from the superior parietal lobule in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 402: 327-352.

Mesulam MM (1982) Principles of horseradish peroxidase neurohistochemistry and their applications for tracing neural pathways. In: *Tracing neural connections with horseradish peroxidase* (Mesulam M-M, ed.), pp 1-152. Chichester: Wiley.

Milner AD, Goodale MA (1993) Visual pathways to perception and action. In: *Visually Responsive Neuron: from Basic Neurophysiology to Behavior*. Hicks TP, Molotchnikoff S, Ono T, Editor. Amsterdam: Elsevier Science. pp 317-337.

Milner AD, Goodale MA (1995) *The visual brain in action*. Oxford: Oxford University Press.

Milner AD, Goodale MA (2007) Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia* doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.005

Morel A, Bullier J (1990) Anatomical segregation of two cortical visual pathways in the macaque monkey. *Vis Neurosci*. 4: 555-78.

Mountcastle VB, Lynch JCGA, 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, 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.

Nakamura H, Kuroda T, Wakita M, Kusunoki M, Kato A, Mikami A, Sakata H, Itoh K (2001) From three-dimensional space vision to prehensile hand movements: the lateral intraparietal area links the area V3A and the anterior intraparietal area in macaques. *J Neurosci* 21: 8174-8187.

Pandya DN, Seltzer B (1982) Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 204: 196-210

Perrett DI, Harries MH, Bevan R, Thomas S, Benson PJ, Mistlin AJ, Chitty AJ, Hietanen JK, Ortega JE (1989) Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. *J Exp Biol* 146: 87-113.

Passingham R, Perry H, and Wilkinson F (1978) Failure to develop a precision grip in monkeys with unilateral neocortical lesions made in infancy. *Brain Res.* 145,410-414.

Passingham RE, Toni I, Rushworth MFS (2000) Specialisation within the prefrontal cortex: the ventral prefrontal cortex and associative learning. *Exp Brain Res* 133: 103-113.

Petrides M, Pandya DN (1984) Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 228: 105-116.

Raos V, Umiltà M-A, Gallese V, Fogassi L (2004) Functional properties of grasping-related neurons in the dorsal premotor Area F2 of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 92: 1990-2002.

Raos V, Umiltà M-A, Murata A, Fogassi L, Gallese V (2006) Functional properties of grasping-related neurons in the ventral premotor Area F5 of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 95: 709-729.

Reed CL, Shoham S, Halgren E (2004) Neural substrates of tactile object recognition: An fMRI study. *Human Brain Mapping* 21: 236-246.

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. *Exp Brain Res* 71: 491-507.

- Rizzolatti G, Gentilucci M (1988) In: Neurobiology of Neocortex . Rakic P and Singer W, Editors. Wiley. pp. 269-284,
- Rizzolatti G, Gallese V (1998) In: From action to meaning: a neurophysiological perspective. La Philosophie de l'Action et les Neurosciences. Petit JL, Editor. Librairie Philosophique J. Vrin.
- Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M (1998) The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 106: 283-96.
- 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 system: anatomy and functions. *Exp Brain Res* 153: 146-157.
- Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror-neuron system. *Ann Rev Neurosci* 27: 169-192.
- Roberts T, Akert K (1963) Insular and opercular cortex and its thalamic projections in Macaca mulatta. *Sweiz Archiv Neurol Neurochir Psychiat* 92: 1-43.
- Romanski LM, Goldman-Rakic PS (2002) An auditory domain in primate prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 5: 15-16
- Rozzi S, Calzavara R, Belmalih A, Borra E, Gregoriou GG, Matelli M, Luppino G (2006) Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey. *Cereb Cortex* 16: 1389-1417.
- Sakata H, Taira M, Murata A, Mine S (1995) Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cereb Cortex* 5: 429-438.
- 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 KS, 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.

Schall JD, Morel A, King DJ, Bullier J (1995) Topography of visual cortex connections with frontal eye field in macaque: convergence and segregation of processing streams. *J Neurosci* 15: 4464-4487.

Seltzer B, Pandya DN (1978) Afferent cortical connections and architectonics of the superior temporal sulcus and surrounding cortex in the rhesus monkey. *Brain Res* 149: 1-24.

Shikata E, Hamzei F, Glauche V, Knab R, Dettmers C, Weiller C, Büchel C (2001) Surface orientation discrimination activates caudal and anterior intraparietal sulcus in humans: an event-related fMRI study. *J Neurophysiol* 85: 1309-14.

Shimazu H, Maier MA, Cerri G, Kirkwood PA, Lemon RN (2004) Macaque ventral premotor cortex exerts powerful facilitation of motor cortex outputs to upper limb motoneurons. *J Neurosci* 24: 1200-1211.

Shipp S (2005) The importance of being agranular: a comparative account of visual and motor cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360: 797-814.

Stanton GB, Deng S-Y, Goldberg ME, McMullen NT (1989) Cytoarchitectural characteristics of the frontal eye fields in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 282: 415-427.

Taira M, Mine S, Georgopoulos AP, 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.

Taira M, Tsutsui K-I, Jiang M, Yara K, Sakata H (2000) Parietal neurons represent surface orientation from the gradient of binocular disparity. *J Neurophysiol* 83: 3140-3146.

Tanaka K (1996) Inferotemporal cortex and object vision. *AnnRev of Neurosci* 19: 109-139.

Tanne Gariépy J, Rouiller EM, Boussaoud D (2002) Parietal inputs to dorsal versus ventral premotor areas in the macaque monkey: evidence for largely segregated visuomotor pathways. *Exp Brain Res* 145: 91-103.

Tsutsui K-I, Sakata H, Naganuma T, Taira M (2002) Neural correlates for perception of 3d surface orientation from texture gradient. *Science* 298: 409-412.

Tsutsui K-I, Jiang M, Yara K, Sakata H, Taira M (2001) Integration of perspective and disparity cues in surface-orientation-selective neurons of area cip. *J Neurophysiol* 86: 2856-2867.

Tsutsui K-I, Jiang M, Sakata H, Taira M (2003) Short-term memory and perceptual decision for three-dimensional visual features in the caudal intraparietal sulcus (Area CIP). *J Neurosci* 23: 5486-5495.

Uka T, Tanaka H, Yoshiyama K, Kato M, Fujita I (2000) Disparity selectivity of neurons in monkey inferior temporal cortex. *J Neurophysiol* 84: 120-132.

Umiltà MA, Brochier TG, Spinks RL, Lemon RN (2007) Simultaneous recording of macaque premotor and primary motor cortex neuronal populations reveals different functional contributions to visuomotor grasp. *J Neurophysiol* 98: 488-501.

Ungerleider LG, Mishkin M (1979) The striate projection zone in the superior temporal sulcus of *Macaca mulatta*: location and topographic organization. *J Comp Neurol* 188: 347-66.

Wannier TM, Maier MA, Hepp-Reymond MC (1989) Responses of motor cortex neurons to visual stimulation in the alert monkey. *Neurosci Lett* 98: 63-8.

Webster MJ, Bachevalier J, Ungerleider LG (1994) Connections of inferior temporal areas TEO and TE with parietal and frontal cortex in macaque monkeys. *Cereb Cortex* 4: 470-483.

Wilson FA, Scaldie SP, Goldman-Rakic PS (1993) Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science* 260: 1955-1958.

Winters W, Kado R, Adey W (1969) *A stereotaxic brain atlas for macaca nemestrina*. Los Angeles: University of California Press.

Yokochi H, Tanaka M, Kumashiro M, Iriki A (2003) Inferior parietal somatosensory neurons coding face-hand coordination in Japanese macaques. *Somatosens Mot Res* 20: 115-125.

Zhong YM, Rockland KS (2003) Inferior parietal lobule projections to anterior inferotemporal cortex (area TE) in macaque monkey. *Cereb Cortex* 13: 527-540.

Indice

| | Pagina |
|---------------------|--------|
| Introduzione | 1 |
| Metodi | 9 |
| Risultati | 15 |
| Discussione | 34 |
| Bibliografia | 43 |