

**Università degli studi di Milano-Bicocca**

**Dipartimento di Psicologia**

**Dottorato di ricerca in psicologia sperimentale, linguistica e  
neuroscienze cognitive - Ciclo XXIII**



**FISIOLOGIA DEL SISTEMA DI LETTURA NELLA NORMALITÀ E  
NEI DISTURBI EVOLUTIVI**

**Dr.ssa Laura DANELLI**

**Matricola 027698**

**Tutor: Prof. Eraldo PAULESU, MD**

**ANNO ACCADEMICO 2010-2011**

*A Cristian e Sofia,  
perché non smettano mai di porsi domande,  
A Ale,  
che ha sempre creduto in me.*

## Indice

<b>RIASSUNTO</b> .....	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>X</b>
<b>PROLOGO</b> .....	<b>1</b>
<b>PARTE I. CONTESTO TEORICO E LO SCOPO DEL LAVORO</b> .....	<b>3</b>
<b>1. PERCHÉ STUDIARE LA LETTURA?</b> .....	<b>4</b>
1.1. La lettura: un processo automatico? .....	5
1.2. I modelli cognitivi della lettura .....	7
1.3. I modelli connessionisti della lettura .....	12
1.4. Modelli evolutivi dell'acquisizione della lettura .....	13
1.5. L'anatomia dei processi di lettura .....	18
<u>Il circuito frontale della lettura</u> .....	21
<u>Il circuito temporo-parietale della lettura</u> .....	23
<u>Il circuito occipito-temporale della lettura</u> .....	24
<b>2. SCOPI DEL PRESENTE LAVORO</b> .....	<b>27</b>
<b>PARTE II. FISIOLOGIA DEL SISTEMA DI LETTURA IN SOGGETTI NORMOLETTORI</b> .....	<b>29</b>
<b>2. INTERSEZIONE ANATOMOFUNZIONALE DEL SISTEMA DI LETTURA CON IL SISTEMA FONOLOGICO, CON IL SISTEMA MAGNOCELLULARE E CON IL SISTEMA MOTORIO/CEREBELLARE</b> .....	<b>30</b>
<b>2.1. Introduzione</b> .....	<b>30</b>
2.1.1. La teoria fonologica .....	31
2.1.2. La teoria magnocellulare .....	34
2.1.3. La teoria cerebellare .....	37
<b>2.2. Materiali e metodi</b> .....	<b>40</b>
2.2.1. Soggetti .....	40
2.2.2. Valutazione comportamentale .....	40
2.2.3. Compiti sperimentali .....	41
2.2.4. Parametri di acquisizione dei dati fMRI .....	44
2.2.5. Analisi statistica dei dati comportamentali .....	44
2.2.6. Analisi statistica dei dati funzionali .....	45

<b>2.3. Risultati</b> .....	48
2.3.1. Risultati comportamentali .....	48
2.3.2. Risultati funzionali .....	49
<u>Effetti semplici:</u> .....	49
<u>Intersezione anatomica del pattern di lettura di non-parole con il sistema fonologico, il sistema magnocellulare e/o il sistema motorio/cerebellare</u> .....	54
<u>Intersezione anatomica del pattern di lettura di parole con il sistema fonologico, il sistema magnocellulare e/o il sistema motorio/cerebellare</u> .....	60
<u>Confronto dei risultati ottenuti nelle due analisi in relazione al tipo di stimolo verbale somministrato</u> .....	65
<b>2.4. Discussione</b> .....	66
2.4.1. Il ruolo del sistema fonologico, del sistema magnocellulare e del sistema motorio/cerebellare nella lettura .....	67
2.4.2. Esistono aree di attivazione specifiche per il sistema di lettura? .....	69
2.4.3. Esistenza di un gradiente rostro-caudale nell'attivazione della corteccia occipito-temporale durante la lettura? .....	70
2.4.4. Lettura di parole e lettura di non-parole: quali differenze? .....	71
<b>2.5. Conclusioni</b> .....	72
<b>PARTE III. FISIOLOGIA DEL SISTEMA DI LETTURA IN SOGGETTI CON DISLESSIA EVOLUTIVA</b> .....	73
<b>3. QUANTI DEFICIT NELLA DISLESSIA EVOLUTIVA? EVIDENZE COMPORTAMENTALI ED ANATOMOFUNZIONALI</b> .....	74
<b>3.1. Introduzione</b> .....	74
<b>3.2. Materiali e metodi</b> .....	77
3.2.1. Soggetti .....	77
3.2.2. Valutazione comportamentale .....	77
3.2.3. Parametri di acquisizione dei dati fMRI .....	78
3.2.4. Analisi statistica dei dati comportamentali .....	79
3.2.5. Analisi statistica dei dati funzionali .....	79
<b>3.3. Risultati</b> .....	82
3.3.1. Risultati comportamentali .....	82
<u>Analisi di gruppo</u> .....	82
<u>Analisi soggetto per soggetto</u> .....	82



3.3.2. Risultati funzionali.....	84
<u>Letture di non-parole .....</u>	<u>84</u>
<u>Letture di parole .....</u>	<u>85</u>
<u>Rima acustica .....</u>	<u>87</u>
<u>Percezione visiva di uno stimolo in movimento .....</u>	<u>88</u>
<u>Apprendimento di una sequenza motoria .....</u>	<u>89</u>
<u>Confronto dei dati del precedente studio con le ipoattivazioni osservate nei dislessici durante la lettura .....</u>	<u>94</u>
<b>3.4 Discussione.....</b>	<b>97</b>
<u>Quale profilo comportamentale per la dislessia evolutiva? .....</u>	<u>98</u>
<u>Cosa succede a livello fisiologico? .....</u>	<u>98</u>
<u>Perché non tutti i soggetti dislessici mostrano difficoltà a livello magnocellulare e/o motorio? .....</u>	<u>99</u>
<b>3.5. Conclusioni .....</b>	<b>100</b>
<b>PARTE IV. FISILOGIA DEL SISTEMA DI LETTURA IN UN SOGGETTO SOTTOPOSTO ALLA PRECOCE RIMOZIONE DELL'EMISFERO SINISTRO.....</b>	<b>101</b>
<b>4. IL SOLO EMISFERO DESTRO PUÒ ESSERE SUFFICIENTE PER SVILUPPARE DELLE BUONE CAPACITÀ DI LETTURA E DI LINGUAGGIO? .....</b>	<b>102</b>
<b>4.1. Introduzione .....</b>	<b>102</b>
<b>4.2. Materiali e Metodi .....</b>	<b>108</b>
4.2.1. Soggetti .....	108
<u>Il paziente: EB .....</u>	<u>108</u>
4.2.2. Esperimento fMRI .....	114
<u>Controlli .....</u>	<u>114</u>
<u>Compiti fMRI .....</u>	<u>114</u>
4.2.3. Parametri di acquisizione dei dati funzionali.....	117
4.2.4. Analisi dei dati funzionali.....	117
<b>4.3. Risultati .....</b>	<b>120</b>
4.3.1. Risultati comportamentali registrati durante la scansione fMRI .....	120
4.3.2. Risultati anatomofunzionali.....	120
<u>Elaborazione di singole parole: dissociazione automatico/volontario.....</u>	<u>122</u>

<u>Elaborazione di singole parole: dissociazione uditivo/visivo</u> .....	124
<u>Elaborazione visuo-ortografica</u> .....	125
<u>Giudizio di plausibilità di frasi</u> .....	126
<b>4.4. Discussione</b> .....	129
<u>Quanto il profilo neuropsicologico di EB concorda con i dati neuropsicologici riportati in letteratura?</u> .....	129
<u>Come il profilo neuropsicologico di EB ci aiuta ad interpretare le attivazioni anatomofunzionali associate ai diversi compiti linguistici?</u> .....	131
<u>Il sistema di lettura</u> .....	133
<b>4.5. Conclusioni</b> .....	136
<b>5. Conclusioni generali</b> .....	<b>138</b>
<b>Bibliografia</b> .....	142

## **RIASSUNTO**

La lettura è un processo multicomponenziale che coinvolge diverse abilità, non solo lessicali, semantiche o fonologiche (Coltheart, Langdon, & Haller, 1997a; D. C. Plaut, McClelland, Seidenberg, & Patterson, 1996; Zorzi, Houghton, & Butterworth, 1998), ma anche percettive, oculomotorie e attentive (Aghababian & Nazir, 2000; Hyona & Olson, 1995; Levy, Walsh, & Lavidor, 2010; Rayner, 1986; S.E. Shaywitz & Shaywitz, 2008).

Numerosi sono gli studi che hanno cercato di indagare il ruolo dei diversi sistemi cognitivi nella lettura in soggetti normolettori e in soggetti con dislessia evolutiva, utilizzando tecniche comportamentali e/o di neuroimmagine (Cornelissen, Richardson, Mason, Fowler, & Stein, 1995; Fawcett & Nicolson, 1994; Finch, Nicolson, & Fawcett, 2002; Laycock et al., 2008; Nicolson & Fawcett, 1993; Ramus et al., 2003; Snowling, 1981; Stein, 2003; Steinbrink et al., 2008).

A causa della complessità delle funzioni cognitive sottostanti i processi di lettura ed a fronte dell'eterogeneità delle manifestazioni comportamentali associate alla dislessia evolutiva, diverse interpretazioni sono state avanzate nel tentativo di spiegare l'origine della dislessia evolutiva (Nicolson, Fawcett, & Dean, 2001; Snowling, 2001; Stein, 2001). In particolare, tra le teorie maggiormente studiate, vi sono l'ipotesi di una disfunzione a livello fonologico (Frith, 1999; Ramus et al., 2003; Snowling, 2001), l'ipotesi di un malfunzionamento della via dorsale magnocellulare (Eden, VanMeter, Rumsey, & Zeffiro, 1996; A. M. Galaburda, 1993; Hari & Renvall, 2001; Stein, 2001) e l'ipotesi di una disfunzione a livello cerebellare (D. V. Bishop, 2002; Nicolson et al., 2001; Rae et al., 2002). Dati comportamentali e anatomofisiologici sono stati riportati a sostegno dell'una o dell'altra teoria. Tutte queste evidenze suggeriscono che i sistemi citati svolgano un ruolo importante nel normale processo di lettura e che interagiscano tra di loro anche attraverso meccanismi di convergenza anatomofunzionale, l'ipotesi che viene testata in questa tesi.

Alla luce di queste considerazioni, abbiamo, quindi, indagato, con l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale, come il sistema fonologico, il sistema magnocellulare ed il sistema motorio/cerebellare si intersechino con il processo di lettura, al fine di isolare le regioni cerebrali di

interfaccia, funzionalmente coinvolte in diversi sistemi cognitivi (Damasio, 1989). A tal scopo abbiamo somministrato ad un campione di 28 soggetti adulti destrimani, dopo un accurato screening comportamentale, cinque compiti funzionali: lettura di parole, lettura di non-parole, rima per i nomi di lettere presentate uditive, percezione visiva di uno stimolo in movimento e apprendimento di una sequenza motoria. Un risultato degno di nota di questo studio è l'osservazione di un gradiente funzionale postero-anteriore a livello della corteccia occipito-temporale sinistra (van der Mark et al., 2011): le aree più anteriori risultavano essere selettivamente coinvolte nella lettura, sia di parole, sia di non-parole, e nel compito di rima; al contrario, le regioni temporo-occipitali più posteriori mostravano un coinvolgimento selettivo per la lettura di parole e non-parole e per la percezione visiva di uno stimolo in movimento. Vi era poi un'area occipitotemporale, più mesiale, che era attiva selettivamente per la lettura di parole e non-parole, in una regione corrispondente alla cosiddetta *Visual Word-Form Area* (Cohen et al., 2002). Viceversa, il sistema di lettura e quello cerebellare mostravano aree di convergenza a livello premotorio ventrale sinistro e cerebellare.

Questi dati sembravano essere in linea con l'ipotesi che la corteccia occipito-temporale sinistra sia una regione di interfaccia (Devlin, Jamison, Gonnerman, & Matthews, 2006) tra il sistema di lettura, quello uditivo fonologico e quello magnocellulare, pur mancando una convergenza completa su una singola area di tutti i sistemi indagati.

Forti di questa "cartografia" funzionale, abbiamo quindi indagato le caratteristiche delle aree di ridotta attivazione, osservate in soggetti con dislessia evolutiva, durante compiti di lettura. Gli stessi compiti, comportamentali e funzionali, sono stati, infatti, somministrati ad un gruppo di 12 adulti dislessici, ben compensati.

A livello comportamentale, abbiamo osservato che, a livello di gruppo, il disturbo di lettura era associato a difficoltà fonologiche, mentre nessun deficit magnocellulare e/o motorio/cerebellare sembrava emergere nel gruppo dei dislessici. Al contrario, un'analisi più approfondita dei profili cognitivi individuali ha mostrato un quadro più complesso ed eterogeneo, in cui al disturbo di

lettura ed alle difficoltà fonologiche, occasionalmente, si associavano di deficit magnocellulari o motori.

A livello anatomofunzionale, abbiamo osservato che, le ridotte attivazioni mostrate dai dislessici a livello della corteccia occipito-temporale sinistra durante la lettura di parole e non-parole (Paulesu et al., 2001; Richlan, Kronbichler, & Wimmer, 2009; S. E. Shaywitz et al., 1998) si sovrapponevano con le aree interfaccia isolate nel precedente studio. In particolare, esse coinvolgevano, per la lettura di non-parole, sia la regione posteriore, di interfaccia visuo-ortografica, sia la regione anteriore, di interfaccia ortografico-fonologica, sia la regione ventrale, selettivamente attiva per la lettura. Al contrario, le ridotte attivazioni osservate nei dislessici durante la lettura di parole non mostravano una sovrapposizione con l'area più posteriore, come se l'interfaccia visuo-ortografica fosse maggiormente coinvolta in processi sub lessicali e, quindi, meno stressata da questo tipo di stimolo, mentre si sovrapponevano con l'area di interfaccia ortografico-fonologica e con l'area della lettura *per se*.

Questo dato rende plausibile un'interpretazione multicomponentiale del disturbo di lettura nella dislessia evolutiva.

Inoltre, abbiamo notato una significativa iper-attivazione in aree specifiche nei soggetti con dislessia sia nel compito di percezione dello stimolo in movimento sia nel compito di apprendimento motorio. Vista la normalità delle prestazioni dei soggetti negli specifici compiti "magnocellulari" e "cerebellari", abbiamo ipotizzato che queste aumentate attivazioni possano rappresentare una compensazione funzionale coronata da successo.

Infine, nella tesi sono presentati i dati di uno studio di un caso singolo per certi versi *eccezionale*, un soggetto sottoposto ad emisferectomia sinistra all'età di 2.5 anni il quale, data l'afasia post-chirurgica, mostrava chiari segni di iniziale specializzazione emisferica sinistra.

Lo studio di questo caso ci ha permesso di valutare l'ipotesi che competenze occipito-temporali potessero svilupparsi nell'emisfero non-dominante contestualmente con il recupero linguistico manifestatosi nel tempo. Da un punto di vista comportamentale, il paziente, all'età di 17 anni,

mostrava ancora chiari segni di dislessia superficiale: il paziente era, infatti, incapace di compiere decisioni lessicali o di fare giudizi su parole omofone non-omografe, pur avendo una velocità di decodifica non diversa da quella dei soggetti di controllo.

A livello anatomofunzionale, abbiamo osservato una normale attivazione delle regioni frontali, delle aree temporali mediali e della corteccia occipitale, mentre ridotta era l'attivazione sia a livello del giro angolare, sia a livello della corteccia occipito-temporale. In particolare, la regione occipito-temporale sembrava mantenere la sua funzionalità nel riconoscimento di stimoli visivi, senza però mostrare una maggiore attivazione, e quindi una specializzazione funzionale, per gli stimoli verbali, come invece succedeva, a livello della corteccia occipito-temporale sinistra, nei soggetti sani.

Questo dato rende il paziente EB simile a casi di dislessia. Ovviamente, essendo questo un caso singolo, non possiamo dire se un'emisferectomia precoce in un paziente con dominanza emisferica sinistra prevenga sempre dallo svilupparsi delle competenze di lettura normali: tuttavia, le similitudini notate tra l'emisfero destro di EB e l'emisfero sinistro di una popolazione di controllo in un ampio numero di compiti durante fMRI, insieme al pattern disfunzionale durante il compito di lettura, lasciano pensare che lo sviluppo neurolinguistico del paziente assomigliasse, nella normalità e nella patologia, a quello dettato dal piano biologico dell'emisfero sinistro.

## **ABSTRACT**

Reading is a multicomponent task that involves basic visuoperceptive, oculomotor and attentional skills (Aghababian and Nazir 2000; Hyona and Olson 1995; Levy, et al. 2010; Rayner 1986; Shaywitz and Shaywitz 2008), together with access to symbolic orthographic and lexico-semantic knowledge and the activation of phonological representations (Coltheart, et al. 1997; Plaut, et al. 1996; Zorzi, et al. 1998).

Numerous studies have been published that investigated the neural network involved in single word or pseudoword reading in subjects with normal reading abilities and in subjects with developmental dyslexia, using both behavioural and neuroimaging technique (Cornelissen et al., 1995; Fawcett & Nicolson, 1994; Finch et al., 2002; Laycock et al., 2008; Nicolson & Fawcett, 1993; Ramus et al., 2003; Snowling, 1981; Stein, 2003; Steinbrink et al., 2008).

Given the complexity of reading system and the heterogeneity of the behavioural pattern observed in dyslexic subjects, a wide range of possible explanations have been suggested for dyslexia, such as (i) a specific linguistic problem due to a deficit in phonological processing (Frith, 1999; Ramus et al., 2003; Snowling, 2001), (ii) an impairment of the magnocellular pathway (Eden, VanMeter, Rumsey, & Zeffiro, 1996; A. M. Galaburda, 1993; Hari & Renvall, 2001; Stein, 2001) and (iii) a disfunction of the cerebellar system (D. V. Bishop, 2002; Nicolson et al., 2001; Rae et al., 2002). Each of these theories has found support in behavioural and/or imaging experiments, suggesting that all the systems have an important role in reading process and that they interact with reading process through anatomofunctional convergence mechanisms.

Thus, we used fMRI to explore the extent of the anatomical overlap between the auditory phonological, the visual magnocellular and the motor/cerebellar systems with reading, in order to isolate “interface” areas, that is, regions that are involved in different cognitive systems relevant for reading (Damasio, 1989). Twenty-eight normal subjects performed, after a neuropsychological screening, five tasks during fMRI scans: word and non-word reading, auditory rhyming for letter names, visual motion perception and a motor sequence learning task.

We found a rostro-caudal functional gradient in the left occipitotemporal cortex (van der Mark et al., 2011): an anterior area that was activated by both reading and auditory rhyming tasks; a posterior area, commonly activated by both reading and the motion perception task and a medial area, including the so called *Visual Word Form Area* (Cohen et al., 2002). that was specifically activated by the reading task. On the contrary, the reading and the motor/cerebellar systems showed an overlap in left premotor ventral area and in the cerebellum, bilaterally.

These data were in line with the hypothesis that the left occipito-temporal cortex, broadly considered, is an interface area (Devlin et al., 2006) between the reading system and the phonological and magnocellular systems, even if no single area emerged as a convergence area of all the systems.

In the light of these evidence, we investigated the areas of reduced activations in a group of dyslexic subjects during a non-word reading task. 12 dyslexic, well compensated, adults were tested with the same previous tasks tackling non-word reading, phonological awareness, visual motion perception and motor learning skills at both behavioural and neurofunctional levels.

The behavioural tests confirmed, at the group level, the presence of a phonological disorder, together with the reading deficit, while no between-group differences emerged in the magnocellular and motor/cerebellar tasks. However, the single-subject analyses showed that reduced performance in reading and in phonological tasks was occasionally associated with a reduced performance in tasks designed to test magnocellular visual or the motor “cerebellar” systems.

At the anatomofunctional level, fMRI data confirmed that dyslexics had reduced activation of the left inferior-temporal and ventral occipito-temporal cortices for word and non-word reading (Paulesu et al., 2001; Richlan et al., 2009; S. E. Shaywitz et al., 1998). We also observed that these reduced activations associated with non-word reading in dyslexics involved the visual/orthographic and the orthographic/phonological interface area, together with the ventral area specifically activated by the reading task, observed in the previous experiment. On the contrary, the reduced hypoactivations observed in dyslexic subjects during the word reading task not showed an overlap



with the more posterior region, such as the visuo-orthographic interface area was involved in sublexical processes and was less stressed by this type of stimulus, while an overlap emerged between this hypoactivated region and the orthographic-phonological area and the reading *per se* area.

Moreover, there were also hyperactivations in domain specific regions in the visuo/magnocellular and in the motor/cerebellar tasks. Given the normal performance of dyslexic in these tasks at the behavioural level, we hypothesize that these hyperactivations may represent a possible sign of successful compensatory processes.

However, the phonological and the reading speed deficit did stand above other difficulties being evident at both behavioural and physiological level, while the other systems may have undergone a more efficient compensation because of a more redundant neuronal architecture.

Finally, I describe the data of a single-case study on a “rare” left hemispherectomized patient.

We studied the linguistic behaviour and neurolinguistic organization of a 14 years-old adolescent who underwent a left hemispherectomy at age 2.5. The aphasia observed after surgery was a clear sign of an initial left language lateralization.

This study allowed us to evaluate the hypothesis that the occipito-temporal competence could develop in the non dominant hemisphere, together with the behavioural linguistic recovery.

EB's neuropsychological pattern was akin to that of a surface dyslexia patient (K. Patterson, Marshall, & Coltheart, 1985): EB made significantly more errors than controls in a visual lexical decision task, in discriminating written homophones and in reading irregular and loan words, even if he did not show a pathological performance in regular word and non-word reading.

At anatomofunctional level, EB's fMRI patterns were similar to those observed in the dominant hemisphere of controls: in both EB and controls the frontal regions, the middle and inferior temporal gyri and the calcarine cortex were activated during word and non-word reading, while reduced activations were observed, in EB than controls, in the angular gyrus and in the occipito-temporal cortex. In particular, the occipito-temporal region was not completely deprived of its

functional role, as demonstrated by its “normal” activation in a more elementary shape-matching task; nonetheless, there was no plain commitment of that brain region for reading, as observed in controls.

Notwithstanding, the findings from a single case-study deserve great interpretative caution and any attempt toward general conclusions must be tempered with prudence, the communality between the EB’s activations and the haemodynamic response observed in the dominant hemisphere of controls, together with the EB’s behavioural profile, suggested that the neurolinguistic development of EB was similar to the one resulting from the left hemisphere.

## **PROLOGO**

La lettura è processo multicomponenziale che coinvolge diversi sistemi: lo stimolo verbale viene inizialmente analizzato visivamente a livello periferico, le informazioni visive vengono poi identificate dal sistema ortografico, decodificate in forma fonologica, caratterizzate a livello semantico-lessicale (nel caso di parole esistenti) e articolate. Inoltre, il processo di lettura coinvolge abilità attentive ed oculomotorie.

Con questo lavoro abbiamo cercato di indagare il ruolo di alcuni di questi sistemi nel processo di lettura. In particolare, abbiamo cercato di meglio comprendere la neurofisiologia del sistema di lettura, ed in particolare la funzionalità della corteccia occipito-temporale sinistra, una regione cerebrale che, in genere, risulta dis-funzionale in soggetti con un disturbo evolutivo della lettura.

Dopo una breve introduzione teorica sui principali modelli, riportati in letteratura, per il processo di lettura e dopo un breve excursus sui correlati neurali associati al processo di lettura, ho descritto un primo studio condotto su un campione di soggetti con normali abilità di lettura.

In questo lavoro, sulla base delle principali teorie descritte in letteratura per spiegare la dislessia evolutiva, abbiamo indagato come il sistema fonologico, il sistema magnocellulare ed il sistema motorio/cerebellare si intersechino, a livello anatomofunzionale, con il circuito cerebrale tipicamente associato alla lettura di singole parole e non-parole ponendo particolare attenzione alla corteccia occipito-temporale sinistra.

Una migliore caratterizzazione della funzionalità di questa regione cerebrale e delle aree di interfaccia tra il sistema di lettura ed i sistemi fonologico, visivo/magnocellulare e motorio/cerebellare, ci ha, così, permesso di indagare, il disturbo di lettura caratteristico della dislessia evolutiva. In particolare, nel secondo studio qui presentato, abbiamo isolato le aree che mostravano una alterata funzionalità durante la lettura di parole e non-parole in un campione di soggetti dislessici ed identificato queste aree sulla base dei risultati ottenuti nello studio sui normolettori.

Inoltre, la caratterizzazione del profilo cognitivo di questi soggetti, in termini di disturbi fonologici, magnocellulari e cerebellari associati al disturbo di lettura, e la caratterizzazione delle differenze anatomofunzionali tra dislessici e controlli, in termini sia di riduzione delle attivazioni, sia di aumenti della risposta emodinamica, ci ha permesso di individuare, non solo le aree di alterata funzionalità, ma anche le aree associate a processi di compensazione.

Infine, la valutazione di un soggetto sottoposto ad emisferectomia sinistra all'età di 2.5 anni, ci ha permesso di indagare come e quanto, l'emisfero destro potesse essere in grado di organizzarsi per supportare a livello linguistico e delle abilità di lettura la perdita di un emisfero sinistro, dominante per il linguaggio.

Anche in questo quarto studio, abbiamo focalizzato la nostra attenzione, dopo aver analizzato in modo approfondito tutte le abilità linguistiche del paziente emisferectomizzato, sulla funzionalità della corteccia occipito-temporale destra, quale area omologa di una regione cerebrale fondamentale per lo sviluppo di una abilità di lettura nella norma.

# **PARTE I.**

## **CONTESTO TEORICO E SCOPO DEL LAVORO**

## **1. PERCHÉ STUDIARE LA LETTURA?**

### **PRINCIPALI MODELLI TEORICI E I CORRELATI ANATOMOFUNZIONALI DELLA LETTURA**

La lettura è una abilità fondamentale nel mondo in cui viviamo. I testi stampati si trovano in ogni luogo e imparare a leggere è un obiettivo fondamentale che i bambini devono raggiungere nei primi anni di scuola; l'apprendimento scolastico, di qualsiasi genere, passa, infatti, attraverso la capacità di leggere, comprendere e studiare testi. Il nostro bagaglio di conoscenze è costituito per lo più da informazioni apprese attraverso la lettura, ed in una società alfabetizzata, come è quella contemporanea, leggere riveste una importanza decisiva.

La lingua scritta, e con essa la lettura, è un prodotto dell'evoluzione culturale; per questo il suo apprendimento richiede di essere esposti ad un insegnamento di regole rese esplicite, che deve, in genere, essere condiviso con altri individui, in tempi e modi organizzati collettivamente; è molto improbabile, per non dire impossibile, che un bambino lasciato a sé stesso impari a leggere da solo, partendo soltanto da incontri casuali con il mondo.

In tutte le culture alfabetizzate l'inizio dell'apprendimento della lingua scritta si situa tra il quinto e il settimo anno di vita, quando il bambino dovrebbe aver sviluppato le capacità cognitive necessarie ad affrontare le complesse richieste cognitive poste dall'acquisizione della lingua scritta, capacità come una discreta organizzazione dello spazio personale ed extrapersonale, una preferenza manuale stabile, la capacità di programmare ed eseguire movimenti fini, accurati e ben coordinati, l'acquisizione di un lessico sufficientemente ampio, competenze fonologiche e morfosintattiche. Tutti questi aspetti sembrano, infatti, avere un valore predittivo sull'abilità di apprendere la lettura (Ellis, 1993).

Con la lettura però possono intendersi due diversi tipi di processi:

- La lettura ad alta voce o silente, caratterizzata dalla capacità di denominare le parole di un testo in modo corretto e veloce, definita in modo più corretto *lettura decifrativa o strumentale*;
- La lettura come comprensione, basata sulla capacità di rappresentarsi il contenuto di ciò che stiamo leggendo.

Questo significa che una cattiva decodifica non implica necessariamente una scarsa comprensione, anche se la può predire, così come una difficoltà di comprensione non è sempre legata ad una difficoltà nella decodifica.

Quindi, per capire come avviene la decodifica di una parola o di un testo, bisogna soffermarsi in modo specifico sulla lettura decifrativa, sulle sue peculiarità e sui disturbi ad essa collegati.

A questo proposito, alcune teorie hanno cercato di spiegare, sia un punto di vista evolutivo, sia un punto di vista cognitivo e neuropsicologico, il processo di lettura e l'apprendimento di questo processo, ovvero hanno cercato di ipotizzare come avvenga la transizione dalla fase di pre-alfabetizzazione alla fase di alfabetizzazione, quali sono le tappe evolutive dell'acquisizione della lingua scritta e quali operazioni cognitive sono necessarie nelle diverse fasi (revisione in Brizzolara, 2001; Ehri, 1992; Frith, 1985).

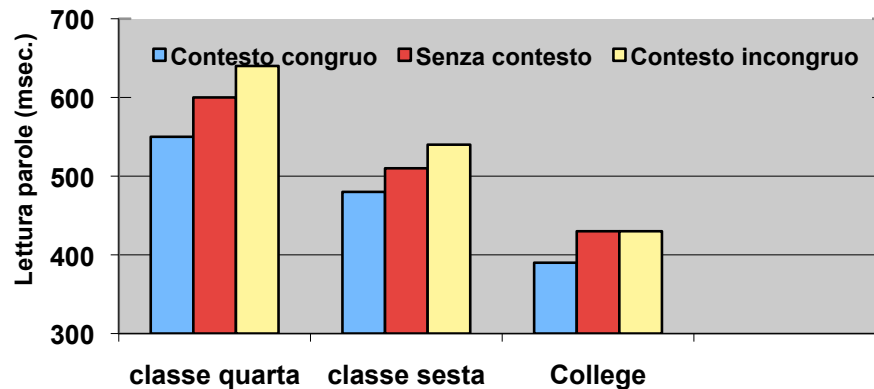
### 1.1. La lettura: un processo automatico?

L'automatizzazione dei processi di riconoscimento delle parole gioca un ruolo fondamentale nell'apprendimento della lettura in quanto permette di utilizzare una maggiore quantità di risorse attentive per processi "alti" di comprensione del significato (Biemiller, 1970; West, 1978).

Una particolare attenzione va quindi rivolta a tutte quelle ricerche che hanno cercato di evidenziare come la lettura, pur essendo un prodotto dell'evoluzione culturale, raggiunge, nell'adulto, un alto grado di automaticità, per esempio, lavori che dimostrano come l'apprendimento della lettura sia caratterizzato da una progressiva diminuzione della dipendenza dal contesto.

Bambini di prima elementare mostrano, infatti, tipicamente un maggior uso dell'informazione contestuale in fase di iniziale alfabetizzazione: già nel corso del primo anno scolastico i loro errori risultano sempre più influenzati dalla struttura grafemica delle parole e sempre meno influenzati dal contesto (Biemiller, 1970).

Nonostante esista uno stabile effetto facilitatorio da parte del contesto (la lettura di una parola bersaglio risulta sempre facilitata dalla presenza di un contesto congruo rispetto alla condizione senza contesto), sembra, infatti, che i lettori più abili facciano meno uso dell'informazione legata al contesto e che l'interferenza del contesto incongruo sulla lettura diminuisca con l'aumentare dell'età e dell'abilità di lettura (figura 1.1.).



**Figura. 1.1.:** Interazione tra tempo di lettura di parole, livello di istruzione e contesto (West e Stanovich, 1978).

La velocità di riconoscimento delle parole dei lettori più esperti ed abili sarebbe quindi così alta da attenuare l'effetto dei fattori contestuali, dato che non si riscontra nei lettori meno abili, caratterizzati da una minore velocità di riconoscimento (West, 1978).

Questo dato spiegherebbe perché lettori con difficoltà nella decodifica di stringhe ortografiche possono trarre vantaggio dal contesto più di lettori che operano in modo automatico a livello di decodifica; nello stesso modo, questi dati dimostrerebbero che, nelle prime fasi dell'apprendimento, più che in fasi successive, l'uso di meccanismi legati al contesto sia legato all'imaturità dei meccanismi di decodifica. In base a ciò si potrebbero, infine, definire come "buoni lettori" quei soggetti che hanno sviluppato un accesso automatico al riconoscimento delle parole fuori dal contesto e soprattutto maggiore rapidità nel processo di decodifica (K. E. Stanovich, 1980).



L'automatizzazione e la velocità del processo di decodifica sembrano quindi essere fattori centrali per lo sviluppo della lettura; allo stesso modo, una eccessiva lentezza sembra essere caratteristica di bambini con difficoltà nell'apprendimento della lettura, soprattutto nelle lingue ad ortografia trasparente, come l'italiano o il tedesco.

In italiano, come in altri contesti culturali con ortografia regolare, la dislessia evolutiva è, infatti, caratterizzata da un rallentamento del processo di lettura, in alcuni casi associato ad un deficit di accuratezza (Wimmer, 1993; Zoccolotti et al., 1999).

## 1.2. I modelli cognitivi della lettura

Un qualsiasi lettore abile è in grado di decidere se una stringa di lettere corrisponde a una parola oppure no, di capire immediatamente il significato di una parola familiare, di pronunciare quella parola ad alta voce, anche nel caso in cui si tratti di una combinazione di lettere mai vista prima.

Diversi modelli cognitivi sono stati proposti con lo scopo di spiegare la natura dei processi sottostanti il riconoscimento di parole scritte. In particolare, il modello principale su cui la neuropsicologia ha focalizzato la sua attenzione è il modello a doppia via o "dual-route model" (Coltheart, 1978; Coltheart, Langdon, & Haller, 1997b; Coltheart, Rastle, Perry, Langdon, & Ziegler, 2001).

Il modello a doppia via prevede l'esistenza di due diverse strategie coinvolte nell'elaborazione di stringhe di lettere: la via fonologica e la via lessicale. La prima strategia permette di ricodificare fonologicamente le rappresentazioni ortografiche di stringhe di lettere utilizzando delle regole astratte di conversione grafema-fonema, in assenza di conoscenze lessicali specifiche, mentre la seconda strategia richiede delle conoscenze lessicali specifiche ed opera attraverso una sorta di mappaggio diretto tra le caratteristiche visive della stringa di lettere e la rappresentazione lessicale corrispondente, precedentemente immagazzinata.

Le rappresentazioni ortografiche, lessicali e fonologiche delle parole scritte sono funzionalmente separate e immagazzinate rispettivamente nel lessico di entrata visivo, nel sistema semantico e nel lessico fonologico di uscita.

Nel lessico visivo di entrata sarebbero depositate le unità di riconoscimento per le parole divenute familiari al lettore. A questo livello sarebbe quindi possibile riconoscere se una stringa di lettere corrisponda o no ad una parola conosciuta. Tali unità verrebbero attivate da informazioni provenienti da un sistema, comune ad entrambe le vie, deputato all'analisi visiva dello stimolo ed in particolare, all'identificazione astratta delle lettere (Allport, 1979). In altre parole, verrebbero prima codificate le caratteristiche distintive dello stimolo e la posizione delle lettere e, successivamente, interverrebbe un sistema deputato al riconoscimento delle lettere stesse. A questo stadio le vie di lettura si separano per "ricongiungersi" poi nel buffer fonemico, un sistema in cui la struttura fonemica della parola viene trasformata nel rispettivo codice fono-articolatorio, consentendone l'emissione verbale.

Il sistema semantico, infine, contiene le rappresentazioni del significato corrispondente alle parole scritte, mentre nel lessico fonologico di uscita sono immagazzinate le rappresentazioni fonologiche corrispondenti. Dal lessico visivo di entrata è possibile accedere al lessico fonologico di uscita sia direttamente sia attraverso una mediazione di tipo semantico. Per questo si parla di una via lessicale semantica, che prima di attivare il sistema di produzione delle parole passa attraverso la comprensione delle stesse, e una via lessicale non semantica che, invece, collega direttamente il sistema di riconoscimento col sistema di produzione (Schwartz, 1980).

Riassumendo, secondo tale modello, vi sono in realtà tre modi diversi per riconoscere una parola stampata durante la lettura a voce alta: (1) la via fonologica non-lessicale, che consente la lettura ad alta voce mediante l'applicazione delle regole di conversione grafema-fonema ed eventualmente, ma solo nel caso di parole note, l'accesso al significato nel sistema semantico attraverso il riconoscimento uditivo; questa via è necessaria per la lettura di stringhe di lettere che non hanno una entrata lessicale nel sistema semantico e quindi non possono essere lette direttamente mediante

la via visiva, come per esempio le non-parole, le parole di lingue straniere che vediamo per la prima volta o le parole della nostra lingua che non abbiamo mai udito; (2) la via lessicale diretta, che consente la lettura a voce alta attraverso le connessioni dirette tra il lessico visivo di entrata ed il lessico fonologico di uscita, ma non l'accesso al significato, in quanto non accede al sistema semantico; (3) la via lessicale semantica, che consente l'accesso lessicale mediante il passaggio dal lessico visivo di entrata al sistema semantico e successivamente la lettura ad alta voce mediante l'accesso al lessico fonologico di uscita ed è necessaria per la lettura e la comprensione delle parole irregolari, soprattutto nelle lingue con ortografia opaca come il francese e l'inglese, o per la lettura di parole omografe, soprattutto nelle lingue con ortografia trasparente come l'italiano o il tedesco, oppure per la lettura di parole prese a prestito da altre lingue (Coltheart et al., 1997b).

Il risultato più evidente a favore del modello di accesso lessicale a due vie è l'effetto "regolarità". Esso consiste in un vantaggio, in fase di decodifica, a favore delle parole con pronuncia regolare rispetto alle cosiddette "parole eccezione", cioè parole con pronuncia irregolare. Seidenberg (Seidenberg, Waters, Barnes, & Tanenhaus, 1984) chiese a studenti della scuola media superiore di leggere una lista di parole diverse per regolarità e frequenza. I risultati mostrarono, oltre all'effetto frequenza atteso, una interazione tra la regolarità della pronuncia e la frequenza d'uso della parola, in particolare, mostrarono la presenza di un effetto regolarità per le parole a bassa frequenza ed un effetto regolarità nullo, o quasi, per le parole ad alta frequenza. Il modello a due vie spiega questa interazione di effetti in termini di conflitto tra le due diverse pronunce prodotte dalla via diretta e dalla via indiretta nel caso delle parole irregolari, conflitto che provoca un allungamento dei tempi di latenza nel compito di lettura. La mancanza di un effetto per le parole ad alta frequenza può essere spiegata ipotizzando un intervento più lento da parte della via fonologica rispetto alla via lessicale. Quindi per le parole irregolari ad alta frequenza viene prodotta una pronuncia molto velocemente dalla via diretta e la risposta viene iniziata prima che il conflitto con la via indiretta abbia inizio. Per le parole irregolari a bassa frequenza invece la pronuncia prodotta dalla via diretta richiede più tempo, poiché ci sono state meno associazioni tra la parola e

la sua pronuncia in letture precedenti, di conseguenza i risultati conflittuali tra le due vie hanno il tempo di entrare in gioco, rallentando la prestazione di lettura.

Il modello a doppia via è, inoltre, risultato particolarmente efficace nel rendere conto di diverse forme di dislessia acquisita, in particolare delle dislessie cosiddette centrali, ovvero la dislessia profonda, la dislessia diretta, la dislessia fonologica e la dislessia superficiale, in cui il deficit è a carico di una delle procedure necessarie per la lettura ad alta voce, e delle dislessie periferiche, tra cui troviamo la lettura lettera per lettera, la dislessia da negligenza spaziale, la dislessia attentiva, nelle quali il disturbo funzionale colpisce, invece, gli strati più periferici dell'elaborazione dell'informazione sia in entrata che in uscita.

Nonostante le numerose evidenze empiriche a favore di questo modello, il modello a doppia via non fornisce una spiegazione per quei fenomeni che originano da una interazione delle due vie. Il limite maggiore del modello a due vie sta nel fatto che non viene considerata l'interazione tra le conoscenze lessicali e le conoscenze relative alle regole astratte di conversione grafema-fonema: l'indipendenza delle due strategie di lettura, che costituisce l'assunzione di base del modello, non rende conto delle numerose prove a favore dell'influenza della conoscenza lessicale sui processi di assemblaggio fonetico. Le interazioni tra procedure lessicali e sublessicali sono dimostrate dall'esistenza di effetti di pre-attivazione del contesto semantico e lessicale sulla pronuncia di non-parole e dall'influenza della conoscenza di specifiche parole sull'applicazione di regole di conversione grafema-fonema.

E' infatti stato osservato che i normolettori traducono lo stesso grafema, posto in posizione iniziale nella non-parola, in modo diverso a seconda che la non-parola svolga nella frase il ruolo di una parola funzione o di una parola contenuto (Campbell & Besner, 1981). E' stato anche riportato che la lettura ad alta voce di non-parole contenenti segmenti ortografici che di solito hanno una pronuncia non consistente nelle parole reali inglesi è più lenta rispetto alla lettura di non-parole che contengono segmenti ortografici con una pronuncia più consistente (Glushko, 1979). Inoltre è stato dimostrato che la pronuncia di non-parole contenenti segmenti ortografici pronunciabili in modi

diversi è influenzata dalla presentazione precedente di parole simili ortograficamente (Kay & Marcel, 1981). Per fare un esempio, la non-parola HEAF sarà più facilmente letta come /hef/, nonostante la minore corrispondenza del grafema EA col fonema /e/, se preceduta dalla parola irregolare DEAF, piuttosto che come /Hi:f/, cioè con la pronuncia più regolare.

Sulla base delle critiche riportate in letteratura sono state proposte alcune modifiche del modello a doppia via. In particolare, alcuni autori hanno dimostrato che anche unità ortografiche più grandi (cluster consonantici, unità subsillabiche, sillabe, morfemi, orthographic bodies) sono in grado di guidare il processo di lettura meglio dei singoli grafemi (Treiman, 1985), ipotizzando che la via non-lessicale operi in parallelo attraverso un certo numero di livelli che coinvolgono tutti i diversi tipi di unità ortografiche (multiple level position; Shallice, Warrington, & McCarthy, 1983).

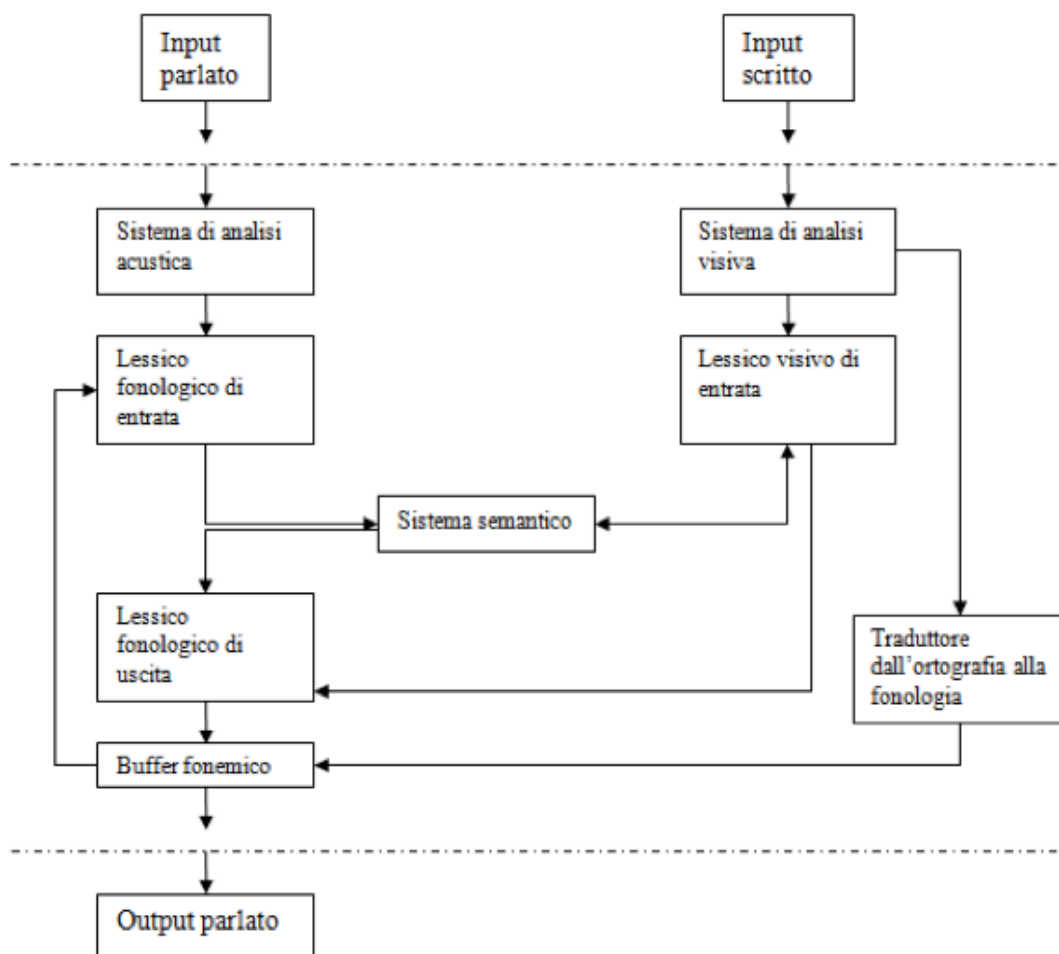


Fig. 1.2.: Esempio di modello a due vie per il riconoscimento di parole

### 1.3. I modelli connessionisti della lettura

Alcuni autori hanno cercato di dimostrare che lo stesso insieme di funzioni può essere implementato riducendo il numero di componenti del modello ed aumentando il numero di connessioni interne, dando origine ai cosiddetti “modelli ad una via”.

Questi modelli (D. C. Plaut et al., 1996) sono costituiti da reti neurali basate su sistemi di elaborazione distribuita in parallelo, che dovrebbero simulare il normale comportamento di lettura basandosi sull’assunzione che ogni stringa di lettere, sia che componga una parola regolare che una irregolare o persino una non-parola, possa essere computata partendo dalla sua rappresentazione ortografica sulla base di un processo unico.

In questo tipo di modello le funzioni del lessico d’entrata e del lessico d’uscita, caratteristici dei modelli a due vie, sono implementati dall’interazione tra processi ortografici, fonologici e semantici; ciò permette di non distinguere tra strategie lessicali e sublessicali e di caratterizzare la dislessia fonologica, quale disturbo di lettura di parole nuove, come una disconnessione tra l’ortografia e la fonologia (D.C. Plaut & Shallice, 1993) e la dislessia superficiale, quale disturbo di lettura per parole irregolari, come un deficit a livello dei processi semantici (D. C. Plaut et al., 1996).

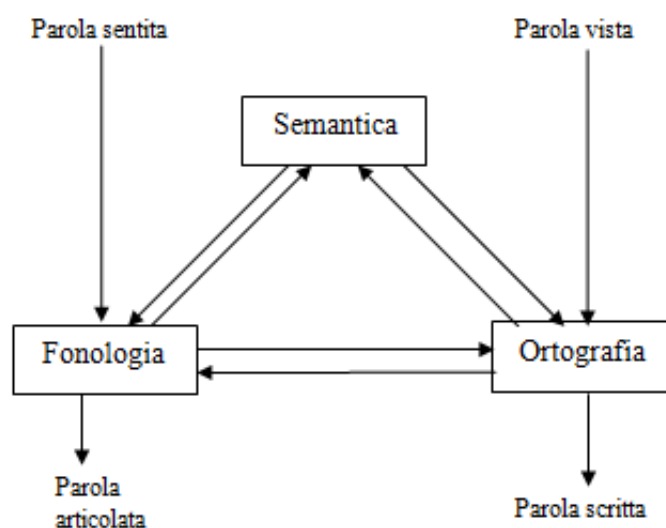


Fig. 1.3.: Esempio di modello connessionista (Seidenberg e McClelland, 1989)

#### 1.4. Modelli evolutivi dell'acquisizione della lettura

I modelli evolutivi cercano di spiegare quali cambiamenti avvengono nei processi di lettura nel corso dell'apprendimento (Ehri, 1992; Frith, 1985).

Gran parte della ricerca evolutiva sulla lettura si è concentrata sullo stadio iniziale dell'evoluzione della lettura: la decodifica delle parole, una capacità essenziale che si trova spesso alla base delle difficoltà di lettura.

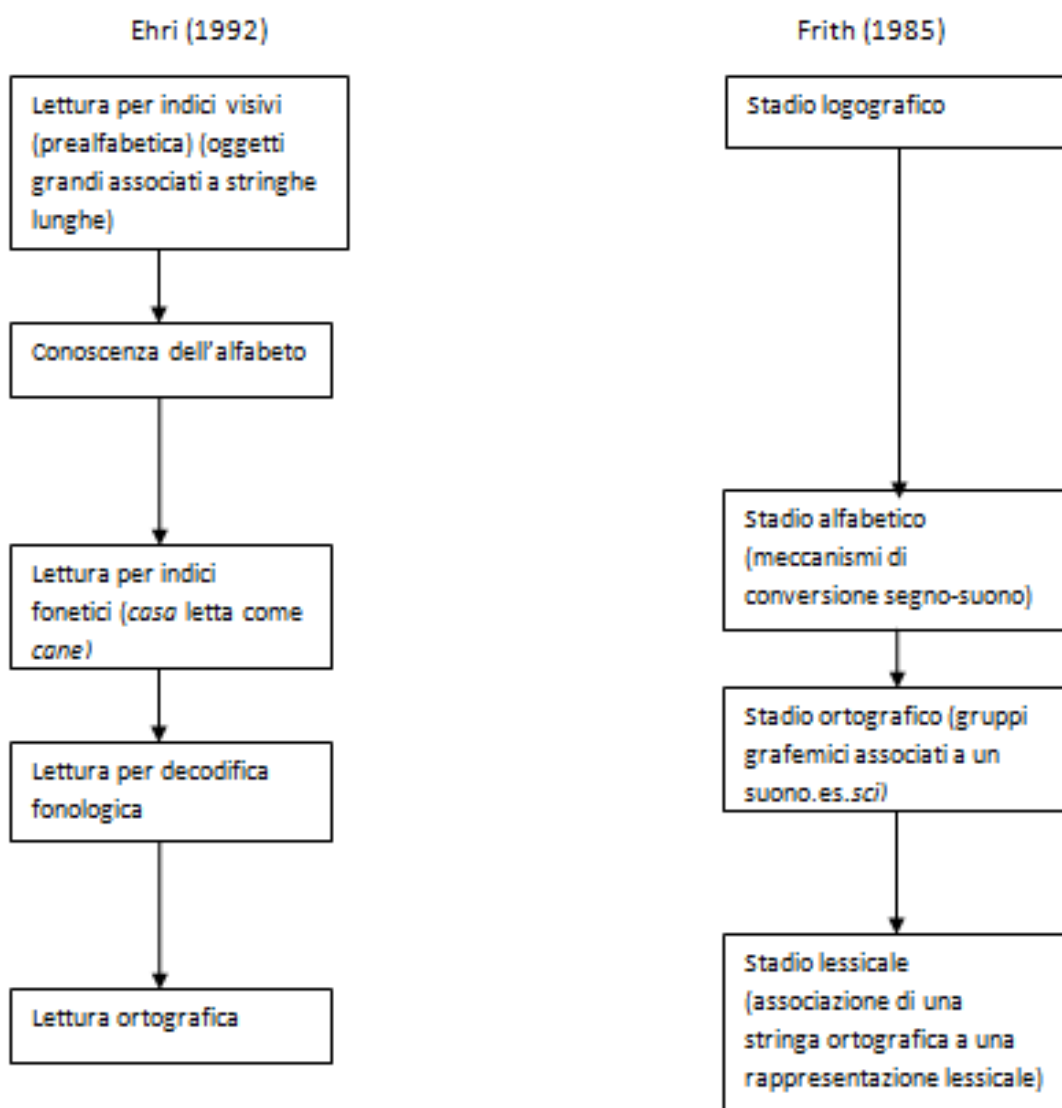


Figura 1.4.: Esempi di modelli stagiali di apprendimento della lettura.

I modelli evolutivi che descrivono l'acquisizione della lettura si presentano come modelli a stadi, nei quali l'apprendimento avviene secondo una sequenza di fasi caratterizzate dalla progressiva acquisizione di nuove strategie di lettura e dalla progressiva automatizzazione delle stesse: a una fase pre-alfabetica, caratterizzata dalla costruzione di un limitato vocabolario visivo, farebbe seguito una fase alfabetica, caratterizzata da una strategia analitica basata sulla conversione grafema-fonema; le fasi evolutive finali sarebbero invece caratterizzate da procedure di accesso diretto al lessico ortografico (figura 1.4.).

Il limite di questi modelli è che sono modelli descrittivi che non spiegano quali meccanismi permettono il passaggio attraverso le diverse fasi dal processo di apprendimento (Stuart, 1988).

Marsh, Friedman, Welch e Desberg (1981) hanno fornito un resoconto descrittivo, articolato in 4 stadi, dell'apprendimento della lettura, ponendo l'accento sulle strategie utilizzate per la lettura di parole sconosciute.

La prima fase di acquisizione della lettura, descritta in questo modello, sarebbe caratterizzata da procedure associative basate sull'accesso visivo al significato della parola. In particolare, il processo di lettura si configurerebbe, in questa fase, come una semplice associazione stimolo visivo-risposta orale che non implicherebbe la conoscenza e l'applicazione del sistema alfabetico e che non risulterebbe basata sul suono: il bambino imparerebbe a riconoscere un certo numero di parole all'interno di un limitato vocabolario visivo, seguendo il percorso dell'accesso lessicale diretto. Caratteristica del bambino in questo stadio sarebbe l'incapacità di rispondere a parole sconosciute presentate in isolamento.

Sembrirebbe infatti che il bambino, in questa fase, utilizzi una strategia di lettura basata sulla supposizione linguistica: quando il bambino incontra una parola sconosciuta nel contesto di una frase semplice suppone una parola sintatticamente e semanticamente appropriata a quel contesto; inizialmente però la parola supposta potrebbe avere ben poca somiglianza con la parola da leggere (Biemiller, 1970).



Solo in un secondo momento, infatti, le supposizioni del bambino inizierebbero ad essere vincolate non solo dal contesto, ma anche dalle caratteristiche percettive delle singole lettere: in principio la scelta sarà vincolata solo dalla lettera iniziale, ma gradualmente tutte le lettere della parola inizieranno a vincolare le risposte del bambino.

Gli errori di lettura più frequenti in questa fase sarebbero legati alla lunghezza delle parole, alla posizione di certe lettere all'interno della parola ed a tratti percettivi salienti, come nell'esempio riportato da Seymour e collaboratori (Seymour & Elder, 1986), in cui la presenza della doppia "l" all'interno di "yellow" e "smaller", due parole di uguale lunghezza, induceva alcuni bambini a leggere "smaller" come "yellow".

In questa fase, i bambini comincerebbero quindi a rendersi conto che i nomi delle lettere rappresentano i suoni delle parole, prestando maggiore attenzione alle caratteristiche alfabetiche della parola e mostrando una prima consapevolezza fonologica per le parole scritte e una crescente consapevolezza per la decomponibilità delle parole, ma la traduzione dei segni in suoni non risulterebbe ancora completa. Alcuni autori definiscono questo stadio intermedio fra lo stadio prealfabetico e quello alfabetico vero e proprio, fase *semifonetica* (Ehri, 1992).

E', infatti, solo nel terzo stadio che il bambino imparerebbe a decodificare parole nuove attraverso una strategia, relativamente semplice, di conversione ortografico-fonologica, di tipo sublessicale. Caratteristici di questa fase sarebbero la produzione di parole nuove e gli errori di sostituzione per parole con un'alta somiglianza grafemica, che talvolta inducono anche la produzione di parole inesistenti.

Infine, nel quarto e ultimo stadio, i bambini imparerebbero ad interpretare ogni fonema in relazione al contesto di lettere in cui è inserito (ne è un esempio la pronuncia della "c" e della "ch"). In questa fase compare, per la prima volta, la strategia dell'analogia, tipicamente usata nei soggetti adulti per leggere parole nuove, in cui, semplicemente, il lettore decompone ciò che non è familiare in unità familiari. Le relazioni ortografico-fonologiche verrebbero lette e comprese nel contesto

della struttura grammaticale e morfologica del linguaggio. Una dimostrazione di ciò sarebbe la comparsa, in questa fase, della capacità di lettura e di comprensione di termini omofonici.

Il passaggio cruciale per l'apprendimento della lingua scritta, che avvenga direttamente o attraverso una fase intermedia di tipo semifonotico, è quindi l'acquisizione di una conoscenza alfabetica, in cui il bambino comprende che singole lettere o gruppi di lettere rappresentano un certo suono e sono pronunciati nello stesso modo in parole diverse. Raggiungere la rappresentazione fonologica della parola a partire dal suo input scritto è, per il bambino, un compito molto difficile ma fondamentale per l'acquisizione della lettura. La difficoltà dipende dal fatto che le singole lettere non possiedono una proiezione diretta sui fonemi, soprattutto nelle lingue ad ortografia irregolare, come l'inglese.

Un'attenzione particolare va rivolta alla teoria evolutiva elaborata da Uta Frith (Frith, 1985). Per quanto riguarda l'apprendimento della lettura, questa autrice descrive: lo stadio logografico, in cui solo le parole familiari vengono riconosciute e pronunciate, in quanto decodificate come unità intere ed in cui i fattori fonologici non hanno alcun ruolo: il bambino, ancora in età pre-scolare, seleziona le caratteristiche grafiche per lui salienti dello stimolo scritto ed utilizza poi queste caratteristiche per riconoscere la parola (ad esempio la "x" di "Alex" o il "!" di "bang!") assumono una certa importanza per il bambino che risponderà "Alex" quando incontrerà la parola "Max" e "Bang" quando vedrà la parola "Big!"); il secondo stadio, quello alfabetico, è invece caratterizzato dall'uso di grafemi e fonemi per il riconoscimento delle parole ed in cui le lettere e le abilità fonologiche assumono un ruolo centrale; è in questa fase che i bambini commettono errori "iperfonologici", derivanti dall'applicazione di corrispondenze fra singole lettere e singoli suoni, come ad esempio la pronuncia di "cena" come "chena" (Martini, 1995) o errori di regolarizzazione di parole irregolari (Backman, Mamen, & Ferguson, 1984).

Il passaggio dallo stadio logografico a quello alfabetico avverrebbe grazie alla conoscenza del materiale alfabetico ed alla utilizzazione, da parte del bambino, di abilità rudimentali di segmentazione fonetica (Ehri, 1992). Molti studi confermano questa ipotesi dimostrando che essere

abili lettori logografici non facilita l'accesso alla fase alfabetica e che, invece, la stimolazione della consapevolezza che le parole sono formate da suoni e la contemporanea familiarizzazione con i segni della lingua scritta in bambini non ancora alfabetizzati, facilitano l'accesso alla lettura di tipo alfabetico (L. Bradley, Bryant, P.E., 1983; Lundberg, Frost, & Petersen, 1988).

La fase successiva, quella ortografica, prevede l'acquisizione di una procedura lessicale diretta, senza conversione fonologica: la decodifica delle parole acquista una maggiore correttezza e rapidità, in quanto il bambino impara che vi è una certa regolarità nel meccanismo di conversione ortografico-fonologica, che la combinazione di lettere non è illimitata ma è regolamentata da regole ortografiche e sintattiche e che non esiste solo un'associazione lettera-suono, ma a volte gruppi di lettere (es. sc, gn, ch...) costituiscono un unico fonema, caratterizzato da una ben precisa pronuncia. Infine l'ultimo stadio, quello lessicale, consente al bambino l'automatizzazione del processo di lettura attraverso la costruzione di un magazzino lessicale: le conoscenze dello stadio ortografico gli permettono di abbandonare la strategia di conversione grafema-fonema per tutte le parole; le parole già note verranno, infatti, lette accedendo direttamente alla forma fonologica della parola. E' lo stadio del lettore abile, che legge direttamente intere parole o frasi senza dover recuperare il fonema associato ad ogni singolo grafema.

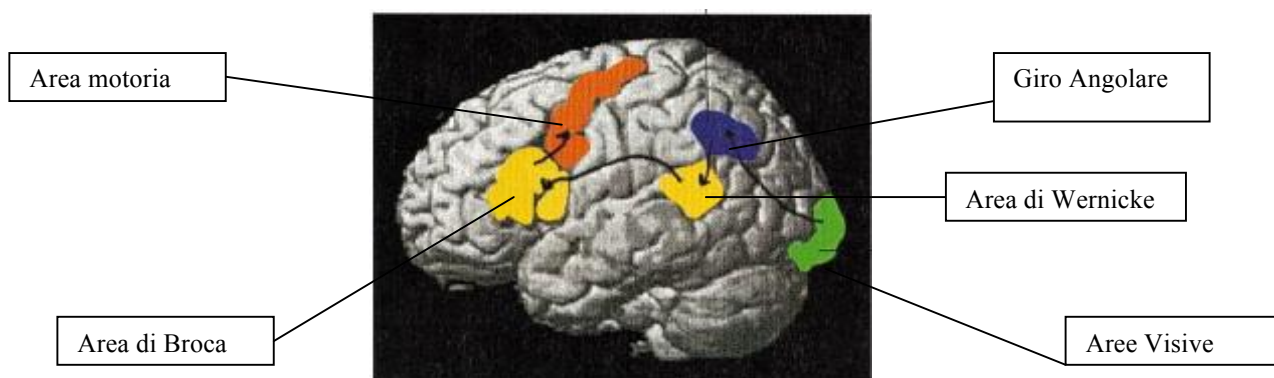
L'aumento della velocità di lettura, la diminuzione dell'effetto di lunghezza delle parole sul tempo di decodifica, la differenza fra decifrazione di parole e di non-parole, che si riscontrano con l'aumentare dell'esperienza e dell'abilità di lettura sono effetti compatibili con la progressione di sviluppo suggerita da Frith (Frith, 1985).

Alla luce di tutto ciò si può cercare di ipotizzare l'esistenza di patologie dovute all'arresto dello sviluppo del processo di lettura: un arresto allo stadio logografico o a quello alfabetico dovrebbe produrre i sintomi tipici della dislessia fonologica e della dislessia superficiale, mentre un rallentamento allo stadio ortografico dovrebbe produrre solamente sintomi tipici della dislessia superficiale.

### 1.5. L'anatomia dei processi di lettura.

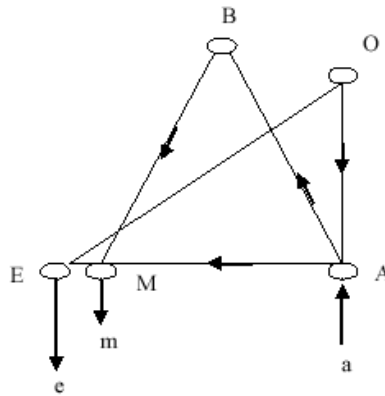
Da un punto di vista storico, i primi modelli sulle basi neurali dell'elaborazione del linguaggio scritto risalgono alla fine del secolo scorso e si basano sul metodo anatomo-clinico.

Nel 1892, Dejerine (Dejerine, 1892) descrisse un paziente che aveva improvvisamente presentato un'alessia completa non accompagnata da disturbi afasici o agrafici. Il sintomo neurologico concomitante era costituito da un'emianopsia omonima destra. Alla morte del paziente, quattro anni dopo, l'autopsia mostrò la presenza di lesioni recenti a carico del giro angolare e delle zone contigue dei lobi parietale e temporale sinistro ed altre, stabilizzate, sulla superficie mesiale ed inferiore del lobo occipitale di sinistra e dello splenio del corpo calloso. Sempre Dejerine, nel 1891, (Dejerine, 1891) descrisse un secondo paziente affetto da alessia con agrafia, la cui autopsia aveva mostrato un infarto del giro angolare sinistro che si estendeva ai corni occipitali. Dejerine concluse che un'alessia con agrafia può essere determinata da una lesione a livello del giro angolare sinistro, mentre un'alessia pura può derivare dall'isolamento del giro angolare sinistro dalle aree visive. Il giro angolare sinistro sarebbe quindi, secondo Dejerine, legato alla memoria per la forma visiva delle parole.



**Figura 1.5.:** Anatomia dei modelli neurologici del linguaggio del XIX secolo (Price, 2000).

Sulla base di queste forme cliniche fu proposto un modello linguistico di lettura (Lichtheim, 1885), che prevedeva la distinzione tra un centro per le immagini uditive delle parole (A), localizzato nel lobo temporale e uno per quelle motorie verbali (M), situato nelle aree frontali.



**Figura 1.6:** Modello di Wernicke-Lichtheim (1885). O = centro per le immagini visive delle parole.; A = centro per le immagini acustiche delle parole; B = centro dei concetti; M = centro delle immagini motorie delle parole pronunciate; E = centro delle immagini motorie per le parole scritte (Denes e Pizzamiglio, 1996).

Secondo questo modello l'accesso al significato (B) sarebbe possibile solo dopo aver ottenuto la rappresentazione fonologica corrispondente all'immagine visiva della parola scritta (connessione OAB; figura 1.6.).

Grazie alle osservazioni di Dejerine, alle teorizzazioni di Lichtheim (1885) e ad altri numerosi studi (Benson, 1977; Geschwind, 1962; Kleist, 1962), le sindromi alessiche furono classificate sulla base di sintomi neurologici e i diversi complessi sintomatologici vennero correlati a specifici siti cerebrali. Queste prime classificazioni evidenziarono come alcune strutture del sistema nervoso centrale abbiano un ruolo particolare e specifico per l'elaborazione di forme particolari di rappresentazione linguistica e permisero di avanzare, per la prima volta, un'interpretazione neurolinguistica dei meccanismi sottostanti l'elaborazione del materiale scritto.

Il declino dei modelli anatomici e neuropsicologici classici dei processi di lettura, accettati per quasi un secolo, iniziò con l'osservazione che l'ipotesi di un'esclusiva mediazione fonologica nell'elaborazione del linguaggio scritto avanzata da Lichtheim (1885), Dejerine (1892) e Geschwind (1962) non era confermata dal punto di vista clinico. Tale ipotesi prevedeva, infatti, che in caso di afasia, il disturbo di lettura e di scrittura avrebbe dovuto essere necessariamente di severità uguale, se non superiore a quello del linguaggio orale, e che dal punto di vista qualitativo il disturbo del

linguaggio scritto non si discostasse dai disturbi del linguaggio parlato. Furono, però, descritti alcuni pazienti affetti da afasia di Wernicke nei quali le capacità di lettura e scrittura erano nettamente superiori alle capacità di comprensione uditiva ed alla produzione orale (Basso, Taborelli, & Vignolo, 1978; Hier & Mohr, 1977; K. E. Patterson & Shewell, 1987).

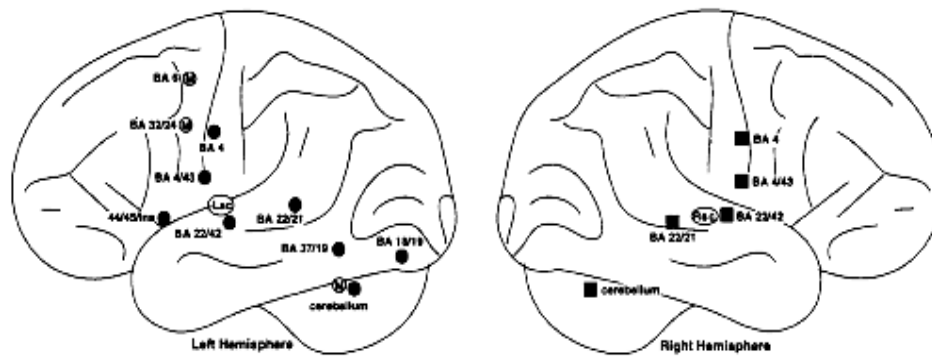
L'ipotesi di esclusiva mediazione fonologica nell'elaborazione del linguaggio parlato non era in grado di spiegare nemmeno alcuni errori compiuti da pazienti alessici osservati da Marshall e Newcombe (1973): J.C. compiva errori di somiglianza fonologica e visiva con la parola scritta, mentre G.B. produceva paralessie semantiche e presentava una selettiva difficoltà di lettura per stringhe di lettere prive di significato (non-parole). Così per la prima volta Marshall e Newcombe introdussero i concetti di dislessia profonda e dislessia superficiale, mettendo le basi per l'odierna classificazione dei disturbi di lettura divisi in dislessie periferiche, nelle quali il disturbo funzionale colpisce gli stadi più periferici dell'elaborazione dell'informazione sia in entrata che in uscita, e dislessie centrali, in cui il deficit risulta essere a carico di una delle due procedure necessarie per la lettura ad alta voce (vedi paragrafo 1.2. sul modello di lettura a due vie).

Con l'introduzione delle tecniche non invasive di localizzazione dell'attività cerebrale (fMRI, PET), è stato possibile, grazie a studi di attivazione (Ogawa et al., 1992; Raichle, 1987) valutare sia la capacità funzionale residua di tessuto cerebrale ipometabolico in base ad effetti a distanza, sia la presenza di una riorganizzazione funzionale di un cervello danneggiato, sia le basi neurali delle funzioni cognitive nel cervello normale e la loro comparabilità con i modelli lesionali.

Per quanto riguarda il processo di lettura, nonostante vi sia oggi una buona conoscenza dei patterns di attivazione ad essa associati, non vi è ancora un completo accordo sulla funzione che le diverse regioni cerebrali avrebbero all'interno del processo di lettura stesso.

In particolare, la maggior parte degli studi convergono nell'indicare tra le aree coinvolte nella lettura, la corteccia occipitale e occipito-temporale sinistra, l'opercolo frontale sinistro, il cervelletto, la corteccia motoria primaria, la corteccia temporale media e superiore e alcune regioni

mesiali come l'area supplementare motoria e il cingolo anteriore (figura 1.7.; Fiez & Petersen, 1998; Kronbichler et al., 2009; Price, 2000; Turkeltaub, Gareau, Flowers, Zeffiro, & Eden, 2003).



**Figura 1.7.:** *Foci* di attivazione individuati nei diversi studi sulla lettura di parole (Fiez e Petersen, 1998).

In sintesi, possiamo dividere il pattern di lettura in tre diversi circuiti: un circuito frontale, un circuito temporo-parietale ed un circuito occipito-temporale (Sandak et al., 2004).

### Il circuito frontale della lettura

Alcuni studi hanno suggerito una segregazione del giro frontale inferiore. In particolare, le porzioni ventrali anteriori del giro frontale inferiore (BA 47/45) sembrerebbero essere maggiormente coinvolte nell'elaborazione semantica degli stimoli, mentre le porzioni dorsali posteriori (BA 44/45) sembrerebbero essere maggiormente coinvolte nell'elaborazione fonologica degli stimoli (Paulesu et al., 1997; Poldrack et al., 1999).

Un ruolo centrale nella lettura viene, infatti, in genere, attribuito alla porzione opercolare del giro frontale inferiore, nonostante non vi sia ancora un completo accordo sulla funzionalità di quest'area.

Già Broca (1961) aveva suggerito che questa regione cerebrale potesse avere un ruolo nella produzione dell'output linguistico. Numerosi studi hanno supportato questa ipotesi fornendo evidenze sul coinvolgimento di quest'area in processi fonologici e sublessicali (Herbster, Mintun,

Nebes, & Becker, 1997; K. R. Pugh et al., 1996; Sergent, Zuck, Terriah, & MacDonald, 1992), ed in particolare in processi di conversione ortografico-fonologica e di assemblaggio fonemico (Joubert et al., 2004). Il coinvolgimento del giro frontale inferiore in meccanismi sublessicali sembra essere supportato dal fatto che tale area risulta molto più attiva in compiti di lettura di non-parole rispetto a compiti di lettura di parole familiari (Brunswick, McCrory, Price, Frith, & Frith, 1999; Fiez & Petersen, 1998; Hagoort et al., 1999; Herbster et al., 1997; Joubert et al., 2004; Paulesu et al., 2000; Price & Devlin, 2003; Price, Wise, & Frackowiak, 1996; Xu et al., 2001). E' importante notare che i meccanismi sublessicali implicano un maggiore coinvolgimento anche della memoria a breve termine fonologica rispetto alle strategie lessicali di lettura: i fonemi, che compongono la stringa orografica, devono essere mantenuti in memoria prima di essere assemblati nella corretta forma fonologica. Questa ipotesi è in linea sia con i dati di neuroimmagine funzionale presenti in letteratura sulla memoria a breve termine verbale (Jonides et al., 1998; Paulesu, Frith, & Frackowiak, 1993), sia con gli studi che mostrano il coinvolgimento del "loop fonologico" nell'acquisizione di nuovi vocaboli (Baddeley, Gathercole, & Papagno, 1998). Un ulteriore ruolo di quest'area sarebbe, quindi, quello di mantenere temporaneamente in memoria i suoni non familiari, mentre vengono memorizzati in modo più stabile.

A questo proposito, Paulesu, Frith e Frackowiak (1993) hanno indicato il giro sovramarginale come correlato neurale del magazzino fonologico di memoria a breve termine e la corteccia frontale pre-motoria e la porzione opercolare del giro frontale inferiore come correlato neurale del processo di ripasso. Questa localizzazione del processo di ripasso è in linea con l'ipotesi che questo processo coinvolga strutture che partecipano anche alla programmazione articolatoria del linguaggio parlato.

Infine, l'ipotesi del coinvolgimento del giro frontale inferiore sinistro nel processo di produzione dell'output fonologico spiegherebbe l'associazione, spesso osservata, tra la difficoltà del compito verbale somministrato e il grado di attivazione di quest'area (Binder, Medler, Desai, Conant, & Liebenthal, 2005; Fiez, Tranel, Seager-Frerichs, & Damasio, 2006).



### Il circuito temporo-parietale della lettura

Vi sono alcune regioni cerebrali, incluse nel pattern di lettura, che hanno mostrato una maggiore attivazione durante la lettura di parole rispetto alla lettura di non-parole. Queste aree fanno parte di un circuito cerebrale temporo-parietale, prevalentemente sinistro, che include la porzione posteriore del giro parietale inferiore, il precuneo, il giro temporale medio e la parte anteriore del giro fusiforme, un circuito che sembra essere coinvolto nell'elaborazione semantica degli stimoli (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009; Price & Mechelli, 2005).

In particolare, per quanto riguarda il giro angolare, alcuni studi hanno osservato l'attivazione di questa regione durante compiti di lettura di parole (Bookheimer, Zeffiro, Blaxton, Gaillard, & Theodore, 1995; Price, Moore, & Frackowiak, 1996) e durante compiti di lettura di frasi (Bavelier, Corina, Jezzard, & Padmanabhan, 1997), suggerendo che il giro angolare sinistro, così centrale nel modello di Dejerine, fosse in realtà più legato all'aspetto semantico della lettura che al lessico ortografico (Price, 2000). In contrasto con questi dati, altri autori non hanno osservato un'attivazione significativa del giro angolare durante compiti di lettura (Brunswick et al., 1999; Herbster et al., 1997; Moore & Price, 1999; Rumsey et al., 1997).

Studi più recenti, hanno, al contrario, ipotizzato un coinvolgimento di quest'area in processi attentivi e nel controllo dei movimenti oculari (Cohen, Dehaene, Vinckier, Jobert, & Montavont, 2008; Pierrot-Deseilligny, Gray, & Brunet, 1986). Questa ipotesi risulta essere in linea anche con il modello proposto da Milner e Goodale (1995), i quali suggerivano l'esistenza di due vie per l'elaborazione dell'informazione visiva, ovvero una via dorsale deputata all'elaborazione del movimento, della rappresentazione spaziale e della posizione degli oggetti, e una via ventrale, deputata al riconoscimento delle forme e del colore degli oggetti.

A questo proposito, Brambati e collaboratori (Brambati, Ogar, Neuhaus, Miller, & Gorno-Tempini, 2009) osservarono la presenza di una correlazione tra l'accuratezza nella lettura di non-parole e il volume della sostanza grigia a livello del lobulo parietale inferiore sinistro, della

porzione posteriore dei giri temporali medio e superiore sinistri e della porzione posteriore del giro fusiforme.

### Il circuito occipito-temporale della lettura

Numerosi sono gli autori che, nell'ultimo decennio, hanno focalizzato la loro attenzione sullo studio della funzionalità della corteccia occipito-temporale durante compiti di lettura. Molti sono, infatti, gli studi (Cohen & Dehaene, 2004; Cohen, Jobert, Le Bihan, & Dehaene, 2004; Cohen et al., 2002; Kronbichler et al., 2004; Kronbichler et al., 2008) che ipotizzano che la parte ventrale del giro fusiforme (coordinate stereotassiche  $x=-43, y=-54, z=-12$ ), denominata da Cohen e collaboratori Visual Word Form Area (VWFA), abbia un ruolo cruciale nell'analisi di stringhe ortografiche, in quanto risulta attiva, in soggetti alfabetizzati, ogni qualvolta vengano sottoposti a stimoli linguistici scritti e le cui lesioni generano un pattern di Alessia Pura (McCandliss, Cohen, & Dehaene, 2003).

E' importante anche sottolineare che nei soggetti dislessici, spesso emerge una alterata attivazione di questa regione cerebrale durante compiti di lettura sia in lingue ad ortografia trasparente, sia in lingue ad ortografia opaca (Paulesu et al., 2001; Richlan et al., 2009; S. E. Shaywitz et al., 1998) sia in soggetti dislessici cinesi (Siok, Perfetti, Jin, & Tan, 2004).

Come per il giro parietale inferiore, anche i dati riguardanti la funzionalità di quest'area risultano però contrastanti.

Cohen e Dehaene (2002) suggerirono che l'attività di questa regione cerebrale fosse specifica per l'elaborazione di stimoli verbali presentati visivamente, ipotizzando che si trattasse di una regione deputata al recupero di una rappresentazione astratta dello stimolo verbale, ovvero di una rappresentazione indipendente da caratteristiche come la grandezza, la posizione, il tipo di carattere della stringa di lettere. Quest'area sarebbe quindi la sede della forma visiva delle parole ed avrebbe la funzione di riconoscere la forma delle lettere, sapere che differenti forme corrispondono a una stessa lettera (es: "a" e "A"), distinguere le stringhe ortografiche legali da quelle che non lo sono.

Queste proprietà implicano che la VWFA abbia una grande plasticità e che si sintonizzi progressivamente con la lettura nel corso dell'acquisizione di tale abilità (Dehaene et al., 2010).

Un'obiezione comune all'ipotesi di Cohen e Dehaene è che il giro temporale inferiore sinistro risulti spesso attivo anche in compiti che poco hanno a che vedere con l'analisi visiva ortografica, come ad esempio la denominazione di oggetti, di colori, di suoni, la ripetizione e la produzione di parole, la lettura del Braille (Price, 2000). Ciò potrebbe essere legato sia al fatto che il giro temporale inferiore sinistro, come tutte le aree visive, possa attivarsi anche in assenza di input visivi, se il compito coinvolge una qualche forma di manipolazione ortografica (ad esempio è stato osservato un incremento dell'attivazione di quest'area durante compiti, in modalità uditiva, di spelling ma non di rima), sia ipotizzando che, in realtà, la corteccia occipito-temporale sinistra possa essere funzionalmente segregata in diverse parti, ed in particolare, in una parte anteriore, sovramodale, ed in una parte più posteriore, specifica per il riconoscimento di forme linguistiche visive (Cohen et al., 2004).

Recentemente, numerosi studi hanno supportato, grazie a dati di neuroimmagine funzionale, questa ipotesi osservando l'esistenza di un gradiente di attivazione postero-anteriore a livello della corteccia occipito-temporale sinistra, legato sia al grado di lessicalità, sia al grado di familiarità degli stimoli verbali presentati (Brambati et al., 2009; Dehaene et al., 2004; van der Mark et al., 2009).

Una terza ipotesi, proposta da Devlin e collaboratori (2006), suggerisce che in realtà questa regione corticale funga da interfaccia tra il sistema visivo e altri sistemi di più "alto livello" quali la fonologia o la semantica. In altre parole, quest'area integrerebbe le informazioni relative alla rappresentazione visiva della stringa ortografica con le informazioni relative al suono e al significato della stessa stringa.

Per riassumere, le conoscenze attualmente disponibili sulle proprietà fisiologiche delle regioni inferotemporali sinistre e occipitotemporali si sono certamente raffinate.

Rimane un dissenso tra gli autori sul fatto che le sottocomponenti della regione occipitotemporale sinistra siano deputate in maniera esclusiva al processing ortografico. Va inoltre aggiunto che, in una prospettiva evolutiva, la caratterizzazione delle proprietà di tali regioni corticali non ha ancora dato sufficienti risposte utili ad un' interpretazione dei processi patologici della acquisizione della lettura. Una dettagliata cartografia funzionale di tale regioni potrebbe, in linea di principio, facilitare un' interpretazione funzionale della dislessia evolutiva a livello di popolazione e di singoli casi utilizzando sia parametri comportamentali che parametri anatomico-funzionali

## **2. SCOPI DEL PRESENTE LAVORO**

Alla luce dei più recenti risultati riportati in letteratura sui patterns anatomofunzionali associati alla lettura di singoli stimoli verbali e facendo riferimento ad alcune tra le più studiate teorie esplicative proposte in letteratura per la dislessia evolutiva (Facoetti, Paganoni, Turatto, Marzola, & Mascetti, 2000; Nicolson et al., 2001; Snowling, 2001; Stein, 2001), ed in particolare focalizzando la nostra attenzione sulla teoria fonologica (Frith, 1999; Ramus et al., 2003; Snowling, 2001), sulla teoria magnocellulare (Eden, VanMeter, Rumsey, & Zeffiro, 1996; A. M. Galaburda, 1993; Hari & Renvall, 2001; Stein, 2001) e sulla teoria cerebellare (D. V. Bishop, 2002; Nicolson et al., 2001; Rae et al., 2002), abbiamo indagato come il sistema fonologico, il sistema magnocellulare ed il sistema motorio si intersechino, a livello anatomofunzionale, con il sistema di lettura.

In particolare, abbiamo dapprima indagato come questi sistemi si sovrappongono, a livello anatomico, in assenza di disturbi di lettura.

Presupposto per indagare una alterata funzionalità di uno qualsiasi di questi sistemi nei soggetti dislessici era, infatti, quello di caratterizzare quali, tra le aree cerebrali tipicamente coinvolte nel processo di lettura, fossero coinvolte anche in altri compiti cognitivi.

Questo ci ha permesso di isolare, all'interno del circuito cerebrale della lettura di parole e all'interno del circuito cerebrale della lettura di non-parole, le aree cerebrali che sembravano svolgere un ruolo di integrazione di informazioni derivanti da diversi sistemi cognitivi.

In particolare, alla luce di quanto proposto da Devlin e collaboratori (2006) abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla corteccia occipito-temporale sinistra, ipotizzando una segregazione funzionale di questa regione cerebrale secondo un gradiente antero-posteriore (van der Mark et al., 2010), in cui le aree posteriori potessero essere aree di integrazione dell'informazione visuo-ortografica, mentre le aree più anteriori fossero aree di integrazione fonologico-ortografica.

Questo ci ha permesso anche di individuare eventuali differenze anatomofunzionali tra la lettura di non-parole e la lettura di parole.

Una volta isolate le aree d'integrazione delle informazioni derivanti dai diversi sistemi da noi indagati, abbiamo implementato lo stesso tipo di analisi su un gruppo di soggetti dislessici, al fine di individuare, non solo se vi fossero e quali fossero le aree di alterata funzionalità nei diversi compiti proposti, e quindi di individuare eventuali differenze tra dislessici e controlli durante un compito di elaborazione fonologica, durante un compito di elaborazione visiva di uno stimolo in movimento e durante l'apprendimento di una sequenza motoria, compito, quest'ultimo, atto ad indagare la funzionalità cerebellare, ma anche di individuare eventuali alterazioni in aree di "integrazione", ipotizzando che alla base della dislessia evolutiva vi sia in realtà un disturbo cross-modale di integrazione delle informazioni derivanti da diversi sistemi di elaborazione.

Infine, abbiamo indagato la funzionalità del sistema di lettura in un soggetto sottoposto ad emisferectomia sinistra all'età di 2 anni e mezzo.

Questo ci ha permesso di valutare come il sistema di lettura, e più in generale le abilità linguistiche, possano svilupparsi o precocemente riorganizzarsi in presenza del solo emisfero destro, non dominante, mantenendo una buona prestazione comportamentale.

Nessuno studio aveva, infatti, mai indagato, a livello anatomofunzionale, come le abilità di lettura, e soprattutto la corteccia occipito-temporale destra, potessero organizzarsi in seguito ad emisferectomia sinistra precoce.

## **PARTE II.**

### **FISIOLOGIA DEL SISTEMA DI LETTURA IN SOGGETTI**

#### **NORMOLETTORI**

## **2. INTERSEZIONE ANATOMOFUNZIONALE DEL SISTEMA DI LETTURA CON IL SISTEMA FONOLOGICO, CON IL SISTEMA MAGNOCELLULARE E CON IL SISTEMA MOTORIO/CEREBELLARE**

### **2.1. Introduzione**

La lettura è un processo multicomponenziale che coinvolge abilità, non solo ortografico-fonologiche o semantico-lessicali (Coltheart et al., 1997a; D. C. Plaut et al., 1996; Zorzi et al., 1998), ma anche visuo-percettive, oculomotorie, attenzionali e motorie (Aghababian & Nazir, 2000; Hyona & Olson, 1995; Levy et al., 2010; Rayner, 1986; S.E. Shaywitz & Shaywitz, 2008).

Numerosi sono gli studi che hanno cercato di indagare il ruolo dei diversi sistemi cognitivi nella lettura in soggetti normolettori e in soggetti con dislessia evolutiva, utilizzando tecniche comportamentali e/o di neuroimmagine (Cornelissen et al., 1995; Fawcett & Nicolson, 1994; Finch et al., 2002; Laycock et al., 2008; Nicolson & Fawcett, 1993; Ramus et al., 2003; Snowling, 1981; Stein, 2003; Steinbrink et al., 2008).

In particolare, a causa della complessità delle funzioni cognitive sottostanti i processi di lettura ed a fronte dell'eterogeneità delle manifestazioni comportamentali associate alla dislessia evolutiva, diverse interpretazioni sono state avanzate per spiegare l'origine di questa patologia e del disturbo di lettura che la caratterizza (Nicolson et al., 2001; Snowling, 2001; Stein, 2001).

Tra le ipotesi esplicative più accreditate in letteratura vi sono: (i) l'ipotesi di un disturbo a livello fonologico (Frith, 1999; Ramus et al., 2003; Snowling, 2001), (ii) l'ipotesi di un disturbo del sistema magnocellulare (Eden, VanMeter, Rumsey, & Zeffiro, 1996; A. M. Galaburda, 1993; Hari & Renvall, 2001; Stein, 2001) e (iii) l'ipotesi di un disturbo a livello cerebellare (D. V. Bishop, 2002; Nicolson et al., 2001; Rae et al., 2002).

Presupposto di ogni teoria è che il sistema cognitivo di riferimento - il sistema fonologico, il sistema magnocellulare o il sistema motorio/cerebellare rispettivamente - svolga un importante ruolo nel normale processo di lettura.



### 2.1.1. La teoria fonologica

La teoria esplicativa della dislessia evolutiva attualmente più condivisa è la cosiddetta teoria fonologica. Secondo la definizione di questa teoria, chiamata “*Phonological Core Deficit Theory*”, i bambini dislessici non riuscirebbero a rappresentarsi mentalmente i suoni delle parole in maniera specifica e dettagliata. Nella sua interpretazione più generale, questa teoria descrive, infatti, le difficoltà dei soggetti dislessici in termini di un danneggiamento della rappresentazione, dell’immagazzinamento e del recupero dei fonemi (Frith, 1999; Ramus et al., 2003; Snowling, 2001).

Più dettagliatamente, un fonema viene definito come l’unità funzionale del sistema fonologico, ovvero il minimo suono che permette di distinguere due parole che altrimenti sarebbero identiche; leggere significa essere in grado di identificare i fonemi che costituiscono la parola, assemblarli e quindi pronunciare la parola stessa.

Il soggetto dislessico non sarebbe in grado, innanzitutto, di sviluppare una buona abilità di conversione grafema-fonema, che sarebbe poi alla base della sua difficoltà di apprendimento della lettura: in altre parole, se il bambino che deve imparare a leggere non possiede le rappresentazioni fonologiche necessarie, difficilmente riuscirà positivamente nel compito.

A livello comportamentale, questa teoria sarebbe quindi in grado di spiegare la costante difficoltà riscontrata nei soggetti dislessici in compiti di consapevolezza fonologica, ovvero in compiti che richiedono la capacità di isolare e manipolare i suoni che costituiscono le parole, come gli *Spoonerismi* (Goswami & Bryant, 1990).

La consapevolezza fonologica sembra essere, infatti, un’abilità specifica del linguaggio, che influenza in qualche modo il processo di acquisizione della lettura (L. Bradley & Bryant, 1983; K.R. Pugh et al., 2000; K.E. Stanovich, Cunningham, & Cramer, 1984): una difficoltà legata a questa componente metalinguistica sembra predire, nei bambini, una deficitaria acquisizione della lettura, rispetto a coloro che, avendo normali abilità metafonologiche, sarebbero poi in grado di automatizzare perfettamente il processo di lettura. Numerosi sono gli studi che hanno riportato dati

a sostegno di questa ipotesi (Castles & Coltheart, 2004; Chaney, 1998; Perfetti, 1991; Torgesen, Wagner, & Rashotte, 1994).

Per una comprensione migliore delle difficoltà fonologiche osservate nei soggetti dislessici, non bisogna considerare, tra gli aspetti del processamento fonologico, solamente la consapevolezza fonologica, ma è necessario focalizzare l'attenzione anche su altre due componenti: la decodifica fonologica nell'accesso lessicale e la decodifica fonetica per il mantenimento dell'informazione nella memoria di lavoro (Wagner & Torgesen, 1987). Queste componenti fonologiche, attraverso una conversione dei simboli scritti della lingua in un sistema di rappresentazione basato sui suoni, avrebbero rispettivamente la funzione di stabilire una corrispondenza tra la parola scritta e il suo corrispondente lessicale e di mantenere i corrispondenti sonori dei simboli scritti nella memoria di lavoro, due funzioni fonologiche quindi altrettanto importanti e necessarie per l'acquisizione della lettura.

Ciò spiegherebbe perché, spesso, nei soggetti con dislessia evolutiva, si osserva la presenza, oltre che di una ridotta consapevolezza fonologica, anche di una ridotta capacità di memoria a breve termine e a lungo termine verbale, di una difficoltà nella denominazione di oggetti familiari e nella denominazione rapida automatica, di una difficoltà in compiti di decisione lessicale (parola vs. non-parola) e di una difficoltà nella ripetizione di non-parole (Snowling, 1981; Swan & Goswami, 1997a, 1997b).

Studi anatomici e anatomofunzionali hanno supportato l'ipotesi fonologica. In particolare, Galaburda e colleghi (A. M. Galaburda, 1993; A. M. Galaburda & Kemper, 1979; A. M. Galaburda, Sherman, Rosen, Aboitiz, & Geschwind, 1985; Humphreys, Kaufmann, & Galaburda, 1990; Rumsey et al., 1997), in una serie di indagini *post-mortem*, osservarono una mancata asimmetria emisferica nei soggetti dislessici, soprattutto a livello del planum temporale, una regione corticale uditiva associativa implicata nell'elaborazione fonologica. A livello microscopico, inoltre, questi autori individuarono delle malformazioni corticali, quali ectopie (piccole e anormali

aggregazioni di neuroni), presenti specialmente tra le regioni frontali e le aree emisferiche sinistre del linguaggio, displasie (ovvero perdita dell'organizzazione dell'architettura dei neuroni corticali) e, raramente, delle piccole malformazioni vascolari. Secondo Galaburda, la causa di queste malformazioni sarebbe da ricercare nelle fasi di sviluppo fetali, durante le quali si realizzerebbe la migrazione neuronale, che, alterata nei dislessici, porterebbe a questo anomalo sviluppo corticale.

Le osservazioni di Galaburda e colleghi sono state in parte confermate anche da altri studi, tra cui ad esempio il lavoro di Larsen, che fu tra i primi a suggerire, attraverso un compito di lettura di non parole, che un'atipica simmetria emisferica nei dislessici potesse essere legata ad un danno fonologico (Larsen, Hoiem, Lundberg, & Odegaard, 1990). Anche Leonard e colleghi (1993), rifacendosi agli studi di Galaburda, hanno riportato anomalie in entrambi i lobi temporali e nelle corteccie parietali perisilviane. In generale, gli studi che hanno indagato la struttura delle aree cerebrali, in riferimento alla dislessia, hanno spesso riscontrato una disfunzione delle aree perisilviane di sinistra, confermando quindi l'ipotesi di un danno fonologico e prettamente linguistico all'origine del disturbo.

Studi recenti di neuroimmagine strutturale, attraverso la tecnica della *Voxel-Based Morphometry*, hanno riportato, nei dislessici, una riduzione del volume della sostanza grigia, bilateralmente, a livello del planum temporale, della corteccia temporale inferiore e dei nuclei cerebellari (Brambati et al., 2004), e della sostanza bianca nel fascicolo arcuato di sinistra (Silani et al., 2005).

Infine, studi di risonanza magnetica funzionale su soggetti con diagnosi di dislessia evolutiva hanno osservato una diversa attivazione, rispetto ai soggetti con normali abilità di lettura, sia in aree cerebrali coinvolte nel processamento fonologico sublessicale, come il planum temporale o l'area di Broca (Paulesu et al., 1996; Rumsey et al., 1992), sia in aree cerebrali coinvolte nel recupero delle informazioni fonologiche durante la lettura, nella denominazione di oggetti e nella decodifica ortografica, come il giro temporale inferiore sinistro ed il giro fusiforme (Paulesu et al., 2001; Salmelin, Service, Kiesila, Uutela, & Salonen, 1996; B. A. Shaywitz et al., 2002).

### 2.1.2. La teoria magnocellulare

La teoria magnocellulare ipotizza che i disturbi della lettura e le associate difficoltà fonologiche nella dislessia evolutiva derivino da disturbi nell'elaborazione di particolari caratteristiche degli stimoli acustici e/o degli stimoli visivi, quali il movimento, la bassa frequenza spaziale, l'alta frequenza temporale o da un deficit del controllo oculomotorio (Stein & Walsh, 1997), tutti sintomi legati ad un malfunzionamento della via magnocellulare.

Prima di entrare nel dettaglio della trattazione della teoria magnocellulare, vorrei riportare una breve descrizione della struttura dei sistemi protagonisti di tale interpretazione.

Per quanto riguarda il sistema visivo, è necessario ricordare che la retina del nostro occhio contiene due tipi differenti di cellule: le cellule gangliari di tipo M (magno), che costituiscono circa il 10% del totale, e le cellule gangliari di tipo P (parvo). Queste cellule proiettano, attraverso canali distinti, al nucleo genicolato laterale (NGL) del talamo, le cui cellule inviano a loro volta l'informazione alla corteccia visiva primaria (V1). Infine i fasci M giungono alle aree MT e MT+, aree di rilevazione del movimento dello stimolo, attraverso la cosiddetta via dorsale, mentre l'informazione parvocellulare passa attraverso la via ventrale e giunge all'area V4.

Il sistema magnocellulare ha la proprietà di rispondere rapidamente agli stimoli con bassa frequenza spaziale, alta frequenza temporale e ai bassi contrasti: risulta, quindi, indispensabile per l'elaborazione degli stimoli in movimento e delle relazioni spaziali tra due o più stimoli. Al contrario, il sistema parvocellulare è coinvolto nell'elaborazione del colore e delle alte frequenze spaziali, mentre risulta poco sensibile ai contrasti.

Sebbene non vi sia una chiara distinzione, e quindi una dettagliata descrizione del sistema magnocellulare uditivo, così come per quello visivo, vi sono comunque evidenze della presenza di grandi cellule neuronali (magnocellulari, appunto), specializzate per l'elaborazione di cambiamenti in ampiezza e frequenza dei segnali acustici. Tali cellule risiedono nel talamo, nel nucleo genicolato mesiale (NGM), da cui transitano le informazioni uditive per arrivare alle cortecce temporali.

A livello comportamentale, le prime intuizioni riguardanti un possibile legame tra la dislessia evolutiva ed il sistema magnocellulare derivano dall'evidenza secondo cui spesso le persone dislessiche riportano di avere difficoltà nella lettura in quanto "sembra che le lettere si muovano e si confondano sul foglio" (Morgan, 1986), evidenze che portarono inizialmente a definire la dislessia come "cecità alle lettere", descrivendola come un deficit visivo complesso. Negli ultimi decenni si è susseguita una lunga serie di studi volti a testare la sensibilità dei dislessici agli stimoli visivi rispetto a lettori normali, mettendo in luce numerose differenze tra questi due gruppi in compiti di discriminazione di coppie stimoli a bassa frequenza spaziale presentati rapidamente, ovvero ad alta frequenza temporale (Livingstone, Rosen, Drislane, & Galaburda, 1991; Lovegrove, Garzia, & Nicholson, 1990; May, Williams, & Dunlap, 1988; Stein & Walsh, 1997) e in compiti di percezione di movimento coerente (Cornelissen et al., 1998; Cornelissen et al., 1995; Stein & Walsh, 1997; Witton et al., 1998). Questi ultimi studi hanno mostrato una correlazione tra la sensibilità visiva ai movimenti e le abilità di lettura, non solo nei soggetti dislessici ma anche nei lettori normali.

Infine, una disfunzione magnocellulare potrebbe spiegare la presenza, nei soggetti dislessici, di un'instabile fissazione binoculare, causa primaria del senso di movimento e confusione delle lettere sul foglio, spesso descritto dai soggetti dislessici (Stein & Walsh, 1997).

In particolare, dal punto di vista dei movimenti oculari, la lettura si articola in una serie di brevi fissazioni alternate a impercettibili saccadi. Durante ogni saccade il sistema magnocellulare opera una soppressione di quello parvocellulare, al fine di interromperne l'attività, e più precisamente al fine di "cancellare" l'immagine creata nella fissazione precedente; nella dislessia ciò non avverrebbe, o avverrebbe in maniera più debole, così che l'input visivo ne risulta confuso, e i dislessici hanno l'impressione di vedere le lettere sovrapporsi (Livingstone et al., 1991; Lovegrove et al., 1990; Williams, Lecluyse, & Rock-Faucheux, 1992).

Accanto alla necessità di un sistema in grado di elaborare l'informazione visiva costituita dalle lettere scritte, una buona abilità di lettura necessita di una buona capacità di distinguere i suoni,

capacità associata al sistema magnocellulare uditivo, al fine di sviluppare delle buone capacità fonologiche. Sembra, infatti, che i soggetti dislessici abbiano difficoltà nella discriminazione di suoni a diverse frequenze e ampiezze (McAnally & Stein, 1996; Menell, McAnally, & Stein, 1999; Talcott et al., 1999; Talcott et al., 2000; Witton et al., 1998) e che mostrino una prestazione deficitaria in compiti di giudizio di ordine temporale (Tallal, 1980).

Anatomicamente, la teoria magnocellulare, sembrerebbe confermata dall'osservazione di una riduzione della componente magnocellulare a livello dei nuclei genicolati laterale e mesiale del talamo (A. M. Galaburda, 1993; Livingstone et al., 1991) ad a livello dei neuroni magnocellulari della corteccia visiva primaria (Jenner, Rosen, & Galaburda, 1999) in soggetti dislessici.

Misure più obiettive della funzione cellulare del sistema in esame derivano dalle registrazioni dei potenziali evocati: Livingstone e colleghi (1991) hanno voluto valutare le difficoltà visive riportate da molti dislessici attraverso l'uso dei potenziali evocati visivi (VEP); i dislessici mostravano dei potenziali più deboli dei soggetti normali in associazione alla somministrazione di stimoli rapidi e a basso contrasto, mentre non si è riscontrata alcuna anomalia per gli stimoli lenti o ad alto contrasto. Questi risultati sembrerebbero supportare l'ipotesi magnocellulare, in quanto mostrerebbero che la difficoltà di lettura possa essere associata ad un danneggiamento del sistema che risponde selettivamente a stimoli ad alta frequenza temporale e a basso contrasto.

Infine, studi di risonanza magnetica funzionale su soggetti dislessici hanno, invece, osservato una ridotta attività cerebrale nell'area V5/MT, area della via dorsale magnocellulare, deputata alla percezione visiva del movimento (Demb, Boynton, & Heeger, 1998; Eden, VanMeter, Rumsey, Maisog et al., 1996), associata ad una alterata attivazione della corteccia visiva primaria durante compiti di percezione di uno stimolo in movimento (Demb et al., 1998). Inoltre, una significativa correlazione è emersa tra il livello di attivazione di V1 e la prestazione al compito di lettura (Demb et al., 1998). Questi dati sono stati riportati a sostegno dell'ipotesi magnocellulare della dislessia evolutiva.

### 2.1.3. La teoria cerebellare

I primi autori che ipotizzarono l'esistenza di un legame tra la dislessia evolutiva e il sistema cerebellare furono Rod Nicolson e Angela Fawcett (Nicolson et al., 2001). Nei primi anni '90, questi due autori ipotizzarono che la dislessia evolutiva fosse dovuta ad un deficit più generale di automatizzazione, ovvero che il disturbo evolutivo di lettura fosse legato ad una disfunzione del processo per cui, dopo una lunga pratica, i compiti divengono così fluenti che non è più necessario un controllo cosciente per portarli a termine correttamente; ciò permette di eseguire questi compiti, le cui procedure sono ormai automatizzate, contemporaneamente ad altri compiti non interferenti (Nicolson et al., 2001). Questi autori, partendo dal presupposto che l'automatizzazione sia una capacità necessaria per una lettura efficiente, ed ipotizzando che un danno di questo processo possa essere alla base delle difficoltà di lettura dei dislessici, misero a punto una serie di esperimenti volti a valutare l'automatizzazione delle procedure nei soggetti con dislessia (Fawcett & Nicolson, 1992; Nicolson & Fawcett, 1990), utilizzando, appunto, compiti di tipo dual-task. Questi autori testarono, così, la capacità dei dislessici di stare in equilibrio (compito altamente automatizzato) mentre eseguivano un compito secondario, riscontrando effettivamente una peggiore prestazione al compito primario nei dislessici rispetto ai controlli. Nicolson e i suoi collaboratori (Fawcett & Nicolson, 1992) interpretarono questo risultato come un segno di una mancata capacità di automatizzazione del compito nei dislessici, focalizzando la loro attenzione sul cervelletto, parte importante del sistema motorio (Finch et al., 2002), implicata appunto nell'automatizzazione delle procedure (Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak, & Passingham, 1994).

Gli stessi autori hanno così osservato la presenza di segni cerebellari nell'80% degli 80 soggetti dislessici (Nicolson et al., 1999).

L'ipotesi cerebellare ha trovato conferma in numerosi altri studi comportamentali (Brookes & Stirling, 2005; Iversen, Berg, Ellertsen, & Tonnessen, 2005; Moe-Nilssen, Helbostad, Talcott, & Toennesen, 2003; Nicolson & Fawcett, 1990; Nicolson et al., 1999; Nicolson et al., 2001; Overy, 2003; Stoodley, Fawcett, Nicolson, & Stein, 2005, 2006).

Secondo Nicolson e Fawcett (2001), il danno cerebellare è in grado di spiegare la vasta gamma di deficit che si riscontrano nei soggetti dislessici, attraverso un'ipotetica catena causale ontogenetica (Nicolson et al., 1999; Nicolson et al., 2001). Le prime conseguenze di un eventuale danno cerebellare, sarebbero difficoltà prettamente motorie, come stare seduto e camminare, nonché problemi nel controllo muscolare dei movimenti fini. La compromissione delle capacità motorie determinerebbe l'anomalo stile di scrittura, quale complesso sistema di movimenti e di atti di coordinazione di gruppi muscolari, tipico dei dislessici.

Inoltre, un'alterazione della capacità articolatoria, derivante da un danno a livello cerebellare, e quindi della consapevolezza fonologica, sarebbero alla base del disturbo di lettura. Le difficoltà articolatorie sarebbero anche alla base di una disfunzione del *loop* fonologico e, quindi, di una ridotta memoria di lavoro.

Infine, il danno cerebellare sarebbe legato a difficoltà nell'automatizzazione dei compiti e nelle capacità di apprendimento, a loro volta alla base di disturbi nello *spelling* e nel riconoscimento della parola scritta, influenzando negativamente la capacità di lettura.

Questo modello interpretativo sarebbe in grado di spiegare l'intero quadro di difficoltà che il soggetto dislessico può manifestare, descrivendo, da un lato, l'insieme dei disturbi derivanti da una bassa capacità di automatizzazione, dall'altro attribuendo questi sintomi ad una disfunzione cerebellare.

Essendo, la teoria cerebellare, una teoria basata su un presupposto anatomico, numerosi studi anatomici e anatomofunzionali hanno indagato il coinvolgimento del cervelletto nella dislessia evolutiva. In particolare, alcuni autori hanno osservato una differenza, tra dislessici e controlli:

- nella grandezza e nella densità delle cellule di Purkinje, sia a livello della corteccia cerebellare posteriore, sia a livello dell'oliva inferiore (Finch et al., 2002),
- nella quantità di sostanza grigia a livello del cervelletto, differenza che correlava con le difficoltà fonologiche registrate a livello comportamentale (Rae et al., 2002),



- nella asimmetria del lobo anteriore del cervelletto, associata ad una duplicazione del giro di Heschl e a una asimmetria sinistra del planum temporale (Leonard et al., 2001),
- nel volume dei lobi cerebellari anteriori, in aggiunta a differenze volumetriche osservate sia a livello dell'intero cervello sia a livello della porzione triangolare del giro frontale inferiore (Eckert et al., 2003).

Anche gli studi anatomofunzionali hanno rilevato differenze tra dislessici e controlli a livello cerebellare. In particolare, sono state rilevate anomalie di attivazione a livello del cervelletto in soggetti dislessici durante compiti motori di esecuzione di una sequenza motoria precedentemente appresa, durante l'apprendimento, per prove ed errori, di una nuova sequenza motoria (Nicolson et al., 1999), durante un compito di lettura sottovoce (Brunswick et al., 1999) e durante un compito di ripetizione di parole e di non-parole (McCrorry, Frith, Brunswick, & Price, 2000).

Tutte le ipotesi neurofisiologiche sulla dislessia qui presentate sono state in qualche misura confermate dai dati di neuroimmagine strutturale e funzionale, portando ad ipotizzare che esse in realtà non siano necessariamente mutualmente esclusive.

Presupposto per indagare il ruolo di questi sistemi nella dislessia evolutiva è capire come il sistema fonologico, il sistema magnocellulare ed il sistema motorio/cerebellare interagiscano con il normale sistema di lettura, come questi sistemi si influenzino tra loro e se vi sia, a livello anatomico, oltre che una interazione "a distanza", come dimostrato sia dagli studi sulla connettività funzionale, sia dagli studi di *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) riportati in letteratura, anche una vera e propria sovrapposizione anatomica tra questi sistemi.

Scopo di questo studio era, quindi, quello di indagare, a livello anatomofunzionale, attraverso delle analisi di congiunzione, come il sistema di lettura si sovrapponga, in assenza di deficit di lettura, con il sistema fonologico, con il sistema magnocellulare e con il sistema motorio/cerebellare.

## 2.2. Materiali e metodi

### 2.2.1. Soggetti

28 studenti universitari normolettori (F=13, M=15; età<sub>media</sub>=21; età<sub>dev.st.</sub>= 2.29) hanno partecipato a questo studio.

Tutti i soggetti sono stati valutati come destrimani in base al punteggio ottenuto al “*Edinburgh-Handedness-Test*” (Oldfield, 1971).

Inoltre, a tutti i partecipanti è stato somministrato un test per determinare il quoziente intellettivo (Q.I.) al fine di escludere dal campione eventuali soggetti con Q.I. al di sotto della norma.

Infine, nessun partecipante aveva disturbi neurologici o psichiatrici in anamnesi.

### 2.2.2. Valutazione comportamentale

Prima della sessione di risonanza magnetica funzionale (fMRI) tutti i soggetti sono stati sottoposti ad uno *screening* comportamentale.

Ai partecipanti sono stati somministrati:

(a) la WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; D. Wechsler, 1981) per determinare il Q.I.;

(b) un test di lettura di parole e non-parole (Paulesu et al., 2001), in cui i soggetti erano stati istruiti a leggere, il più velocemente ed accuratamente possibile, 20 parole e 20 non-parole bisillabiche. Tutti gli stimoli venivano presentati al centro dello schermo di un computer e, attraverso un microfono, veniva registrato il *Voice Onset Time* (VOT) di lettura. Il dato statistico poi utilizzato per le analisi era la mediana dei VOT di lettura.

(c) una prova di reazione vocale ad uno stimolo visivo, in cui i soggetti dovevano rispondere, verbalmente ed il più velocemente possibile, alla comparsa di uno stimolo visivo non-verbale al centro dello schermo. Il VOT relativo alla detezione di un singolo stimolo visivo non-verbale è stato usato come condizione di controllo per la valutazione della prestazione di lettura. Ciò ci ha, infatti, permesso di distinguere un eventuale disordine di lettura da un generalizzato rallentamento della

capacità di reazione vocale. Anche in questo caso abbiamo utilizzato come indice statistico la mediana dei VOT registrati.

(d) gli *Spoonerismi* (Perin, 1983), al fine di testare la capacità di manipolazione fonologica dei soggetti. In questo compito venivano presentate al soggetto due parole. Compito del soggetto era quello di scambiare, il più velocemente possibile, le iniziali delle parole presentate (es. “CANE” e “GATTO” diventavano rispettivamente “GANE” e “CATTO”). Il tempo totale di esecuzione del compito, eseguito su 12 coppie di parole, è stato registrato quale indice per le analisi statistiche.

(e) la denominazione di numeri (Paulesu et al., 2001), compito in cui il soggetto doveva leggere, il più velocemente ed accuratamente possibile, due liste di 50 cifre ognuna. Questo compito fonologico era stato somministrato al fine di raccogliere una indice per la capacità di accesso rapido ed automatico al lessico.

### 2.2.3. Compiti sperimentali

Durante la sessione di risonanza magnetica funzionale (fMRI) i soggetti hanno eseguito 5 diversi compiti: (a) lettura di parole (b) lettura di non-parole; (c) rima acustica di lettere; (d) percezione visiva di uno stimolo a bassa frequenza spaziale in movimento; (e) apprendimento di una sequenza motoria.

In particolare, i compiti utilizzati in questo studio erano:

- (1) Letture di parole. In questo compito i soggetti vedevano apparire, al centro dello schermo, delle parole italiane, bi- tri- e quadri-sillabiche, a bassa, media ed alta frequenza d'uso alternate a stringhe di linee diversamente orientate.

Essi dovevano leggere mentalmente le parole o guardare semplicemente le stringhe di linee e premere un pulsante con l'indice della mano destra per ogni stimolo presentato, indipendentemente dal fatto che si trattasse di uno stimolo verbale o di uno stimolo non verbale.

Tutti gli stimoli venivano presentati alla velocità di un item ogni 2000 msec.

La durata dello stimolo era di 1000 msec.

Le stringhe di linee diversamente orientate erano bilanciate per angolo visivo agli stimoli verbali.

(2) Lettura di non-parole. Come nel compito precedente, i soggetti vedevano degli stimoli verbali (non-parole) alternati a stimoli non verbali (stringhe di linee diversamente orientate). Essi dovevano leggere mentalmente le non-parole e semplicemente guardare gli stimoli non verbali. Indipendentemente dal tipo di stimolo, i soggetti dovevano premere un pulsante con l'indice della mano destra ogni qualvolta appariva sullo schermo un nuovo item.

Gli stimoli venivano presentati alla velocità di un item ogni 2000 msec. La durata dello stimolo era di 1000 msec.

Le non-parole, bi-, tri- e quadri-sillabiche, erano bilanciate per lunghezza con gli stimoli del compito precedente, ed erano costruite sostituendo e/o omettendo singoli grafemi all'interno di parole esistenti.

Le stringhe di linee diversamente orientate sono state bilanciate per angolo visivo agli stimoli sperimentali.

(3) Rima acustica di lettere. Nella condizione sperimentale ai partecipanti venivano presentate delle coppie di lettere, dove la prima lettera della coppia era sempre la "B". I soggetti dovevano premere un pulsante con l'indice della mano destra quando sentivano due lettere fonologicamente simili (es.: "B - D") o non premere alcun tasto nel caso le due lettere fossero fonologicamente diverse (es. B - F).

Nella condizione di riposo, invece, i soggetti sentivano delle coppie di toni puri e dovevano rispondere, premendo un pulsante con l'indice della mano destra, quando i due toni presentati erano uguali (McPherson et al., 1998); non fare nulla quando i due toni presentati erano diversi. Gli stimoli venivano presentati alla velocità di uno stimolo ogni 2500 msec e la durata di ogni stimolo era pari a 1500 msec.

La frequenza delle risposte era di 5 risposte su 12 coppie presentate.

(4) Percezione visiva di uno stimolo a bassa frequenza spaziale in movimento. Questo compito è stato costruito facendo riferimento al paradigma descritto da Demb e colleghi (1998). Ai soggetti venivano presentate barre di Gabor a bassa frequenza spaziale che si muovevano, in modo randomizzato, nelle quattro direzioni (da sinistra a destra orizzontalmente, dall'alto verso il basso verticalmente, dalla diagonale inferiore sinistra alla superiore destra e viceversa). In particolare, le Gabor erano reticoli sinusoidali a bassa frequenza spaziale ( $0.5 \text{ c/}^\circ$ ) e bassa luminanza ( $\text{luminanza}_{\text{media}}=5 \text{ cd/m}^2$ ), visti al centro di una finestra gaussiana.

Dopo ogni movimento la Gabor tornava in posizione centrale sullo schermo.

La durata di ogni movimento era pari a 500 msec.

La condizione sperimentale (stimolo in movimento) era alternata alla presentazione del medesimo stimolo in posizione fissa al centro dello schermo.

Il compito dei soggetti era di mantenere la fissazione al centro dello schermo per tutta la durata della sessione (6 minuti e 30 sec.), inibendo i movimenti oculari di inseguimento durante la condizione sperimentale.

(5) Apprendimento di una sequenza motoria. Al fine di testare l'esistenza di una intersezione anatomica del sistema di lettura con il sistema motorio/cerebellare, abbiamo somministrato ai partecipanti un compito di apprendimento di sequenza motoria.

Durante questo compito i soggetti dovevano imparare una sequenza di otto tasti utilizzando una strategia per prove ed errori. In particolare, i soggetti dovevano, tenendo gli occhi chiusi, premere quattro tasti con le dita della mano destra seguendo un timing uditivo fino a trovare la sequenza di tasti corretta. Per ogni tasto premuto i partecipanti ricevevano in risposta un *feedback* uditivo (suono acuto = tasto corretto; suono grave = tasto non corretto). Se il tasto premuto era corretto i soggetti potevano procedere nell'apprendimento della sequenza da apprendere; in caso contrario, se il tasto premuto non era corretto, i soggetti dovevano ricominciare la sequenza dal primo tasto. I

soggetti ricevevano un “*paced*” uditivo ogni due secondi.

Nella condizione di riposo il soggetto doveva semplicemente ascoltare una serie di toni puri presentati alla velocità di un tono ogni due secondi.

Tutti i compiti fMRI qui descritti sono stati costruiti secondo uno schema a blocchi, alternando la condizione di riposo con il compito sperimentale, per un totale di 6 blocchi da 30 secondi ciascuno.

#### 2.2.4. Parametri di acquisizione dei dati fMRI

I dati fMRI sono stati raccolti con uno scanner Marconi-Philips Infinion dotato di un magnete a 1,5 Tesla. Dopo aver ottenuto degli *scans* T1 ad alta risoluzione anatomica, su cui pesare tutte le immagini, è stato acquisito il segnale BOLD con una tecnica chiamata *Echo-Planar Imaging* (Ogawa, Tank et al., 1992), ovvero una tecnica di acquisizione delle immagini MRI che permette di campionare un intero volume cerebrale in soli 3,05 secondi.

I soggetti giacevano immobili, in posizione supina, per tutta la durata della scansione. Le istruzioni e gli stimoli venivano loro somministrati attraverso cuffie stereo ed appositi occhialini 3D, specifici per ambiente fMRI. I volumi cerebrali sono stati raccolti al ritmo di uno ogni 3050 msec, per un totale di 60 volumi per ciascun compito.

Tutte le immagini sono state acquisite su un piano sagittale orientato lungo la linea bicommissurale (con: Echo time = 60 msec; Repeat time = 3000 msec; Phase matrix = 64x64; Voxel Size = 5x5x5 mm; Spessore fette = 5 mm; Gap = 0 mm; Field of view = 240 mm; Flip angle = 90°).

#### 2.2.5. Analisi statistica dei dati comportamentali

Dopo aver raccolto tutti i dati comportamentali e calcolato la media e la deviazione standard di ciascuna variabile, abbiamo verificato la distribuzione dei dati all'interno del campione. Questo ci ha permesso di individuare la presenza di eventuali *outliers*, ovvero di soggetti che si collocavano almeno 1.65 d.s. sotto la performance media del campione e di escluderli dallo studio.

### 2.2.6. Analisi statistica dei dati funzionali

I dati raccolti sono stati analizzati usando il software di SPM2 e un metodo statistico chiamato Modello Generale Lineare (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College, London).

I dati grezzi, raccolti in formato *DICOM*, sono stati convertiti in formato *ANALIZE*® e sottoposti ad una fase di pre-processing spaziale articolata in tre passaggi: il *riallineamento*, in cui tutte le immagini acquisite in uno stesso soggetto sono state riportate ad un'immagine data con lo scopo di ridurre il rumore dovuto ai micro-movimenti di traslazione e rotazione del capo, la *normalizzazione stereotassica*, che consiste nel riportare tutte le immagini acquisite nella scansione ad uno stesso spazio stereotassico di riferimento (in questo caso un template da noi appositamente costruito) con lo scopo di facilitare il confronto inter-soggettivo e rendere più precisi i dati sull'anatomia funzionale, e infine lo *smoothing*, cioè l'applicazione di un filtro gaussiano a 10 mm FWHM (Full-width half maximum) con lo scopo di espandere i picchi di attivazione ad un'area di estensione maggiore ed eliminare il rumore e gli effetti dovuti alle residue differenze anatomiche. I dati sono stati poi trattati con un filtro *high-pass* a 1/128 Hz e normalizzati globalmente con il metodo dello *scaling* proporzionale.

Nell'analisi di primo livello abbiamo utilizzato un disegno a blocchi. Gli effetti condizionale-specifici sono stati stimati per ogni soggetto in accordo al Modello Generale Lineare (Friston, Frith, Turner, & Frackowiak, 1995) e sottoposti poi ad un'analisi di secondo livello come contrasti, ovvero per ogni soggetto sono state create delle immagini di contrasto che sono poi state utilizzate per l'*ANOVA* a secondo livello. Questo procedimento ci ha permesso di caratterizzare un effetto di gruppo per il contrasto di interesse, ovvero di simulare un'analisi *random effects* e generalizzare i risultati a tutta la popolazione di riferimento (Friston, Stephan, Lund, Morcom, & Kiebel, 2005).

Abbiamo così valutato per ciascun compito la risposta emodinamica associata al confronto tra la

condizione sperimentale e la *baseline* nei controlli, ovvero abbiamo valutato:

1. la risposta emodinamica associata alla lettura di non-parole;
2. la risposta emodinamica associata alla lettura di parole;
3. la risposta emodinamica associata alla rima di lettere;
4. la risposta emodinamica associata alla percezione visiva di uno stimolo a bassa frequenza spaziale in movimento;
5. la risposta emodinamica associata all'apprendimento di una sequenza motoria.

Tutti gli effetti semplici sono stati stimati ad una soglia statistica posta a  $p < 0.05$  (corretta per confronti multipli, FWE; Nichols & Hayasaka, 2003).

Abbiamo poi valutato, attraverso una serie di analisi di congiunzione (Friston, Holmes, Price, Buchel, & Worsley, 1999), quali delle aree cerebrali normalmente implicate nella lettura di parole o di non-parole fossero anche coinvolte nella discriminazione fonologica in modalità uditiva e/o nella percezione visiva del movimento (e quindi nel sistema magnocellulare) e/o nell'apprendimento motorio, ponendo particolare attenzione alla risposta emodinamica associata alla regione ventrale infero-temporale sinistra ed al giro fusiforme sinistro, al fine di caratterizzare le intersezioni anatomiche tra il sistema di lettura e altri sistemi coinvolti nel processo di lettura quali il sistema fonologico, il sistema magnocellulare visivo ed il sistema motorio/cerebellare, soprattutto in aree cerebrali che mostrano generalmente una ipoattivazione del segnale *BOLD* durante compiti di lettura in soggetti con diagnosi di dislessia evolutiva.

Attraverso l'applicazione di una serie di maschere esclusive abbiamo poi isolato le attivazioni cerebrali specifiche per la lettura di parole e di non-parole escludendo dall'effetto della lettura il network di aree associato agli altri tre compiti testati (rima acustica di lettere, percezione visiva di movimento e apprendimento motorio).

Le maschere utilizzate sono state applicate utilizzando una soglia statistica pari a  $p < 0.05$  (non corretto), mentre i risultati di queste analisi sono stati visualizzati a una soglia statistica pari a



$p < 0.001$  non corretto).

Lo stesso tipo di analisi è stato implementato sulla risposta emodinamica associata alla lettura di parole e di non-parole, indipendentemente.

Infine, la sovrapposizione dei risultati ottenuti per le parole e per le non-parole, ci ha permesso di evidenziare quali aree cerebrali del normale processo di lettura fossero in realtà delle aree di intersezione tra diversi sistemi cognitivi indipendentemente dal tipo di stimolo verbale e quali fossero le aree che invece mostravano una diversa intersezione anatomica tra il sistema di lettura e gli altri sistemi cognitivi indagati in relazione al tipo di stimolo verbale somministrato.

## 2.3. Risultati

### 2.3.1. Risultati comportamentali

In tabella (tabella 2.1.) sono riportati i dati demografici e la prestazione osservata nelle prove comportamentali somministrate.

Per ogni variabile è stata riportata la media e la deviazione standard corrispondente.

	<b>Media (Dev. St.)</b>
Età	<b>21</b> (2.29)
Scolarità	<b>13.8</b> (2.78)
Q I.	<b>121.8</b> (7.59)
Q.I. Verbale.	<b>119.4</b> (7.56)
Q.I. di Performance	<b>121.7</b> (8.68)
Voice Onset Time (V.O.T.)	<b>364.5</b> (60.6)
Lettura di parole (tempo)	<b>464.1</b> (51.14)
Lettura di parole (errori)	<b>0.07</b> (0.26)
Lettura di non-parole (tempo)	<b>529.2</b> (66.5)
Lettura di non-parole (errori)	<b>0.43</b> (0.74)
Spoonerismi (tempo)	<b>55</b> (28.82)
Spoonerismi (errori)	<b>1.9</b> (1.74)
Denominazione di numeri (tempo)	<b>28.6</b> (7.11)

**Tabella 2.1.:** Dati demografici e prestazione comportamentale

## 2.3.2. Risultati funzionali

### Effetti semplici

#### *(1) Lettura di non-parole*

Tutti i soggetti hanno riportato di essere riusciti a leggere le parole presentate.

Il compito di lettura di non-parole era associato ad una attivazione sinistra a livello della corteccia occipitale, occipito-temporale, dorso-parietale, ventrale premotoria e prefrontale ed a livello del giro temporale medio e del polo temporale superiore. Attivazioni della corteccia occipito-temporale e prefrontale, nella sua parte ventrale, sono state osservate anche nell'emisfero di destra. Non si osservano attivazioni a livello mesiale sottocorticale. A livello cerebellare abbiamo osservato l'attivazione di entrambi gli emisferi cerebellari (tabella 2.2. e figura 2.1.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Coordinate MNI</i>							
	<b>Emisfero sinistro</b>				<b>Emisfero destro</b>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
Giro frontale inferiore, parte orbitale	-40	28	-6	6.5	48	30	-18	4.8
Giro frontale inferiore, parte triangolare	-48	38	0	5.3				
	-52	40	0	5.3				
Giro frontale inferiore, parte opercolare	-44	14	24	6.6				
	-48	12	26	6.4				
Giro precentrale	-46	4	32	6.7				
	-48	2	50	5.2				
Giro postcentrale	-48	-6	54	4.6				
Lobulo parietale inferiore	-52	-44	54	4.8				
Polo temporal superiore	-52	12	-12	6.2				
	-52	14	-4	6.1				
Giro temporal medio	-64	-38	-4	5.6				
	-56	-46	6	4.7				
Giro fusiforme	-44	-56	-20	Inf.				
Giro occipital medio	-26	-98	-6	Inf.				
Giro occipital inferiore					26	-100	0	Inf.
					34	-94	-4	6.0
Cervelletto	-42	-48	-28	Inf.	34	-76	-22	5.3
	-40	-70	-20	Inf.	36	-78	-18	5.2

**Tabella 2.2.:** Risposta emodinamica associata alla lettura di non-parole

### (2) Lettura di parole

Tutti i soggetti hanno riportato di essere riusciti a leggere le parole presentate. La risposta emodinamica associata alla lettura di parole sembrava attivare un pattern molto simile a quello coinvolto nella lettura di non-parole: durante la lettura di parole è emersa l'attivazione sinistra della corteccia occipitale, occipito-temporale del giro temporale medio e della corteccia frontale e prefrontale. Attivazioni a livello della corteccia occipitale e della corteccia prefrontale sono emerse anche nell'emisfero destro. Abbiamo osservato anche l'attivazione dell'emisfero cerebellare sinistro (tabella 2.3. e figura 2.1.).

Regioni cerebrali	Coordinate MNI							
	Emisfero sinistro				Emisfero destro			
	x	y	z	Z score	x	y	z	Z score
Giro frontale inferiore, parte orbitale	-46	32	-2	5.5	56	28	-4	4.8
	-42	30	-8	5.3				
Giro frontale inferiore, parte trinagolare	-50	24	8	4.9	58	28	0	4.9
Giro frontale inferiore, parte opercolare	-46	16	24	5.0				
Giro temporale medio	-58	-40	-2	5.3				
	-60	-36	-2	5.3				
Giro fusiforme	-44	-52	-22	6.8				
Giro occipitale medio	-26	-98	-6	Inf.				
	-22	-100	-4	Inf.				
Giro occipitale inferiore					34	-94	-4	4.5
Corteccia calcarina					22	-100	0	Inf.
Cervelletto	-40	-48	-26	6.8				
	-40	-70	-20	5.6				

**Tabella 2.3.:** Risposta emodinamica associata alla lettura di parole

### (3) Rima acustica di lettere

I soggetti avevano una prestazione quasi a soffitto nel compito di rima acustica di lettere durante la scansione fMRI ( $Rima_{media} = 13.22$ ,  $Rima_{Dev.St.} = 0.04$ ).

A livello anatomo-funzionale, è emersa l'attivazione dell'emisfero sinistro a livello dei giri temporali medio e inferiore, del lobulo parietale superiore e del giro frontale inferiore, nella sua parte opercolare. L'emisfero destro mostrava una attivazione a livello del giro temporale medio (tabella 2.4. e figura 2.1.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Coordinate MNI</i>							
	<b>Emisfero sinistro</b>				<b>Emisfero destro</b>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
Giro frontale inferiore, parte triangolare	-48	20	24	6.0				
Lobulo parietale superiore	-26	-74	46	5.4				
Giro temporale medio	-60	-16	-12	Inf.	62	-12	-14	5.8
	-58	-34	-4	5.9	58	-36	-2	5.7
Giro temporale inferiore	-52	-52	-20	5.5				

**Tabella 2.4.:** Risposta emodinamica associata alla rima acustica di lettere

*(4) Percezione visiva di uno stimolo in movimento*

Nel gruppo di controllo, dal confronto tra la risposta emodinamica associata ad uno stimolo a bassa frequenza in movimento e quella associata allo stesso stimolo in fissazione, è emersa una maggiore attivazione a livello delle aree occipitali (compresa MT/V5) e della corteccia occipito-temporale extrastriata, in particolare nella sua porzione ventrale, bilateralmente. Una robusta attivazione è emersa anche a livello della corteccia dorsale premotoria, normalmente coinvolta nel controllo dei movimenti oculari (tabella 2.5. e figura 2.1.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Coordinate MNI</i>							
	<b>Emisfero sinistro</b>				<b>Emisfero destro</b>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
Giro frontale medio					48	-2	56	6.0
Giro precentrale					56	6	46	4.7
Lobulo parietale superiore	-28	-54	62	Inf.	22	-66	64	Inf.
	-20	-62	64	Inf.	24	-62	62	Inf.
Precuneo					8	-64	66	7.1
Giro temporale superiore					68	-30	16	4.8
Giro temporale medio					50	-70	0	Inf.
Giro occipitale superiore	-24	-88	28	Inf.	28	-88	28	6.3
Giro occipitale medio	-48	-78	-2	Inf.	30	-90	12	4.7
Giro linguale	-14	-82	-14	5.5				
Cervelletto	-40	-70	-20	6.2	42	-70	-20	5.9
	-32	-82	-18	5.1	44	-66	-22	5.9

**Tabella 2.5.:** Risposta emodinamica associata alla percezione visiva di uno stimolo in movimento

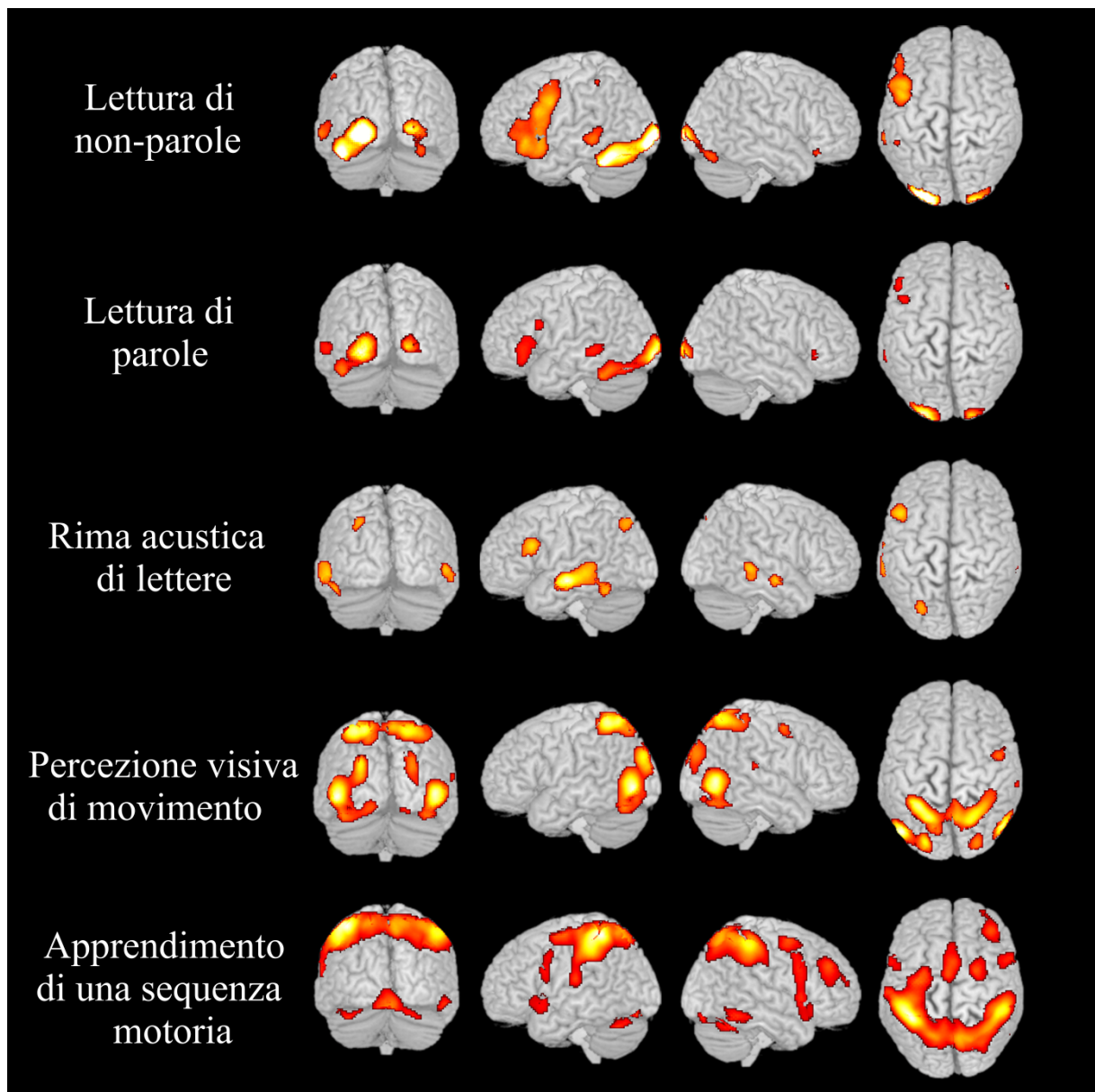
(5) *Apprendimento di una sequenza motoria*

Nessun soggetto è riuscito ad apprendere l'intera sequenza motoria nel corso del compito funzionale. In particolare i soggetti eseguivano in media 15.41 (dev.st.= 2.82) tentativi durante i 3 blocchi di apprendimento, riuscendo ad apprendere circa la metà della sequenza corretta (tasti appresi<sub>media</sub>= 4.63 tasti appresi<sub>dev.st.</sub>= 1.01).

Il pattern di attivazione osservato nel nostro gruppo di normolettori durante questo compito mostrava il coinvolgimento della corteccia fronto-parietale, della corteccia temporale e del cervelletto, bilateralmente, e della corteccia prefrontale destra. A livello sottocorticale abbiamo osservato l'attivazione del talamo bilateralmente (tabella 2.6. e figura 2.1.).

Regioni cerebrali	Coordinate MNI							
	Emisfero sinistro				Emisfero destro			
	x	y	z	Z score	x	y	z	Z score
Giro frontale superiore					26	0	60	7.0
Giro frontale superiore, parte mesiale					0	22	40	5.4
Giro frontale medio					40	40	32	6.9
					34	58	20	4.9
Giro frontale inferiore, parte opercolare					58	12	30	6.0
					54	12	20	5.8
Opercolo rolandico					58	14	2	6.2
Giro precentrale	-30	-10	62	7.4				
	-58	10	24	5.7				
SMA	-2	0	58	7.0	2	10	50	6.9
					0	6	54	6.9
Insula	-40	16	-6	5.3				
	-34	20	-2	4.9				
Lobulo parietale superiore	-40	-44	62	Inf.	40	-54	60	Inf.
	-16	-64	64	Inf.	32	-70	52	6.9
Lobulo parietale inferiore					52	-38	54	Inf.
					48	-40	56	Inf.
Giro sovramarginale	-60	-20	18	6.6				
Precuneo					8	-66	62	Inf.
					14	-66	64	Inf.
Polo temporal superiore	-50	12	-10	5.6				
Giro temporal inferiore					58	-52	-16	6.4
Cervelletto	-36	-62	-30	6.4	24	-58	-28	6.0
	-30	-70	-26	5.9	2	-58	-6	5.4
Talamo	-8	-18	4	4.6	6	-10	6	5.3

**Tabella 2.6.:** Risposta emodinamica associata all'apprendimento di una sequenza motoria



**Figure 2.1.:** La figura 2.1. mostra gli effetti semplici di ciascun compito ovvero la risposta emodinamica associata ai diversi compiti testati: lettura di non-parole, lettura di parole, rima acustica di lettere, percezione visiva di uno stimolo a bassa frequenza spaziale in movimento, apprendimento di una sequenza motoria. I risultati sono stati visualizzati ad una soglia statistica di  $p < 0.05$  corretti per confronti multipli (FWE)

Un'analisi più approfondita del pattern di attivazione normalmente associato alla lettura di parole e non-parole ci ha permesso di individuare quali regioni cerebrali, incluse nel pattern di lettura, erano incluse anche nel sistema fonologico, nel sistema magnocellulare e/o nel sistema

motorio/cerebellare e quali invece risultavano specificamente attive per la lettura di parole e non-parole.

In particolare, gli effetti di congiunzione sono stati mascherati esclusivamente sugli effetti semplici dei sistemi di volta in volta non coinvolti nell'analisi. Ad esempio, per indagare quali aree cerebrali appartenessero sia al pattern di lettura sia al sistema fonologico, abbiamo implementato l'analisi di congiunzione tra il compito di lettura ed il compito di rima acustica di lettere, mascherandola esclusivamente sull'effetto del compito di percezione di uno stimolo a bassa frequenza spaziale in movimento e sull'apprendimento di una sequenza motoria.

Le analisi di congiunzione sono state implementate per indagare sia le intersezioni anatomiche tra due compiti (es. lettura e rima; lettura e magnocellulare; lettura e motorio), sia le intersezioni anatomiche tra tre compiti (es. lettura, rima e magnocellulare; lettura, magnocellulare e motorio; lettura, rima e motorio). Abbiamo poi implementato una analisi di congiunzione su tutti i compiti. Infine, abbiamo indagato le attivazioni associate alla lettura escludendo le attivazioni di tutti gli altri tre compiti.

#### Intersezione anatomica del pattern di lettura di non-parole con il sistema fonologico, il sistema magnocellulare e/o il sistema motorio/cerebellare

L'analisi di congiunzione del pattern di lettura di non-parole e della risposta emodinamica associata alla rima acustica di lettere ha mostrato una comune attivazione a livello dei giri temporali, inferiore e medio, sinistri e della corteccia premotoria sinistra (tabella 2.7., aree blu in figura 2.2.).

Attivazioni comuni al sistema di lettura e al sistema magnocellulare sono, invece, emerse a livello delle regioni occipito-temporali posteriori, bilateralmente, soprattutto a livello del giro fusiforme sinistro, del giro occipitale medio destro, del giro occipitale inferiore, bilateralmente, e del cervelletto, bilateralmente (tabella 2.7., aree rosse in figura 2.2.).



Nessuna regione occipito-temporale risultava essere coinvolta sia dal sistema di lettura sia dal sistema motorio/cerebellare. Al contrario, questi due sistemi mostravano una sovrapposizione anatomica a livello del giro frontale inferiore, bilateralmente, dell'area supplementare motoria sinistra, dell'insula sinistra, del lobulo parietale inferiore sinistro, e dei giri temporali, medio e superiore, bilateralmente. Attivazioni cerebellari sono emerse sia a livello degli emisferi cerebellari sia a livello del vermis (tabella 2.7., aree azzurre in figura 2.2.).

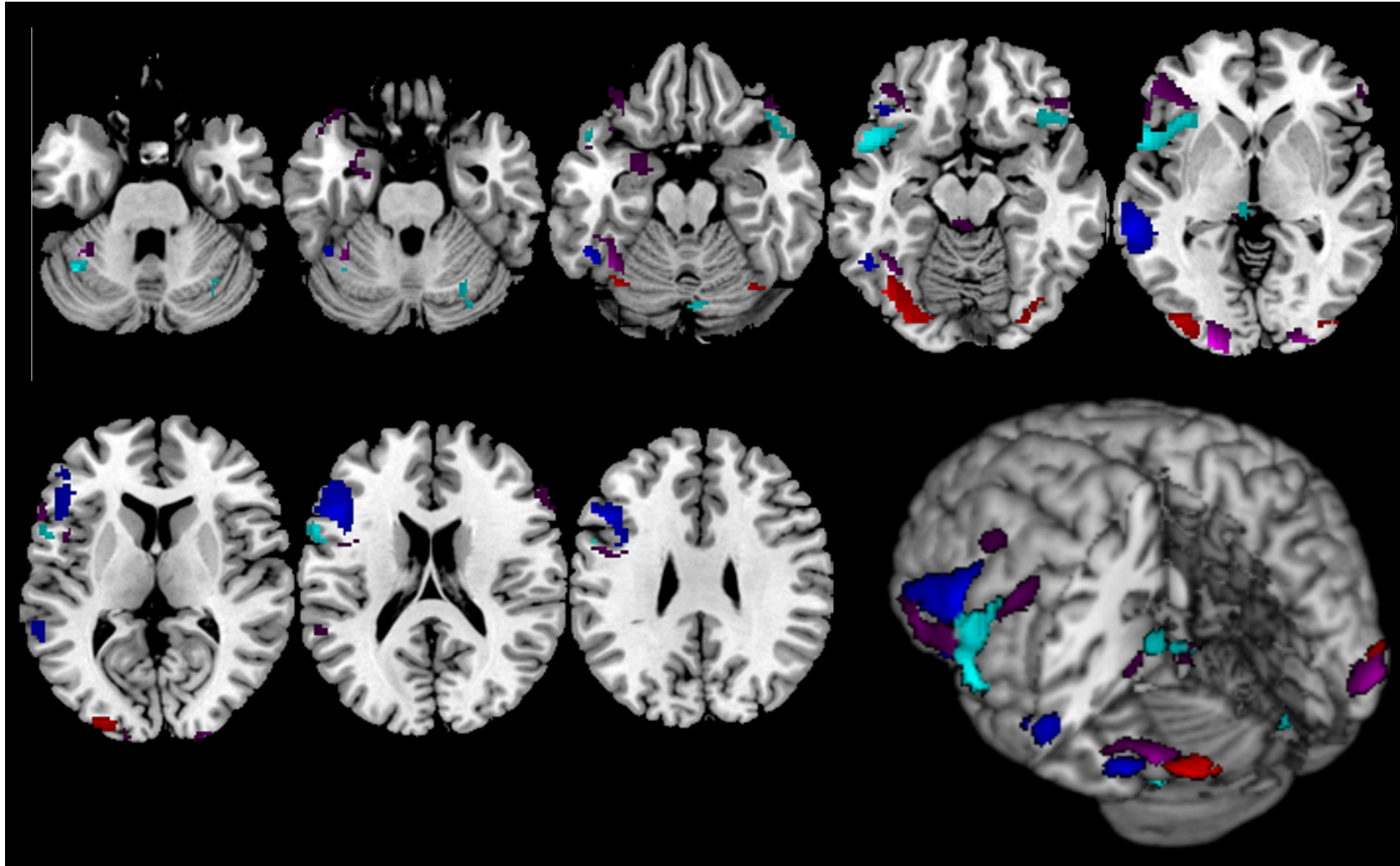
<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Coordinate MNI</i>							
	<b>Emisfero sinistro</b>				<b>Emisfero destro</b>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>NON-PAROLE &amp; RIMA</b>								
Giro frontale inferiore, parte orbitale	-42	30	-14	3.5				
Giro frontale inferiore, parte triangolare	-48	18	24	5.9				
	-48	28	14	4.6				
Giro temporale medio	-62	-36	-4	5.4				
	-62	-22	-8	3.8				
Giro temporale inferiore	-50	-54	-18	5.0				
<b>NON-PAROLE &amp; MAGNO</b>								
Giro fusiforme	-42	-70	-16	5.9				
	-32	-82	-16	4.9				
Giro occipitale medio					32	-94	6	3.5
					38	-90	2	3.3
Giro occipital inferiore	-40	-82	-8	6.3	28	-86	-14	3.6
					40	-86	-6	3.5
Cervelletto	34	-74	-18	4.5				
	36	-66	-22	3.8				
<b>NON-PAROLE &amp; MOTORIO</b>								
Giro frontale inferiore, parte orbitale					46	24	-16	3.9
Giro frontale inferiore, parte opercolare	-60	12	26	4.7	60	20	22	3.3
SMA	-6	16	48	3.9				
	-2	8	56	3.3				
Insula	-34	22	-6	4.8				
Lobulo parietale inferiore	-52	-44	54	4.8				
Polo temporale superiore	-50	12	-10	5.6	54	22	-10	3.4
Polo temporale medio					52	16	-22	3.4
Verme					4	-78	-20	3.8
Cervelletto	-38	-58	-30	5.1	34	-70	-28	3.9

**Tabella 2.7.:** Analisi di congiunzione su due compiti

Infine, tra le aree cerebrali coinvolte specificamente nella lettura di non-parole, abbiamo osservato l'attivazione del giro frontale inferiore, bilateralmente, del giro precentrale sinistro, del polo temporale superiore sinistro, del giro occipitale medio e inferiore sinistro e della porzione sinistra del cervelletto e del vermis. A livello sottocorticale è emersa l'attivazione dell'amigdala sinistra (tabella 2.8., aree viola in figura 2.2.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Coordinate MNI</i>							
	<b>Emisfero sinistro</b>				<b>Emisfero destro</b>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>NON-PAROLE PER SE'</b>								
<u>Giro frontale medio</u>	-44	14	48	3.9				
Giro frontale inferiore, parte orbitale	-36	30	-4	5.8	48	30	-18	4.8
	-48	34	-2	5.4	54	40	-4	3.7
Giro frontale inferiore, parte triangolare	-52	20	2	5.0	58	30	22	4.1
	-54	20	6	5.0				
Giro frontale inferiore, parte opercolare	-58	16	12	4.6	62	22	20	3.6
Opercolo rolandico	-46	6	14	4.8				
	-46	2	18	3.9				
Giro precentrale	-48	-2	36	5.4				
	-48	0	30	5.2				
Giro postcentrale	-52	-8	48	4.0				
Polo temporale superiore	-44	22	-22	4.7				
	-50	10	-22	4.1				
<u>Giro temporale superiore</u>	-58	-44	16	3.6				
Giro fusiforme	-40	-56	-16	6.8				
	-40	-58	-12	6.2				
Giro occipitale medio	-22	-100	-4	Inf				
Giro occipitale inferiore					26	-100	0	Inf
Cervelletto	-38	-54	-22	7.6	4	-36	-12	3.5
	-36	-52	-26	7.0				
<u>Amigdala</u>	-24	-2	-24	4.6				

**Tabella 2.8.:** Attivazioni cerebrali per la lettura per sé



**Figure 2.2.:** Effetti di congiunzione tra il pattern di lettura di non-parole e gli altri sistemi cognitivi indagati. Le aree cerebrali in blu rappresentano le regioni di sovrapposizione tra il pattern di lettura di non-parole e il pattern associato alla rima acustica di lettere, le aree in rosso rappresentano le regioni di sovrapposizione tra il pattern di lettura di non-parole e il pattern associato alla percezione di uno stimolo in movimento, le aree in azzurro rappresentano le regioni di sovrapposizione tra il pattern di lettura di non-parole e il pattern associato all'apprendimento di una sequenza motoria. Infine, le aree in viola rappresentano le regioni cerebrali attivate per la sola lettura di non-parole. Le maschere utilizzate sono state applicate utilizzando una soglia statistica pari a  $p < 0.05$  (non corretto), mentre gli effetti di congiunzione sono stati visualizzati a una soglia statistica pari a  $p < 0.001$  (non corretto).

L'analisi di congiunzione su tre compiti non ha mostrato aree di sovrapposizione anatomica tra il pattern di lettura di non-parole, il pattern associato alla rima acustica di lettere e il network cerebrale associato alla percezione di uno stimolo in movimento.

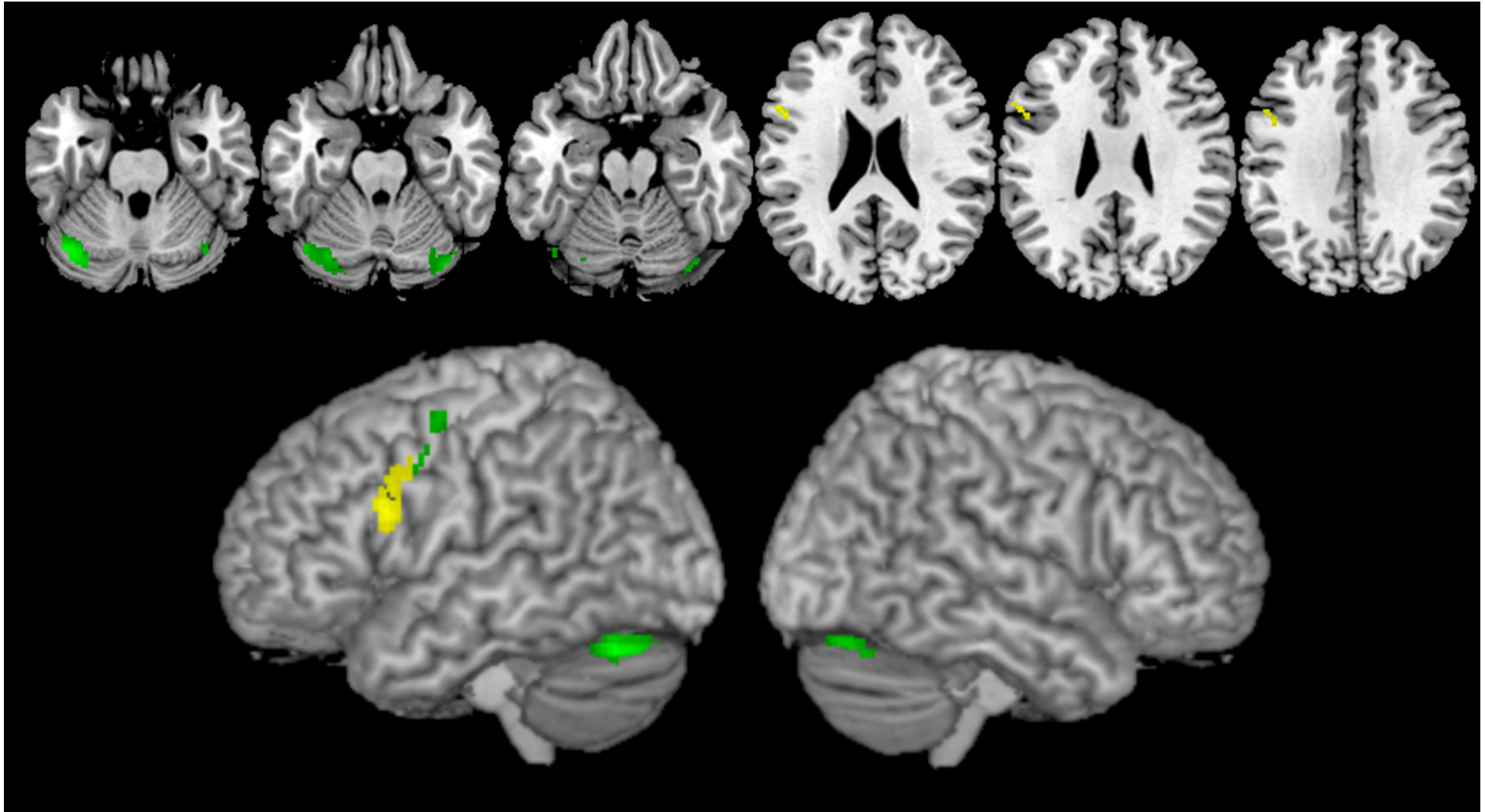
Il giro precentrale sinistro e il cervelletto, bilateralmente, risultavano aree cerebrali di sovrapposizione tra il sistema di lettura di non-parole, il pattern associato al compito di rima acustica di lettere e il pattern associato all'apprendimento di una sequenza motoria (tabella 2.9., aree verdi in figura 2.3.).

Il sistema di lettura di non-parole, il sistema magnocellulare ed il sistema motorio/cerebellare mostravano una sovrapposizione anatomica a livello del giro precentrale sinistro e della parte opercolare del giro frontale inferiore sinistro (tabella 2.9., aree gialle in figura 2.3.).

Infine, non sono emerse aree di sovrapposizione anatomica che coinvolgessero tutti i quattro compiti.

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Coordinate MNI</i>							
	<b>Emisfero sinistro</b>				<b>Emisfero destro</b>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>NON-PAROLE, RIMA &amp; MOTORIO</b>								
Giro precentrale	-54	0	44	3.9				
	-42	-4	56	3.8				
Cervelletto	-40	-68	-26	5.3	38	-74	-24	4.3
	-32	-70	-24	4.8	36	-64	-26	3.4
<b>NON-PAROLE, MAGNO &amp; MOTORIO</b>								
Giro frontale inferiore, parte orbitale	-52	12	24	3.9				
Giro precentrale	-46	6	34	3.4				

**Tabella 2.9.:** Analisi di congiunzione su tre compiti



**Figure 2.3.:** Effetti di congiunzione tra il pattern di lettura di non-parole e gli altri sistemi cognitivi indagati. Le aree cerebrali in giallo rappresentano le regioni di sovrapposizione tra la lettura di non-parole, la rima acustica di lettere e l'apprendimento di una sequenza motoria, mentre le aree in verde rappresentano le regioni di sovrapposizione tra il pattern di lettura di non-parole e il pattern associato alla percezione di uno stimolo in movimento e all'apprendimento di una sequenza motoria. Le maschere utilizzate sono state applicate utilizzando una soglia statistica pari a  $p < 0.05$  (non corretto), mentre gli effetti di congiunzione sono stati visualizzati a una soglia statistica pari a  $p < 0.001$  (non corretto).

Intersezione anatomica del pattern di lettura di parole con il sistema fonologico, il sistema magnocellulare e/o il sistema motorio/cerebellare

La stessa analisi di congiunzione condotta sul pattern di lettura di non-parole sopra descritta è stata implementata sul network cerebrale associato alla lettura di parole.

I risultati osservati nell'analisi del pattern di lettura di parole erano molto simili ai risultati ottenuti nell'analisi sulla lettura di non-parole: una sovrapposizione anatomica della risposta emodinamica associata alla lettura di parole e della risposta emodinamica associata alla rima acustica di lettere è emersa a livello del giro frontale inferiore sinistro, della corteccia premotoria sinistra e dei giri temporali, inferiore e medio, bilateralmente (tabella 2.10., aree blu in figura 2.4.); il giro fusiforme sinistro e il giro occipitale inferiore sinistro mostravano una attivazione sia durante la lettura di parole sia durante il compito di percezione visiva di uno stimolo in movimento (tabella 2.10., aree rosse in figura 2.4.); infine, il giro frontale inferiore sinistro, l'insula sinistra, il lobulo parietale inferiore sinistro e il polo temporale superiore sinistro risultavano attivi sia durante la lettura di parole sia durante l'apprendimento di una sequenza motoria (tabella 2.10., aree azzurre in figura 2.4.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Coordinate MNI</i>							
	<b>Emisfero sinistro</b>				<b>Emisfero destro</b>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>PAROLE &amp; RIMA</b>								
Giro frontale inferiore, parte orbitale	-42	30	-14	3.5				
Giro frontale inferiore, parte triangolare	-48	26	14	4.3				
Giro frontale inferiore, parte opercolare	-46	16	24	5.0				
Giro precentrale	-40	2	32	3.4				
Giro temporale medio	-58	-40	-2	5.3	54	-30	-6	3.8
	-56	-24	-10	4.1	56	-22	-10	3.2
Giro temporale inferiore	-50	-54	-18	4.8				
<b>PAROLE &amp; MAGNO</b>								
Giro fusiforme	-40	-66	-18	5.2				
	-38	-76	-16	5.0				
Giro occipitale inferiore	-38	-84	-8	5.3				
<b>PAROLE &amp; MOTORIO</b>								
Giro frontale inferiore, parte opercolare	-54	16	2	3.5				
Insula	-44	18	-2	3.4				
Lobulo parietale inferiore	-54	-46	52	3.4				
Polo temporale superiore	-46	18	-16	3.3				

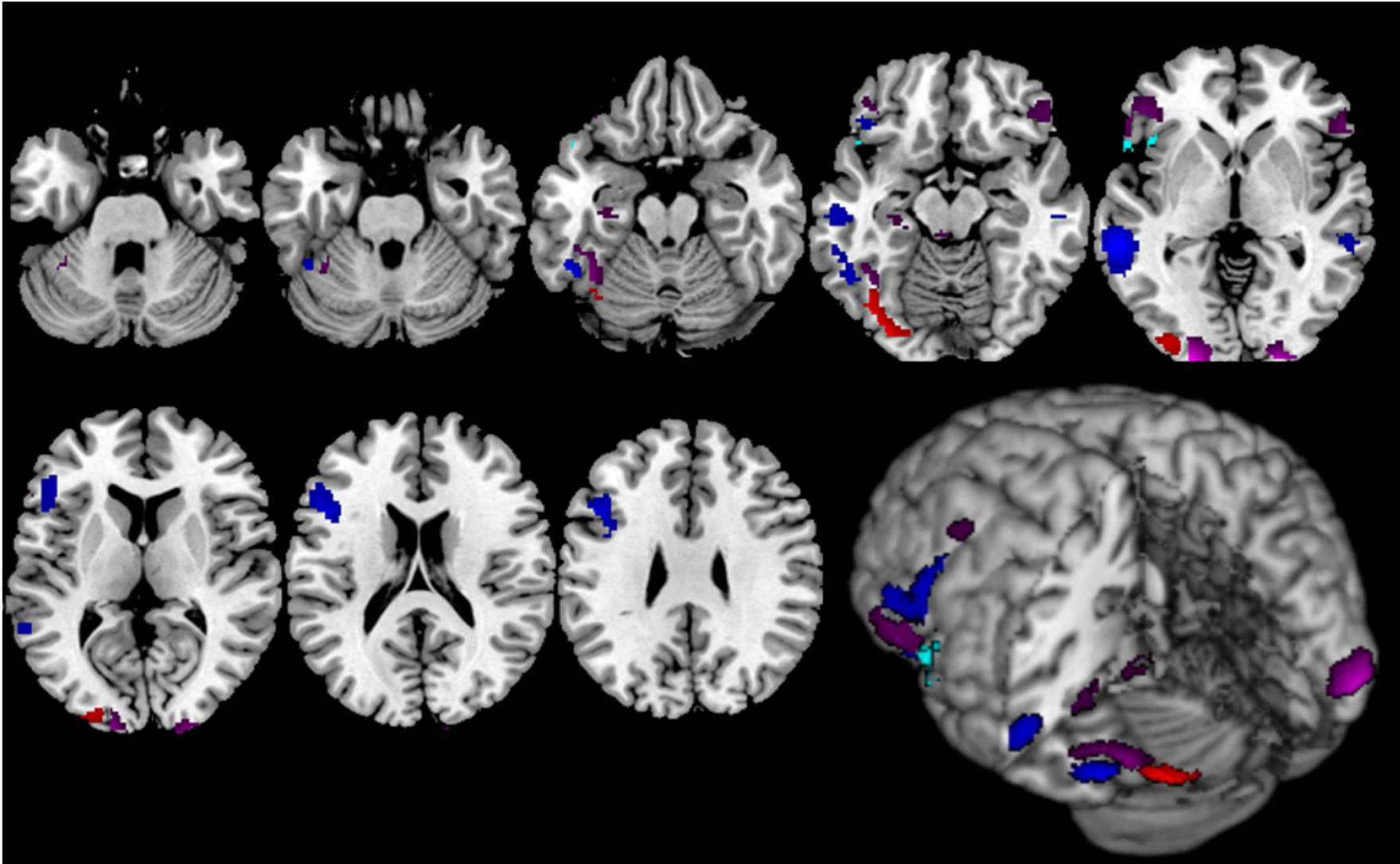
**Tabella 2.10.:** Analisi di congiunzione su due compiti

Al contrario della lettura di non-parole, la lettura di parole e l'apprendimento di una sequenza motoria non mostravano una sovrapposizione a livello del cervelletto.

Infine, tra le aree cerebrali coinvolte specificamente nella lettura di parole, è emersa l'attivazione del giro frontale inferiore, bilateralmente, del lobulo parietale inferiore sinistro, del giro fusiforme sinistro, del giro occipitale medio sinistro, della corteccia calcarina destra e della porzione sinistra del cervelletto (tabella 2.11, aree viola in figura 2.4.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Coordinate MNI</i>							
	<b>Emisfero sinistro</b>				<b>Emisfero destro</b>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>PAROLE PER SE'</b>								
Giro frontale medio	-42	12	54	3.5				
Giro frontale inferiore, parte orbitale	-46	34	-4	5.2	48	34	-14	4.3
	-42	32	-2	5.0				
Giro frontale inferiore, parte triangolare	-52	30	0	4.9	58	28	0	4.9
	-50	24	2	4.7				
<u>Lobulo parietale inferiore</u>	-54	-54	46	3.7				
<u>Giro paraippocampale</u>	-30	-22	-18	4.0				
Giro fusiforme	-40	-56	-16	5.4				
	-40	-52	-18	5.3				
Giro occipitale medio	-22	-100	-4	Inf				
Corteccia calcarina					22	-100	0	Inf
Cervelletto	-38	-54	-22	5.5				
	-34	-48	-26	4.7				

**Tabella 2.11.:** Attivazioni cerebrali per la lettura per sè



**Figure 2.4.:** Effetti di congiunzione tra il pattern di lettura di parole e gli altri sistemi cognitivi indagati. Le aree cerebrali in blu rappresentano le regioni di sovrapposizione tra il pattern di lettura di parole e il pattern associato alla rima acustica di lettere, le aree in rosso rappresentano le regioni di sovrapposizione tra il pattern di lettura di parole e il pattern associato alla percezione di uno stimolo in movimento, le aree in azzurro rappresentano le regioni di sovrapposizione tra il pattern di lettura di parole e il pattern associato all'apprendimento di una sequenza motoria. Infine, le aree in viola rappresentano le regioni cerebrali attivate per la sola lettura di parole. Le maschere utilizzate sono state applicate utilizzando una soglia statistica pari a  $p < 0.05$  (non corretto), mentre gli effetti di congiunzione sono stati visualizzati a una soglia statistica pari a  $p < 0.001$  (non corretto).



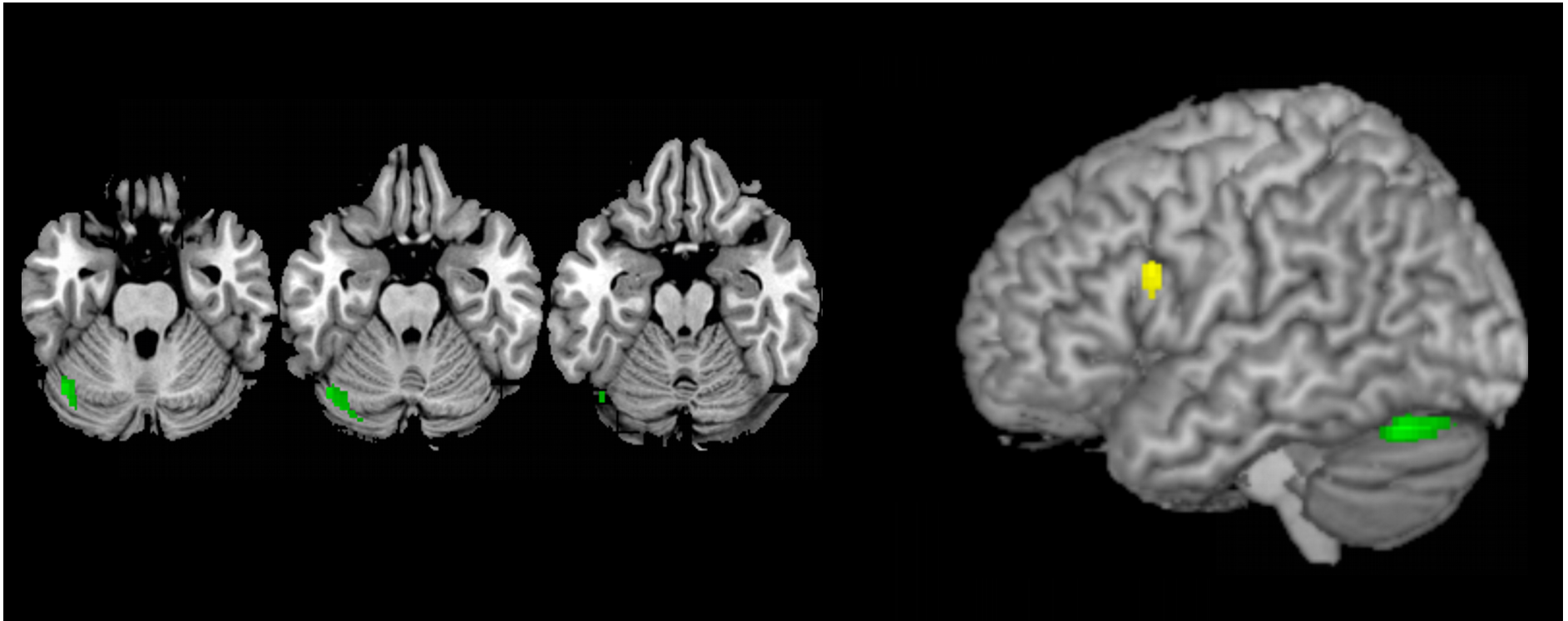
Come per le non-parole, l'analisi di congiunzione su tre compiti non ha mostrato aree di sovrapposizione anatomica tra il pattern di lettura di parole, il pattern associato alla rima acustica di lettere e il network cerebrale associato alla percezione di uno stimolo in movimento.

Il giro frontale inferiore sinistro risultava attivo durante la lettura di parole, durante la rima acustica di lettere e durante l'apprendimento di una sequenza motoria (tabella 2.12., aree in verde in figura 2.5.), mentre il cervelletto sinistro risultava attivo durante la lettura di parole, durante la percezione visiva di uno stimolo in movimento e durante l'apprendimento di una sequenza motoria (tabella 2.12., aree in giallo in figura 2.5.).

Infine, come nella precedente analisi, non sono emerse aree di sovrapposizione anatomica che coinvolgessero tutti i compiti.

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Coordinate MNI</i>							
	<b>Emisfero sinistro</b>				<b>Emisfero destro</b>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>PAROLE, RIMA &amp; MOTORIO</b>								
Giro frontale inferiore, parte opercolare	-52	12	24	3.6				
<b>PAROLE, MAGNO &amp; MOTORIO</b>								
Cervelletto	-42	-66	-24	4.9				
	-26	-82	-22	3.2				

**Tabella 2.12.:** Analisi di congiunzione su tre compiti

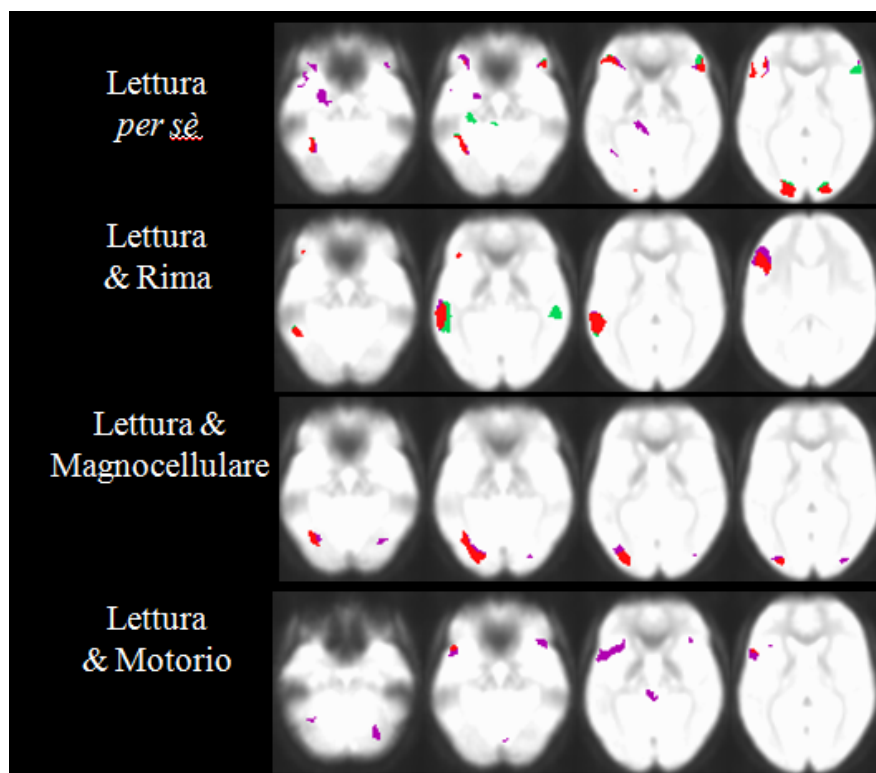


**Figure 2.5.:** Effetti di congiunzione tra il pattern di lettura di parole e gli altri sistemi cognitivi indagati. Le aree cerebrali in giallo rappresentano le regioni di sovrapposizione tra la lettura di parole, la rima acustica di lettere e l'apprendimento di una sequenza motoria, mentre le aree in verde rappresentano le regioni di sovrapposizione tra il pattern di lettura di parole e il pattern associato alla percezione di uno stimolo in movimento e all'apprendimento di una sequenza motoria. Le maschere utilizzate sono state applicate utilizzando una soglia statistica pari a  $p < 0.05$  (non corretto), mentre gli effetti di congiunzione sono stati visualizzati a una soglia statistica pari a  $p < 0.001$  (non corretto).

Confronto dei risultati ottenuti nelle due analisi in relazione al tipo di stimolo verbale somministrato.

Il confronto tra le analisi di congiunzione in relazione al tipo di stimolo verbale somministrato ha mostrato una larga sovrapposizione dei patterns associati alla lettura di parole e i networks associati alla lettura di non-parole (figura 2.6.).

Le uniche differenze osservate erano: (1) l'attivazione a livello del giro temporale destro nella congiunzione tra la lettura di parole ed il compito di rima, attivazione che invece non era emersa dall'analisi di congiunzione tra la lettura di non-parole ed il compito di rima; (2) una più diffusa attivazione sia frontale, bilateralmente, sia cerebellare, bilateralmente, nella congiunzione tra la lettura di non-parole e il compito di apprendimento di una sequenza motoria, attivazione che, al contrario, non era emersa dall'analisi di congiunzione tra la lettura di parole e il compito di apprendimento di una sequenza motoria.



**Figure 2.6.:** Sovrapposizione dei risultati delle analisi di congiunzione a due e della lettura per sé. Le aree cerebrali in rosso rappresentano le regioni attivate sia durante la lettura di parole sia durante la lettura di non-parole. Le aree in viola rappresentano le regioni attivate solo per la lettura di non-parole e le aree in verde rappresentano le regioni attivate solo per la lettura di parole.

## **2.4. Discussione**

Scopo di questo studio era quello di caratterizzare meglio il pattern di aree cerebrali normalmente attive durante la lettura di singole parole e non-parole, ovvero di individuare eventuali aree di intersezione anatomica tra il pattern di lettura e alcuni altri sistemi cerebrali coinvolti in questo complesso processo cognitivo. In particolare, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sull'intersezione anatomica tra il sistema di lettura ed il sistema fonologico, il sistema magnocellulare/visivo ed il sistema motorio/cerebellare.

La logica sottostante questo primo esperimento è semplice: dato che la dislessia evolutiva costituisce un disturbo nell'apprendimento delle capacità di lettura e data la vasta letteratura a supporto del coinvolgimento del sistema fonologico, del sistema magnocellulare/visivo e del sistema motorio/cerebellare nella dislessia (Cornelissen et al., 1995; Fawcett & Nicolson, 1994; Finch et al., 2002; Laycock et al., 2008; Nicolson & Fawcett, 1993; Ramus et al., 2003; Snowling, 1981; Stein, 2003; Steinbrink et al., 2008), è possibile ipotizzare che questi sistemi abbiano un ruolo importante anche nel normale processo di lettura e che, a livello neurale, si possa osservare una intersezione anatomica tra la risposta emodinamica associata alla lettura ed i patterns anatomici sottostanti questi sistemi - il sistema fonologico, magnocellulare/visivo e motorio/cerebellare.

In particolare, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulle intersezioni anatomiche a livello della corteccia occipito-temporale sinistra, un'area cerebrale spesso coinvolta nella lettura, anche di singole parole e/o non-parole, ed il cui malfunzionamento risulta spesso associato al quadro anatomofunzionale osservato in soggetti dislessici durante compiti di lettura o di decisione lessicale in lingue ad ortografia trasparente e non.

2.4.1. Il ruolo del sistema fonologico, del sistema magnocellulare e del sistema motorio/cerebellare nella lettura

Le analisi di congiunzione hanno rivelato l'esistenza di una organizzazione funzionale rostro-caudale a livello della corteccia occipito-temporale sinistra. In particolare, abbiamo osservato un'intersezione anatomica più anteriore, a livello della parte posteriore del giro temporale inferiore sinistro (-50, -54,-18), tra il sistema di lettura ed il sistema fonologico, testato con un compito di rima acustica di lettere, e un'intersezione anatomica più posteriore, a livello della parte posteriore del giro fusiforme sinistro (-42, -70, -16), tra il sistema di lettura ed il sistema magnocellulare/visivo, testato con un compito di percezione visiva di uno stimolo a bassa frequenza spaziale in movimento.

Sulla base di questi risultati abbiamo ipotizzato che la parte inferiore della corteccia occipito-temporale sinistra sia un'area cerebrale di integrazione tra diversi sistemi cognitivi.

In particolare, la regione più anteriore da noi osservata nelle analisi di congiunzione potrebbe corrispondere alla regione cerebrale chiamata, in letteratura, "*LIMA*" ovvero "*Lateral Inferior-temporal Multimodal Area*", le cui coordinate, indicate in letteratura da Cohen e collaboratori (2004), corrispondono a quelle da noi trovate (-52, -56, -18;  $\pm 5$ ).

Questa regione è stata recentemente descritta come un'area di interfaccia neurofunzionale tra il sistema ortografico, il sistema fonologico ed il sistema semantico (Devlin et al., 2006). Ciò spiegherebbe perchè la risposta funzionale di quest'area sia legata al tipo di compito richiesto indipendentemente dalla modalità di somministrazione degli stimoli (Starrfelt & Gerlach, 2007). L'attivazione di questa regione cerebrale è stata, infatti, osservata sia durante compiti visivi, sia durante compiti uditivi (Booth et al., 2002) che richiedevano una manipolazione sublessicale esplicita dello stimolo (Booth et al., 2002; Burton, Small, & Blumstein, 2000; Cohen et al., 2004).

Più posteriormente, invece, abbiamo individuato una regione d'intersezione tra il sistema di lettura e la risposta neurale associata alla percezione visiva del movimento. In particolare, l'intersezione di questi due sistemi coinvolgeva la parte posteriore della corteccia occipito-

temporale sinistra, ovvero una regione cerebrale a cavallo tra il giro fusiforme sinistro e il giro linguale sinistro. Il fatto che tale area risultasse attiva durante un compito di percezione visiva di uno stimolo a bassa frequenza spaziale in movimento suggerisce che questa regione possa ricevere, più o meno direttamente, informazioni dalla via magnocellulare (Zeki, 1974). La percezione visiva di uno stimolo a bassa frequenza spaziale in movimento è, infatti, un compito che viene spesso utilizzato per indagare la funzionalità della corteccia occipito-parietale e, soprattutto, del sistema magno cellulare (Chen et al., 2008).

Possiamo quindi suggerire che l'area da noi trovata possa essere un'area d'integrazione tra il sistema di lettura e il sistema magnocellulare/visivo e che quest'area possa avere un ruolo importante nel processo di lettura.

Ulteriori studi saranno necessari per meglio indagare la funzionalità di quest'area (vedi anche il capitolo 4).

Infine, le analisi di congiunzione hanno mostrato l'esistenza di una significativa sovrapposizione tra il sistema di lettura ed il sistema motorio/cerebellare sia a livello degli emisferi cerebellari, sia nel vermis. Alcuni studi presenti in letteratura suggeriscono che tali aree cerebellari di sovrapposizione sembrano essere associate al monitoraggio del sistema articolatorio (Desmond, Gabrieli, Wagner, Ginier, & Glover, 1997), supportando il funzionamento del "loop fonologico" attraverso connessioni di feedback con il lobo frontale, deputato al mantenimento in memoria delle informazioni fonologiche. Questa interpretazione dell'intersezione anatomica tra il sistema di lettura e il sistema motorio a livello cerebellare è in linea con la teoria di Nicolson e Fawcett (2001), secondo cui il disturbo di lettura sarebbe il risultato ultimo di una cascata di sintomi, motori e articolatori, derivanti da una disfunzione cerebellare (Laycock et al., 2008). Questa interpretazione sarebbe anche in grado di spiegare la differente attivazione osservata a livello cerebellare tra la lettura di parole e la lettura di non-parole.

Per quanto riguarda le intersezioni di più alto livello, l'intersezione del compito di lettura, del compito di percezione di movimento e il compito di apprendimento di una sequenza motoria ha mostrato una comune attivazione a livello del cervelletto e della porzione più dorsale della corteccia premotoria, in linea con gli aspetti "premotori" intrinseci in ognuno di questi compiti: la pianificazione articolatoria durante la lettura (Watkins, Smith, Davis, & Howell, 2008), il controllo oculomotorio e l'inibizione dei movimenti di inseguimento dello stimolo durante la percezione visiva di uno stimolo in movimento (Dieterich et al., 2009) e il processo di ripasso e di controllo del movimento delle dita durante l'apprendimento di una sequenza motoria (Lacourse, Orr, Cramer, & Cohen, 2005).

Al contrario, l'attivazione dell'area di Broca e della corteccia ventrale premotoria durante la lettura, il compito di giudizio fonologico e l'apprendimento di una sequenza motoria poteva riflettere il coinvolgimento di queste aree in processi di pianificazione dello *speech* e del controllo del movimento (Fadiga, Craighero, & D'Ausilio, 2009).

Il fatto che non vi fossero aree di sovrapposizione che coinvolgessero tutti i compiti escludeva la possibilità che esistesse un'area il cui malfunzionamento potesse spiegare gran parte della complessità del quadro comportamentale associato alla dislessia evolutiva e su cui tutte le teorie della dislessia precedentemente descritte potessero convergere.

#### 2.4.2. Esistono aree di attivazione specifiche per il sistema di lettura?

Infine, abbiamo osservato l'attivazione di un'area ventrale occipito-temporale sinistra specifica per la lettura. Tale area coinvolgeva anche una porzione della corteccia occipito-temporale compatibile con la cosiddetta Visual Word Form Area (VWFA; Cohen et al., 2002). Nell'ultima decade, numerosi studi hanno indagato il ruolo della porzione ventrale del giro fusiforme sinistro durante compiti di lettura suggerendo l'idea che quest'area sia un'area unimodale associata al riconoscimento di parole scritte (Cohen & Dehaene, 2004; Dehaene et al., 2004; Kronbichler et al., 2009; McCandliss et al., 2003; Woodhead, Brownsett, Dhanjal, Beckmann, & Wise, 2011).

Quest'area avrebbe un ruolo fondamentale nel processo di lettura e questo sembra essere supportato non solo da studi sull'acquisizione delle abilità di lettura nei bambini (Ben-Shachar, Dougherty, Deutsch, & Wandell, 2011; Houde, Rossi, Lubin, & Joliot, 2010; Turkeltaub et al., 2003), ma anche da studi su soggetti con dislessia evolutiva, i quali spesso mostrano una ipoattivazione della VWFA durante compiti di lettura (Paulesu et al., 2001; Richlan et al., 2009; S. E. Shaywitz et al., 1998). Così, mentre alcuni autori sostengono che quest'area abbia un ruolo specifico nel processamento ortografico (Cohen & Dehaene, 2004; Cohen et al., 2002; Dehaene et al., 2004), altri autori suggeriscono che essa rappresenti un'interfaccia tra input visivi e processi verbali (Hillis et al., 2005; Price & Devlin, 2003, 2011), mostrando l'attivazione della VWFA in compiti cognitivi diversi dalla lettura, come la denominazione di figure (McCrory, Mechelli, Frith, & Price, 2005; Price, 2000; Shinkareva, Malave, Mason, Mitchell, & Just, 2011). Da questo punto di vista i nostri dati non sono in grado di distinguere tra le due ipotesi alternative.

#### 2.4.3. Esistenza di un gradiente rostro-caudale nell'attivazione della corteccia occipito-temporale durante la lettura?

Possiamo, quindi, suggerire che la corteccia occipito-temporale sinistra sia funzionalmente organizzata secondo un gradiente rostro-caudale, dove la parte più posteriore rappresenta l'interfaccia tra il sistema magnocellulare e il sistema di lettura, mentre la parte più anteriore rappresenta l'interfaccia tra il sistema di lettura ed il sistema fonologico. Questo gradiente rostro-caudale sembra rappresentare una sorta di via di processamento dello stimolo verbale scritto, una via che parte da un'analisi visiva periferica dello stimolo, passando ad una decodifica ortografica, che a sua volta richiede il recupero della rappresentazione fonologica dello stimolo verbale. Quest'ipotesi è in linea con una recente ricerca sullo studio della connettività funzionale durante un compito di decisione lessicale (van der Mark et al., 2011). I risultati di questo studio mostravano una specifica connessione funzionale tra la parte posteriore della corteccia occipito-temporale, l'area visiva primaria e il lobulo parietale superiore sinistro, mentre la parte anteriore della corteccia



occipito-temporale era funzionalmente connessa con l'insula sinistra e con il giro temporale medio sinistro. Gli autori osservarono anche una correlazione tra la VWFA e il giro frontale inferiore sinistro, suggerendo che la parte posteriore della corteccia occipito-temporale fosse coinvolta nell'analisi visuo-spaziale e nei processi attentivi, mentre la parte anteriore della corteccia occipito-temporale sembrava connessa al processamento fonologico e lessicale-semantic. In linea con questi risultati, numerosi autori hanno recentemente mostrato una modulazione della lessicalità sull'attivazione della corteccia occipito-temporale in termini di gradiente rostro-caudale, ovvero hanno mostrato una maggiore attivazione della corteccia occipito-temporale posteriore per stringhe di falsi caratteri rispetto a parole reali e pseudoparole (Brem et al., 2006; Dehaene et al., 2004; van der Mark et al., 2009; Vinckier et al., 2007); viceversa, questi studi hanno mostrato una maggiore attivazione della corteccia occipito-temporale anteriore per parole reali e pseudoparole rispetto a stringhe di falsi caratteri (Brem et al., 2006; Brem et al., 2009; van der Mark et al., 2009; Vinckier et al., 2007).

#### 2.4.4. Lettura di parole e lettura di non-parole: quali differenze?

La sovrapposizione dei risultati delle analisi di congiunzione ci hanno permesso di individuare le differenze tra le intersezioni anatomiche del sistema fonologico, magnocellulare e motorio/cerebellare con il circuito neurale associato alla lettura di parole e le intersezioni anatomiche del sistema fonologico, magnocellulare e motori /cerebellare con il circuito neurale associato alla lettura di non-parole.

In particolare, abbiamo osservato la presenza di una intersezione bilaterale a livello del lobo temporale tra la lettura di parole e la rima di lettere. Questo dato è in linea con l'ipotesi che la corteccia temporale destra, ed in particolare il giro temporale medio, sia coinvolta nell'elaborazione fonologica e semantica delle singole parole (Hagoort et al., 1999).

Al contrario, la lettura di non-parole mostrava una più larga e diffusa intersezione, rispetto alla lettura di parole, con il circuito neurale associato all'apprendimento di una sequenza motoria. In

particolare, la lettura di parole e la lettura di non-parole dissociavano per l'attivazione delle regioni orbito-frontali e del cervelletto, aree più legate ad aspetti articolatori (Hagoort et al., 1999), al processamento fonologico sublessicale (Herbster et al., 1997; K. R. Pugh et al., 1996; Sergent et al., 1992) ed, in particolare, a processi di conversione ortografico-fonologica e di assemblaggio fonemico (Joubert et al., 2004).

## **2.5. Conclusioni**

In conclusione, suggeriamo che la corteccia occipito-temporale, così importante per la lettura sia un'area cerebrale di interfaccia tra diversi sistemi cognitivi implicati nella lettura.

In particolare, suggeriamo che essa sia organizzata secondo un gradiente anatomofunzionale postero-anteriore, secondo cui le regioni posteriori sarebbero aree di interfaccia tra il sistema visivo e quello ortografico, mentre le regioni anteriori fungerebbero da interfaccia tra il sistema ortografico ed il sistema fonologico.

Questa caratterizzazione dei networks neurali tipici della lettura, in termini di intersezioni anatomiche tra sistemi cognitivi diversi pone le basi per una migliore comprensione delle disfunzioni anatomofunzionali associate alla dislessia evolutiva.

## **PARTE III.**

# **FISIOLOGIA DEL SISTEMA DI LETTURA IN SOGGETTI CON DISLESSIA EVOLUTIVA**

### 3. QUANTI DEFICIT NELLA DISLESSIA EVOLUTIVA? EVIDENZE COMPORTAMENTALI ED ANATOMOFUNZIONALI

#### 3.1. Introduzione

Con il termine “dislessia evolutiva” si fa riferimento ad un disturbo specifico nel conseguimento delle competenze linguistiche di lettura, spelling e scrittura, in presenza di capacità intellettive nella norma, adeguate risorse educative ed opportunità socioculturali e in assenza di deficit sensoriali, neurologici o di altri impedimenti verso l’acquisizione di tali capacità linguistiche (American Psychiatric Association, 1994; World Health Organization, 1993).

Come descritto nel capitolo precedente, diverse teorie sono state proposte per spiegare l’eterogeneità dei disturbi associati alla dislessia evolutiva.

Spesso, infatti, i dislessici incontrano difficoltà in altri domini cognitivi, oltre a quello della lettura, quali l’acquisizione del linguaggio orale (disfasia), l’abilità di scrittura (disgrafia e difficoltà di spelling), le abilità matematiche (discalculia), la coordinazione motoria (disprassia), l’orientamento temporale (diacronia), le abilità visuospatiali e le capacità attentive (disturbo attentivo ed iperattività) (Habib, 2000). Al disturbo di lettura spesso si associano, infatti, numerose altre difficoltà, per esempio, nell’apprendimento dell’alfabeto, delle tabelline e delle informazioni in sequenza (giorni della settimana, mesi dell’anno), difficoltà nel fare rime, nel denominare le lettere o nel categorizzare i suoni linguistici. I bambini dislessici sono anche talvolta definiti “*clumsy*”, ovvero impacciati da un punto di vista motorio.

Data la complessità della dislessia nelle sue manifestazioni comportamentali, è legittimo ritenere che alla base di essa siano sottesi dei meccanismi altrettanto difficili da definire.

Ma può co-occorrere un così ampio spettro di disturbi nello stesso gruppo di soggetti affetti da dislessia evolutiva? oppure esistono diversi tipi di dislessia evolutiva? o ancora le differenti alterazioni riscontrate nella popolazione sono correlate a differenze relative ai campioni di soggetti indagati piuttosto che alle metodiche di reclutamento degli stessi. o alla struttura ortografica della lingua di appartenenza?

Recentemente, alcuni studi hanno cercato di indagare, a livello comportamentale, la validità delle diverse teorie riportate in letteratura, quali la teoria fonologica (Frith, 1999; Ramus et al., 2003; Snowling, 2001), la teoria magnocellulare (Eden, VanMeter, Rumsey, & Zeffiro, 1996; A. M. Galaburda, 1993; Hari & Renvall, 2001; Stein, 2001) e la teoria cerebellare (D. V. Bishop, 2002; Nicolson et al., 2001; Rae et al., 2002), precedentemente descritte, valutando, negli stessi soggetti dislessici, le abilità fonologiche, la capacità di elaborazione visiva e uditiva dello stimolo, le competenze motorie e la capacità attentiva (Heim et al., 2008; Menghini et al., 2010; Ramus et al., 2003; Reid, Szczerbinski, Iskierka-Kasperek, & Hansen, 2007).

Diverse sono le ipotesi che sono emerse da questi lavori, ovvero l'ipotesi che esista un insieme di sintomi sufficienti a spiegare la presenza di dislessia evolutiva, sintomi che possono occasionalmente presentarsi in associazione ad altri disturbi (Ramus et al., 2003), l'ipotesi che esistano diversi sottotipi di dislessia riconducibili a diversi meccanismi sottostanti (Heim et al., 2008; Reid et al., 2007), oppure l'ipotesi che la dislessia evolutiva sia, in realtà, un disordine multifattoriale con diversi disturbi cognitivi in diversi domini (Menghini et al., 2010).

Evidenze a favore della prima ipotesi sono state riportate da Ramus e colleghi (2003), i quali hanno osservato che, in un campione di 16 dislessici, tutti i soggetti mostravano una prestazione deficitaria in compiti fonologici e di lettura, e solo pochi soggetti mostravano difficoltà sensoriali o motorie. Per questo, gli autori hanno concluso che il disturbo di lettura caratteristico della dislessia evolutiva derivi da un deficit fonologico e che difficoltà visive e/o motorie possano eventualmente associarsi a tale disturbo senza però esserne una causa diretta; questi autori osservarono inoltre che la presenza di disturbi a livello uditivo può aggravare il disturbo fonologico, con, a cascata, conseguenze negative sulle capacità di lettura.

Al contrario, altri autori hanno suggerito l'esistenza di diversi tipi di dislessia riconducibili a diversi meccanismi cognitivi. Reid e colleghi (2007) hanno, infatti, osservato che nel loro campione di dislessici, vi erano soggetti che mostravano difficoltà a livello sensoriale o motorio e difficoltà di lettura, in assenza di difficoltà a livello fonologico. Secondo gli autori, questo dato

suggeriva che le difficoltà sensoriali potevano, in alcuni rari casi, essere la causa diretta del disturbo di lettura e che, in realtà, il disturbo fonologico non era l'unica possibile causa del disturbo di lettura. La stessa ipotesi è stata proposta da Heim e colleghi (Heim et al., 2008), i quali, attraverso una *cluster analysis* sulle prestazioni ottenute in una batteria di prove comportamentali, isolarono, in un campione di 45 soggetti dislessici, tre diversi sottogruppi: (1) un gruppo caratterizzato da una prestazione deficitaria in compiti uditivi, visivi e fonologici, (2) un gruppo caratterizzato da un deficit a livello fonologico e (3) un gruppo caratterizzato da una prestazione deficitaria in compiti attentivi.

Infine, Menghini e collaboratori (2010), hanno suggerito che la dislessia evolutiva sia, in realtà, un disordine multifattoriale con diversi disturbi cognitivi in diversi domini, osservando, in un campione di 60 soggetti dislessici, che solo pochi soggetti mostrano un deficit isolato in un solo dominio cognitivo, mentre la maggior parte dei dislessici (46 soggetti su 60) mostra un profilo neuropsicologico caratterizzato da una co-occorrenza di diversi deficit cognitivi.

E' importante però sottolineare che, a causa della loro natura comportamentale, questi studi non sono in grado di testare esplicitamente le ipotesi che presuppongono una disfunzione anatomica associata alla dislessia evolutiva, come l'ipotesi magnocellulare e l'ipotesi cerebellare..

Scopo di questo lavoro era quindi quello di testare, sullo stesso gruppo di soggetti, attraverso tecniche comportamentali e di neuroimmagine, tutte le ipotesi interpretative della dislessia evolutiva sopra citate, al fine di capire come l'alterazione dei vari sistemi implicati nella lettura (fonologico, magnocellulare, cerebellare) sia associata alla dislessia evolutiva. A tale scopo, ogni soggetto ha partecipato ad una sessione comportamentale, in cui è stata somministrata una batteria di prove atte ad indagare le abilità fonologiche, le abilità di lettura, le funzioni magnocellulari e le capacità motorie/cerebellari dei soggetti partecipanti, e ad una sezione di risonanza magnetica funzionale, durante la quale ogni soggetto doveva eseguire cinque diversi compiti, ovvero lettura di non-parole, lettura di parole, giudizio di similarità fonologica di lettere somministrate per via uditiva, discriminazione di uno stimolo in movimento e apprendimento di una sequenza motoria.

## 3.2. Materiali e metodi

### 3.2.1. Soggetti

12 soggetti adulti, destrimani, con un alto livello di scolarità e con diagnosi di dislessia evolutiva (F=4, M=7; età media = 22.83, s.d. = 6.19) hanno partecipato all'esperimento. Tutti i soggetti sono stati valutati come destrimani in base al punteggio ottenuto al "*Edinburgh-Handedness-Test*" (Oldfield, 1971).

Il gruppo di soggetti con dislessia evolutiva è stato confrontato con il gruppo di normolettori descritti nell'esperimento precedente.

### 3.2.2. Valutazione comportamentale

Prima della sessione di risonanza magnetica funzionale (*fMRI*) tutti i soggetti sono stati sottoposti ad uno screening comportamentale al fine di confermare la diagnosi di dislessia evolutiva, escludere la presenza di altri deficit psichiatrici o neurologici ed indagare il quadro neuropsicologico di ognuno. In particolare sono state indagate le capacità fonologiche e di lettura, le capacità associate al sistema magnocellulare, sia uditivo sia visivo, e le abilità associate al sistema cerebellare.

Ai soggetti sono stati così somministrati:

- la *WAIS-R*, per misurare il Q.I.
- un test di lettura di parole e non-parole (Paulesu et al., 2001), in cui i soggetti dovevano leggere, il più velocemente ed accuratamente possibile, 20 parole bi-sillabiche e 20 non-parole bi-sillabiche. Tutti gli stimoli venivano presentati al centro dello schermo di un pc e, attraverso un microfono, veniva registrato il *Voice Onset Time (VOT)* di lettura.
- un compito di reazione vocale ad uno stimolo visivo non verbale. Il *VOT* relativo alla detezione di un singolo stimolo è stato usato come condizione di controllo per la valutazione della prestazione di lettura. Ciò ci ha, infatti, permesso di distinguere il disordine di lettura da un generalizzato rallentamento della capacità di reazione vocale.

- un test di scrittura di parole, non-parole e frasi (*Batteria per la valutazione della dislessia e della disortografia evolutiva*; Sartori, Job, & Tressoldi, 1995a).

- alcuni test fonologici, quali gli *spoonerismi* (Perin, 1983), compito in cui il soggetto doveva, il più velocemente possibile, invertire le iniziali di due parole date, ovvero pronunciate dallo sperimentatore (es. TOPO-CANE diventava COPO-TANE); un test di assegnazione di accenti (Paulesu et al., 2001), in cui il soggetto doveva, il più velocemente possibile, scrivere dove cadeva l'accento in una serie di 40 parole tri-sillabiche, piane o sdrucciole; una prova di memoria a breve termine verbale con liste di parole penta- o bi-sillabiche (Paulesu et al., 2001), in cui il soggetto doveva, per 20 volte consecutive, rievocare la stessa sequenza di 6 parole, presentate ogni volta in ordine diverso.

- un test di denominazione di numeri, in cui veniva misurato il tempo di lettura totale di due liste composte da 50 cifre ciascuna ed un compito di denominazione di figure (Paulesu et al., 2001), in cui veniva misurato il VOT di denominazione.

- alcuni test uditivi, tra cui un compito di giudizio di ordine temporale ed una prova di discriminazione di toni puri, di sillabe e di formanti lungo il continuum "ba-da".

- una prova visiva di sensibilità al contrasto al fine di indagare il sistema magnocellulare visivo (Demb et al., 1998), una prova di discriminazione di velocità di movimento di stimoli a alta e bassa frequenza spaziale (Ramus et al., 2003) e un compito di percezione di movimento coerente (Ramus et al., 2003);

- una prova di velocità di articolazione (Paulesu et al., 2001) ed una di apprendimento di una sequenza motoria (Nicolson et al., 1999).

### 3.2.3. Parametri di acquisizione dei dati fMRI

I dati fMRI sono stati raccolti con uno scanner Marconi-Philips Infinion dotato di un magnete a 1,5 Tesla. Dopo aver ottenuto degli scans T1 ad alta risoluzione anatomica, su cui pesare tutte le immagini, è stato acquisito il segnale BOLD con una tecnica chiamata Echo-Planar Imaging,



ovvero una tecnica di acquisizione delle immagini MRI che permette di campionare un intero volume cerebrale in soli 3,05 secondi.

I soggetti giacevano immobili, in posizione supina, per tutta la durata della scansione. Le istruzioni e gli stimoli venivano loro somministrati attraverso cuffie stereo ed appositi occhialini 3D, specifici per ambiente fMRI. I volumi cerebrali sono stati raccolti al ritmo di uno ogni 3050 msec, per un totale di 60 volumi per ciascun compito.

Tutte le immagini sono state acquisite su un piano sagittale orientato lungo la linea bicommissurale (con: Echo time = 60 msec; Repeat time = 3000 msec; Phase matrix = 64x64; Voxel Size = 5x5x5 mm; Spessore fette = 5 mm; Gap = 0 mm; Field of view = 240 mm; Flip angle = 90°).

#### 3.2.4. Analisi statistica dei dati comportamentali

Dopo aver raccolto tutti i dati e calcolato, separatamente per i controlli e per i dislessici, la media e la deviazione standard di ogni compito, abbiamo trasformato la prestazione dei soggetti dislessici in punteggi Z, utilizzando la media e la deviazione standard del gruppo di controllo. Questo ci ha permesso di individuare le prestazioni patologiche, ovvero le prestazioni che si collocavano almeno 1.65 deviazioni standard (d.s.) sotto la performance media dei controlli.

Abbiamo, inoltre, eseguito dei confronti fra i due gruppi, utilizzando il test non-parametrico di Mann-Whitney. Ciò ci ha permesso di individuare i compiti in cui la differenza tra la prestazione dei controlli e la prestazione dei dislessici fosse statisticamente significativa.

#### 3.2.5. Analisi statistica dei dati funzionali

I dati raccolti sono stati analizzati usando il software di SPM2 e un metodo statistico chiamato Modello Generale Lineare (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College, London).

I dati grezzi, raccolti in formato DICOM, sono stati convertiti in formato ANALIZE® e sottoposti ad una fase di pre-processing spaziale articolata in tre passaggi: il *riallineamento*, in cui

tutte le immagini acquisite in uno stesso soggetto vengono riportate ad un'immagine data con lo scopo di ridurre il rumore dovuto ai micro-movimenti di traslazione e rotazione del capo, la *normalizzazione stereotassica*, che consiste nel riportare tutte le immagini acquisite nella scansione ad uno stesso spazio stereotassico di riferimento (in questo caso un *template* da noi appositamente costruito) con lo scopo di facilitare il confronto inter-soggettivo e rendere più precisi i dati sull'anatomia funzionale, e infine lo *smoothing*, cioè l'applicazione di un filtro gaussiano a 10 mm FWHM (Full-width half maximum) con lo scopo di espandere i picchi di attivazione ad un'area di estensione maggiore ed eliminare il rumore e gli effetti dovuti alle residue differenze anatomiche. I dati sono stati poi trattati con un filtro high-pass a 1/128 Hz e normalizzati globalmente con il metodo dello *scaling* proporzionale.

Nell'analisi di primo livello abbiamo utilizzato un disegno a blocchi. Gli effetti condizione-specifici sono stati stimati per ogni soggetto in accordo al Modello Generale Lineare (Friston et al., 1995) e sottoposti poi ad un'analisi di secondo livello come contrasti; questo procedimento consiste nella creazione di immagini di contrasto, per ogni soggetto, ed in un'analisi della varianza ad una via a secondo livello, che permette di caratterizzare un effetto di gruppo per il contrasto di interesse. Le inferenze sono state fatte al secondo livello per simulare un'analisi *random effects* e permettere generalizzazioni alla popolazione (Friston et al., 2005).

Abbiamo così valutato per ciascun compito:

- 2 la risposta emodinamica associata al confronto tra la condizione sperimentale e la baseline nei controlli e nei dislessici separatamente;
- 3 la risposta emodinamica associata al confronto tra la condizione sperimentale e la baseline in tutti i soggetti, indipendentemente dal gruppo di appartenenza;
- 4 le differenze della risposta emodinamica tra i due gruppi.

La soglia di significatività statistica è stata posta a  $p < 0.001$  (non corretto) sia per gli effetti semplici sia per le congiunzioni. Le differenze tra i due gruppi sono invece state mascherate sugli

effetti semplici ( $p < 0.05$ ) e visualizzate con una soglia di significatività statistica pari a  $p < 0.001$  (non corretto).

Al fine di indagare quali tra le regioni cerebrali che mostravano una ridotta attivazione durante la lettura di parole e di non-parole nei dislessici, rispetto ai controlli, erano coinvolte nell'elaborazione e/o nell'integrazione di informazioni derivanti da sistemi cognitivi diversi, abbiamo isolato, attraverso una *Small Volume Correction*, all'interno della mappa delle aree di ridotta attivazione dei dislessici ( $p < 0.001$  non corretto) durante la lettura di non-parole, prima, e durante la lettura di parole, poi, le regioni cerebrali di "interfaccia" individuate nel precedente studio, ovvero le regioni cerebrali che sembravano essere tipicamente coinvolte in due o più compiti cognitivi.

### 3.3. Risultati

#### 3.3.1. Risultati comportamentali

##### Analisi di gruppo

Non sono emerse differenze significative, tra i controlli ed i dislessici, a livello di età, scolarità e Q.I. I dislessici sono risultati significativamente più lenti dei controlli nella lettura sia di parole sia di non-parole (Lettura Parole<sub>tempo</sub>: Mann-Whitney U test tied Z-value: 3.7;  $p < 0.001$ ; Lettura Non-Parole<sub>tempo</sub>: Mann-Whitney U test tied Z-value: 3.8;  $p < 0.001$ ). Non sono emerse però differenze significative tra i due gruppi in termini di accuratezza nell'esecuzione del compito. Questo dato è in linea con alcuni dati riportati in letteratura (Paulesu et al., 2001; Wimmer, 1993; Zoccolotti et al., 1999) su soggetti dislessici adulti in lingue ad ortografia trasparente.

Il rallentamento dei dislessici nella lettura non poteva, inoltre, essere interpretato come un generale rallentamento nella capacità di reazione vocale dei soggetti, in quanto non sono emerse differenze significative tra i due gruppi nei tempi di reazione vocale semplice a un singolo stimolo visivo.

Differenze statisticamente significative tra i due gruppi sono emerse anche negli *spoonerismi* (Tempo: Mann-Whitney U test tied Z-value: 2.7;  $p = 0.007$ ; Errori: Mann-Whitney U test tied Z-value: 3.0;  $p = 0.003$ ), nella denominazione di numeri (Mann-Whitney U test tied Z-value: 2.2;  $p = 0.03$ ), nella denominazione di figure (Mann-Whitney U test tied Z-value: 2.9;  $p < 0.003$ ) e nella prova di assegnazione di accenti (Mann-Whitney U test tied Z-value: 2.7;  $p < 0.008$ ).

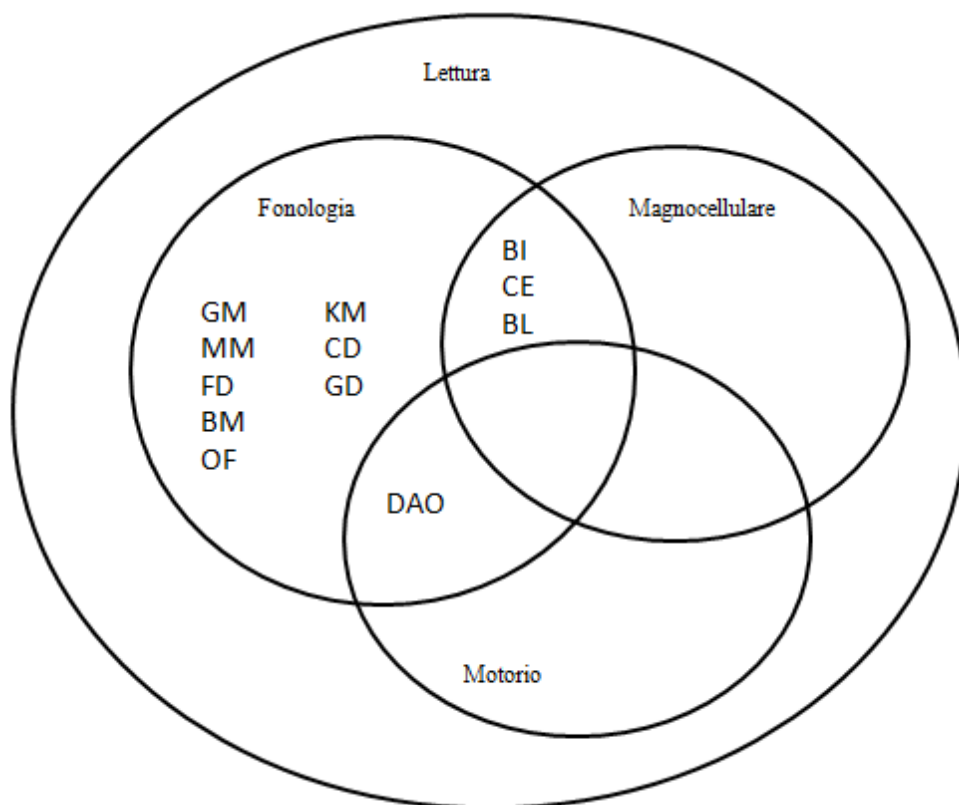
Nessuna differenza significativa è, infine, emersa, tra i due gruppi, nei compiti uditivi, nelle prove magnocellulari visive e nelle prove cerebellari (velocità di articolazione, apprendimento di una sequenza motoria).

##### Analisi soggetto per soggetto

Dall'analisi soggetto per soggetto sui dati comportamentali, è emerso che tutti i dislessici erano più lenti rispetto ai controlli nella lettura di non-parole, mentre 11 soggetti su 12 erano più lenti

nella lettura di parole familiari. Per i compiti fonologici: 10 dislessici su 12 mostravano una prestazione patologica negli *spoonerismi*, 5 su 12 mostravano delle difficoltà nella denominazione di numeri e 7 su 12 mostravano un *VOT* patologico nella denominazione di figure. La prova degli *spoonerismi* risultava, quindi, essere il compito in cui la maggior parte dei dislessici mostrava una prestazione patologica (10 soggetti su 12 hanno una prestazione deficitaria considerando sia il tempo di esecuzione sia il numero di errori).

Infine, 3 soggetti mostravano un aggiuntivo deficit a livello magnocellulare, un soggetto per la modalità uditiva, un soggetto per la modalità visiva, il terzo soggetto cadeva in entrambe le modalità; un soggetto solo mostrava, invece, un deficit aggiuntivo a livello motorio.



**Figura 3.1.:** Distribuzione dei disordini fonologici, magnocellulari e cerebellari nei dislessici sulla base dei risultati comportamentali

### 3.3.2. Risultati funzionali

#### Lettura di non-parole

Tutti i soggetti hanno riportato di essere riusciti a leggere le parole presentate.

Nei soggetti di controllo, il compito di lettura era associato ad una attivazione sinistra a livello della corteccia occipitale, occipito-temporale, dorso-parietale, ventrale premotoria e prefrontale ed a livello dei giri temporali medio e superiore. A livello mesiale abbiamo osservato l'attivazione del nucleo genicolato laterale e del collicolo superiore sinistri. Attivazioni della corteccia occipito-temporale e prefrontale, nella sua parte ventrale, sono emerse anche nell'emisfero destro (figura 3.2.).

Un pattern di attivazione simile è stato osservato nei soggetti dislessici, fatta eccezione della corteccia occipito-temporale sinistra, dei giri temporali medio e superiore sinistri e delle strutture sottocorticali (tabella 3.1. e figura 3.2.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Emisfero sinistro</i>			<i>Emisfero destro</i>				
	<i>Coordinate MNI</i>							
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
Giro frontale medio					52	16	48	3.5
Giro frontale medio, parte orbitale					42	54	-8	4.7
					38	56	-6	4.5
Giro frontale inferiore, parte orbitale	-38	24	-2	4.9*	46	48	-10	4.6
Giro frontale inferiore, parte triangolare					48	22	2	4.3
					50	44	6	3.8
Giro frontale inferiore, parte opercolare	-54	12	24	4.1	52	14	38	3.3
	-46	8	28	4.0				
SMA	-2	14	52	3.6				
	-4	-2	68	4.4	8	8	68	3.5
Giro precentrale	-38	-4	60	5.3*				
	-50	-4	50	5.2*				
Polo temporale superiore	-52	8	-2	5.7*				
Giro fusiforme	-38	-44	-32	4.4				
	-40	-72	-18	4.2				
Giro occipitale inferiore	-22	-100	-10	Inf*	24	-98	-10	7.4*
Cervelletto					28	-70	-30	4.5
					38	-68	-32	3.6

\*= Coordinate che sopravvivono alla correzione per confronti multipli

**Tabella 3.1.:** Attivazioni associate alla lettura di non-parole nei dislessici

La congiunzione dei simple effects dei due gruppi ha evidenziato una comune attivazione delle regioni occipitali e del cervelletto, bilateralmente, dell'area di Broca e della corteccia frontale sinistra (figura 3.3.).

I soggetti di controllo hanno mostrato una maggiore attivazione, rispetto ai dislessici, in un'area considerata molto importante per la lettura, ovvero la corteccia occipito-temporale ventrale sinistra (tabella 3.2.a e figura 3.3.). Nessuna area è risultata essere maggiormente attiva nei dislessici rispetto ai controlli durante la lettura di non-parole (tabella 3.2.b e figura 3.3.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Emisfero sinistro</i>				<i>Emisfero destro</i>			
	<i>Coordinate MNI</i>							
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>CONTROLLI &gt; DISLESSICI</b>								
Giro temporale inferiore	-46	-50	-24	5.0				
Giro occipitale inferiore	-44	-64	-10	4.3				
Giro lingual	-12	-32	-8	3.4				
<b>DISLESSICI &gt; CONTROLLI</b>								

**Tabella 3.2.:** Confronto tra controlli e dislessici nella lettura di non-parole

### Lettura di parole

Come nella lettura di non-parole, tutti i soggetti hanno riportato di essere riusciti a leggere le parole presentate.

Nei soggetti di controllo, la risposta emodinamica associata alla lettura di parole sembrava attivare un pattern molto simile a quello coinvolto nella lettura di non-parole: durante la lettura di parole è emersa, infatti, l'attivazione sinistra della corteccia occipitale, occipito-temporale del giro temporale medio e della corteccia frontale e prefrontale. Attivazioni a livello della corteccia occipitale e della corteccia prefrontale sono emerse anche nell'emisfero destro. Abbiamo osservato anche l'attivazione dell'emisfero cerebellare sinistro (figura 3.2.).

Come per la lettura di non-parole, un pattern di attivazione simile a quello dei controlli è stato osservato nei soggetti dislessici, fatta eccezione della corteccia occipito-temporale sinistra e dei giri temporali medio e superiore sinistri (tabella 3.3. e figura 3.2.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Emisfero sinistro</i>				<i>Emisfero destro</i>			
	<i>Coordinate MNI</i>							
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
Giro frontale medio	-42	16	50	3.1				
Giro frontale inferiore, parte orbitale	-52	34	-2	3.5	50	22	-8	4.1
					48	40	-10	3.4
Giro frontale inferiore, parte opercolare	-46	10	-4	5.1*				
Opercolo rolandico	-56	8	6	4.5*				
Giro precentrale	-54	0	44	4.4	54	2	48	3.6
	-46	6	36	4.0	50	10	42	3.1
SMA	-6	2	62	3.4	2	12	52	4.2
Cingolo medio					10	24	40	3.1
					4	4	32	3.1
Giro sovramarginale					66	-38	32	3.7
Lobulo parietale inferiore	-58	-52	38	3.7				
Precuneo	-12	-40	4	3.3				
Giro temporale medio					48	-32	-4	3.3
Giro occipitale inferiore	-22	-98	-6	Inf*				
Corteccia calcarina					26	-100	2	6.9*
					22	-70	6	3.8
Giro linguale					18	-44	0	3.6
Cervelletto	-30	-84	-18	3.1				

\*= Coordinate che sopravvivono alla correzione per confronti multipli

**Tabella 3.3.:** Attivazioni associate alla lettura di parole nei dislessici

La congiunzione degli effetti semplici dei due gruppi ha evidenziato una comune attivazione delle regioni occipitali, bilateralmente, dell'area di Broca e della corteccia frontale sinistra (figura 3.3.).

I soggetti di controllo hanno mostrato una maggiore attivazione, rispetto ai dislessici, in un'area considerata molto importante per la lettura, ovvero la corteccia occipito-temporale ventrale sinistra (tabella 3.4.a e figura 3.3.). Alcune regioni frontali e occipitali sono risultate maggiormente attive nei dislessici rispetto ai controlli durante la lettura di non-parole (tabella 3.4.b e figura 3.3.).



<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Emisfero sinistro</i>				<i>Emisfero destro</i>			
	<i>Coordinate MNI</i>							
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>CONTROLLI &gt; DISLESSICI</b>								
Giro temporal medio	-52	-24	-8	3.1				
Giro temporale inferiore	-46	-48	-24	3.6				
Cervelletto	-30	-42	-24	4.1				
<b>DISLESSICI &gt; CONTROLLI</b>								
Opercolo rolandico	-60	6	8	3.6				
Insula	-44	8	-4	3.8				
Giro postcentrale	-56	-2	40	3.6				
Corteccia calcarina					24	-70	8	3.3
Giro linguale					16	-42	2	3.5

**Tabella 3.2.:** Confronto tra controlli e dislessici nella lettura di parole

### Rima acustica

Nessuna differenza significativa è emersa nella prestazione comportamentale dei due gruppi durante la scansione (controlli:  $Rima_{media} = 13.22$ ,  $Rima_{Dev.St.} = 0.04$ ; dislessici:  $media = 13.18$ ,  $d.s. = 2.74$ ). A livello anatomo-funzionale, nei controlli si osserva una attivazione bilaterale a livello dei giri temporali medio e inferiore, delle regioni dorso-parietali e del lobulo parietale superiore sinistro (figura 3.2.). Un pattern simile di attivazione cerebrale si osserva nel gruppo dei dislessici, i quali mostrano attivazioni anche a livello frontale e cerebellare (tabella 3.5. e figura 3.2.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Emisfero sinistro</i>				<i>Emisfero destro</i>			
	<i>Coordinate MNI</i>							
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
Giro frontale inferiore, parte orbitale	-46	26	26	3.7				
Giro frontale inferiore, parte triangolare	-46	16	26	4.4				
Giro frontale inferiore, parte opercolare	-44	4	30	3.4				
Giro precentrale	-46	4	34	3.3				
Lobulo parietale superiore	-24	-80	48	5.2*				
	-30	-66	56	3.5				
Lobulo parietale inferiore	-28	-76	46	5.1				
Giro temporale medio	-60	-18	-14	4.1	60	-16	-16	4.5
	-56	8	-20	4.1				
Cervelletto					4	-54	-38	4.4
					6	-50	-24	3.7

\*= Coordinate che sopravvivono alla correzione per confronti multipli

**Tabella 3.5.:** Attivazioni associate alla rima di lettere nei dislessici

Entrambi i gruppi attivano quindi durante il compito di rima il giro temporale medio e il lobulo parietale superiore sinistri (figura 3.3.).

Nessuna differenza è emersa a livello cerebrale tra dislessici e normolettori durante il compito di rima di lettere (figura 3.3.).

### Percezione visiva di uno stimolo in movimento

Nel gruppo di controllo, dal confronto tra la risposta emodinamica associata ad uno stimolo ad alta frequenza in movimento e quella associata allo stesso stimolo in fissazione emerge una maggiore attivazione a livello delle aree occipitali (compresa MT/V5) e della corteccia occipito-temporale extrastriata, in particolare nella sua porzione ventrale, bilateralmente. Una robusta attivazione compare anche a livello della corteccia dorsale premotoria, normalmente coinvolta nel controllo dei movimenti oculari (figura 3.2.).

Un pattern di attivazione simile è stato osservato nei dislessici durante lo stesso compito (tabella 3.6. e figura 3.2. e 3.3.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Emisfero sinistro</i>				<i>Emisfero destro</i>			
	<i>Coordinate MNI</i>							
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
Giro precentrale	-24	-8	68	5.2*				
	-38	-6	60	3.7				
Lobulo parietale superiore	-36	-50	62	5.6*	36	-48	60	4.7
	-26	-58	60	5.6*	32	-56	60	4.5
Lobulo parietale inferiore	-56	-26	48	3.6				
Giro temporale medio					48	-68	2	5.0*
Giro fusiforme	-40	-86	-16	3.8				
Giro occipitale medio	-34	-96	-6	4.1				
Giro temporale inferiore	-46	-72	-4	5.6*	40	-88	-4	3.8
	-48	-72	-12	5.3*				
Giro linguale	-36	-88	-18	3.7				

\*= Coordinate che sopravvivono alla correzione per confronti multipli

**Tabella 3.6.:** Attivazioni associate alla percezione visiva di uno stimolo in movimento nei dislessici

I controlli, rispetto ai dislessici, non hanno mostrato un incremento della risposta emodinamica a livello cerebrale. Al contrario, i dislessici hanno mostrato una maggiore attivazione rispetto ai controlli a livello del lobo occipitale, bilateralmente, ed in particolare a livello della cosiddetta V5 (tabella 3.7. e figura 3.3.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Emisfero sinistro</i>				<i>Emisfero destro</i>			
	<i>Coordinate MNI</i>							
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>CONTROLLI &gt; DISLESSICI</b>								
<b>DISLESSICI &gt; CONTROLLI</b>								
Giro frontale superiore	-20	-2	52	3.3				
Giro precentrale					56	4	28	3.3
Lobulo parietale inferiore	-38	-34	40	3.7				
Giro temporale medio	-42	-62	0	3.7				
Giro temporale inferiore					44	-66	-2	4.1
Giro occipitale medio					32	-72	26	3.2

**Tabella 3.7.:** Confronto tra controlli e dislessici nella percezione visiva di uno stimolo in movimento

### Apprendimento di una sequenza motoria

Nessuna differenza significativa è emersa nella prestazione comportamentale dei due gruppi durante la scansione: nessun soggetto è riuscito ad apprendere l'intera sequenza motoria nel corso del compito funzionale. In particolare i soggetti eseguivano in media 15.41 (dev.st.= 2.82) tentativi durante i 3 blocchi di apprendimento, riuscendo ad apprendere circa la metà della sequenza corretta (tasti appresi<sub>media</sub>= 4.63 tasti appresi<sub>dev.st.</sub>= 1.01), mentre i dislessici eseguivano in media 14.62 (dev.st.=2.13) tentativi durante i 3 blocchi di apprendimento, riuscendo ad apprendere circa la metà della sequenza corretta (tasti appresi<sub>media</sub>= 4.0 tasti appresi<sub>dev.st.</sub>= 0.93).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Emisfero sinistro</i>				<i>Emisfero destro</i>			
	<i>Coordinate MNI</i>							
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
Giro frontale superiore	-22	0	68	4.5	36	-4	64	4.3
Giro frontale superiore, parte mesiale	-2	34	36	3.3	8	24	46	3.4
					2	32	36	3.3
Giro frontale medio	-36	52	8	3.5	30	8	58	4.0
					40	36	32	3.4
Giro frontale medio, parte orbitale					30	48	-18	3.5
Giro frontale inferiore, parte orbitale	-32	50	-16	4.1	42	46	-4	3.7
	-38	50	-16	4.2	42	48	-18	4.3
Giro frontale inferiore, parte triangolare					38	32	26	3.4
					38	26	26	3.3
Opercolo rolandico					54	12	2	4.4
SMA					0	8	52	4.2
Giro precentrale	-34	-4	62	3.6				
Insula					38	20	0	4.2
Cingolo medio					6	34	36	3.4
					4	24	42	3.4
Giro postcentrale	-32	-28	70	3.8				
	-48	-38	58	5.5*				
Lobulo parietale superiore	-20	-62	62	3.9	30	-64	64	5.5*
					38	-58	60	5.7*
Lobulo parietale inferiore	-42	-48	64	4.4	50	-42	60	6.5*
	-40	-50	60	4.4				
Giro sovramarginale	-60	-24	36	5.3*				
Precuneo					12	-66	64	5.6*
Talamo V.L.	-14	-12	16	4.5				
Talamo C.M.	-16	-8	16	4.4				

\*= Coordinate che sopravvivono alla correzione per confronti multipli

**Tabella 3.8.:** Attivazioni associate all'apprendimento di una sequenza motoria nei dislessici

Il pattern di attivazione osservato nei controlli durante questo compito mostra il coinvolgimento della corteccia fronto-parietale, della corteccia prefrontale e del cervelletto (figura 3.2.). Un pattern di attivazione simile è stato osservato per i soggetti dislessici (tabella 3.8. e figura 3.2. e 3.3.).

Per quanto riguarda il confronto tra i due gruppi, i controlli mostrano una maggiore attivazione a livello temporale destro, mentre i dislessici attivano maggiormente le regioni prefrontali e occipito-parietali (tabella 3.9. e figura 3.3.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Emisfero sinistro</i>		<i>Emisfero destro</i>	
	<i>Coordinate MNI</i>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>CONTROLLI &gt; DISLESSICI</b>				
Giro occipitale inferiore			52 -78 -6	4.6
<b>DISLESSICI &gt; CONTROLLI</b>				
Giro frontale superiore, parte mesiale			6 30 42	3.4
Giro frontale medio			36 48 20	3.5
Cervelletto			12 -76 -18	3.7

**Tabella 3.9.:** Confronto tra controlli e dislessici nell'apprendimento di una sequenza motoria

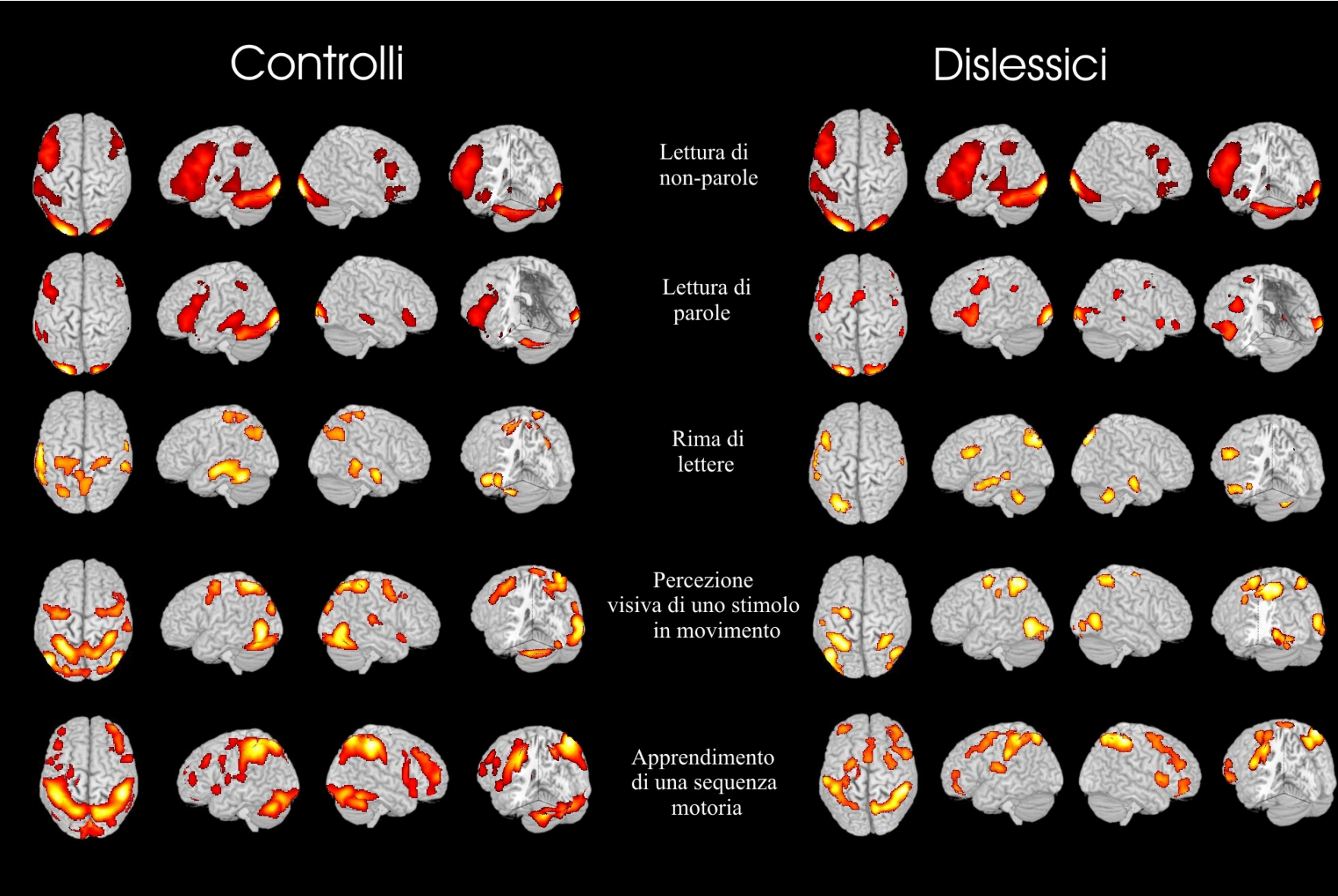
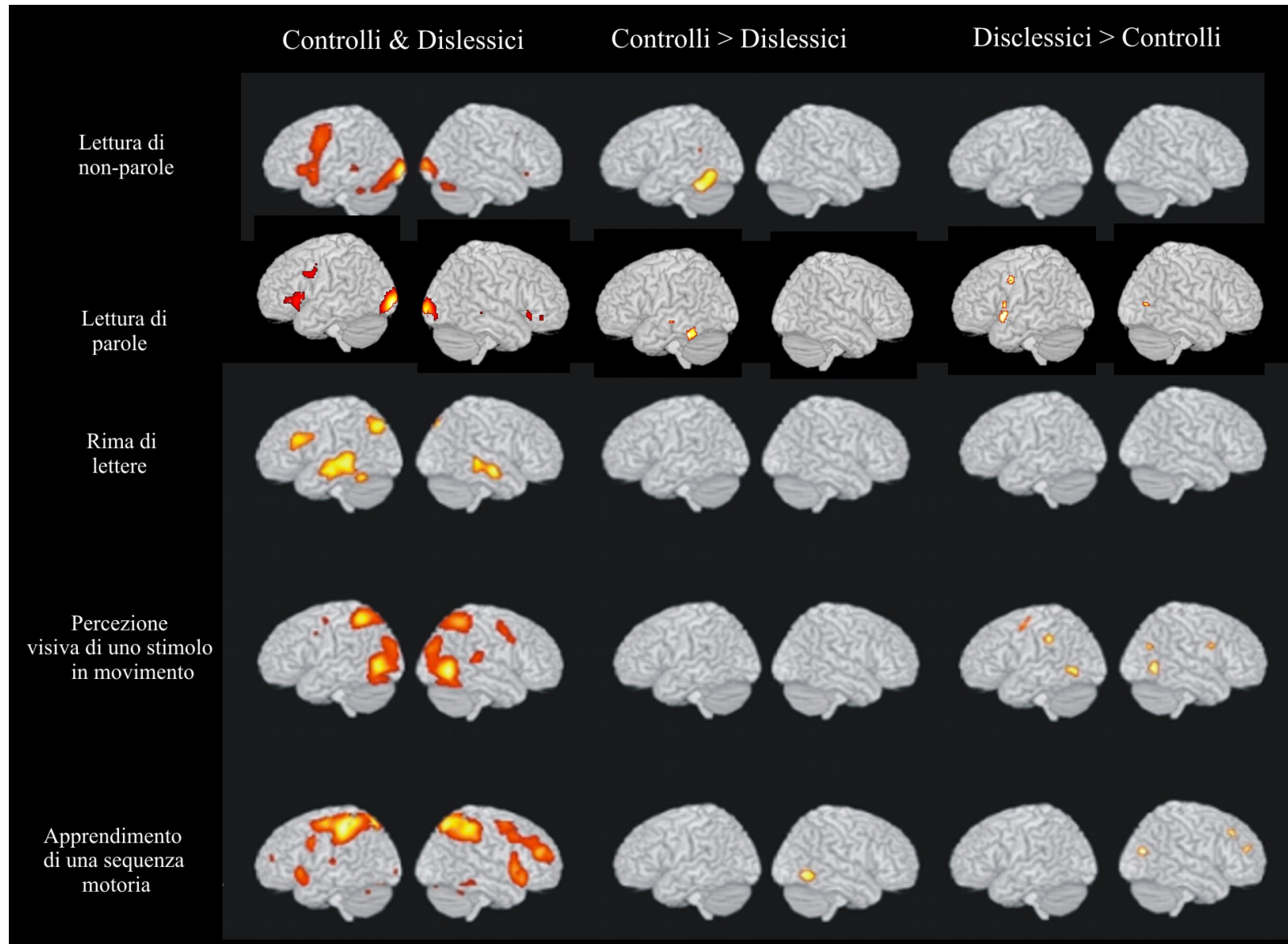


Figura 3.2.: Attivazioni osservate nei due gruppi sperimentali, indipendentemente, in ciascun compito



**Figura 3.3.:** Comunanze e differenze nella risposta emodinamica dei controlli e dei dislessici in ciascun compito

Confronto dei dati del precedente studio con le ipoattivazioni osservate nei dislessici durante la lettura di parole e non-parole

I risultati del precedente studio hanno mostrato una segregazione funzionale della corteccia occipito-temporale sinistra: le aree occipito-temporale più posteriori risultavano, infatti, attive sia per il compito magnocellulare sia per il compito di lettura; le aree occipito-temporali più anteriori erano, invece, coinvolte, oltre che nella lettura, nell'elaborazione fonologica; attivazioni cerebellari sono invece state osservate sia per la lettura sia per l'apprendimento motorio.

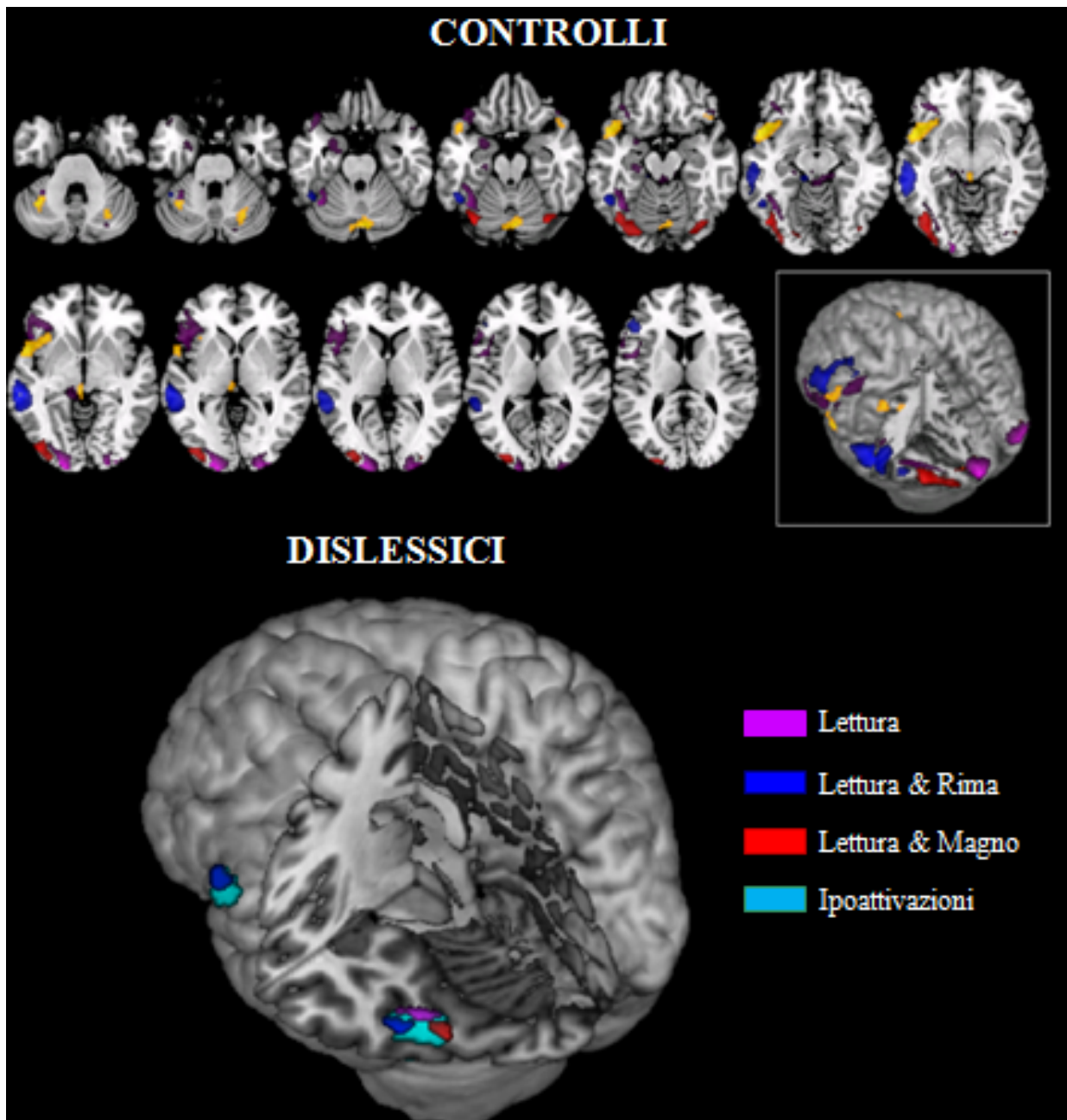
Infine, attivazioni specifiche per la lettura di non-parole sono state evidenziate a livello frontale, occipitale sinistro e nel giro fusiforme sinistro, nell'area corrispondente alla cosiddetta Visual Word Form Area.

Come mostrato nella figura 3.4. e nella figura 3.5., abbiamo riscontrato, nei soggetti dislessici rispetto ai controlli, durante la lettura di non-parole, una ridotta attivazione a livello di queste stesse aree. E' importante sottolineare che la lettura era l'unico compito, somministrato durante l'esame di risonanza magnetica, in cui i soggetti dislessici mostravano una prestazione peggiore rispetto ai controlli. In particolare, le ridotte attivazioni emerse dal confronto tra dislessici e controlli nel compito di lettura di non-parole si sovrapponevano, parzialmente, con le tre aree di interfaccia individuate a livello della corteccia occipito-temporale: l'interfaccia visuo-ortografica, l'interfaccia ortografico-fonologica e l'area selettivamente attivata dalla lettura (tabella 3.10. e figura 3.4.).

<i>Regioni cerebrali</i>	<i>Emisfero sinistro</i>				<i>Emisfero destro</i>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>LETTURA DI NON-PAROLE E RIMA DI LETTERE: IPOATTIVAZIONI</b>								
Giro temporale inferiore	-44	-48	-24	4.8				
	-50	-58	-10	3.5				
<b>LETTURA DI NON-PAROLE E PERCEZIONE VISIVA DI MOVIMENTO: IPOATTIVAZIONI</b>								
Giro fusiforme	-40	-62	-16	3.8				
Giro occipital inferiore	-42	-64	-8	4.0				
	-46	-66	-6	3.7				
<b>LETTURA DI NON-PAROLE: IPOATTIVAZIONI</b>								
Giro fusiforme	-38	-56	-20	3.8				
	-40	-56	-16	3.8				
Giro lingual	-12	-32	-8	3.4				

**Tabella 3.10.:** Ipoattivazioni associate alla lettura di non-parole nei dislessici rispetto ai controlli: sovrapposizioni con le intersezioni del precedente studio.



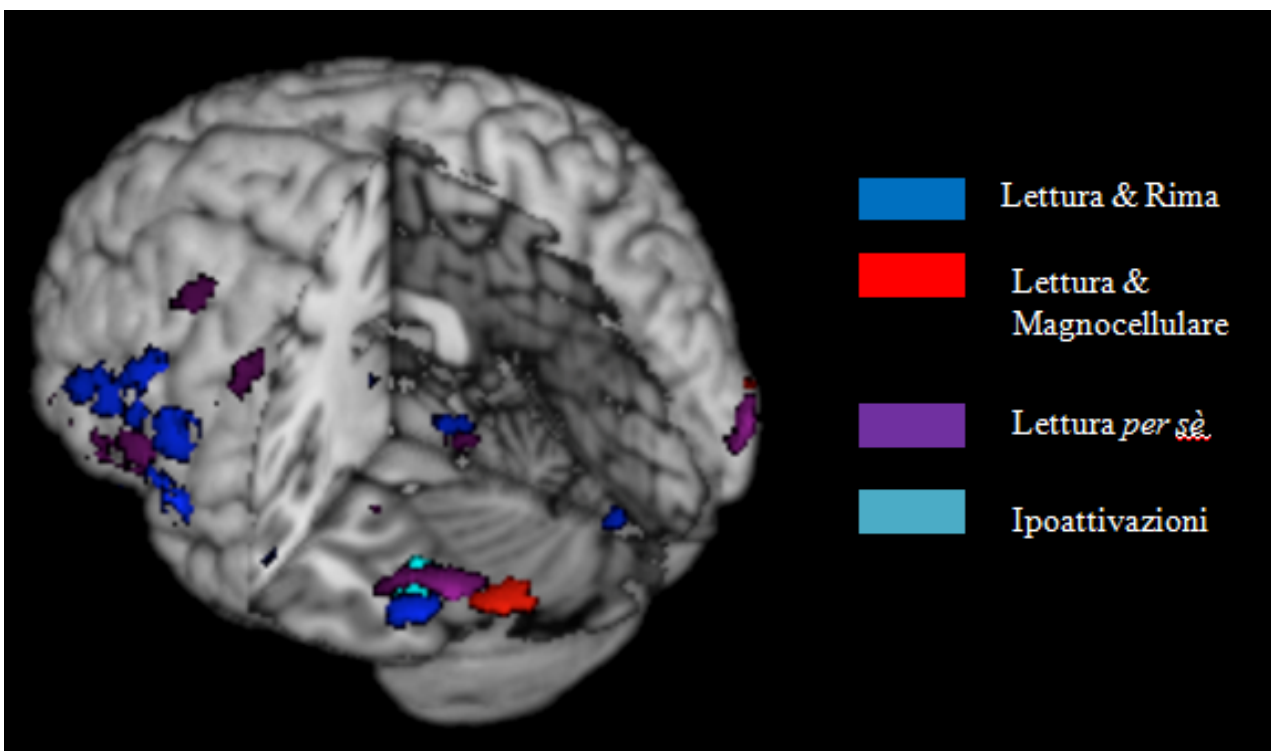


**Figura 3.4.:** Sovrapposizione dei dati del precedente studio su soggetti normolettori e le ipoattivazioni osservate nei dislessici durante la lettura di non-parole.

Al contrario, le ridotte attivazioni osservate nei dislessici durante la lettura di parole non mostravano una sovrapposizione con l'area più posteriore, come se l'interfaccia visuo-ortografica fosse maggiormente coinvolta in processi sublessicali e, quindi, meno stressata da questo tipo di stimolo, mentre vi era una sovrapposizione con l'area di interfaccia ortografico-fonologica e con l'area della lettura *per sè*.

Regioni cerebrali	Emisfero sinistro				Emisfero destro			
	x	y	z	Z score	x	y	z	Z score
<b>LETTURA DI PAROLE E RIMA DI LETTERE: IPOATTIVAZIONI</b>								
Giro temporale inferiore	-46	-48	-24	3.6				
Giro fusiforme	-40	-46	-24	3.5				
<b>LETTURA DI PAROLE E PERCEZIONE VISIVA DI MOVIMENTO: IPOATTIVAZIONI</b>								
-----								
<b>LETTURA DI PAROLE: IPOATTIVAZIONI</b>								
Giro fusiforme	-34	-44	-22	3.7				

**Tabella 3.11.:** Ipoattivazioni associate alla lettura di parole nei dislessici rispetto ai controlli: sovrapposizioni con le intersezioni del precedente studio.



**Figura 3.5.:** Sovrapposizione dei dati del precedente studio su soggetti normolettori e le ipoattivazioni osservate nei dislessici durante la lettura di parole.

### 3.4 Discussione

Riassumendo, dall'analisi di gruppo è emerso che il quadro comportamentale dei soggetti dislessici sembra essere caratterizzato, nella maggior parte dei casi, da un rallentamento nella lettura di parole e non-parole associato ad una difficoltà a livello fonologico.

Queste difficoltà non erano limitate ai compiti di consapevolezza fonologica, ma una prestazione deficitaria è emersa anche in compiti di recupero lessicale.

Nessuna difficoltà era emersa, a livello di gruppo nei compiti "magnocellulari" e nelle prove "motorie/cerebellari".

Al contrario, l'analisi soggetto per soggetto ha evidenziato un quadro comportamentale più complesso ed eterogeneo in quanto, nonostante la predominanza del deficit fonologico, in alcuni soggetti si osservava la presenza di sporadici deficit magnocellulari o motori.

L'analisi del profilo comportamentale sembra, quindi, confermare i risultati ottenuti negli studi precedenti (Ramus et al., 2003, Reid et al., 2007): in lingue a ortografia trasparente, soggetti dislessici, adulti, ben compensati, mostrano una prestazione patologica nel compito di lettura e nei compiti fonologici; tale prestazione patologica risulta occasionalmente associata ad un deficit magnocellulare e/o motorio.

A livello anatomofunzionale, i dislessici mostravano, in linea con i dati presenti in letteratura, una ridotta attivazione della corteccia occipito-temporale sinistra durante il compito di lettura.

Il confronto di questo risultato con i dati raccolti su soggetti con normali abilità di lettura ci ha, inoltre, permesso di evidenziare che l'alterazione anatomofunzionale osservata nei dislessici durante il compito di lettura coinvolgeva aree cerebrali, la cui funzione sembrava essere quella di interfaccia tra diversi sistemi cognitivi. L'ipoattivazione osservata nei soggetti dislessici, infatti, coinvolgeva, parzialmente, sia l'area specificamente attivata per la lettura di parole e non-parole nei soggetti normolettori, sia l'area di interfaccia tra il sistema di lettura e il circuito associato all'analisi fonologica, sia l'area di interfaccia tra il sistema di lettura ed i processi di elaborazione visuo-percettiva.

### Quale profilo comportamentale per la dislessia evolutiva?

Il primo scopo di questo studio era di verificare l'eventuale comorbidità di diversi deficit (fonologici, percettivi, motori) in un gruppo di soggetti con dislessia evolutiva in una lingua ad ortografia trasparente, quale l'italiano, al fine di indagare se, anche in una ortografia molto semplice diversi fattori cognitivi potessero giocare un ruolo nel processo di lettura e, soprattutto, quali e quanti deficit potessero essere all'origine del disturbo di lettura. Potrebbe, infatti, essere che una maggiore complessità dell'ortografia implichi una maggiore multifattorialità del processo e del disturbo di lettura.

A questo proposito, i nostri risultati mostravano l'esistenza di una comorbidità di sintomi, per lo più legati ad una difficoltà di elaborazione fonologica, ma anche a difficoltà percettive o motorie, anche se in misura minore.

E' importante notare che il campione di dislessici studiati in questo studio era un campione piccolo e quindi il rischio di non includere soggetti con profili comportamentali "rari" era molto alta (Menghini et al., 2010; Reid et al., 2007).

Possiamo concludere che, a livello comportamentale, sembra essere confermata la prevalenza del deficit fonologico in associazione al disturbo di lettura, almeno per quanto riguarda soggetti adulti, ben compensati in una lingua ad ortografia trasparente.

### Cosa succede a livello fisiologico?

La presenza di aree di alterata attivazione nei dislessici, anche in compiti che non rivelavano anomalie comportamentali di gruppo (percezione del movimento, compiti motori) suggerisce che, nonostante che a livello comportamentale la maggior parte dei soggetti dislessici non mostri una prestazione patologica nei compiti magnocellulari e motori, a livello anatomofunzionale è possibile individuare una disfunzione di questi sistemi. In altre parole, in casi lievi di dislessia, è possibile che simultanee alterazioni del sistema magnocellulare e del sistema cerebellare, non rilevabili alla semplice valutazione comportamentale, possano risultare evidenti a livello fisiologico.

In particolare, abbiamo interpretato la mancata attivazione delle aree di interfaccia ortografico-fonologica e visuo-ortografica, osservata nei dislessici durante il compito di lettura, come una evidenza del fatto che l'alterazione di più sistemi possa costituire la base del disturbo di lettura nella dislessia evolutiva.

Inoltre, la sovrapposizione delle ipoattivazioni con i dati del precedente esperimento ci ha permesso di ipotizzare che soggetti con dislessia evolutiva non sviluppino un'efficace connettività funzionale tra i diversi sistemi cognitivi coinvolti nel processo di lettura (Klingberg et al., 2000; Paulesu et al., 1996; Silani et al., 2005) e che il deficit di lettura sia, in realtà, la conseguenza di un malfunzionamento dell'integrazione delle informazioni elaborate da sistemi cognitivi diversi (Devlin et al., 2006).

#### Perché non tutti i soggetti dislessici mostrano difficoltà a livello magnocellulare e/o motorio?

Il fatto che deficit magnocellulari o motorio/cerebellari si associno, occasionalmente, al disturbo di lettura ed alle difficoltà fonologiche in soggetti con dislessia evolutiva, potrebbe essere legato all'intervento di processi di compensazione, a livello neurale; in altre parole, mentre il sistema magnocellulare e il sistema motorio/cerebellare sono sistemi associati a networks neurali bilaterali, maggiormente ridondanti nei due emisferi cerebrali, il sistema di lettura e il sistema di decodifica fonologica coinvolgerebbero patterns neurali altamente lateralizzati nell'emisfero sinistro, almeno in soggetti adulti destrimani. Di conseguenza, lo sviluppo di un'interfaccia visuo-fonologica efficiente richiederebbe, in presenza di un malfunzionamento della corteccia occipito-temporale sinistra, un rimodellamento della connettività corticale sottostante il sistema di lettura ed il sistema fonologico, mentre il sistema magnocellulare ed il sistema motorio/cerebellare avrebbero maggiori possibilità di compensazione del deficit comportamentale.

Per verificare questa ipotesi sarebbe necessario condurre uno studio longitudinale, con la tecnica della risonanza magnetica funzionale, su bambini con dislessia evolutiva.

Questa ipotesi risulta in linea con i risultati ottenuti dalle analisi dei confronti tra gruppi ed, in particolare, con il fatto che differenze anatomofunzionali, in termini di maggiore attivazione nei dislessici rispetto ai controlli, sono emerse solo durante il compito di percezione visiva di uno stimolo in movimento e durante la prova di apprendimento di una sequenza motoria.

Nessuna differenza tra i due gruppi è, invece, emersa nel compito di rima tra dislessici e controlli, né a livello comportamentale, né a livello anatomofunzionale. Ciò potrebbe essere legato al fatto che il compito di rima di lettere presentate per via uditiva fosse, in realtà, un compito fonologico molto semplice sia per i controlli sia per i dislessici.

### **3.5. Conclusioni**

In conclusione, i nostri dati suggeriscono che nessuna teoria esplicativa, proposta in letteratura per la dislessia evolutiva, sia in grado di spiegare, da sola, la complessità del quadro comportamentale e neurofisiologico associato alla dislessia evolutiva, in quanto sindrome, e che, in realtà, essa sia il risultato della co-occorrenza di più deficit cognitivi.

## **PARTE IV.**

# **FISIOLOGIA DEL SISTEMA DI LETTURA IN UN SOGGETTO SOTTOPOSTO ALLA PRECOCE RIMOZIONE DELL'EMISFERO**

## **SINISTRO**

## **4. IL SOLO EMISFERO DESTRO PUÒ ESSERE SUFFICIENTE PER SVILUPPARE DELLE BUONE**

### **CAPACITÀ DI LETTURA E DI LINGUAGGIO?**

#### **4.1. Introduzione**

Nella maggior parte dei soggetti adulti destrimani, l'emisfero sinistro risulta essere l'emisfero dominante per il linguaggio e per le abilità di lettura (Broca, 1961; Lidzba, Schwilling, Grodd, Krageloh-Mann, & Wilke, 2011). Spesso, infatti, disturbi del linguaggio e della lettura si presentano in seguito ad una lesione acquisita a livello dell'emisfero sinistro in soggetti adulti, anche se alcuni studi hanno mostrato come vi sia una grande variabilità inter-individuale nel grado di asimmetria cerebrale e nonostante siano stati riportati, in letteratura, casi di afasia in seguito a lesione emisferica destra (crossed-aphasia; Dewarrat et al., 2009).

Una maggiore attivazione dell'emisfero sinistro durante compiti di linguaggio sembra essere presente già in età evolutiva (Lohmann, Drager, Muller-Ehrenberg, Deppe, & Knecht, 2005; Schapiro et al., 2004; Wood et al., 2004). Sulla base di queste evidenze anatomofunzionali, potremmo ipotizzare una similarità del profilo linguistico di adulti e bambini in seguito a lesioni sinistre molto estese. Al contrario, studi sui bambini hanno mostrato che lesioni precoci dell'emisfero sinistro raramente si associano ad un disordine del linguaggio, diversamente da quanto osservato nei soggetti adulti; spesso, infatti, in questi casi le abilità linguistiche risultano largamente preservate (Bates, Devescovi, & Wulfeck, 2001; Woods & Teuber, 1978), anche quando la lesione dell'emisfero sinistro sopraggiunge relativamente tardi nel corso dello sviluppo (Cossu, Da Prati, & Marshall, 1995; Vargha-Khadem et al., 1997).

Nonostante questa capacità di recupero delle abilità linguistiche sia conosciuta e studiata da diversi decenni (Basser, 1962) e nonostante vi sia ancora un ampio dibattito su quali strutture linguistiche possano essere risparmiate o deficitarie in alcuni particolari soggetti (D.V. Bishop, 1988; Dennis & Kohn, 1975), la presenza di un recupero linguistico a lungo termine in bambini sottoposti ad emisferectomia sinistra ha permesso di ipotizzare che l'emisfero destro sia in grado di compensare l'assenza dell'emisfero sinistro e di mantenere delle buone capacità linguistiche se la



lesione perviene in età evolutiva, mentre tutto ciò non è possibile, in soggetti con dominanza emisferica sinistra, quando la lesione perviene in età adulta (Curtiss & de Bode, 2003; Liegeois, Connelly, Baldeweg, & Vargha-Khadem, 2008; Liegeois et al., 2004; Liegeois, Cross, Polkey, Harkness, & Vargha-Khadem, 2008; Mariotti, Iuvone, Torrioli, & Silveri, 1998).

In particolare, le abilità di linguaggio sembrano essere, nella maggior parte dei casi, ben conservate in seguito ad emisferectomia sinistra, anche se spesso si evidenzia la presenza di alcune difficoltà residue in relazione a specifici aspetti linguistici, per esempio, a livello del recupero lessicale (Boatman et al., 1999), a livello della comprensione linguistica (Vanlancker-Sidtis, 2004) o a livello sintattico (Stark, Bleile, Brandt, Freeman, & Vining, 1995).

Nonostante, quindi, siano state riportate in letteratura numerose evidenze riguardo al fatto che le abilità linguistiche risultano, almeno in parte, preservate in seguito ad una lesione dell'emisfero sinistro in età evolutiva, poco si sa riguardo i correlati neurali sottostanti la riorganizzazione neurofunzionale di queste funzioni in seguito ad emisferectomia sinistra (Hertz-Pannier et al., 2002; Liegeois, Connelly et al., 2008; Voets et al., 2006).

E', inoltre, importante notare che i pochi studi presenti in letteratura hanno, in genere, testato soggetti sottoposti ad emisferectomia sinistra in seguito a una grave forma di epilessia. Nessuno studio ha, invece, indagato i correlati neurali delle funzioni linguistiche in soggetti sottoposti ad emisferectomia sinistra in seguito all'emergere di una patologia vascolare, in grado di coinvolgere selettivamente un solo emisfero, lasciando perfettamente intatto l'altro emisfero.

Tutti gli studi presenti in letteratura sono però concordi nell'affermare che vi è una grande variabilità nella riorganizzazione funzionale delle abilità linguistiche in seguito ad emisferectomia sinistra e che la natura della lesione, l'età d'esordio della malattia, l'età del paziente al tempo dell'operazione, la gravità del deficit linguistico prima dell'operazione sono fattori importanti nel determinare il grado di recupero cognitivo, ed in particolare il grado di recupero linguistico, post-operatorio. Al contrario, dati contrastanti sono emersi a proposito di quali aree cerebrali siano coinvolte nella riorganizzazione anatomofunzionale dell'emisfero destro in seguito ad

emisferectomia sinistra, ed in particolare, riguardo al fatto che queste aree cerebrali siano o meno le aree omologhe delle regioni cerebrali sinistre normalmente coinvolte in compiti linguistici in soggetti sani con dominanza emisferica sinistra per il linguaggio.

A questo proposito, alcuni autori sostengono che la risposta neurale dell'emisfero destro a stimoli linguistici in seguito a "tardiva" emisferectomia sinistra sia simile alla risposta neurale associata all'emisfero dominante in soggetti sani durante compiti di produzione verbale (Hertz-Pannier et al., 2002), mentre altri autori riportano una differenza significativa nella risposta neurale dell'emisfero dominante di soggetti normali rispetto a quella osservata nell'emisfero destro in soggetti sottoposti tardivamente ad emisferectomia sinistra (Voets et al., 2006).

Infine, un solo studio (Liegeois, Connelly et al., 2008) ha, ad oggi, indagato i correlati neurali della produzione volontaria di parole in soggetti con "precoce" emisferectomia sinistra confrontando la risposta emodinamica rilevata con le attivazioni di soggetti sottoposti a "precoce" emisferectomia destra. I risultati di questo studio mostrano una parziale sovrapposizione della risposta emodinamica mostrata dai due gruppi. Gli stessi autori evidenziano l'esistenza di una correlazione tra la porzione, triangolare o opercolare, del giro frontale inferiore attivata e la prestazione comportamentale mostrata dai soggetti in un compito di fluency verbale.

Al contrario, per quanto concerne le abilità di lettura, gli studi presenti in letteratura (Cummine, Borowsky, Winder, & Crossley, 2009; Ogden, 1996; K. Patterson, Vargha-Khadem, & Polkey, 1989) sembrano suggerire che l'emisfero destro sia, solo in parte, in grado di compensare la perdita dell'emisfero sinistro. Tutti gli studi riportati in letteratura sembrano, infatti, suggerire che il solo emisfero destro non sia sufficiente per lo sviluppo di buone capacità di lettura e che sia in grado di fornire solo un rudimentale controllo per i processi di spelling.

In particolare, tre sono gli studi che hanno cercato di indagare, almeno a livello comportamentale, la capacità dell'emisfero destro di compensare la perdita dell'emisfero sinistro in compiti di lettura.

Nel primo studio, Patterson, Vargha-Khadem e Polkey (1989) descrissero il caso di un paziente adolescente con emisferectomia destra ed il caso di un paziente adolescente con emisferectomia sinistra osservando che, mentre il soggetto con rimozione dell'emisfero destro non mostrava particolari difficoltà di lettura, il paziente sottoposto a rimozione dell'emisfero sinistro mostrava capacità di lettura molto simili a quelle descritte in pazienti adulti con dislessia profonda (Marshall & Newcombe, 1966).

Nel secondo studio, Ogden (1996) descrisse le abilità di lettura e scrittura di 4 pazienti sottoposti ad emisferectomia (1 destro e 3 sinistri) a diverse età (dai 10 mesi ai 33 anni) concludendo che gli emisferi cerebrali siano “equipotenzialmente dotati” alla nascita per lo sviluppo delle abilità di lettura e che, al contrario, l'emisfero sinistro sia maggiormente specializzato per lo sviluppo delle abilità di spelling.

Infine, nel terzo studio, Cummine e collaboratori (2009) osservarono, in un adolescente sottoposto ad emisferectomia sinistra ed in un adolescente sottoposto ad emisferectomia destra, la stessa difficoltà di lettura di pseudo-omofone e la stessa (buona) capacità di lettura di parole regolari. I due soggetti si differenziavano solo nella lettura di parole irregolari: il soggetto con emisferectomia destra era, infatti, in grado di leggere tali parole, mentre il soggetto con emisferectomia sinistra mostrava una prestazione patologica in questo compito.

Nessuno studio ha però indagato lo sviluppo delle abilità di lettura in pazienti con emisferectomia sinistra in lingue ad ortografia trasparente come l'italiano.

Inoltre, nessuno studio ha, fino ad oggi indagato, i correlati neurali della lettura in seguito ad emisferectomia sinistra precoce.

Alla luce di questi dati, ed al fine di indagare fino a che punto l'emisfero destro sia in grado di compensare a livello linguistico la perdita dell'emisfero sinistro in pazienti sottoposti precocemente ad emisferectomia sinistra abbiamo confrontato le normali attivazioni osservate nell'emisfero dominante, sinistro, di un gruppo di soggetti destrimani con le attivazioni osservate in EB, un

paziente sottoposto a emisferectomia sinistra all'età di 2.5 anni, durante alcuni compiti di linguaggio quali produzione di serie automatiche, fluenza verbale, ascolto di parole, lettura di parole e non-parole.

In particolare, abbiamo concentrato la nostra attenzione su alcune “macroaree” del linguaggio quali la dissociazione tra l'esecuzione automatica di compiti di linguaggio rispetto alla produzione linguistica volontaria e la dissociazione tra l'elaborazione di stimoli linguistici uditivi rispetto alla elaborazione di stimoli linguistici visivi.

La somministrazione di una così ampia batteria di compiti ci ha, così, permesso di indagare le uguaglianze e le differenze nella risposta emodinamica di EB e dei controlli sia in compiti di produzione e comprensione di singole parole sia in un compito più ecologico e complesso quale il giudizio di plausibilità di frasi.

Questi dati, insieme ad una articolata valutazione neuropsicologica, ci hanno permesso di indagare in profondità l'organizzazione neurolinguistica di EB e di testare come il solo emisfero destro, privato precocemente di qualsiasi input dall'emisfero sinistro, possa creare una struttura linguistica simile, sia in termini di efficienza, sia in termini di organizzazione, a quella osservata in soggetti sani, con un emisfero sinistro (dominante) intatto.

E' inoltre importante porre l'accento sul fatto che, per quanto riguarda il pattern di lettura, questo studio rappresenta la rara opportunità di indagare il profilo comportamentale e l'organizzazione anatomofunzionale della capacità di decodificare lo stimolo verbale scritto in un soggetto sottoposto a precoce rimozione della corteccia ventrale occipito-temporale sinistra, ovvero in un soggetto in cui la rimozione dell'emisfero sinistro, e quindi della corteccia occipito-temporale, era avvenuta in età pre-scolare, prima di un qualsiasi apprendimento della lingua scritta.

Al fine di capire se l'organizzazione anatomofunzionale dell'emisfero destro, in seguito alla rimozione dell'emisfero sinistro dominante per il linguaggio, rispecchiasse la tipica organizzazione osservata nell'emisfero sinistro di soggetti sani destrimani durante compiti linguistici, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla corteccia occipito-temporale ventrale, ovvero su una regione

che sembra avere un ruolo fondamentale nel riconoscimento di stimoli ortografici (Borowsky, Esopenko, Cummine, & Sarty, 2007; Cohen et al., 2003; R. Gaillard et al., 2006; vedi anche paragrafo 1.6. dell'introduzione).

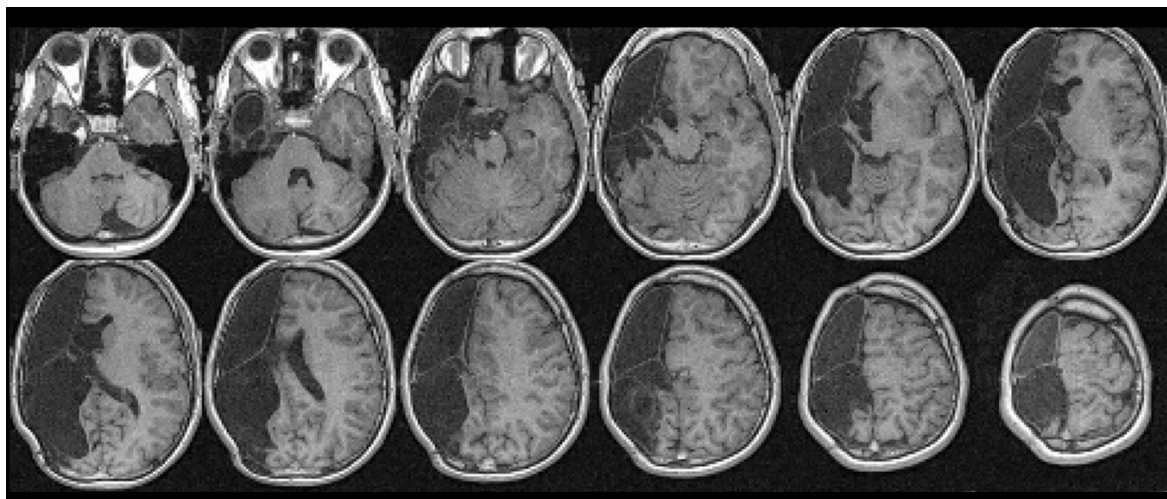
## **4.2. Materiali e Metodi**

### 4.2.1. Soggetti

#### Il paziente: EB

EB nacque nel novembre del 1992. Lo sviluppo nei primi 2 anni di vita ha avuto un normale decorso. Nell'aprile del 1995 egli iniziò a soffrire di forti cefalee. Nel giro di pochi giorni, insieme alle cefalee, si manifestarono crisi di vomito. La sintomatologia continuò a peggiorare fino a culminare in un episodio di perdita di coscienza, in seguito al quale EB fu ricoverato in ospedale. L'esame neurologico indicò che EB era cosciente, in grado di comprendere comandi verbali e non mostrava segni comportamentali di anormalità. La TAC rivelò però la presenza di un'importante area emorragica, in parte cistica, che si estendeva a tutto l'emisfero sinistro. L'esame di risonanza magnetica confermò la diagnosi e rivelò la presenza di un processo emorragico parzialmente cistico in espansione. Tale processo sembrava avere origine nell'area fronto-insulare sinistra e coinvolgeva il nucleo caudato, il nucleo lenticolare e la capsula interna. Visto il sanguinamento cronico dovuto alla presenza di un angioma cavernoso e visto il rischio di emorragia cerebrale massiva (Chad et al., 2010; Kim et al., 2011), EB fu sottoposto ad un intervento di rimozione dell'emisfero sinistro alla fine del mese di aprile, nonostante l'assenza di crisi epilettiche. La rimozione cerebrale coinvolse tutto l'emisfero sinistro ad eccezione di una piccola porzione della parte orbitale della corteccia fronto-basale, una piccola porzione mesiale del lobo parietale ed una parte della corteccia calcarina sinistra.

L'esame di risonanza magnetica cerebrale evidenziò poi la presenza di atrofia nel peduncolo cerebrale sinistro, fino alla piramide bulbare, nel tronco e nello splenio del corpo calloso. L'emisfero destro invece non risultava in alcun modo compromesso (figura 4.1.).



**Figura 4.1.:** Visualizzazione dei dati di risonanza magnetica del paziente acquisiti prima dell'esame fMRI.

Al fine di prevenire eventuali crisi epilettiche, EB seguì, fino all'età di quattro anni, una terapia anti-epilettica, nonostante nessun esame elettroencefalografico abbia rivelato negli anni la presenza di attività epilettogena.

E' importante riportare che EB mostrava un'evidente preferenza manuale destra prima dell'operazione e che non vi era familiarità per il mancino.

In seguito all'intervento EB mostrò un'emiparesi destra associata a una completa anartria. Il disturbo articolatorio iniziò lentamente a regredire a distanza di tre settimane dall'intervento. Anche il recupero delle capacità linguistiche fu molto lento e faticoso, nonostante l'intenso programma riabilitativo cui EB fu sottoposto immediatamente dopo l'operazione. A distanza di pochi anni dall'operazione, però, EB mostrava delle buone capacità fonologiche, lessicali e sintattiche sia in produzione sia in comprensione verbale.

EB seguì lo stesso programma riabilitativo fino all'età di sei anni, quando, in linea con il sistema scolastico italiano, iniziò a frequentare la scuola elementare, dove acquisì in tempi normali le principali capacità ortografiche e matematiche. Sia i genitori sia gli insegnanti notarono però una minore accuratezza e velocità di esecuzione rispetto ai compagni. Per questa ragione, all'età di otto anni, i genitori richiesero una prima valutazione neuropsicologica completa delle abilità cognitive di EB.

(1) Valutazione neuropsicologica a 8 anni

EB si è mostrato collaborante, ben orientato nel tempo e nello spazio. La valutazione del quoziente intellettivo (QI), attraverso la *WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children; D. Wechsler, 1986)*, ha mostrato un QI pari a 78. E' inoltre emersa una significativa differenza tra il punteggio ottenuto nelle prove verbali (QI verbale = 73) e il punteggio ottenuto nelle prove non-verbali (QI di performance = 87). In particolare, EB ha mostrato alcune difficoltà nell'esecuzione del compito delle analogie e nella prova di ricostruzione di storie. Inoltre, nel test d'intelligenza non-verbale delle *Matrici di Raven (Basso, Capitani, & Laiacona, 1987)*, EB ha ottenuto un punteggio pari al 75° percentile, rispondendo correttamente a 22 items su 36.

Per quanto riguarda le abilità visive e visuo-spaziali, EB ha mostrato una prestazione nella norma in compiti di discriminazione visiva (Cossu & Marshall, 1990), in un test di orientamento di linee (Benton, Varney, & S., 1978) e in una prova di riconoscimento di volti (Benton, VanAllen, Hamsher, & Levin, 1978). Nella norma anche la prestazione in una serie di prove per la valutazione delle abilità di riconoscimento di oggetti (*BORB; Birmingham Object Recognition Battery; Riddoch & Humphreys, 1993*), ad eccezione del risultato ottenuto in due compiti visivi complessi, quali un compito di riconoscimento di oggetti presentati in diverse angolazioni (prova 8) ed un compito di confronto associativo, in cui veniva valutata la capacità di accedere, per via visiva, alla conoscenza immagazzinata circa le relazioni funzionali esistenti tra oggetti diversi (es. "treno"- "binari"; prova 12).

Non sono, inoltre, emersi segni di aprassia costruttiva al *Bender Visual Gestalt Test (Bender, 1979, 1992)* e nella *Copia della figura complessa di Rey (Ardila, Rosselli, & Rosas, 1989)*.

Alla valutazione formale delle abilità di linguaggio non sono emerse difficoltà a livello fonologico né nel compito di discriminazione fonemica (Miceli, Laudanna, Burani, & Capasso, 1994) né nella prova di ripetizione di non-parole (Gathercole, Willis, Baddeley, & Emslie, 1994). La comprensione delle relazioni morfosintattiche è stata valutata attraverso la somministrazione del *TROG (Test of Reception of Grammar; D.V. Bishop, 1982)* e del *Token Test (De Renzi & Faglioni,*



1978); nell'esecuzione di entrambe le prove la prestazione di EB risultava nella norma. E' risultata nella norma, anche, la prestazione al compito di fluency verbale, sia su suggerimento fonemico o semantico, sia in produzione libera, senza alcun suggerimento semantico o fonologico dato (Riva, Nichelli, & Devoti, 2000).

Sono, invece, emerse in EB alcune difficoltà a livello lessicale in compiti sia di produzione sia di comprensione di singole parole su stimolo visivo, quali il *Boston Naming test* (Riva et al., 2000) e il *Peabody Picture Vocabulary test* (PPTV; Dunn, 1981; Stella, Pizzoli, & Tressoldi, 2000). In particolare, nella prova di denominazione, su 34 errori fatti, solo 4 errori risultavano classificabili come errori visivi (es. "pescespada" per "freccia"; "imbuto" per "tromba"; "tetto" per "piramide"), i rimanenti 30 errori, invece, potevano essere classificati come errori semantici (es. "carrozza" per "sedia a rotelle"; "tromba" per "arpa"; "temperino" per "compasso"; etc.).

Infine, la valutazione della capacità di lettura ha mostrato una prestazione nella norma sia in termini di accuratezza sia in termini di velocità nella lettura di parole e non-parole e nella discriminazione e correzione di omofone (*Batteria per la valutazione della dislessia e della disortografia evolutiva*; Sartori, Job, & Tressoldi, 1995b). In particolare, in queste ultime due prove al paziente veniva richiesto di individuare gli errori di scrittura in una lista di 20 items (es. "mistero di vino" anziché "mistero divino" oppure "un bicchiere di acqua e divino" anziché "un bicchiere di acqua e di vino" nella prova 8 e "cuore" anziché "quore" nella prova 9).

Deficitaria, invece, la prestazione nella prova di decisione lessicale e nel compito di comprensione di omofone. In particolare, nel compito di decisione lessicale, al paziente veniva richiesto di leggere una lista di parole e non-parole e, per ogni stimolo dire "SI" o "NO" a seconda che si trattasse di una parola o di una non parola. EB ottenne, in questa prova, un punteggio inferiore al 25° percentile; lo stesso punteggio ottenuto poi nella prova di discriminazione di omofone. In questa prova egli doveva leggere una serie di frasi e completarle scegliendo tra 4 alternative date. Per esempio, in "l'ago è fatto di" il soggetto doveva scegliere la risposta corretta tra

le 4 alternative: “acqua” , “legno” , “terra” , “**ferro**”. Allo stesso modo doveva poi completare la frase omofona: “lago è fatto di” scegliendo come risposta corretta “**acqua**”.

#### Valutazione neuropsicologica a 17 anni

Recentemente, abbiamo somministrato a EB i compiti in cui avevamo riscontrato una prestazione patologica nella precedente valutazione al fine di monitorare eventuali cambiamenti a livello cognitivo e per meglio supportare i risultati anatomofunzionali ottenuti.

La prestazione di EB è stata confrontata con la prestazione di un gruppo di soggetti (8 maschi) di pari età e scolarità, in quanto le prove somministrate non fornivano dati normativi di riferimento per quell'età.

Non è emersa alcuna variazione significativa nel profilo cognitivo di EB: come nella precedente valutazione EB mostrava una prestazione nella norma in compiti di fluenza verbale sia su suggerimento fonemico, sia su suggerimento semantico. Al contrario sono emerse alcune difficoltà a livello visuo-spaziale nel compito di riconoscimento di oggetti presentati in diverse prospettive e nella prova di associazione di oggetti su base semantica, come anche a livello lessicale nel compito di denominazione di figure (*Boston naming test*) e nella prova di comprensione di singole parole (*PPVT*) . In oltre EB mostrava una prestazione nella norma nella lettura sia di parole sia di non-parole. Deficitarie, in termini di accuratezza la lettura di parole irregolari, la prova di decisione lessicale su presentazione visiva e la prova di discriminazione di omofone. Infine, EB mostrava una prestazione deficitaria, in termini di accuratezza, nella lettura di parole prestito come *privacy*, *leader*, *shuttle*, *download*.

Al contrario non sono emersi deficit nella prova di decisione lessicale su presentazione visiva, nella ripetizione e nella comprensione di parole prestito.

	EB	Controlli Media (Dev.St.)	EB	Controlli Media (Dev.St.)
<b>Abilità visive e visuo-spaziali</b>				
Discriminazione di lettere (n=20)	20	19.9 (0.43)	-	-
Discriminazione di trigrammi (n=20)	20	19.4 (1.54)	-	-
<b>BORB</b>				
Percezione della lunghezza (n=30)	26	26.9 (1.6)	-	-
Percezione della grandezza (n=30)	24	27.3 (2.4)	-	-
Sovrapposizione di 2 lettere (n=36)	36	-	-	-
Sovrapposizione di 3 lettere (n=36)	36	-	-	-
6 Sovrapposizione di 2 oggetti (n=36)	36	-	-	-
6 Sovrapposizione di 3 oggetti (n=36)	36	-	-	-
6 Disegno (n=20)	18	18.2 (1.4)	-	-
7 Associazione di oggetti in diverse prospettive (n=25)	23	23.3 (2.1)	-	-
8 Associazione di oggetti in diverse prospettive (n=25)	19* <sup>-7.4</sup>	24.2 (0.7)	22* <sup>4.68</sup>	24.5 (0.53)
12 Associazione semantica di oggetti (n=30)	25* <sup>-9</sup>	29.5 (0.5)	29	29.7 (0.46)
Riconoscimento di volti (n=22)	20	-	-	-
Orientamento di linee (Benton) (n=18)	8	8.8 (4.19)	-	-
<b>Prassia</b>				
Bender Visual Gestalt Test (n= 9)	3	3.7 (3.6)	-	-
Copia della figura di Rey (n=36)	26.5	50° percentile	-	-
<b>Linguaggio</b>				
Discriminazione fonemica (n=60)	59	-	-	-
Ripetizione di non-parole (n=15)	14	-	-	-
Boston Naming Test (n=60)	27* <sup>-1.6</sup>	36.7 (6.2)	44* <sup>4.59</sup>	53.5 (2.07)
Peabody Picture Vocabulary Test (n=175)	67*	95 (età equivalente)	150* <sup>3.8</sup>	163.7 (3.65)
TROG (n=20)	15	50° percentile	-	-
Decisione lessicale per via uditiva (n=24)	-	-	24	24 (0)
Token Test (n=36)	34	31.8 (2.59)	-	-
Fluenza fonemica: "A"	-	-	11	12.1 (4.26)
Fluenza fonemica: "B"	5	6.9 (2)	12	12.0 (3.42)
Fluenza fonemica: "S"	6	6.7 (3)	12	13.63 (2.92)
Fluenza semantica: "abbigliamento"	-	-	14	16.2 (3.73)
Fluenza semantica: "animali"	11	14.8 (3)	17	17.0 (5.71)
Fluenza semantica: "cibi"	9* <sup>-1.6</sup>	15.4 (4)	17	21.7 (5.26)
Fluenza verbale: "qualsiasi parola"	19	22.4 (10)	24	26.6 (11.24)
<b>Letture</b>				
Letture parole - tempo (Cossu et al., 1995)	32 sec.	44.7 (15.1)	-	-
Letture parole - tempo (Sartori and Tressoldi, 1995)	-	-	53 sec.	50.1 (10.56)
Letture non-parole - tempo (Cossu et al., 1995)	46 sec.	73.3 (29.4)	-	-
Letture non-parole - tempo (Sartori and Tressoldi, 1995)	-	-	40 sec.	38.7 (6.36)
Letture parole - accuratezza (n=20)	20	-	-	-
Letture parole - accuratezza (n=112)	-	-	112	111.6 (0.74)
Letture non-parole - accuratezza (n=20)	20	-	-	-
Letture non-parole - accuratezza (n=48)	-	-	48	46.4 (1.41)
Letture parole irregolari - tempo (n=60)	-	-	36 sec.	30.0 (5.68)
Letture parole irregolari - accuratezza (n=60)	-	-	58* <sup>3.78</sup>	59.7 (0.46)
Letture parole prestito - tempo (n=30)	-	-	21 sec.	24.1 (6.45)
Letture parole prestito - accuratezza (n=30)	-	-	18* <sup>9.82</sup>	28.5 (1.07)
Ripetizione parole prestito (n=30)	-	-	30	30 (0)
Comprensione parole prestito (n=30)	-	-	22* <sup>-10</sup>	29.4 (0.74)
(3) Decisione lessicale visiva (n=48)	31*	<25° percentile	44* <sup>7.00</sup>	47.6 (0.52)
(7) Giudizio ortografia/semantica (n=24)	11*	< 25° percentile	16* <sup>4.05</sup>	22.5 (1.6)
(8) Compito di fusione ortografica (n=20)	19	> 25° percentile	-	-
(9) Discriminazione di errori ortografici (n=20)	20	> 25* percentile	-	-

	EB	Controlli Media (Dev.St.)	EB	Controlli Media (Dev.St.)
<b>Scrittura</b>				
Parole (n=20)	19	19.5 (2.3)	-	-
Non-parole (n=20)	18	18.1 (1.96)	-	-

**Tabella 4.1.:** Risultati della valutazione neuropsicologica a 8 e 17 anni.

“\*”=punteggi patologici (in apice sono riportati i punteggi Z standardizzati).

#### 4.2.2. Esperimento fMRI

##### Controlli

24 soggetti adulti (12 maschi, 12 femmine), destrimani, di età compresa tra i 20 e i 30 anni, diplomati e in accertate buone condizioni di salute hanno partecipato all’esperimento al fine di costituire un gruppo di soggetti sani con dominanza emisferica sinistra con cui confrontare i patterns di attivazione osservati in EB. La dominanza manuale è stata valutata in accordo con *l’Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971).

Nessun soggetto aveva disordini neurologici in anamnesi.

Tutti i soggetti hanno firmato, prima di partecipare all’esperimento, un consenso informato scritto.

Il gruppo di controllo così costituito non era bilanciato con EB per età e/o quoziente intellettivo, in quanto volevamo confrontare la risposta emodinamica di EB con dei patterns neurali che fossero rappresentativi del funzionamento cerebrale “maturo”.

##### Compiti fMRI

Tutti i compiti sono stati costruiti secondo un disegno a blocchi alternando la condizione di riposo al compito sperimentale. In ogni compito sono stati inclusi 12 blocchi, ognuno dei quali costituito da 10 scans.

Ad ogni soggetto sono stati somministrati 5 diversi compiti: produzione di serie automatiche, fluency verbale fonemica e semantica, ascolto di parole, giudizio di plausibilità di frasi, lettura di

parole e non-parole. Per quanto riguarda il dominio visivo, è stato anche somministrato un compito di giudizio di similarità di forma di linee.

a. Produzione di serie automatiche: ai soggetti veniva chiesto di (1) contare mentalmente da 1 a 20; (2) denominare mentalmente i nomi della settimana; (3) denominare mentalmente i mesi dell'anno alla velocità di circa una parola al secondo per 30 secondi. Ognuna di queste serie automatiche veniva rievocata in due diversi blocchi da 30 secondi ciascuno.

La condizione di controllo era una condizione di riposo in cui al soggetto veniva chiesto di stare fermo e di non pensare a nulla.

b. Ascolto di parole: i soggetti ascoltavano una serie di parole familiari bi-, tri- o quadri-sillabiche a bassa, media o alta frequenza d'uso; nessuna specifica categoria semantica era stata utilizzata per selezionare gli items di questo compito; nella condizione di controllo i soggetti dovevano invece ascoltare una serie di toni puri, bilanciati per durata con le parole. Gli stimoli avevano una durata media di 1 secondo e venivano presentati alla velocità di uno stimolo ogni 2 secondi. Le parole somministrate in questo compito erano diverse sia delle parole utilizzate nel compito di lettura sia dalle possibili parole che con maggiore probabilità sarebbero state rievocate durante il compito di fluenza, cioè parole ad alta frequenza d'uso e appartenenti alle specifiche categorie semantiche richieste. Ciò ci ha permesso di non elicitare effetti di priming e/o di memoria episodica durante l'esecuzione dei diversi compiti.

c. Fluenza verbale: nella prima parte del compito ai soggetti veniva chiesto di produrre mentalmente più parole possibile rispetto ad una categoria semantica data (animali, frutti, utensili); nella seconda parte, lo stesso compito veniva eseguito definendo la categoria fonemica, ovvero la lettera iniziale delle parole che il soggetto avrebbe dovuto produrre. Le lettere utilizzate per questo compito erano "B", "L", "S". La condizione di controllo era costituita, come nel compito precedente, da una condizione di "riposo", in cui il soggetto doveva stare fermo con gli occhi chiusi e non pensare a nulla.

Una volta fuori dallo scanner, i soggetti eseguivano nuovamente questo compito al fine di stabilire una misura della loro capacità di produrre parole in risposta ad un dato suggerimento fonemico o semantico.

d. Lettura di parole e non-parole: nella prima parte del compito i soggetti dovevano leggere una serie di parole, mentre nella seconda parte gli stimoli sperimentali erano costituiti da non-parole. Nella condizione di controllo gli stimoli erano costituiti da stringhe di linee diversamente orientate. Durante il compito i soggetti vedevano apparire, al centro dello schermo, gli stimoli e dovevano leggere mentalmente le parole e le non-parole o guardare semplicemente le stringhe di linee premendo un pulsante con l'indice della mano destra ogni volta che vedevano apparire uno stimolo sullo schermo.

Come nell'ascolto di parole, erano state selezionate parole familiari bi-, tri- o quadri-sillabiche a bassa, media o alta frequenza d'uso. Le non-parole, invece, erano state costruite omettendo o sostituendo lettere all'interno di parole esistenti. Le parole e le non-parole erano bilanciate per lunghezza.

La velocità di presentazione degli stimoli era pareggiata con il compito di ascolto di parole: gli stimoli avevano una durata pari a 1 secondo e venivano presentati alla velocità di uno stimolo ogni 2 secondi.

e. Giudizio di plausibilità di frasi: in questo compito i soggetti dovevano scegliere quando una frase, pronunciata dallo sperimentatore, era semanticamente plausibile oppure no. Il compito di controllo consisteva nell'ascolto di sequenze di toni puri. I soggetti erano stati istruiti a premere un pulsante con l'indice della mano destra sia quando le frasi erano plausibili, sia quando la sequenza di toni finiva con un tono acuto. Le frasi e le sequenze di toni erano bilanciati per durata. Gli stimoli avevano, infatti, una durata pari a 3 secondi e venivano presentati alla velocità di uno stimolo ogni 5 secondi.

f. Giudizio di similarità di lettere e simboli: nella condizione di controllo venivano presentate delle coppie di lettere, dove la prima lettera della coppia era sempre la "B". I soggetti

dovevano premere un pulsante con l'indice della mano destra quando leggevano due lettere fonologicamente simili (es.: "B - D"). Nella condizione sperimentale invece i soggetti vedevano coppie di simboli, di cui il primo elemento era una linea verticale "|" e dovevano rispondere, premendo un tasto con l'indice della mano destra, quando i due simboli erano uguali (1 stimolo ogni 3). Gli stimoli avevano una durata pari a 1 secondo e venivano presentati alla velocità di uno stimolo ogni 2 secondi.

Solo per questo compito, in cui le attivazioni dei controlli risultavano lateralizzate nell'emisfero destro, il confronto tra EB ed i controlli è stato implementato confrontando l'emisfero destro del paziente con l'emisfero destro dei soggetti sani.

#### 4.2.3. Parametri di acquisizione dei dati funzionali

I dati funzionali sono stati acquisiti usando uno scanner Marconi-Philips Infinion a 1.5 tesla. Le immagini di attivazione sono, inoltre, state acquisite usando un gradiente "echo planar imaging" (EPI). Ogni volume cerebrale era costituito da 26 fette. La grandezza del voxel era pari a 3.75 x 3.75 x 4.00 mm. Altri parametri di acquisizione erano: Flip Angle = 90°, TE = 60 msec., TR = 3050 msec., FOV = 240 x 240, Matrix = 64 x 64.

#### 4.2.4. Analisi dei dati funzionali

Come negli esperimenti precedentemente descritti, i dati grezzi, raccolti in formato *DICOM*, sono stati convertiti in formato *ANALIZE*®, utilizzando il software *MRICro*, al fine di generare immagini neurologicamente orientate in cui l'emisfero destro fosse visualizzato nella parte destra dell'immagine. Utilizzando il software per l'analisi di dati di neuroimmagine *SPM2* (*Statistical Parametric Mapping software*; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), i volumi cerebrali ricostruiti sono stati sottoposti ad una fase di "pre-processamento" spaziale articolata in tre passaggi: *riallineamento*, *normalizzazione stereotassica* a un template simmetrico, da noi appositamente creato per gli studi di lateralizzazione, e "smoothing", implementato

applicando un filtro gaussiano FWHM di 10x10x10 mm, al fine di aumentare il rapporto segnale-rumore all'interno dei dati. Un filtro "high-pass" a 1/128 Hz è stato, poi, applicato, per rimuovere dai dati il segnale associato a variabili interferenti quali, per esempio, il battito cardiaco o il ciclo respiratorio.

Inoltre, le immagini del paziente, prima di essere inserite nell'analisi "*fixed effect*", sono state mascherate esplicitamente al fine di escludere dalle analisi lo spazio dell'emisfero sinistro rimosso con l'operazione.

Nelle analisi di primo livello, le matrici dei dati sono state costruite secondo un disegno a blocchi al fine di confrontare la risposta emodinamica associata all'elaborazione degli stimoli sperimentali con la risposta emodinamica associata alla condizione di controllo (*baseline*).

Gli effetti condizione-specifici sono stati stimati per ogni compito e, sottoposti, come contrasti, ad un'analisi di secondo livello.

#### Confronto tra i patterns funzionali osservati in EB ed i networks funzionali osservati nei controlli

Le immagini di contrasto sono state, quindi, inserite in una ANOVA ad una via al fine di stimare, a secondo livello, gli effetti di ciascun compito. Questo ci ha permesso anche di valutare alcune differenze nella risposta emodinamica associata a diversi compiti. In particolare, abbiamo valutato l'effetto della dissociazione tra compiti automatici e compiti volontari e l'effetto della dissociazione acustico/visiva, nei controlli e in EB, separatamente.

Inoltre, l'analisi dei dati anatomofunzionali dei controlli ha mostrato una lateralizzazione delle attivazioni cerebrali nell'emisfero di sinistra per tutti i compiti linguistici. Solo nel caso del compito di giudizio di similarità di lettere e simboli si è evidenziata una lateralizzazione delle attivazioni nell'emisfero destro.

Così, al fine di confrontare il solo, e quindi dominante, emisfero destro di EB con l'emisfero dominante dei controlli, le immagini di contrasto dei controlli, fatta eccezione delle immagini relative al giudizio di similarità di lettere e simboli, sono state "*flippate*" lungo l'asse x e salvate in



convenzione radiologica, ovvero orientate in modo che l'emisfero destro fosse visualizzabile nella parte sinistra dell'immagine. La scelta di orientare radiologicamente tutte le immagini dei controlli, anziché quelle di EB, è stata fatta nel tentativo di mantenere una chiara visualizzazione dei risultati rispetto al cervello di EB.

Abbiamo poi valutato, implementando una seconda ANOVA ad una via, le comunanze e le differenze tra la risposta emodinamica dei controlli e la risposta emodinamica di EB, confrontando l'emisfero dominante dei soggetti di controllo (utilizzando le immagini stimate in convenzione radiologica) con il solo emisfero destro di EB (utilizzando le immagini stimate in convenzione neurologica).

I risultati sono stati visualizzati ad una soglia statistica pari a  $p < 0.001$  (non corretta).

In particolare, abbiamo concentrato la nostra attenzione su:

- (1) la dissociazione automatico/volontario nell'elaborazione di singole parole;
- (2) la dissociazione tra compiti uditivi e compiti visivi nell'elaborazione di singole parole;
- (3) l'elaborazione di frasi;

Infine, abbiamo valutato le comunanze e le differenze relative alla lettura di parole e non-parole e all'elaborazione di aspetti più periferici del processamento di stimoli visivi, ovvero nel giudizio di similarità di simboli.

### 4.3. Risultati

#### 4.3.1. Risultati comportamentali registrati durante la scansione fMRI

La prestazione nei compiti di giudizio di plausibilità di frasi e di giudizio di similarità di lettere e simboli, compiti in cui era richiesta una risposta esplicita da parte del soggetto, era a soffitto: né i controlli, né EB commettevano errori nell'esecuzione di questi compiti.

E' importante notare che non emergevano differenze tra i controlli e il paziente nel compito di giudizio di plausibilità di frasi, nonostante le difficoltà semantico-lessicali osservate in EB nel corso della valutazione neuropsicologica. Questo dato potrebbe essere legato al fatto che le frasi avevano una struttura sintattica molto semplice (soggetto-verbo-oggetto).

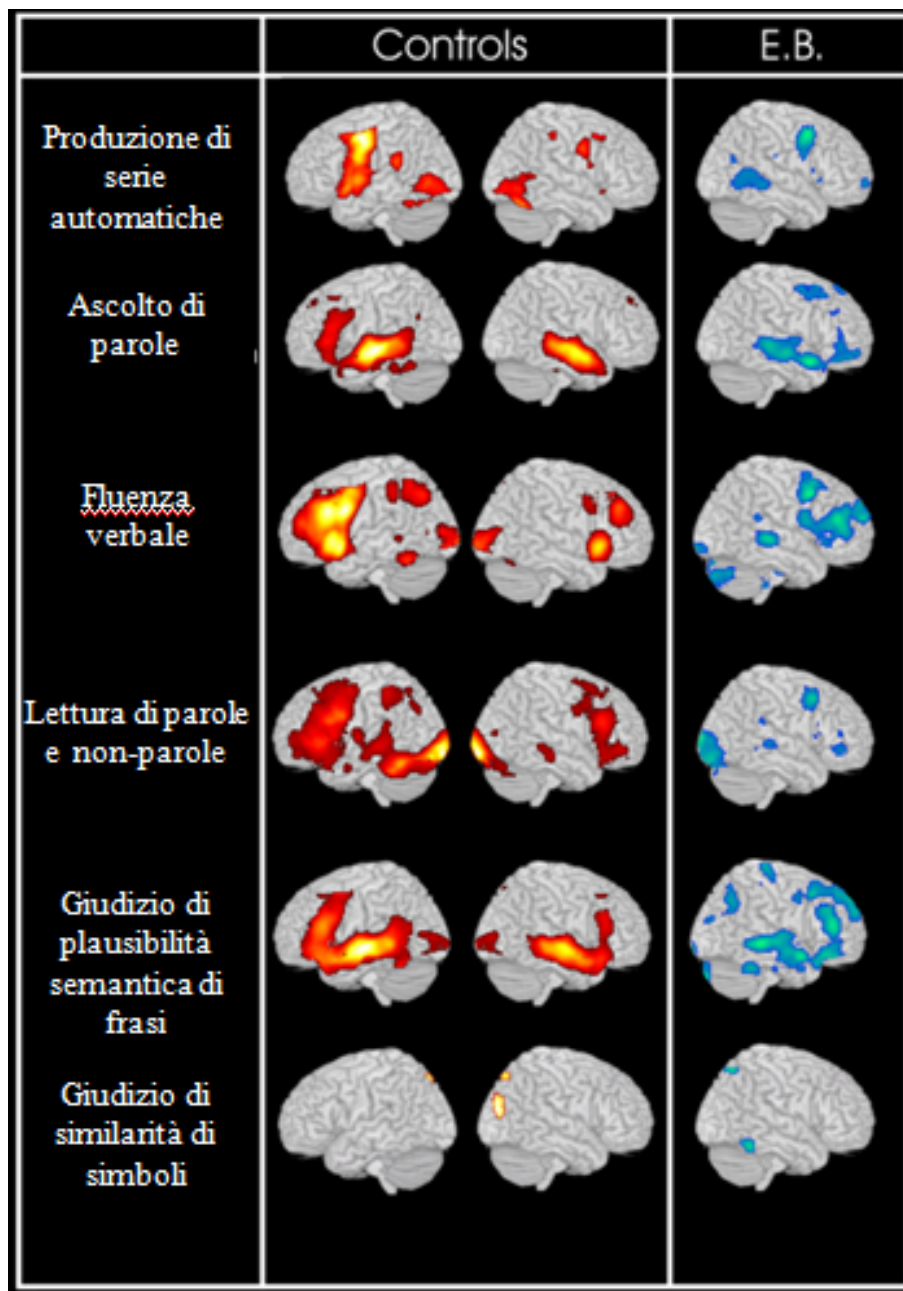
Come già osservato nel corso della valutazione neuropsicologica, nessuna differenza emergeva tra i controlli e EB nel compito di fluenza verbale, somministrato una seconda volta dopo l'uscita dallo scanner.

Infine, per il compito di lettura abbiamo ipotizzato che tutti i soggetti partecipanti avessero una prestazione nella norma sia nella lettura di parole sia nella lettura di non-parole, in quanto nessuna differenza emergeva al di fuori dello scanner per il compito di lettura. In particolare, a tutti i soggetti era stato somministrato un compito di lettura di parole e non-parole, durante il quale era stato registrato il "*Voice Onset Time*" (*VOT*) per ciascuno stimolo verbale. Nessuna differenza è emersa tra la prestazione dei controlli e quella del paziente: per quanto riguarda la lettura di parole i controlli mostravano una risposta media di 464.1 millisecondi (D.S. =  $\pm 51.14$ ), mentre EB mostrava un *VOT* di lettura pari a 536 millisecondi; per quanto riguarda la lettura di non-parole, invece, i controlli mostravano una risposta media di 529.2 millisecondi (D.S. =  $\pm 66.5$ ), mentre EB mostrava un *VOT* di lettura pari a 589 millisecondi.

#### 4.3.2. Risultati anatomofunzionali

In figura 4.2. sono riportate le attivazioni osservate nel gruppo di controllo e nel paziente, separatamente, per ciascun compito.

Nonostante non siano riportate, in figura, le mappe di lateralizzazione relative alle attivazioni dei controlli è evidente la dominanza dell'emisfero sinistro nei compiti di linguaggio, ovvero produzione di serie automatiche, ascolto di parole, fluenza verbale, lettura di parole e non-parole e giudizio di plausibilità di frasi. Al contrario, per l'ultimo compito, il giudizio di similarità di lettere e simboli, è evidente la predominanza delle attivazioni dell'emisfero destro rispetto alle attivazioni osservate nell'emisfero sinistro.



**Figura 4.2.:** Visualizzazione delle mappe di attivazione di ciascun compito sia nei controlli sia in EB. Gli effetti sono visualizzati a soglia di  $p < 0.001$  (non corretta).

### Elaborazione di singole parole: dissociazione automatico/volontario

#### (1) Fluenza verbale *versus* ascolto di parole (tabella 4.2.a. e figura 4.3.)

In entrambi, controlli e paziente si è osservata una maggiore attivazione per la fluenza verbale rispetto all'ascolto di parole nella corteccia frontale, ed in particolare a livello dei giri frontali superiore, medio e inferiore, nella regione dell'opercolo rolandico, nel cingolo anteriore e nel talamo. Non sono emerse aree di maggiore attivazione nei controlli rispetto a EB. Al contrario, la parte mesiale del giro frontale superiore e il cingolo anteriore mostravano una maggiore attivazione in EB rispetto ai controlli. Il grafico in figura 4.3. mostra che le differenze anatomofunzionali a livello della corteccia frontale riflettono una maggiore attivazione di quest'area in EB durante il compito di recupero lessicale volontario.

#### (2) Fluenza verbale *versus* produzione di serie automatiche (tabella 4.2.b. e figura 4.3.)

Il confronto tra la risposta emodinamica associata al compito di fluenza verbale e quella associata alla produzione di serie automatiche ha evidenziato una maggiore attivazione per il primo compito sia nei controlli che nel paziente a livello della corteccia frontale e prefrontale, in particolare della parte mesiale del giro frontale superiore, dei giri frontali inferiore e medio e del cingolo anteriore e medio.

Il giro linguale e la corteccia calcarina mostravano una maggiore attivazione nei controlli rispetto ad EB, mentre EB mostrava, rispetto ai controlli, una maggiore attivazione della parte mesiale del giro frontale superiore e del giro post-centrale. Anche in questo caso, il *plot* del segnale BOLD sulla coordinata  $x=8$ ,  $y=56$ ,  $z=32$  (figura 4.3.) mostrava un maggior coinvolgimento della corteccia frontale in EB rispetto ai controlli durante un compito di recupero lessicale volontario, quale la fluenza verbale.

	Coordinate MNI			Z score
	x	y	z	
<b>a. FLUENZA VERBALE versus ASCOLTO DI PAROLE</b>				
<b>Attivazioni cerebrali comuni ai controlli e EB</b>				
Giro frontale superiore	30	46	12	3.7
Giro frontale superiore, parte mesiale	12	54	24	4.1
	8	56	32	4.0
Giro frontale medio	34	44	18	3.7
Giro frontale inferiore, parte triangolare	40	38	14	3.8
	44	36	18	3.7
Giro frontale inferiore, parte opercolare	40	12	14	3.9
	60	18	6	3.9
Opercolo rolandico	58	10	14	3.6
Cingolo anteriore	6	14	26	4.0
Talamo	6	-22	14	3.6
	-4	-20	14	3.3§
<b>Controlli &gt; EB</b>				
-----				
<b>EB &gt; Controlli</b>				
Giro frontale superiore, parte mesiale	8	56	32	5.1*
	12	54	24	5.1*
Cingolo anteriore	14	48	14	3.6
	-2	8	26	3.2§
<b>b. FLUENZA VERBALE versus PRODUZIONE DI SERIE AUTOMATICHE</b>				
<b>Attivazioni cerebrali comuni ai controlli e EB</b>				
Giro frontale superiore, parte mesiale	10	58	24	6.1*
	-4	54	32	6.1§*
Giro frontale medio	44	32	22	6.1*
	36	42	10	6.1*
Giro frontale inferiore, parte orbitale	38	30	-12	3.7
	34	30	-10	3.6
Giro frontale inferiore, parte triangolare	42	38	16	5.7*
Giro frontale inferiore, parte opercolare	32	8	34	3.7
Corteccia olfattiva	-4	28	0	4.5§°
Cingolo anteriore	4	32	2	4.3
	6	16	26	4.3
Cingolo medio	8	36	36	4.7^
<b>Controlli &gt; EB</b>				
Corteccia calcarina	18	-76	12	3.3
Giro linguale	20	-76	2	3.9
<b>E.B &gt;Controlli</b>				
Giro frontale superiore, parte mesiale	12	58	22	5.0*
	-4	62	20	5.0§*
Giro post-centrale	64	-8	18	4.4 *
	62	2	20	3.9

**Tabella 4.2.:** Attivazioni cerebrali associate alla dissociazione automatico/volontario.

\*= $p < FWE * 0.005$ ; ^=  $FWE * 0.005 < p < FWE * 0.01$ ; °=  $FWE * 0.01 < p < FWE * 0.05$ .

§=attivazioni cerebrali che mostrano una apparente localizzazione nell'emisfero sinistro. Possiamo attribuire questo effetto al fatto che, al fine di aumentare il rapporto segnale-rumore, abbiamo applicato ai dati anatomofunzionali un filtro Gaussiano di  $10 \times 10 \times 10$  mm durante la fase di "smooth".

### Elaborazione di singole parole: dissociazione uditivo/visivo

#### (1) Ascolto di parole *versus* lettura di parole (tabella 4.3.a. e figura 4.3.)

Sia nei controlli sia in EB, il giro temporale medio mostrava una maggiore attivazione per l'ascolto di parole rispetto alla lettura di parole. Inoltre, questa differenza di attivazione risultava maggiore in EB rispetto ai controlli. Il "plot" in figura 5.3. mostra, in realtà, che questa interazione a livello del giro temporale medio è soprattutto legata ad un minor coinvolgimento di quest'area nel compito di lettura in EB rispetto ai controlli. Nessun'area mostrava una maggiore attivazione nei controlli rispetto a EB.

#### (2) Lettura di parole *versus* ascolto di parole (tabella 4.3.a. e figura 4.3.)

Sia nei controlli sia in EB, il giro occipitale inferiore e la corteccia calcarina mostravano una maggiore attivazione durante la lettura di parole rispetto all'ascolto di parole. Il lobulo parietale inferiore invece mostrava una maggiore attivazione nei controlli rispetto a EB. Il grafico in figura 5.3. mostra che questa differenza a livello della corteccia parietale è soprattutto legata ad un maggior coinvolgimento di quest'area nel compito di ascolto di parole in EB rispetto ai controlli.

Al contrario, nessun'area risultava maggiormente attiva in EB rispetto ai controlli.

	Coordinate MNI			Z score
	x	y	z	
<b>a. ASCOLTO DI PAROLE <i>versus</i> LETTURA DI PAROLE</b>				
<b>Attivazioni cerebrali comuni a EB e ai controlli</b>				
Giro temporale medio	60	-10	-12	4.2
	62	-14	-10	4.2
<b>Controlli &gt; EB</b>				
-----				
<b>EB &gt; Controlli</b>				
Giro temporale medio	38	-10	-8	4.1
<b>b. LETTURA DI PAROLE <i>versus</i> ASCOLTO DI PAROLE</b>				
<b>Attivazioni cerebrali comuni a EB e ai controlli</b>				
Giro occipitale inferiore	32	-92	-8	4.5°
Corteccia calcarina	16	-102	4	4.2
<b>Controlli &gt; EB</b>				
Lobulo parietale inferiore	52	-56	44	3.8
<b>EB &gt; Controlli</b>				
-----				

**Tabella 4.3.:** Attivazioni cerebrali associate alla modalità di presentazione degli stimoli.

\*=p<FWE\*0.005; ^= FWE\*0.005<p<FWE\*0.01; °= FWE\*0.01<p<FWE\*0.05.

### Elaborazione visuo-ortografica

La corteccia frontale, il giro temporale medio e il lobo occipitale risultavano attivi, sia nei controlli sia in EB, durante la lettura di parole e non-parole.

Abbiamo, inoltre, evidenziato alcune importanti differenze tra la risposta emodinamica associata alla lettura in EB e la risposta emodinamica associata alla lettura nei controlli: i controlli, infatti, mostravano una maggiore attivazione durante il compito di lettura sia a livello frontale, sia a livello della corteccia occipito-temporale, inclusa la regione comunemente denominata in letteratura “*Visual Word Form Area*” (*VWFA*; Cohen et al., 2002), sia a livello del giro angolare.

Al contrario, EB mostrava, rispetto ai controlli, una maggiore attivazione della corteccia occipitale, una regione associata all’elaborazione visiva precoce degli stimoli ortografici (tabella 4.4.a. e figura 4.3.).

Inoltre, il grafico in figura 5.3. mostra come la differenza osservata tra EB e i controlli a livello della corteccia occipito-temporale sia il risultato sia di una minore attivazione di quest’area, rispetto ai controlli, durante la lettura sia di una maggiore attivazione di questa regione in EB rispetto ai controlli durante il giudizio di similarità di lettere e simboli.

Per quanto riguarda il giudizio di similarità di simboli, l’analisi di congiunzione ha mostrato una comune attivazione in EB e nei controlli a livello delle cortecce occipito-parietale, occipitale ed occipito-temporale.

Non emergevano differenze della risposta emodinamica in EB e nei controlli in questo compito (tabella 4.4.b. e figura 4.3.).

<i>Coordinate MNI</i>				
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>a. LETTURA DI PAROLE E NON-PAROLE</b>				
<b>Attivazioni cerebrali comuni a EB e ai controlli</b>				
Giro frontale medio	42	10	50	4.2
	40	10	38	3.2
Giro frontale inferiore, parte triangolare	38	16	26	4.1
Giro frontale inferiore, parte opercolare	42	14	38	3.3
Giro precentrale	46	10	48	4.2
Giro temporale medio	60	-30	2	3.7
Giro occipitale inferiore	32	-94	-6	Inf*
Corteccia calcarina	20	-100	4	6.6*
	16	-102	4	6.3*
<b>Controlli &gt; EB</b>				
Giro frontale superiore, parte mesiale	12	34	48	5.2*
Giro frontale medio	38	34	40	4.7^
Giro frontale inferiore, parte orbitale	34	22	-20	3.9
Giro angolare	50	-56	40	5.2*
Giro temporale inferiore	52	-56	-20	4.0
<b>EB &gt; Controlli</b>				
Giro occipitale superiore	16	-102	6	4.2
	20	-100	8	4.0
Giro occipitale medio	36	-90	2	4.8^
Giro occipitale inferiore	36	-90	-2	4.8*
<b>b. GIUDIZIO DI SIMILARITÀ DI LETTERE E SIMBOLI</b>				
<b>Attivazioni cerebrali comuni a EB e ai controlli</b>				
Giro parietale superiore	18	-70	58	4.3
Giro temporal medio	48	-52	-20	3.8
<b>Controlli &gt; EB</b>				
<b>EB &gt; Controlli</b>				

**Tabella 4.4.:** Attivazioni cerebrali associate ai compiti visivi.  
 \*= $p < FWE * 0.005$ ; ^=  $FWE * 0.005 < p < FWE * 0.01$ ; °=  $FWE * 0.01 < p < FWE * 0.05$ .

### Giudizio di plausibilità di frasi

Sia i controlli sia il paziente mostravano, durante il compito di giudizio di plausibilità di frasi, una attivazione della parte mesiale del giro frontale superiore, dei giri frontali medio e inferiore e del giro temporale medio. Non emergevano aree di maggiore attivazione dal confronto tra controlli ed EB, mentre la parte mesiale del giro frontale superiore e il giro frontale medio risultavano maggiormente attivi in EB rispetto ai controlli durante il giudizio di plausibilità semantica di frasi (tabella 4.5. e figura 4.3.).



	<i>Coordinate MNI</i>			
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i>
<b>Attivazioni cerebrali comuni a EB e ai controlli</b>				
Giro frontale superiore, parte mesiale	2	52	42	3.3
	8	32	48	4.1
	-4	56	36	4.2§
	-4	58	32	4.2§
Giro frontale medio	50	36	22	3.6
	26	18	48	4.1
Giro frontale inferiore, parte orbitale	48	40	-18	4.8^
Giro frontale inferiore, parte triangolare	50	28	32	4.6°
	48	38	16	3.9
Giro temporale medio	58	-6	-12	5.6*
Giro temporale medio	62	-18	-6	5.5*
<b>Controlli &gt; EB</b>				
-----				
<b>EB &gt; Controlli</b>				
Giro frontale superiore, parte mesiale	-4	58	30	3.9§
	-4	56	36	3.9§
Giro frontale medio	26	18	48	4.5°

**Tabella 4.5.:** Attivazioni cerebrali associate al giudizio di plausibilità di frasi.

\*= $p < FWE * 0.005$ ; ^=  $FWE * 0.005 < p < FWE * 0.01$ ; °=  $FWE * 0.01 < p < FWE * 0.05$ .

§=attivazioni cerebrali che mostrano una apparente localizzazione nell'emisfero sinistro. Possiamo attribuire questo effetto al fatto che, al fine di aumentare il rapporto segnale-rumore, abbiamo applicato ai dati anatomofunzionali un filtro Gaussiano di 10x10x10 mm durante la fase di "smooth".

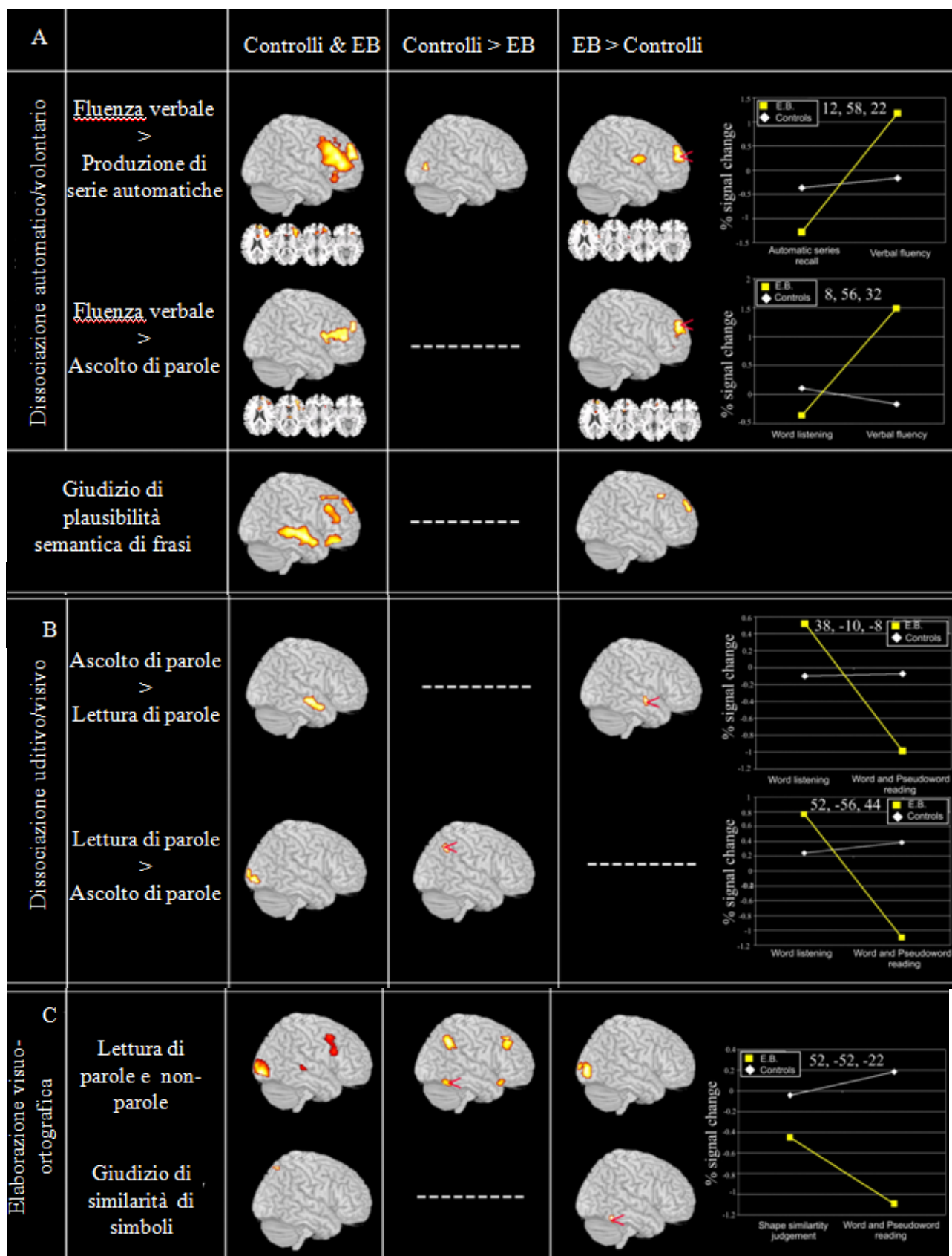


Figura 4.3.: Comunanze e differenze tra EB e i controlli. Per i picchi più significativi (indicati sul *template* con una freccia rossa) è stato riportato il grafico del segnale BOLD associato.

#### 4.4. Discussione

I precedenti studi che hanno esplorato i correlati neurali del linguaggio in soggetti sottoposti ad emisferectomia (Hertz-Pannier et al., 2002; Liegeois, Connelly et al., 2008; Voets et al., 2006) si sono per lo più concentrati su compiti di produzione linguistica, quali fluenza verbale e denominazione di figure. Questo lavoro, rappresenta, invece, una valutazione più sistematica ed approfondita dei patterns anatomofunzionali associati a compiti linguistici in seguito ad emisferectomia sinistra: la produzione linguistica, attraverso compiti di fluenza verbale e di rievocazione di serie automatiche, ma anche la comprensione di parole e di frasi sono state, infatti, da noi valutate nello stesso soggetto in seguito alla rimozione dell'emisfero sinistro.

Il profilo comportamentale ed i patterns anatomofunzionali di EB sono quindi stati interpretati ponendo particolare attenzione su quanto i networks funzionali osservati nel solo emisfero destro di EB rispecchiassero l'organizzazione anatomofunzionale dell'emisfero sinistro, dominante per il linguaggio, dei soggetti sani e quanto questo emisfero fosse in grado da solo di compensare la perdita dell'emisfero sinistro in relazione alle funzioni linguistiche.

Quanto il profilo neuropsicologico di EB concorda con i dati neuropsicologici riportati in letteratura?

Dal punto di vista comportamentale, EB non mostrava particolari difficoltà di linguaggio nella vita quotidiana. Al contrario, una valutazione neuropsicologica mirata ed approfondita delle abilità di linguaggio ha mostrato la presenza di alcune difficoltà lessicali, morfologiche e sintattiche. In particolare, nonostante una prestazione nella norma (tra il 25° ed il 50° percentile) al *TROG*, EB ha mostrato delle difficoltà morfosintattiche sia nell'elaborazione di frasi relative quali "Il ragazzo che insegue il cavallo è grasso" (blocco 14) o "Il gatto che la mucca insegue è marrone" (blocco 20), sia nell'elaborazione di locativi (on, in) e determinanti (blocco 16 e 18). Lo stesso tipo di errore è emerso durante la somministrazione del *Token Test*, in cui EB ha commesso solo due errori ("Tocca il cerchio nero con il quadrato rosso" e "Tocca lentamente i quadrati e velocemente i cerchi") su 36

items ed in cui la presenza di 34 risposte corrette su 36 evidenziava una capacità di comprensione linguistica nella norma.

Possiamo ipotizzare che queste difficoltà morfosintattiche fossero accentuate dal fatto che i compiti somministrati richiedevano sia una buona capacità di recupero lessicale sia una intatta capacità di comprensione di singole parole su stimolo pittorico, abilità che risultavano deficitarie in EB, come dimostrato dalla bassa prestazione ottenuta dal paziente sia nel compito di denominazione di figure (*Boston naming test*) sia nel compito di comprensione lessicale (*PPVT*).

Un basso punteggio in queste prove potrebbe spiegare anche le difficoltà riscontrate da EB durante la somministrazione della scala per la valutazione del quoziente intellettivo: EB mostrava infatti difficoltà nella prova di ricerca di somiglianze tra coppie di stimoli (es. “cosa hanno in comune una statua e una poesia?”) e nella prova di vocabolario, entrambe utilizzate per la misurazione del QI verbale.

Per quanto riguarda le abilità ortografiche, quali la lettura e la capacità di *spelling*, EB mostrava una prestazione nella norma sia in termini di accuratezza sia in termini di velocità di esecuzione. Le difficoltà lessicali, interferivano però anche con queste abilità, evidenziando difficoltà in compiti che richiedevano l’accesso al lessico ortografico, quali la lettura di parole prestito, la prova di decisione lessicale per via visiva e il compito di discriminazione di omofone non omografe. Sulla base di questi dati, la nostra ipotesi è che il solo emisfero destro non sia in grado di sviluppare una *piena* competenza delle capacità linguistiche.

E’ importante notare che, nonostante le difficoltà sintattiche e lessicali di EB, una dettagliata valutazione di diverse funzioni cognitive, ha rivelato poi un profilo cognitivo molto vicino alla norma. Questo risultato è in linea con i precedenti lavori, riportati in letteratura, che descrivevano casi di pazienti con emisferectomia sinistra e abilità linguistiche per lo più nella norma (Bates et al., 2001; Woods & Teuber, 1978), anche in seguito ad emisferectomia sinistra tardiva (Cossu et al., 1995; Vargha-Khadem et al., 1997).

Infatti, la maggior parte dei pazienti con emisferectomia sinistra mostra, in genere, abilità di linguaggio nella norma, fatta eccezione di alcuni aspetti specifici quali, per esempio, il recupero lessicale (Boatman et al., 1999), la comprensione linguistica (Vanlancker-Sidtis, 2004), o la sintassi (Stark et al., 1995).

Questi dati, quindi, confermano l'ipotesi che il solo emisfero destro, sia, in realtà, almeno in parte, in grado di compensare la perdita dell'emisfero sinistro, mantenendo una prestazione comportamentale nella norma sia in una buona percentuale di compiti linguistici sia in compiti cognitivi che testano funzioni diverse, come le abilità visuo-spaziali.

#### Come il profilo neuropsicologico di EB ci aiuta ad interpretare le attivazioni anatomofunzionali associate ai diversi compiti linguistici?

I nostri risultati fMRI mostrano che la maggior parte delle regioni cerebrali destre coinvolte in compiti linguistici in EB corrispondeva alle omologhe aree cerebrali sinistre attivate dai controlli durante l'esecuzione dei medesimi compiti linguistici.

Ciò era vero sia a livello dei patterns anatomofunzionali associati ad ogni singolo compito sia a livello di alcune macroaree linguistiche da noi indagate, quali la dissociazione tra compiti linguistici volontari e compiti linguistici automatici, o il confronto tra processi di elaborazione linguistica su presentazione uditiva e compiti di elaborazione linguistica su presentazione visiva .

Quindi, noi suggeriamo che l'architettura neurofunzionale dell'emisfero destro di EB rifletta, nel suo insieme, l'organizzazione neurale linguistica dell'emisfero sinistro, dominante, dei soggetti sani.

Questa evidenza è in linea con i risultati riportati da Liegeois e collaboratori (2008) e Hertz-Pannier e collaboratori (2002) in compiti di recupero volontario di parole. I nostri dati permettono però di estendere queste precedenti evidenze ad un più ampio numero di compiti linguistici, sia a livello di elaborazione di singole parole sia a livello di elaborazione di frasi.

Al contrario, nel nostro esperimento abbiamo individuato alcune differenze compito-specifiche a

livello dell'intensità delle attivazioni confrontando EB con i soggetti di controllo. In particolare, EB mostrava una maggiore attivazione della corteccia prefrontale nei processi linguistici volontari indagati, ovvero, mostrava una maggiore attivazione prefrontale nella fluenza verbale rispetto all'ascolto di parole o alla produzione automatica di parole, ma mostrava anche una maggiore attivazione prefrontale nel compito di giudizio di plausibilità di frasi.

E' importante notare che le differenze topografiche tra EB e i controlli potrebbero essere legate semplicemente al fatto che abbiamo confrontato l'emisfero destro di EB con l'emisfero sinistro dei controlli. Ma se questo fosse vero noi ci dovremmo aspettare una distribuzione neurofunzionale completamente casuale delle iperattivazioni e delle ipoattivazioni osservate in EB. Questo non era certo il caso, infatti, oltre ad avere degli effetti di congiunzione molto ampi, abbiamo osservato le stesse differenze di attivazione in diversi compiti cognitivi. Questo ci ha permesso di interpretare i risultati funzionali del nostro esperimento attribuendo un significato funzionale e biologico alle differenze osservate tra la risposta emodinamica di EB e quella osservata nei soggetti di controllo.

In particolare, abbiamo osservato una costante differenza tra EB e i soggetti di controllo a livello della corteccia prefrontale (*DLPFC*) durante i compiti più "impegnativi"<sup>1</sup>. Come si può notare nella figura 5.3., il plot del segnale BOLD di questa regione cerebrale ha mostrato che nessuna differenza emergeva in questa regione durante l'ascolto di parole o durante la produzione di serie automatiche tra EB ed i controlli, mentre una significativa differenza di attivazione emergeva in quest'area durante il compito di fluenza verbale.

Questi dati sembrano suggerire che una maggiore attivazione della corteccia dorso-laterale prefrontale in EB sia legata ad una maggiore richiesta di risorse cognitive per l'esecuzione del compito. Questa interpretazione è in linea con gli studi che indagano il ruolo della corteccia

---

<sup>1</sup> E' possibile, inoltre, che la maggiore attivazione della corteccia prefrontale osservata in EB riflettesse la tipica funzionalità dell'emisfero destro. Al fine di escludere questa possibilità, abbiamo confrontato le attivazioni di EB con le attivazioni destre dei controlli. Come nella precedente analisi, EB mostrava una maggiore attivazione della corteccia prefrontale. Questo dato supportava la nostra ipotesi che la maggiore attivazione prefrontale osservata in EB rappresentasse il correlato neurale di processi di compensazione.

prefrontale nei processi attentivi e nella memoria di lavoro e con gli esperimenti che riportano un effetto del carico cognitivo su queste regioni (Gilbert, Spengler, Simons, Frith, & Burgess, 2006; Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005; Pochon et al., 2002).

E' importante notare che, nonostante queste iperattivazioni della corteccia prefrontale, EB mostrava una adeguata prestazione comportamentale nei compiti di produzione verbale volontaria, come la fluenza fonemica e la fluenza semantica. Questo maggiore coinvolgimento della corteccia prefrontale potrebbe, quindi, rappresentare il correlato neurale di processi di compensazione richiesti per produrre una adeguata risposta comportamentale<sup>2</sup>.

Infine, abbiamo osservato alcune differenze anatomofunzionali in regioni cerebrali diverse dalla corteccia prefrontale. In particolare, EB mostrava una significativa iperattivazione del giro temporale medio durante l'elaborazione di stimoli verbali presentati in modalità uditiva (ascolto di parole).

Questa iperattivazione non emergeva quando gli stimoli verbali erano presentati per via visiva.

Inoltre, una significativa diminuzione della risposta emodinamica di EB a livello del giro angolare e della corteccia occipito-temporale è emersa durante la lettura di parole .

Questi risultati, insieme alla dissociazione comportamentale osservata tra la prestazione nel compito di decisione lessicale somministrato per via uditiva e la prestazione associata alla decisione lessicale somministrata per via visiva, suggerivano che l'accesso all'informazione lessicale in EB fosse, in qualche modo, sensibile alla modalità di presentazione degli stimoli.

### Il sistema di lettura

Lo studio del processo di lettura in un paziente come EB rappresenta un lavoro di particolare interesse per diverse ragioni.

Innanzitutto, l'emisfero sinistro di EB venne rimosso diversi anni prima che l'apprendimento

---

<sup>2</sup> La letteratura sull'invecchiamento, definisca come "processo di compensazione" il maggior coinvolgimento di alcune aree in alcuni compiti cognitivi associato al mantenimento di una buona prestazione comportamentale in quegli stessi compiti.

della lettura avesse inizio; inoltre l'emisfero sinistro di EB rappresentava chiaramente l'emisfero dominante per il linguaggio prima dell'operazione, come dimostrato dal suo lento recupero dei disturbi afasici e dalla persistenza delle difficoltà morfosintattiche dopo la rimozione chirurgica.

In secondo luogo, il sistema di lettura è forse uno dei sistemi maggiormente lateralizzati nell'emisfero sinistro, soprattutto per quanto riguarda l'area di Broca, la corteccia ventrale occipito-temporale, inclusa la cosiddetta *VWFA*, e le regioni cerebrali della corteccia extrastriata coinvolte nella conversione grafema-fonema (W. D. Gaillard, Balsamo, Ibrahim, Sachs, & Xu, 2003; W. D. Gaillard et al., 2001).

A questo proposito, i nostri risultati mostravano che, in età evolutiva, dopo un'emisferectomia sinistra un sistema ortografico altamente efficiente, anche se non funzionalmente perfetto, possa essere costruito con successo nel rimanente emisfero non dominante.

A livello comportamentale, EB mostrava un'alta competenza nella lettura sia di parole che di non parole, mentre sono emerse delle difficoltà nella lettura di parole prestito e di parole irregolari<sup>3</sup>, nell'elaborazione di omofone e in compiti di decisione lessicale per via visiva. Il profilo neuropsicologico di EB era, quindi, simile a quello dei pazienti con dislessia superficiale (K. Patterson et al., 1985).

Considerando l'alto grado di trasparenza dell'ortografia italiana, non è possibile confrontare i risultati del nostro studio con i risultati riportati in letteratura su soggetti con emisferectomia sinistra in lingue ad ortografia opaca, quali, per esempio, la lingua inglese. Il caso più simile a EB, riportato in letteratura, è quello di SG: un ragazzo italiano, destrimane che mostrava una estesa lesione dell'emisfero sinistro acquisita all'età di 12 anni; il suo emisfero destro era completamente intatto (Cossu et al., 1995). Diversamente da EB, SG mostrava un profilo cognitivo simile a quello della dislessia profonda. La differenza comportamentale tra EB e SG rivela quanto importante possa essere "l'onset" della lesione e quanta differenza ci possa essere nei processi di compensazione

---

<sup>3</sup> Essendo l'italiano una lingua ad ortografia trasparente, le parole irregolari sono costituite da quelle parole in cui l'accento non è prevedibile, ovvero cade sulla terz'ultima sillaba, parole come "passero", "cellula", "rompere", "camera".



messi in atto dal solo emisfero destro in bambini destrimani prima dell'operazione.

Dal punto di vista neurofisiologico, il pattern di lettura di EB coinvolgeva una serie di aree cerebrali, le cui aree omologhe sinistre risultano tipicamente coinvolte nel pattern di lettura in soggetti normolettori destrimani, aree come il giro frontale inferiore, il giro precentrale e il giro occipitale inferiore; inoltre, l'analisi della risposta emodinamica associata alla lettura di parole e non-parole in EB ha evidenziato una ridotta attivazione a livello del giro temporale inferiore e della corteccia occipito-temporale, del giro angolare e della corteccia frontale.

Alcune di queste aree, tra cui la corteccia ventrale occipito-temporale, sembrano essere deputate al riconoscimento globale della parola presentata per via visiva (Binder et al., 2003; Cohen et al., 2008; Cohen et al., 2002; Herbster et al., 1997; Jobard, Crivello, & Tzourio-Mazoyer, 2003; K. R. Pugh et al., 2010) anche a livello comportamentale, questo risultava essere il livello di elaborazione deficitario in EB<sup>4</sup>, come dimostrato dalla bassa prestazione ottenuta dal paziente nella prova di decisione lessicale con stimoli presentati visivamente.

Nessuna differenza è, invece, emersa a livello della corteccia ventrale occipito-temporale tra EB ed i controlli durante un più elementare compito di giudizio di similarità di simboli.

Nel loro insieme, questi risultati sembrano suggerire che il deficit di lettura osservato, a livello comportamentale, in EB fosse il risultato di una mancata specializzazione, a livello neurale, della corteccia ventrale occipito-temporale, specializzazione tipicamente osservata nell'emisfero sinistro dei soggetti normolettori.

E' importante sottolineare che questa regione cerebrale sembra essere un'importante area di integrazione delle informazioni derivanti da diversi sistemi (ortografico, fonologico, semantico), come suggerito da alcuni autori (Devlin et al., 2006).

Inoltre, i dati anatomofunzionali della lettura e del giudizio di similarità di simboli in EB ha

---

<sup>4</sup> Nessuna differenza nella risposta emodinamica è emersa confrontando la lettura di parole e la lettura di non-parole nei controlli, mentre lo stesso confronto in EB ha evidenziato una maggiore attivazione della corteccia frontale durante la lettura di parole rispetto alla lettura di non-parole. Nessuna differenza è emersa dal confronto opposto (lettura di non-parole versus lettura di parole). Questi dati sembrano suggerire che, a differenza dei controlli, la lettura di parole sia, in realtà, più impegnativa per EB rispetto alla lettura di non-parole, a fronte di una prestazione comportamentale nella norma.

mostrato come quest'area non fosse completamente deprivata del suo ruolo funzionale, in quanto risultava coinvolta, come nei soggetti di controllo, nell'elaborazione di forme visive semplici e senza significato, ma, a differenza dei controlli, non era in grado di sviluppare alcuna specificità per il processo di lettura.

Anche se la lettura non è mai stata indagata con *fMRI* in soggetti sottoposti ad emisferectomia sinistra precoce, possiamo dire che, in linea con quanto già precedentemente riportato in letteratura (Cummine et al., 2009; Ogden, 1996; K. Patterson et al., 1989), i risultati comportamentali di questo studio sembrano suggerire che il solo emisfero destro non sia in grado di compensare la mancanza dell'emisfero sinistro in relazione alle abilità di lettura, ma sia in grado di fornire solo un parziale controllo dei processi di lettura.

#### **4.5. Conclusioni**

Riassumendo, i dati comportamentali riguardanti i compiti somministrati mostravano che, anche dopo precoce emisferectomia sinistra, le funzioni linguistiche possono risultare largamente preservate.

Per quanto riguarda i dati funzionali, invece, è emerso che la risposta emodinamica associata all'esecuzione di compiti linguistici in un paziente con emisferectomia sinistra coinvolgeva, per lo più, aree omologhe alle regioni cerebrali sinistre, tipicamente attivate nell'emisfero dominante dei soggetti di controllo durante i medesimi compiti linguistici.

Un aumento della risposta emodinamica a livello della corteccia prefrontale nel paziente rispetto ai controlli sembrava riflettere una maggiore richiesta di risorse cognitive per l'esecuzione di compiti linguistici in EB, a fronte di una prestazione comportamentale nella norma.

Abbiamo interpretato questo dato in termini di processi di compensazione.

Infine, le difficoltà lessicali sembravano riflettersi, a livello funzionale, in una mancata specializzazione della corteccia ventrale occipito-temporale per la lettura, che tipicamente si osserva nei controlli. Questo risultato era consistente con le difficoltà comportamentali evidenziate in EB

durante compiti linguistici, quali la prova di decisione lessicale e la prova di discriminazione di omofone. L'ipoattivazione occipito-temporale, inoltre, corrispondeva con il pattern neurale spesso riportato in associazione a un quadro di dislessia evolutiva (Paulesu et al., 2001).

In conclusione, questi dati suggeriscono che l'emisfero destro possa compensare, almeno in parte, alcuni aspetti delle funzioni linguistiche, nel caso in cui l'emisfero sinistro venga rimosso precocemente.

Inoltre, questi dati sembrerebbero suggerire che un'adeguata prestazione linguistica a livello comportamentale in un paziente con emisferectomia sinistra possa, in realtà, nascondere un maggiore investimento di risorse cognitive e l'intervento di processi di compensazione a livello neurale.

## **5. Conclusioni generali**

La lettura è un processo multicomponenziale che coinvolge processi visuo-ortografici, semantico-lessicali, fonologici (Coltheart et al., 1997a; D. C. Plaut et al., 1996; Zorzi et al., 1998), ma anche abilità visive, visuo-attentive e di controllo oculomotorio (Aghababian & Nazir, 2000; Hyona & Olson, 1995; Levy et al., 2010; Rayner, 1986; S.E. Shaywitz & Shaywitz, 2008).

Le conoscenze attualmente disponibili sulla neurofisiologia del sistema di lettura, ed in particolare sulle proprietà fisiologiche delle regioni inferotemporali e occipitotemporali sinistre non hanno permesso di disambiguare completamente la funzionalità di queste regioni cerebrali. Inoltre, i dati fino ad oggi riportati in letteratura non hanno fornito una interpretazione univoca della disfunzionalità riscontrata in queste regioni cerebrali in soggetti con dislessia evolutiva.

Con questo scopo abbiamo indagato, ponendo particolare attenzione alla corteccia occipito-temporale sinistra, l'intersezione del sistema neurale associato alla lettura di singole parole e non-parole con i circuiti neurali associati all'elaborazione fonologica degli stimoli verbali, alla percezione visiva del movimento ed all'apprendimento di una nuova sequenza motoria in soggetti con normali abilità di lettura. Questi sistemi sembrano, infatti, avere un ruolo importante, non solo nel normale sistema di lettura, ma anche nella dislessia evolutiva (Nicolson et al., 2001; Snowling, 2001; Stein, 2001).

Dai nostri risultati emerge che la corteccia occipito-temporale sinistra abbia un'organizzazione funzionale antero-posteriore, ovvero mentre le aree più posteriori sembrerebbero maggiormente implicate in una elaborazione visuo-ortografica dello stimolo, le aree più anteriori sembrerebbero essere delle regioni di interfaccia tra il sistema ortografico ed il sistema fonologico (van der Mark et al., 2011).

Sembrerebbe, inoltre, che queste aree di interfaccia giochino un importante ruolo sia nella lettura di parole sia nella lettura di non-parole. Solo il sistema motorio/cerebellare, infatti, sembrava mostrare una maggiore e più diffusa sovrapposizione con il circuito di lettura di non-parole rispetto alla lettura di parole, confermando il maggior coinvolgimento, in questo tipo di lettura, di processi

di tipo articolatorio (Hagoort et al., 1999) e fonologico sublessicale (Herbster et al., 1997; K. R. Pugh et al., 1996; Sergent et al., 1992).

Confrontando questi risultati con le ridotte attivazioni osservate in un gruppo di soggetti adulti, ben compensati, con dislessia evolutiva durante la lettura di parole e non-parole, ipoattivazioni che risultavano, in linea con la letteratura, essere concentrate nelle regioni occipito-temporali sinistre (Paulesu et al., 2001; Richlan et al., 2009; S. E. Shaywitz et al., 1998), abbiamo osservato, durante la lettura di non-parole, un malfunzionamento sia a livello dell'interfaccia visuo-ortografica, sia a livello dell'interfaccia ortografico-fonologica, sia in alcune aree che sembravano essere specificamente attivate per la lettura di singole parole e non-parole. Al contrario, le ridotte attivazioni osservate nei dislessici durante la lettura di parole non mostravano una sovrapposizione con l'area più posteriore, come se l'interfaccia visuo-ortografica fosse maggiormente coinvolta in processi sub lessicali e, quindi, meno *stressata* da questo tipo di stimolo, mentre si sovrapponevano con l'area di interfaccia ortografico-fonologica e con l'area della lettura *per se*.

Ciò ha suggerito che il disturbo di lettura, caratteristico della dislessia evolutiva, sia in realtà il risultato dell'alterazione di più sistemi e che nessuna teoria esplicativa, proposta in letteratura per la dislessia evolutiva, possa spiegare, da sola, la complessità del quadro comportamentale e neurofisiologico associato alla dislessia evolutiva; essa sarebbe, quindi, il risultato della co-occorrenza di più deficit cognitivi.

Inoltre, la presenza di aree di maggiore attivazione nei dislessici, rispetto ai controlli, in compiti di percezione visiva del movimento e di apprendimento di una sequenza motoria suggeriva il coinvolgimento, in questi compiti, di processi anatomofunzionali di compensazione. La nostra ipotesi è che, in adulti ben compensati, il sistema magnocellulare ed il sistema motorio/cerebellare, associati a circuiti neurali bilaterali, maggiormente ridondanti nei due emisferi cerebrali, avrebbero maggiori possibilità di compensazione del deficit comportamentale.

Nessuna differenza è emersa tra dislessici e controlli nel compito di rima di lettere, né a livello comportamentale, né a livello anatomofunzionale. Abbiamo ipotizzato che questa evidenza potesse

essere legata al fatto che il compito di rima di lettere presentate per via uditiva fosse un compito molto, per non dire troppo, semplice a livello fonologico, anche per i soggetti dislessici.

Infine, la valutazione di un soggetto sottoposto ad emisferectomia sinistra all'età di 2.5 anni, ci ha permesso di indagare come e quanto, l'emisfero destro potesse essere in grado di organizzarsi, per supportare a livello linguistico e delle abilità di lettura, la perdita di un emisfero sinistro, dominante per il linguaggio, focalizzando la nostra attenzione sulla funzionalità della corteccia occipito-temporale destra, quale area omologa di una regione cerebrale fondamentale per lo sviluppo di una abilità di lettura nella norma (Dehaene et al., 2010).

Questo studio ha mostrato come, larga parte dei circuiti neurali associati alle abilità di linguaggio e di lettura, coinvolgano aree omologhe rispetto alle aree tipicamente attivate nell'emisfero sinistro, dominante per il linguaggio, in soggetti sani. Inoltre, una maggiore attivazione della corteccia prefrontale sembrava rappresentare il correlato neurale di processi di compensazione, permettendo di mantenere una prestazione comportamentale nella norma in compiti maggiormente impegnativi per il paziente. Una maggiore attivazione della stessa regione prefrontale caratterizzava la lettura di parole, mentre non emergevano differenze per la lettura di non-parole tra il soggetto emisferectomizzato (EB) ed i controlli. Questo ci ha permesso di ipotizzare, anche alla luce dei disturbi lessicali evidenziati a livello comportamentale, che EB utilizzasse maggiormente una strategia di lettura non lessicale, in modo simile a quanto osservato in pazienti con dislessia superficiale (K. Patterson et al., 1985). A livello anatomofunzionale, questo dato sembrava riflettersi in una ridotta attivazione sia a livello del giro angolare, sia a livello della corteccia occipito-temporale.

In generale, questi dati mostravano che l'emisfero destro potesse compensare, almeno in parte, alcune funzioni linguistiche, in assenza di un emisfero sinistro, precocemente rimosso.

Rimangono, però, aperti alcuni interrogativi.

In particolare, in riferimento ai lavori qui riportati, potrebbe essere interessante indagare

ulteriormente la funzionalità della corteccia ventrale occipito-temporale, ed in particolare di quelle aree che mostravano una attivazione specifica per la lettura, includendo anche compiti di denominazione di figure, atti a testare il recupero lessicale in seguito alla presentazione di uno stimolo pittorico, oppure indagando le intersezioni del circuito cerebrale associato alla lettura con il circuito attentivo. Recentemente, infatti, numerosi studi hanno indagato il coinvolgimento del sistema attentivo nella lettura, suggerendo che una disfunzione di questo sistema possa essere all'origine del disturbo di lettura evolutivo (Facoetti et al., 2000).

Inoltre, essendo questi risultati basati su delle semplici intersezioni anatomiche, potrebbe essere utile analizzare anche la connettività funzionale dei circuiti sottostanti i sistemi cognitivi indagati.

Infine, potrebbe essere anche interessante indagare la "replicabilità" di questi risultati sul pattern anatomofunzionale associato alla lettura di frasi, indagando sia la normale funzionalità del sistema di lettura, sia l'alterazione di questo sistema nella dislessia evolutiva, in un compito più ecologico, in grado di coinvolgere maggiormente il sistema visivo oculomotorio ed il sistema motorio/cerebellare.

## Bibliografia

- Aghababian, V., & Nazir, T. A. (2000). Developing normal reading skills: aspects of the visual processes underlying word recognition. *J Exp Child Psychol*, 76(2), 123-150.
- Allport, D. A. (1979). *Word recognition in reading* (Vol. 1). New York: Plenum Press.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (T. i. D.-I. M. d. e. s. d. d. m. M. Masson, Trans. 4th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association
- Ardila, A., Rosselli, M., & Rosas, P. (1989). Neuropsychological assessment in illiterates: visuospatial and memory abilities. *Brain Cogn*, 11(2), 147-166.
- Backman, J. E., Mamen, M., & Ferguson, H. B. (1984). Reading level design: conceptual and methodological issues in reading research. *Psychol Bull*, 96(3), 560-568.
- Baddeley, A., Gathercole, S., & Papagno, C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychol Rev*, 105(1), 158-173.
- Basser, L. S. (1962). Hemiplegia of early onset and the faculty of speech with special reference to the effects of hemispherectomy. *Brain*, 85, 427-460.
- Basso, A., Capitani, E., & Laiacina, M. (1987). Raven's coloured progressive matrices: normative values on 305 adult normal controls. *Funct Neurol*, 2(2), 189-194.
- Basso, A., Taborelli, A., & Vignolo, L. A. (1978). Dissociated disorders of speaking and writing in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 41(6), 556-563.
- Bates, E., Devescovi, A., & Wulfeck, B. (2001). Psycholinguistics: a cross-language perspective. *Annu Rev Psychol*, 52, 369-396.
- Bavelier, D., Corina, D., Jezzard, P., & Padmanabhan, S. (1997). Sentence reading: a functional MRI study at 4 tesla. *Journal of cognitive neuroscience*, 9, 664-686.
- Ben-Shachar, M., Dougherty, R. F., Deutsch, G. K., & Wandell, B. A. (2011). The Development of Cortical Sensitivity to Visual Word Forms. *J Cogn Neurosci*.
- Bender, L. (1979, 1992). *Bender Visual Motor Gestalt Test: Manuale* (L. Morante, Trans.). Firenze: O.S. Organizzazioni Speciali.
- Benson, D. F. (1977). The third alexia. *Arch Neurol*, 34(6), 327-331.
- Benton, A. L., VanAllen, M., Hamsher, K., & Levin, H. (1978). *Test of Facial Recognition, Form SL: Manual*. Iowa City, Iowa: Benton Laboratory of Neuropsychology.
- Benton, A. L., Varney, N. R., & S., H. K. d. (1978). *Contributi per un Assessment Neuropsicologico: Test di Orientamento di linee*. Firenze: O. S. Organizzazioni Speciali.
- Biemiller, A. J. (1970). The development of the use of graphic and contextual information as children learn to read. *Reading Research Quarterly*, 6, 75-96.
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 19(12), 2767-2796.
- Binder, J. R., McKiernan, K. A., Parsons, M. E., Westbury, C. F., Possing, E. T., Kaufman, J. N., et al. (2003). Neural correlates of lexical access during visual word recognition. *J Cogn Neurosci*, 15(3), 372-393.
- Binder, J. R., Medler, D. A., Desai, R., Conant, L. L., & Liebenthal, E. (2005). Some neurophysiological constraints on models of word naming. *Neuroimage*, 27(3), 677-693.
- Bishop, D. V. (1982). *Test for reception of grammar (T.R.O.G)* (M. Cendron, I. Lonciari & G. Sartori, Trans.). Oxford.: Medical research Council.
- Bishop, D. V. (1988). Can the right hemisphere mediate language as well as the left? A critical review of recent research. *Cognitive neuropsychology*, 5(3), 353-367.
- Bishop, D. V. (2002). Cerebellar abnormalities in developmental dyslexia: cause, correlate or consequence? *Cortex*, 38(4), 491-498.



- Boatman, D., Freeman, J., Vining, E., Pulsifer, M., Miglioretti, D., Minahan, R., et al. (1999). Language recovery after left hemispherectomy in children with late-onset seizures. *Ann Neurol*, 46(4), 579-586.
- Bookheimer, S. Y., Zeffiro, T. A., Blaxton, T., Gaillard, W., & Theodore, W. (1995). Regional cerebral flow during object naming and word reading. *Human Brain Mapping*, 3, 93-106.
- Booth, J. R., Burman, D. D., Meyer, J. R., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. M. (2002). Modality independence of word comprehension. *Hum Brain Mapp*, 16(4), 251-261.
- Borowsky, R., Esopenko, C., Cummine, J., & Sarty, G. E. (2007). Neural representations of visual words and objects: a functional MRI study on the modularity of reading and object processing. *Brain Topogr*, 20(2), 89-96.
- Bradley, L., & Bryant, P. (1983). Categorizing sounds and learning to read – a causal connection. *Nature*, 301, 419-421.
- Bradley, L., Bryant, P.E. (1983). Categorizing sounds and learning to read: A causal connection. *Nature*, 301, 419-421.
- Brambati, S. M., Ogar, J., Neuhaus, J., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2009). Reading disorders in primary progressive aphasia: a behavioral and neuroimaging study. *Neuropsychologia*, 47(8-9), 1893-1900.
- Brambati, S. M., Termine, C., Ruffino, M., Stella, G., Fazio, F., Cappa, S. F., et al. (2004). Regional reductions of gray matter volume in familial dyslexia. *Neurology*, 63(4), 742-745.
- Brem, S., Bucher, K., Halder, P., Summers, P., Dietrich, T., Martin, E., et al. (2006). Evidence for developmental changes in the visual word processing network beyond adolescence. *Neuroimage*, 29(3), 822-837.
- Brem, S., Halder, P., Bucher, K., Summers, P., Martin, E., & Brandeis, D. (2009). Tuning of the visual word processing system: distinct developmental ERP and fMRI effects. *Hum Brain Mapp*, 30(6), 1833-1844.
- Brizzolara, D. (2001). Imparare la lingua scritta. In I. Mulino (Ed.), *La psicologia del linguaggio* (pp. 215-251). Bologna: L.Camaioni.
- Broca, M. P. (1961). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole). *Bull Mem Soc Anat Paris*, 36, 330-357.
- Brookes, R. L., & Stirling, J. (2005). The cerebellar deficit hypothesis and dyslexic tendencies in a non-clinical sample. *Dyslexia*, 11(3), 174-185.
- Brunswick, N., McCrory, E., Price, C. J., Frith, C. D., & Frith, U. (1999). Explicit and implicit processing of words and pseudowords by adult developmental dyslexics: A search for Wernicke's Wortschatz? *Brain*, 122 ( Pt 10), 1901-1917.
- Burton, M. W., Small, S. L., & Blumstein, S. E. (2000). The role of segmentation in phonological processing: an fMRI investigation. *J Cogn Neurosci*, 12(4), 679-690.
- Campbell, R., & Besner, D. (1981). this and that: constraints on the production of new written words. *Quarterly journal of experimental psychology*, 33A, 375-396.
- Castles, A., & Coltheart, M. (2004). Is there a causal link from phonological awareness to success in learning to read? *Cognition*, 91(1), 77-111.
- Chad, W., Washington, M. D., Kathleen, D., McCoy, B. S., Gregory, J., & Zipfel, M. D. N. F., 29, (3):E 1-7. (2010). Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurg Focus*, 29(3), E 1-7.
- Chaney, C. (1998). Preschool language and metalinguistic skills are links to reading success. *Applied Psycholinguistics*, 19, 443-446.
- Chen, Y., Grossman, E. D., Bidwell, L. C., Yurgelun-Todd, D., Gruber, S. A., Levy, D. L., et al. (2008). Differential activation patterns of occipital and prefrontal cortices during motion processing: evidence from normal and schizophrenic brains. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 8(3), 293-303.
- Cohen, L., & Dehaene, S. (2004). Specialization within the ventral stream: the case for the visual word form area. *Neuroimage*, 22(1), 466-476.

- Cohen, L., Dehaene, S., Vinckier, F., Jobert, A., & Montavont, A. (2008). Reading normal and degraded words: contribution of the dorsal and ventral visual pathways. *Neuroimage*, *40*(1), 353-366.
- Cohen, L., Jobert, A., Le Bihan, D., & Dehaene, S. (2004). Distinct unimodal and multimodal regions for word processing in the left temporal cortex. *Neuroimage*, *23*(4), 1256-1270.
- Cohen, L., Lehericy, S., Chochon, F., Lemer, C., Rivaud, S., & Dehaene, S. (2002). Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the Visual Word Form Area. *Brain*, *125*(Pt 5), 1054-1069.
- Cohen, L., Martinaud, O., Lemer, C., Lehericy, S., Samson, Y., Obadia, M., et al. (2003). Visual word recognition in the left and right hemispheres: anatomical and functional correlates of peripheral alexias. *Cereb Cortex*, *13*(12), 1313-1333.
- Coltheart, M. (1978). Lexical access in simple reading tasks. In G. Underwood (Ed.), *Strategies of information processing*. London: Academic Press.
- Coltheart, M., Langdon, R., & Haller, M. (1997a). Computational cognitive neuropsychology and reading. In B. Dodd, L. Worrall & R. Campbell (Eds.), *Evaluating Theories of Language*. London: WHURR Publishers Ltd.
- Coltheart, M., Langdon, R., & Haller, M. (1997b). Computational cognitive neuropsychology and reading. . In B. Dodd, L. Worrall & C. R. (Eds.), *Evaluating Theories of Language*. . London: WHURR Publishers Ltd.
- Coltheart, M., Rastle, K., Perry, C., Langdon, R., & Ziegler, J. (2001). DRC: a dual route cascaded model of visual word recognition and reading aloud. *Psychol Rev*, *108*(1), 204-256.
- Cornelissen, P., Hansen, P. C., Gilchrist, I., Cormack, F., Essex, J., & Frankish, C. (1998). Coherent motion detection and letter position encoding. *Vision Res*, *38*(14), 2181-2191.
- Cornelissen, P., Richardson, A., Mason, A., Fowler, S., & Stein, J. (1995). Contrast sensitivity and coherent motion detection measured at photopic luminance levels in dyslexics and controls. *Vision Res*, *35*(10), 1483-1494.
- Cossu, G., Da Prati, E., & Marshall, J. C. (1995). Deep dyslexia and the right hemisphere hypothesis: spoken and written language after extensive left hemisphere lesion in a 12-year-old boy. *Cognitive neuropsychology*, *12*(4), 391-407.
- Cossu, G., & Marshall, J. C. (1990). Are cognitive skills a prerequisite for learning to read and write? *Cognitive Neuropsychology*, *7*, 21-40.
- Cummine, J., Borowsky, R., Winder, F. S., & Crossley, M. (2009). Basic reading skills and dyslexia: three decades following right versus left hemispherectomy for childhood-onset intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*, *15*(4), 470-475.
- Curtiss, S., & de Bode, S. (2003). How normal is grammatical development in the right hemisphere following hemispherectomy? The root infinitive stage and beyond. *Brain Lang*, *86*(2), 193-206.
- Damasio, A. (1989). The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neural Computation*, *1*, 123-132.
- De Renzi, E., & Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex*, *14*, 627-630.
- Dehaene, S., Jobert, A., Naccache, L., Ciuciu, P., Poline, J. B., Le Bihan, D., et al. (2004). Letter binding and invariant recognition of masked words: behavioral and neuroimaging evidence. *Psychol Sci*, *15*(5), 307-313.
- Dehaene, S., Pegado, F., Braga, L. W., Ventura, P., Nunes Filho, G., Jobert, A., et al. (2010). How learning to read changes the cortical networks for vision and language. *Science*, *330*(6009), 1359-1364.
- Dejerine, J. (1891). Sur un cas de cecite verbale avec agraphie, suivi d'autopsie. *Mem. Soc. Biol.* , *3*, 197-201.
- Dejerine, J. (1892). Contribution a l'etude anatomoclinique et clinique des differentes varietes de cecite verbal. CR Hebdomadaire Seances. *Mem. Soc. Biol.*, *4*, 61-90.

- Demb, J. B., Boynton, G. M., & Heeger, D. J. (1998). Functional magnetic resonance imaging of early visual pathways in dyslexia. *J Neurosci*, *18*(17), 6939-6951.
- Dennis, M., & Kohn, B. (1975). Comprehension of syntax in infantile hemiplegics after cerebral hemidecortication: left-hemisphere superiority. *Brain Lang*, *2*(4), 472-482.
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D., Wagner, A. D., Ginier, B. L., & Glover, G. H. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci*, *17*(24), 9675-9685.
- Devlin, J. T., Jamison, H. L., Gonnerman, L. M., & Matthews, P. M. (2006). The role of the posterior fusiform gyrus in reading. *J Cogn Neurosci*, *18*(6), 911-922.
- Dewarrat, G. M., Annoni, J. M., Fornari, E., Carota, A., Bogousslavsky, J., & Maeder, P. (2009). Acute aphasia after right hemisphere stroke. *J Neurol*, *256*(9), 1461-1467.
- Dieterich, M., Muller-Schunk, S., Stephan, T., Bense, S., Seelos, K., & Yousry, T. A. (2009). Functional magnetic resonance imaging activations of cortical eye fields during saccades, smooth pursuit, and optokinetic nystagmus. *Ann N Y Acad Sci*, *1164*, 282-292.
- Dunn, L. M. (1981). *Peabody Picture Vocabulary Test*. Wilmington DE: Guidance Associates.
- Eckert, M. A., Leonard, C. M., Richards, T. L., Aylward, E. H., Thomson, J., & Berninger, V. W. (2003). Anatomical correlates of dyslexia: frontal and cerebellar findings. *Brain*, *126*(Pt 2), 482-494.
- Eden, G. F., VanMeter, J. W., Rumsey, J. M., Maisog, J. M., Woods, R. P., & Zeffiro, T. A. (1996). Abnormal processing of visual motion in dyslexia revealed by functional brain imaging. *Nature*, *382*(6586), 66-69.
- Eden, G. F., VanMeter, J. W., Rumsey, J. M., & Zeffiro, T. A. (1996). The visual deficit theory of developmental dyslexia. *Neuroimage*, *4*(3 Pt 3), S108-117.
- Ehri. (1992). Reconceptualizing the development of sight word reading and its relationship to recoding. In P. Gough, L. Ehri & R. Treiman (Eds.), *Reading acquisition*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Ellis, A. W. (1993). *Reading, writing and dyslexia*. Hove (UK): LEA.
- Facoetti, A., Paganoni, P., Turatto, M., Marzola, V., & Mascetti, G. G. (2000). Visual-spatial attention in developmental dyslexia. *Cortex*, *36*(1), 109-123.
- Fadiga, L., Craighero, L., & D'Ausilio, A. (2009). Broca's area in language, action, and music. *Ann N Y Acad Sci*, *1169*, 448-458.
- Fawcett, A. J., & Nicolson, R. I. (1992). Automatisation deficits in balance for dyslexic children. *Percept Mot Skills*, *75*(2), 507-529.
- Fawcett, A. J., & Nicolson, R. I. (1994). Naming speed in children with dyslexia. *J Learn Disabil*, *27*(10), 641-646.
- Fiez, J. A., & Petersen, S. E. (1998). Neuroimaging studies of word reading. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(3), 914-921.
- Fiez, J. A., Tranel, D., Seager-Frerichs, D., & Damasio, H. (2006). Specific reading and phonological processing deficits are associated with damage to the left frontal operculum. *Cortex*, *42*(4), 624-643.
- Finch, A. J., Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (2002). Evidence for a neuroanatomical difference within the olivo-cerebellar pathway of adults with dyslexia. *Cortex*, *38*(4), 529-539.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Turner, R., & Frackowiak, R. S. (1995). Characterizing evoked hemodynamics with fMRI. *Neuroimage*, *2*(2), 157-165.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Price, C. J., Buchel, C., & Worsley, K. J. (1999). Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *Neuroimage*, *10*(4), 385-396.
- Friston, K. J., Stephan, K. E., Lund, T. E., Morcom, A., & Kiebel, S. (2005). Mixed-effects and fMRI studies. *Neuroimage*, *24*(1), 244-252.
- Frith, U. (1985). Beneath the surface of developmental dyslexia. In Lea (Ed.), *Surface dyslexia: Patterson, Marshall, Coltheart*.
- Frith, U. (1999). Paradoxes in the definition of dyslexia. *Dyslexia*, *5*, 192-214.

- Gaillard, R., Naccache, L., Pinel, P., Clemenceau, S., Volle, E., Hasboun, D., et al. (2006). Direct intracranial, fMRI, and lesion evidence for the causal role of left inferotemporal cortex in reading. *Neuron*, *50*(2), 191-204.
- Gaillard, W. D., Balsamo, L. M., Ibrahim, Z., Sachs, B. C., & Xu, B. (2003). fMRI identifies regional specialization of neural networks for reading in young children. *Neurology*, *60*(1), 94-100.
- Gaillard, W. D., Pugliese, M., Grandin, C. B., Braniecki, S. H., Kondapaneni, P., Hunter, K., et al. (2001). Cortical localization of reading in normal children: an fMRI language study. *Neurology*, *57*(1), 47-54.
- Galaburda, A. M. (1993). Neurology of developmental dyslexia. *Current Opinion in Neurobiology*, *3*, 237-242.
- Galaburda, A. M., & Kemper, T. L. (1979). Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. *Ann Neurol*, *6*(2), 94-100.
- Galaburda, A. M., Sherman, G. F., Rosen, G. D., Aboitiz, F., & Geschwind, N. (1985). Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol*, *18*(2), 222-233.
- Gathercole, S. E., Willis, C. S., Baddeley, A. D., & Emslie, H. (1994). The Children's Test of Nonword Repetition: a test of phonological working memory. *Memory*, *2*(2), 103-127.
- Geschwind, N. (1962). The anatomy of acquired disorders of reading. In J. Mondy (Ed.), *Reading disability*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Gilbert, S. J., Spengler, S., Simons, J. S., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2006). Differential functions of lateral and medial rostral prefrontal cortex (area 10) revealed by brain-behavior associations. *Cereb Cortex*, *16*(12), 1783-1789.
- Glushko, R. J. (1979). The organisation and activation of orthographic knowledge in reading aloud. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *5*, 674-691.
- Goswami, U., & Bryant, P. (1990). *Phonological skills and learning to read*. London: Erlbaum.
- Hagoort, P., Indefrey, P., Brown, C., Herzog, H., Steinmetz, H., & Seitz, R. J. (1999). The neural circuitry involved in the reading of German words and pseudowords: A PET study. *J Cogn Neurosci*, *11*(4), 383-398.
- Hari, R., & Renvall, H. (2001). Impaired processing of rapid stimulus sequences in dyslexia. *Trends Cogn Sci*, *5*(12), 525-532.
- Heim, S., Tschierse, J., Amunts, K., Wilms, M., Vossel, S., Willmes, K., et al. (2008). Cognitive subtypes of dyslexia. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, *68*(1), 73-82.
- Herbster, A. N., Mintun, M. A., Nebes, R. D., & Becker, J. T. (1997). Regional cerebral blood flow during word and nonword reading. *Hum Brain Mapp*, *5*(2), 84-92.
- Hertz-Pannier, L., Chiron, C., Jambaque, I., Renaux-Kieffer, V., Van de Moortele, P. F., Delalande, O., et al. (2002). Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain*, *125*(Pt 2), 361-372.
- Hier, D. B., & Mohr, J. P. (1977). Incongruous oral and written naming. Evidence for a subdivision of the syndrome of Wernicke's aphasia. *Brain Lang*, *4*(1), 115-126.
- Hillis, A. E., Newhart, M., Heidler, J., Barker, P., Herskovits, E., & Degaonkar, M. (2005). The roles of the "visual word form area" in reading. *Neuroimage*, *24*(2), 548-559.
- Houde, O., Rossi, S., Lubin, A., & Joliot, M. (2010). Mapping numerical processing, reading, and executive functions in the developing brain: an fMRI meta-analysis of 52 studies including 842 children. *Dev Sci*, *13*(6), 876-885.
- Humphreys, P., Kaufmann, W. E., & Galaburda, A. M. (1990). Developmental dyslexia in women: neuropathological findings in three patients. *Ann Neurol*, *28*(6), 727-738.
- Hyona, J., & Olson, R. K. (1995). Eye fixation patterns among dyslexic and normal readers: effects of word length and word frequency. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *21*(6), 1430-1440.

- Iversen, S., Berg, K., Ellertsen, B., & Tonnessen, F. E. (2005). Motor coordination difficulties in a municipality group and in a clinical sample of poor readers. *Dyslexia*, *11*(3), 217-231.
- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci*, *14*(6), 3775-3790.
- Jenner, A. R., Rosen, G. D., & Galaburda, A. M. (1999). Neuronal asymmetries in primary visual cortex of dyslexic and nondyslexic brains. *Ann Neurol*, *46*(2), 189-196.
- Jobard, G., Crivello, F., & Tzourio-Mazoyer, N. (2003). Evaluation of the dual route theory of reading: a metaanalysis of 35 neuroimaging studies. *Neuroimage*, *20*(2), 693-712.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Reuter-Lorenz, P. A., et al. (1998). The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci*, *18*(13), 5026-5034.
- Joubert, S., Beaugregard, M., Walter, N., Bourgouin, P., Beaudoin, G., Leroux, J. M., et al. (2004). Neural correlates of lexical and sublexical processes in reading. *Brain Lang*, *89*(1), 9-20.
- Kay, J., & Marcel, A. J. (1981). One process, not two, in reading aloud: lexical analogies do the work of non-lexical rules. *Quarterly journal of experimental psychology*, *33A*, 397-413.
- Kim, W., Stramotas, S., Choy, W., Dye, J., Nagasawa, D., & Yang, I. (2011). Prognostic factors for post-operative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *Journal of Clinical Neuroscience*, *18*(7), 877-880.
- Kleist, K. (1962). *Sensory aphasia and amusia*. Oxford: Pergamon Press.
- Kronbichler, M., Hutzler, F., Wimmer, H., Mair, A., Staffen, W., & Ladurner, G. (2004). The visual word form area and the frequency with which words are encountered: evidence from a parametric fMRI study. *Neuroimage*, *21*(3), 946-953.
- Kronbichler, M., Klackl, J., Richlan, F., Schurz, M., Staffen, W., Ladurner, G., et al. (2009). On the functional neuroanatomy of visual word processing: effects of case and letter deviance. *J Cogn Neurosci*, *21*(2), 222-229.
- Kronbichler, M., Wimmer, H., Staffen, W., Hutzler, F., Mair, A., & Ladurner, G. (2008). Developmental dyslexia: gray matter abnormalities in the occipitotemporal cortex. *Hum Brain Mapp*, *29*(5), 613-625.
- Lacourse, M. G., Orr, E. L., Cramer, S. C., & Cohen, M. J. (2005). Brain activation during execution and motor imagery of novel and skilled sequential hand movements. *Neuroimage*, *27*(3), 505-519.
- Larsen, J. P., Høien, T., Lundberg, I., & Odgaard, H. (1990). MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. *Brain Lang*, *39*(2), 289-301.
- Laycock, S. K., Wilkinson, I. D., Wallis, L. I., Darwent, G., Wonders, S. H., Fawcett, A. J., et al. (2008). Cerebellar volume and cerebellar metabolic characteristics in adults with dyslexia. *Ann N Y Acad Sci*, *1145*, 222-236.
- Leonard, C. M., Eckert, M. A., Lombardino, L. J., Oakland, T., Kranzler, J., Mohr, C. M., et al. (2001). Anatomical risk factors for phonological dyslexia. *Cereb Cortex*, *11*(2), 148-157.
- Leonard, C. M., Voeller, K. K., Lombardino, L. J., Morris, M. K., Hynd, G. W., Alexander, A. W., et al. (1993). Anomalous cerebral structure in dyslexia revealed with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, *50*(5), 461-469.
- Levy, T., Walsh, V., & Lavidor, M. (2010). Dorsal stream modulation of visual word recognition in skilled readers. *Vision Res*, *50*(9), 883-888.
- Lichtheim, L. (1885). On aphasia. *Brain*, *VII*, 433-484.
- Lidzba, K., Schwilling, E., Grodd, W., Krageloh-Mann, I., & Wilke, M. (2011). Language comprehension vs. language production: age effects on fMRI activation. *Brain Lang*, *119*(1), 6-15.

- Liegeois, F., Connelly, A., Baldeweg, T., & Vargha-Khadem, F. (2008). Speaking with a single cerebral hemisphere: fMRI language organization after hemispherectomy in childhood. *Brain Lang*, *106*(3), 195-203.
- Liegeois, F., Connelly, A., Cross, J. H., Boyd, S. G., Gadian, D. G., Vargha-Khadem, F., et al. (2004). Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain*, *127*(Pt 6), 1229-1236.
- Liegeois, F., Cross, J. H., Polkey, C., Harkness, W., & Vargha-Khadem, F. (2008). Language after hemispherectomy in childhood: contributions from memory and intelligence. *Neuropsychologia*, *46*(13), 3101-3107.
- Livingstone, M. S., Rosen, G. D., Drislane, F. W., & Galaburda, A. M. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *88*(18), 7943-7947.
- Lohmann, H., Drager, B., Muller-Ehrenberg, S., Deppe, M., & Knecht, S. (2005). Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. *Neuroimage*, *24*(3), 780-790.
- Lovegrove, W. J., Garzia, R. P., & Nicholson, S. B. (1990). Experimental evidence for a transient system deficit in specific reading disability. *J Am Optom Assoc*, *61*(2), 137-146.
- Lundberg, I., Frost, J., & Petersen, O. (1988). Effects of an extensive program for stimulating phonological awareness in preschool children. *Reading Research Quarterly*, *23*, 264-284.
- Mariotti, P., Iuvone, L., Torrioli, M. G., & Silveri, M. C. (1998). Linguistic and non-linguistic abilities in a patient with early left hemispherectomy. *Neuropsychologia*, *36*(12), 1303-1312.
- Marsh, G., Friedman, M., Welch, V., & Desberg, P. (1981). A cognitive-developmental theory of reading acquisition. In G. Marsh, M. Friedman, V. Welch & P. Desberg (Eds.), *Reading research: Advances in theory and practice* (Vol. 3). New York: Academic Press.
- Marshall, J. C., & Newcombe, F. (1966). Syntactic and semantic errors in paralexia. *Neuropsychologia*, *4*, 169-176.
- Martini, A. (1995). *Le difficoltà di apprendimento della lingua scritta. Criteri di diagnosi e indirizzi di trattamento* (Vol. Del Cerro).
- May, J. G., Williams, M. C., & Dunlap, W. P. (1988). Temporal order judgements in good and poor readers. *Neuropsychologia*, *26*(6), 917-924.
- McAnally, K. I., & Stein, J. F. (1996). Auditory temporal coding in dyslexia. *Proc Biol Sci*, *263*(1373), 961-965.
- McCandliss, B. D., Cohen, L., & Dehaene, S. (2003). The visual word form area: expertise for reading in the fusiform gyrus. *Trends Cogn Sci*, *7*(7), 293-299.
- McCrory, E., Frith, U., Brunswick, N., & Price, C. (2000). Abnormal functional activation during a simple word repetition task: A PET study of adult dyslexics. *J Cogn Neurosci*, *12*(5), 753-762.
- McCrory, E., Mechelli, A., Frith, U., & Price, C. J. (2005). More than words: a common neural basis for reading and naming deficits in developmental dyslexia? *Brain*, *128*(Pt 2), 261-267.
- Menell, P., McAnally, K. I., & Stein, J. F. (1999). Psychophysical sensitivity and physiological response to amplitude modulation in adult dyslexic listeners. *J Speech Lang Hear Res*, *42*(4), 797-803.
- Menghini, D., Finzi, A., Benassi, M., Bolzani, R., Facoetti, A., Giovagnoli, S., et al. (2010). Different underlying neurocognitive deficits in developmental dyslexia: a comparative study. *Neuropsychologia*, *48*(4), 863-872.
- Miceli, G., Laudanna, A., Burani, C., & Capasso, R. (1994). *Batteria per l'analisi dei deficit afasici. B.A.D.A. [B.A.D.A.: A Battery for the assessment of aphasic disorders.]* Roma: CEPSAG.
- Milner, A., & Goodale, M. (1995). *The visual brain in action*. Oxford: Oxford University Press.
- Moe-Nilssen, R., Helbostad, J. L., Talcott, J. B., & Toennesen, F. E. (2003). Balance and gait in children with dyslexia. *Exp Brain Res*, *150*(2), 237-244.

- Moore, C. J., & Price, C. J. (1999). Three distinct ventral occipitotemporal regions for reading and object naming. *Neuroimage*, *10*(2), 181-192.
- Morgan, W. P. (1986). A case study of congenital word blindness. *British Medical Journal*, *2*(1378).
- Newcombe, F., & Ratcliff, G. (1973). Handedness, speech lateralization and ability. *Neuropsychologia*, *11*(4), 399-407.
- Nichols, T., & Hayasaka, S. (2003). Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. *Stat Methods Med Res*, *12*(5), 419-446.
- Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (1990). Automaticity: a new framework for dyslexia research? *Cognition*, *35*(2), 159-182.
- Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (1993). Children with dyslexia automatize temporal skills more slowly. *Ann N Y Acad Sci*, *682*, 390-392.
- Nicolson, R. I., Fawcett, A. J., Berry, E. L., Jenkins, I. H., Dean, P., & Brooks, D. J. (1999). Association of abnormal cerebellar activation with motor learning difficulties in dyslexic adults. *Lancet*, *353*(9165), 1662-1667.
- Nicolson, R. I., Fawcett, A. J., & Dean, P. (2001). Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends Neurosci*, *24*(9), 508-511.
- Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., et al. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *89*(13), 5951-5955.
- Ogden, J. A. (1996). Phonological dyslexia and phonological dysgraphia following left and right hemispherectomy. *Neuropsychologia*, *34*(9), 905-918.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Overy, K. (2003). Dyslexia and music. From timing deficits to musical intervention. *Ann N Y Acad Sci*, *999*, 497-505.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, *25*(1), 46-59.
- Patterson, K., Marshall, J. C., & Coltheart, M. (1985). *Surface dyslexia*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates.
- Patterson, K., Vargha-Khadem, F., & Polkey, C. E. (1989). Reading with one hemisphere. *Brain*, *112*( Pt 1), 39-63.
- Patterson, K. E., & Shewell, C. (1987). Speak and spell: dissociations and word-class effects. In M. Coltheart, G. Sartori & R. Job (Eds.), *The cognitive neuropsychology of language*. London: Erlbaum.
- Paulesu, E., Demonet, J. F., Fazio, F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., et al. (2001). Dyslexia: cultural diversity and biological unity. *Science*, *291*(5511), 2165-2167.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, *362*(6418), 342-345.
- Paulesu, E., Frith, U., Snowling, M., Gallagher, A., Morton, J., Frackowiak, R. S., et al. (1996). Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? Evidence from PET scanning. *Brain*, *119* ( Pt 1), 143-157.
- Paulesu, E., Goldacre, B., Scifo, P., Cappa, S. F., Gilardi, M. C., Castiglioni, I., et al. (1997). Functional heterogeneity of left inferior frontal cortex as revealed by fMRI. *Neuroreport*, *8*(8), 2011-2017.
- Paulesu, E., McCrory, E., Fazio, F., Menoncello, L., Brunswick, N., Cappa, S. F., et al. (2000). A cultural effect on brain function. *Nat Neurosci*, *3*(1), 91-96.
- Perfetti, C. A. (1991). Psychology, pedagogy and the politics of reading. *Psychological Science*, *2*, 70-76.

- Perin, D. (1983). Phonemic Segmentation and Spelling. *British Journal of Psychology*, 74(1), 129-144.
- Pierrot-Deseilligny, C., Gray, F., & Brunet, P. (1986). Infarcts of both inferior parietal lobules with impairment of visually guided eye movements, peripheral visual inattention and optic ataxia. *Brain*, 109 (Pt 1), 81-97.
- Plaut, D. C., McClelland, J. L., Seidenberg, M. S., & Patterson, K. (1996). Understanding normal and impaired word reading: computational principles in quasi-regular domains. *Psychol Rev*, 103(1), 56-115.
- Plaut, D. C., & Shallice, T. (1993). Deep dyslexia: a case study of connectionist neuropsychology. *Cognitive neuropsychology*, 10, 377-500.
- Pochon, J. B., Levy, R., Fossati, P., Lehericy, S., Poline, J. B., Pillon, B., et al. (2002). The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(8), 5669-5674.
- Poldrack, R. A., Wagner, A. D., Prull, M. W., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1999). Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage*, 10(1), 15-35.
- Price, C. J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat*, 197 Pt 3, 335-359.
- Price, C. J., & Devlin, J. T. (2003). The myth of the visual word form area. *Neuroimage*, 19(3), 473-481.
- Price, C. J., & Devlin, J. T. (2011). The Interactive Account of ventral occipitotemporal contributions to reading. *Trends Cogn Sci*, 15(6), 246-253.
- Price, C. J., & Mechelli, A. (2005). Reading and reading disturbance. *Curr Opin Neurobiol*, 15(2), 231-238.
- Price, C. J., Moore, C. J., & Frackowiak, R. S. (1996). The effect of varying stimulus rate and duration on brain activity during reading. *Neuroimage*, 3(1), 40-52.
- Price, C. J., Wise, R. J., & Frackowiak, R. S. (1996). Demonstrating the implicit processing of visually presented words and pseudowords. *Cereb Cortex*, 6(1), 62-70.
- Pugh, K. R., Frost, S. J., DSandak, R., Landi, N., Moore, D., Della Porta, G., et al. (2010). Mapping the word reading circuitry in skilled and disabled readers. In P. L. Cornelissen, P. C. Hansen, M. L. Kringelbach & K. R. Pugh (Eds.), *The neural basis of reading* (pp. 281-305). Oxford: Oxford University Press.
- Pugh, K. R., Mencl, W. E., Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Fulbright, R. K., Constable, R. T., et al. (2000). The angular gyrus in developmental dyslexia: Task-specific differences in functional connectivity within posterior cortex. *Psychological Science*, 11, 51-56.
- Pugh, K. R., Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Constable, R. T., Skudlarski, P., Fulbright, R. K., et al. (1996). Cerebral organization of component processes in reading. *Brain*, 119 (Pt 4), 1221-1238.
- Rae, C., Harasty, J. A., Dzendrowskyj, T. E., Talcott, J. B., Simpson, J. M., Blamire, A. M., et al. (2002). Cerebellar morphology in developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, 40(8), 1285-1292.
- Raichle, M. (1987). Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In V. B. Mountcastle, F. Plum & S. R. Geiger (Eds.), *Handbook of physiology*. Bethesda, MD, : American Physiological society.
- Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S. C., Day, B. L., Castellote, J. M., White, S., et al. (2003). Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, 126(Pt 4), 841-865.
- Rayner, K. (1986). Eye movements and the perceptual span in beginning and skilled readers. *J Exp Child Psychol*, 41(2), 211-236.
- Reid, A. A., Szczerbinski, M., Iskierka-Kasperek, E., & Hansen, P. (2007). Cognitive profiles of adult developmental dyslexics: theoretical implications. *Dyslexia*, 13(1), 1-24.



- Richlan, F., Kronbichler, M., & Wimmer, H. (2009). Functional abnormalities in the dyslexic brain: a quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, *30*(10), 3299-3308.
- Riddoch, M. J., & Humpreys, G. W. (1993). *Birmingham Object Recognition Battery*. Hove (U.K.): Lawrence Erlbaum Associates.
- Riva, D., Nichelli, F., & Devoti, M. (2000). Developmental aspects of verbal fluency and confrontation naming in children. *Brain Lang*, *71*(2), 267-284.
- Rumsey, J. M., Andreason, P., Zametkin, A. J., Aquino, T., King, A. C., Hamburger, S. D., et al. (1992). Failure to activate the left temporoparietal cortex in dyslexia. An oxygen 15 positron emission tomographic study. *Arch Neurol*, *49*(5), 527-534.
- Rumsey, J. M., Donohue, B. C., Brady, D. R., Nace, K., Giedd, J. N., & Andreason, P. (1997). A magnetic resonance imaging study of planum temporale asymmetry in men with developmental dyslexia. *Arch Neurol*, *54*(12), 1481-1489.
- Salmelin, R., Service, E., Kiesila, P., Uutela, K., & Salonen, O. (1996). Impaired visual word processing in dyslexia revealed with magnetoencephalography. *Ann Neurol*, *40*(2), 157-162.
- Sandak, R., Mencl, W. E., Frost, S. J., Rueckl, J. G., Katz, L., Moore, D. L., et al. (2004). The neurobiology of adaptive learning in reading: a contrast of different training conditions. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *4*(1), 67-88.
- Sartori, G., Job, R., & Tressoldi, P. E. (1995a). *Batteria per la valutazione della dislessia e della disortografia evolutiva*. Firenze: O.S. .
- Sartori, G., Job, R., & Tressoldi, P. E. (1995b). *Batteria per la valutazione della dislessia e della disortografia evolutiva*. Firenze: O.S. Organizzazioni Speciali.
- Schapiro, M. B., Schmithorst, V. J., Wilke, M., Byars, A. W., Strawsburg, R. H., & Holland, S. K. (2004). BOLD fMRI signal increases with age in selected brain regions in children. *Neuroreport*, *15*(17), 2575-2578.
- Schwartz, A. V. (1980). Books Mirror Society: A Study of Children's Materials. *Interracial Books for Children Bulletin*, *11.1 & 11.2* 19-24.
- Seidenberg, M. S., Waters, G. S., Barnes, M. A., & Tanenhaus, M. K. (1984). When does irregular spelling or pronunciation influence word recognition? . *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, *23*, 383-404.
- Sergent, J., Zuck, E., Terriah, S., & MacDonald, B. (1992). Distributed neural network underlying musical sight-reading and keyboard performance. *Science*, *257*(5066), 106-109.
- Seymour, P. H. K., & Elder, L. (1986). Beginning reading without phonology. *Cognitive Neuropsychology*, *3*, 1-36.
- Shallice, T., Warrington, E. K., & Mccarthy, R. (1983). Reading without semantics. *The quarterly journal of experimental psychology Section A*, *35*(1), 111-138.
- Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., Fulbright, R. K., Skudlarski, P., et al. (2002). Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry*, *52*(2), 101-110.
- Shaywitz, S. E., & Shaywitz, B. A. (2008). Paying attention to reading: the neurobiology of reading and dyslexia. *Dev Psychopathol*, *20*(4), 1329-1349.
- Shaywitz, S. E., Shaywitz, B. A., Pugh, K. R., Fulbright, R. K., Constable, R. T., Mencl, W. E., et al. (1998). Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(5), 2636-2641.
- Shinkareva, S. V., Malave, V. L., Mason, R. A., Mitchell, T. M., & Just, M. A. (2011). Commonality of neural representations of words and pictures. *Neuroimage*, *54*(3), 2418-2425.
- Silani, G., Frith, U., Demonet, J. F., Fazio, F., Perani, D., Price, C., et al. (2005). Brain abnormalities underlying altered activation in dyslexia: a voxel based morphometry study. *Brain*, *128*(Pt 10), 2453-2461.
- Siok, W. T., Perfetti, C. A., Jin, Z., & Tan, L. H. (2004). Biological abnormality of impaired reading is constrained by culture. *Nature*, *431*(7004), 71-76.

- Snowling, M. J. (1981). Phonemic deficits in developmental dyslexia. *Psychol Res*, 43(2), 219-234.
- Snowling, M. J. (2001). From language to reading and dyslexia. *Dyslexia*, 7(1), 37-46.
- Stanovich, K. E. (1980). Toward an interactive-compensatory model of individual differences in the development of reading fluency. *Research Quarterly*, 16, 32-71.
- Stanovich, K. E., Cunningham, A. E., & Cramer, B. (1984). Assessing phonological awareness in kindergarten children: issues of task comparability. *Journal of Experimental Child Psychology*, 38, 175-190.
- Stark, R. E., Bleile, K., Brandt, J., Freeman, J., & Vining, E. P. (1995). Speech-language outcomes of hemispherectomy in children and young adults. *Brain Lang*, 51(3), 406-421.
- Starrfelt, R., & Gerlach, C. (2007). The visual what for area: words and pictures in the left fusiform gyrus. *Neuroimage*, 35(1), 334-342.
- Stein, J. (2001). The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia*, 7(1), 12-36.
- Stein, J. (2003). Visual motion sensitivity and reading. *Neuropsychologia*, 41(13), 1785-1793.
- Stein, J., & Walsh, V. (1997). To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends Neurosci*, 20(4), 147-152.
- Steinbrink, C., Vogt, K., Kastrup, A., Muller, H. P., Juengling, F. D., Kassubek, J., et al. (2008). The contribution of white and gray matter differences to developmental dyslexia: insights from DTI and VBM at 3.0 T. *Neuropsychologia*, 46(13), 3170-3178.
- Stella, G., Pizzoli, C., & Tressoldi, P. E. (2000). *Il Peabody Test. Test di vocabolario ricettivo*. Torino: Omega.
- Stoodley, C. J., Fawcett, A. J., Nicolson, R. I., & Stein, J. F. (2005). Impaired balancing ability in dyslexic children. *Exp Brain Res*, 167(3), 370-380.
- Stoodley, C. J., Fawcett, A. J., Nicolson, R. I., & Stein, J. F. (2006). Balancing and pointing tasks in dyslexic and control adults. *Dyslexia*, 12(4), 276-288.
- Stuard, C. (1988). Does reading develop in a sequence of stages? *Cognition*, 30, 139-181.
- Swan, D., & Goswami, U. (1997a). Phonological awareness deficits in developmental dyslexia and the phonological representations hypothesis. *J Exp Child Psychol*, 66(1), 18-41.
- Swan, D., & Goswami, U. (1997b). Picture naming deficits in developmental dyslexia: the phonological representations hypothesis. *Brain Lang*, 56(3), 334-353.
- Talcott, J. B., Witton, C., McClean, M., Hansen, P. C., Rees, A., Green, G. G., et al. (1999). Can sensitivity to auditory frequency modulation predict children's phonological and reading skills? *Neuroreport*, 10(10), 2045-2050.
- Talcott, J. B., Witton, C., McLean, M. F., Hansen, P. C., Rees, A., Green, G. G., et al. (2000). Dynamic sensory sensitivity and children's word decoding skills. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(6), 2952-2957.
- Tallal, P. (1980). Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. *Brain Lang*, 9(2), 182-198.
- Torgesen, J. K., Wagner, R. K., & Rashotte, C. A. (1994). Longitudinal studies of phonological processing and reading. *J Learn Disabil*, 27(5), 276-286; discussion 287-291.
- Treiman, R. (1985). Onsets and rimes as units of spoken syllables: Evidence from children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39, 161-181.
- Turkeltaub, P. E., Gareau, L., Flowers, D. L., Zeffiro, T. A., & Eden, G. F. (2003). Development of neural mechanisms for reading. *Nat Neurosci*, 6(7), 767-773.
- van der Mark, S., Bucher, K., Maurer, U., Schulz, E., Brem, S., Buckelmuller, J., et al. (2009). Children with dyslexia lack multiple specializations along the visual word-form (VWF) system. *Neuroimage*, 47(4), 1940-1949.
- van der Mark, S., Klaver, P., Bucher, K., Maurer, U., Schulz, E., Brem, S., et al. (2010). The left occipitotemporal system in reading: disruption of focal fMRI connectivity to left inferior frontal and inferior parietal language areas in children with dyslexia. *Neuroimage*, 54(3), 2426-2436.

- van der Mark, S., Klaver, P., Bucher, K., Maurer, U., Schulz, E., Brem, S., et al. (2011). The left occipitotemporal system in reading: disruption of focal fMRI connectivity to left inferior frontal and inferior parietal language areas in children with dyslexia. *Neuroimage*, *54*(3), 2426-2436.
- Vanlancker-Sidtis, D. (2004). When only the right hemisphere is left: studies in language and communication. *Brain Lang*, *91*(2), 199-211.
- Vargha-Khadem, F., Carr, L. J., Isaacs, E., Brett, E., Adams, C., & Mishkin, M. (1997). Onset of speech after left hemispherectomy in a nine-year-old boy. *Brain*, *120*(Pt 1), 159-182.
- Vinckier, F., Dehaene, S., Jobert, A., Dubus, J. P., Sigman, M., & Cohen, L. (2007). Hierarchical coding of letter strings in the ventral stream: dissecting the inner organization of the visual word-form system. *Neuron*, *55*(1), 143-156.
- Voets, N. L., Adcock, J. E., Flitney, D. E., Behrens, T. E., Hart, Y., Stacey, R., et al. (2006). Distinct right frontal lobe activation in language processing following left hemisphere injury. *Brain*, *129*(Pt 3), 754-766.
- Wagner, R. K., & Torgesen, J. K. (1987). The nature of phonological processing and its causal role in the acquisition of reading skills. *Psychological Bulletin*, *101*, 192-212.
- Watkins, K. E., Smith, S. M., Davis, S., & Howell, P. (2008). Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain*, *131*(Pt 1), 50-59.
- Wechsler, D. (1981). *WAIS-R. Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised* (W.-R.-W. A. I. S.-R. O. S. O. S. (ed. it. a cura di C. Laicardi e A. Orsini, Firenze, 1997), Trans.). New York: The Psychological Corporation
- Wechsler, D. (1986). *WISC-R Scala di Intelligenza Wechsler per Bambini Riveduta*. Firenze: O.S. Organizzazioni Speciali.
- West, R. F., Stanovich, K. E. (1978). Automatic contextual facilitation in readers of three ages. *Child development*, *49*(3), 717-727.
- Williams, M. C., Lecluyse, K., & Rock-Faucheux, A. (1992). Effective interventions for reading disability. *J Am Optom Assoc*, *63*(6), 411-417.
- Wimmer, H. (1993). Characteristics of developmental dyslexia in a regular writing system. *Applied Psycholinguistics*, *14*, 1-33.
- Witton, C., Talcott, J. B., Hansen, P. C., Richardson, A. J., Griffiths, T. D., Rees, A., et al. (1998). Sensitivity to dynamic auditory and visual stimuli predicts nonword reading ability in both dyslexic and normal readers. *Curr Biol*, *8*(14), 791-797.
- Wood, A. G., Harvey, A. S., Wellard, R. M., Abbott, D. F., Anderson, V., Kean, M., et al. (2004). Language cortex activation in normal children. *Neurology*, *63*(6), 1035-1044.
- Woodhead, Z. V., Brownsett, S. L., Dhanjal, N. S., Beckmann, C., & Wise, R. J. (2011). The visual word form system in context. *J Neurosci*, *31*(1), 193-199.
- Woods, B. T., & Teuber, H. L. (1978). Changing patterns of childhood aphasia. *Ann Neurol*, *3*(3), 273-280.
- World Health Organization. (1993). *The international classification of diseases*. Geneva: World Health Organization
- Xu, B., Grafman, J., Gaillard, W. D., Ishii, K., Vega-Bermudez, F., Pietrini, P., et al. (2001). Conjoint and extended neural networks for the computation of speech codes: the neural basis of selective impairment in reading words and pseudowords. *Cereb Cortex*, *11*(3), 267-277.
- Zeki, S. M. (1974). Functional organization of a visual area in the posterior bank of the superior temporal sulcus of the rhesus monkey. *Journal of Neurophysiology*, *236*(3), 549-573.
- Zoccolotti, P., De Luca, M., Di Pace, E., Judica, A., Orlandi, M., & Spinelli, D. (1999). Markers of developmental surface dyslexia in a language (Italian) with high grapheme-phoneme correspondence. *Applied Psycholinguistics*, *20*, 191-216.

Zorzi, M., Houghton, G., & Butterworth, B. (1998). Two routes or one in reading aloud? A connectionist 'dual-process' model. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 24(4), 1131 -1161.