

Titolo:

Dissociazione in compiti di Relational e Conjunctive Binding, basi neuroanatomiche e neurofunzionali del Relational Binding in diverse popolazioni cliniche.

Settore scientifico disciplinare M-PSI/03

1. Introduzione

Per Memory Binding si intende quella capacità di mantenere in memoria il legame associativo tra caratteristiche di un oggetto, ma anche la capacità di memorizzarne le singole caratteristiche in maniera indipendente (Cecchini et al., 2022). Questo processo di costruzione di un'immagine mentale supporta la rappresentazione, la formazione e l'uso della memoria, specialmente la memoria di lavoro (WM) sia a breve che a lungo termine, e può facilitare il ricordo.

Diversi modelli hanno teorizzato come il Binding supporti la rappresentazione, la formazione e l'uso della memoria, in particolare, due fanno riferimento alla memoria di lavoro e alla quantità di informazioni che può essere mantenuta in essa. Nello Slot Model (Rouder et al., 2011) si ipotizza che siamo in grado, messi di fronte ad una scena complessa, di ricordare informazioni precise solo di alcuni degli oggetti che compongono tale scena, ignorando gli altri. In questo caso saremmo in grado di ricordare le caratteristiche che compongono un oggetto in maniera distinta e indipendente. Nel Resource Model (Bays et al, 2010), invece, si ipotizza che di fronte ad una scena complessa siamo in grado di mantenere in memoria solo rappresentazioni imperfette di tutti i suoi elementi; quindi, la scena viene ricordata nella sua interezza come un'unica unità.

Secondo i recenti modelli della memoria, la WM agirebbe in maniera congiunta e dinamica con la memoria a lungo termine (MLT). Nel modello rivisto di Baddeley (2000, 2002), ad esempio, l'Episodic Buffer, un magazzino di memoria di lavoro a capacità limitata, avrebbe la possibilità di mettere in relazione il contenuto dello stesso con la memoria a lungo termine (Repovs & Baddeley, 2006), combinando gli eventi episodici con la conoscenza già immagazzinata nella memoria semantica e favorendo i processi di memoria associativa (binding). Nel modello *MNESIS*, invece, (Eustache & Desgranges, 2008) vengono ripresi l'Episodic Buffer e i sistemi schiavi di Baddeley, dove il primo si occuperebbe della ritenzione in memoria delle informazioni. I tre sistemi che si occupano della memoria a lungo termine lavorerebbero in maniera gerarchica: la memoria episodica è collegata alla memoria semantica attraverso cui avviene il processo di semanticizzazione dei ricordi; mentre dalla memoria episodica alla memoria percettiva avviene il trasferimento di tracce percettive durante le esperienze di re-living che contribuiscono al consolidamento della memoria. In questo contesto l'Episodic Buffer dialogherebbe in maniera dinamica con le altre parti del modello.

Le diverse caratteristiche possono essere "*bound*" (legate, associate) in memoria grazie all'azione di due meccanismi che possono essere tra loro dissociabili (Jonin et al., 2019): il Relational e il Conjunctive Binding. Il Relational Binding (RB), anche definito legame estrinseco, è quel collegamento associativo e flessibile tra elementi indipendenti o tra elementi e contesto (Mayes et al., 2007). Ad esempio, forma e colore dell'oggetto vengono codificati e ricordati come due entità separate, ma in associazione tra loro, al punto che la presentazione dell'una può fare da trigger per il recupero dell'altro. Nel Conjunctive Binding (CB), invece, le caratteristiche sono integrate in una rappresentazione unificata (il legame è definito intra-elemento o intrinseco, Moses & Ryan, 2006; Mayes et al., 2007). Tale meccanismo permetterebbe quindi di codificare l'insieme di forma e colore come un'unica rappresentazione in cui le due caratteristiche sono intrinsecamente legate l'una all'altra.

Da un punto di vista neuroanatomico, il Relational Binding sembra essere supportato dall'attività dell'ippocampo (Monti et al., 2015). Al contrario, il Conjunctive Binding (Pieckema et al., 2010) sembra essere supportato da aree posteriori parietali e occipitali (Parra et al., 2014). L'ippocampo ha un ruolo cruciale nella memoria dichiarativa, la capacità di ricordare fatti ed eventi quotidiani (Eichenbaum, 2004), e crea un

collegamento tra WM e MLT (Moscovitch, 1992). A supporto di ciò, sembra costituire anche il correlato anatomico dell'Episodic Buffer del modello di Baddeley (Berlingeri et al., 2008). Dall'altro lato, la corteccia parietale posteriore è un hub dell'attenzione visuo-spaziale (Corbetta & Shulman, 2002) che, come ipotizzava Treisman nel 1980 (Feature Integration Theory, FIT), è indispensabile per creare delle mappe associative necessarie per i processi di binding. Nel 2016 Humpreys, nel revisionare le teorie di Treisman propone che l'attivazione attentiva non sia indispensabile ma che sia capace di modulare e/o confermare in maniera *top-down* dalla corteccia parietale posteriore il raggruppamento delle caratteristiche, ad esempio di un oggetto, che avviene nelle regioni visive primarie.

In uno studio preliminare è emerso come pazienti con epilessia temporale farmaco-resistente e sclerosi ippocampale presentino una dissociazione semplice in compiti di RB e CB. Le loro prestazioni sono state comparate con un gruppo di controllo (N=24), ed entrambe le tipologie di pazienti (23 con sclerosi sinistra, 15 con sclerosi destra) hanno evidenziato prestazioni statisticamente inferiori nei compiti di RB ma non in quelli di CB, dove la loro performance è simile a quella del gruppo di controllo. Da queste informazioni si è potuto concludere che l'ippocampo a livello bilaterale sia coinvolto nei compiti di RB, visto che entrambi i gruppi presentano una performance inferiore, indipendentemente dal lato della sclerosi ippocampale.

I due indici comportamentali che sottendono i processi di Relational Binding (RB) e Conjunctive Binding (CB) sono stati estratti da una versione modificata del task comportamentale proposto da Salvato e collaboratori (2016). In una prima fase di Learning i partecipanti imparano 72 associazioni oggetto-scena, posti davanti ad uno schermo vedono comparire un oggetto che permane due secondi. Subito dopo, l'oggetto viene sovrapposto alla scena a cui è associato e al partecipante viene chiesto di cercare nello spazio, in 120 secondi, l'oggetto che ha visto in precedenza. I partecipanti vengono sottoposti a 3 blocchi di learning e la posizione dell'oggetto è bilanciata per i 4 quadranti dello schermo. Successivamente, si succedono due fasi di memoria esplicita chiamate *Memory Object* e *Memory Scene*, composte da 36 associazioni oggetto-scena ciascuna. Nella fase di *Memory Object* i partecipanti vedono comparire un indizio di richiamo, che in questo caso è la scena, che permane sullo schermo per un secondo. Subito dopo, esso scompare e su schermo nero ai pazienti viene chiesto di cliccare su un punto dello spazio dove ricordano fosse posizionato l'oggetto. Tutti i click effettuati ad una distanza inferiore o uguale a 150 pixel dall'effettiva posizione dell'oggetto sono stati chiamati centrature. In questo caso il Conjunctive Binding Index è dato dalla somma delle centrature (di entrambe le fasi di memoria esplicita), in quanto i partecipanti devono ricordare scena-oggetto e posizione spaziale come un'unica entità. Dopo aver cliccato sullo schermo nero e quindi ricercato la posizione spaziale dell'oggetto, compaiono 4 oggetti e al partecipante viene chiesto di indicare quale dei 4 secondo lui è l'oggetto associato alla scena vista in precedenza. Inoltre, gli viene domandato quanto è sicuro della scelta fatta. Il *Memory Scene* funziona alla stessa maniera ma l'indizio di richiamo è l'oggetto e al termine vengono presentate quattro scene tra cui scegliere. Il Relational Binding Index in questo caso è dato dalla somma delle associazioni corrette oggetto-scena e viceversa, in quanto ai partecipanti viene chiesto di ricordare scena e oggetto come due entità separate e in maniera esplicita.

Da questo studio preliminare è stato possibile notare che le prestazioni dei pazienti nei compiti di RB non andavano a pavimento, ma anzi le loro percentuali di risposte corrette superavano il 45%, mettendo in luce come le loro scelte (dell'oggetto o della scena) non fossero dovute al caso.

2. Materiali e metodi

2.1 Scopo

Scopo del progetto è quello di verificare la dissociazione dei processi di RB e CB, indagare le loro basi neuroanatomiche e neuro-funzionali, prendendo in considerazione tre differenti popolazioni cliniche che rispondono a diverse ipotesi di ricerca:

- 1) Sapendo che nei pazienti con epilessia farmaco-resistente e sclerosi ippocampale, le prestazioni superano il 45% (studio preliminare), si può ipotizzare che l'ippocampo controlaterale alla sclerosi supporti abilità residue di RB.
- 2) È possibile replicare i risultati di questo studio pilota anche in una popolazione psichiatrica costituita da pazienti affetti da schizofrenia che mostrano un'atrofia ippocampale? Quali sono gli aspetti neuro-anatomici e funzionali associati alle prestazioni di RB in questa tipologia di pazienti?
- 3) In letteratura è stato visto che pazienti con deterioramento cognitivo di tipo Alzheimer presentano un deficit di RB. Il deficit è presente già nei pazienti Mild Cognitive Impairment (che come è noto mostrano già un'atrofia ippocampale)? Quali sono gli aspetti neuro-anatomici e funzionali associati alle prestazioni di RB in questa tipologia di pazienti?

2.2 Studio 1

Con il fine di verificare la prima ipotesi sperimentale verranno reclutati pazienti con epilessia temporale farmaco-resistente, 20 con sclerosi ippocampale sinistra e 20 con sclerosi ippocampale destra, 20 soggetti di controllo che saranno nuovamente sottoposti al compito di Salvato et al., 2016, e ad uno studio Voxel-Based Morphometry (VBM) e di resting-state fMRI (rs-fMRI). Le analisi di connettività funzionale verranno così eseguite: nel gruppo di controllo verrà posto un seed sull'ippocampo sinistro e un seed sull'ippocampo destro. Verranno poi eseguite due analisi *wholebrain*, su entrambi gli emisferi ippocampali per mappare i network di connettività funzionale tra loro (Berlingeri et al., 2015). Successivamente, verranno eseguite analisi di correlazione tra gli indici comportamentali di RB e CB con i network di connettività funzionale al fine di evidenziare le regioni che correlano con le prestazioni ai task comportamentali. Lo stesso tipo di analisi verrà eseguito sui pazienti per verificare se i network funzionali sono gli stessi dei controlli e quali aree, all'interno dei network, correlano con i compiti di binding.

2.3 Studio 2

Per verificare la seconda ipotesi sperimentale verranno reclutati 20 soggetti con diagnosi di schizofrenia che saranno confrontati con i 20 soggetti di controllo arruolati per lo studio 1. Anche in questo caso i pazienti che saranno sottoposti al task comportamentale, ad una risonanza magnetica strutturale (al fine di valutare attraverso la VBM la volumetria dell'ippocampo in relazione con i compiti di RB) e al rs-fMRI per verificarne i network funzionali come descritto nello studio 1.

2.4 Studio 3

Al fine di verificare le ipotesi al punto 3 verranno reclutati 20 pazienti con MCI (Mild Cognitive Impairment) e 20 soggetti di controllo di pari età per replicare attraverso il task comportamentale scelto, almeno per quanto riguarda il Relational Binding, i dati dello studio di Parra e collaboratori (2015) dove pazienti con Alzheimer (AD) presentano un deficit in questo tipo di compiti. La condizione di MCI, infatti, può essere considerata prodromica dell'AD (Punzi et al., 2024). Anche in questo caso saranno sottoposti a risonanza magnetica strutturale al fine di valutare la volumetria dell'ippocampo in relazione con i compiti di RB e al rs-fMRI per verificarne i network funzionali come descritto nello studio 1.

3. Risultati attesi e discussione

3.1 Studio 1

L'epilessia temporale farmaco-resistente e la sclerosi ippocampale sono condizioni che possono essere definite croniche in questi pazienti. Per tali ragioni, potrebbero essersi messi in atto meccanismi di riorganizzazione funzionale che coinvolgono l'ippocampo controlaterale alla sclerosi e che supporterebbero la capacità residua

di RB in questi soggetti (visto che hanno una percentuale di risposte corrette superiore alla *chance level* del 25%) (Liang et al., 2010).

3.2 Studio 2

In letteratura è noto che condizioni psichiatriche come la schizofrenia sono caratterizzate da un'alterazione strutturale dell'ippocampo (Fornara et al., 2017). Sarebbe quindi interessante valutare se pazienti che hanno questo tipo di quadro psichiatrico sono in grado di eseguire compiti di RB e CB. Alcune evidenze hanno messo in luce come il RB sia compromesso in questi pazienti e tale deficit sembra essere dovuto proprio all'alterazione dei circuiti ippocampali e del lobo temporale mediale (Luck et al., 2010; Suh et al., 2020). Essendo però una condizione psichiatrica che generalmente si manifesta tra i 20 e i 30 anni, potrebbe esserci una situazione di riorganizzazione funzionale simile a quella dei pazienti con epilessia farmaco-resistente (Faget-Agius et al., 2013; Sun et al., 2019). In tal caso, già dal task comportamentale si dovrebbe evincere come questo tipo di pazienti non vadano solamente a chance (25%) nel compito di RB, ma dovrebbero presentare una percentuale di risposta esatta maggiore, così come si è visto nei pazienti con epilessia. Inoltre, nella schizofrenia uno dei criteri per la diagnosi del disturbo è un'alterazione dell'esame di realtà. Se anche in questi pazienti dovesse replicarsi una dissociazione tra i due compiti di binding, tale dissociazione potrebbe essere un'indicazione del fatto che la rappresentazione alterata della realtà in parte potrebbe dipendere anche dall'impossibilità di creare delle rappresentazioni mentali complesse di tipo associativo.

3.3 Studio 3

Nei pazienti con decadimento cognitivo di tipo Alzheimer l'atrofia della formazione ippocampale rappresenta un marker strutturale per la diagnosi e sembra coinvolgere l'ippocampo a livello bilaterale (Rao et al., 2022). Essendo però questi pazienti gravemente compromessi potrebbero avere difficoltà ad eseguire i compiti di binding e ad avere basse prestazioni ad entrambe le tipologie, nonostante siano anatomicamente dissociate (Parra et al., 2015).

Per questo motivo sono stati scelti pazienti con MCI, una popolazione clinica meno compromessa, e che sembra essere una condizione prodromica per la malattia di Alzheimer (Apostolova et al., 2006; Punzi et al., 2024). A livello strutturale questi pazienti mostrano comunque atrofia a livello ippocampale (Mueller et al., 2010) e difficoltà in compiti associativi (RB) (Koppara et al., 2015). In questo caso potremmo aspettarci che la prestazione di pazienti MCI nei compiti di RB non superi il 25% di risposte corrette, ovvero che vadano a *chance level* in quanto potrebbero non avere la possibilità di riorganizzarsi (se la malattia progredisce da MCI ad AD) a livello funzionale e strutturale.

Bibliografia

Apostolova, L. G., Dutton, R. A., Dinov, I. D., Hayashi, K. M., Toga, A. W., Cummings, J. L., & Thompson, P. M. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Archives of neurology*, 63(5), 693–699. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.693>

Bays, P. M., Wu, E. Y., & Husain, M. (2011). Storage and binding of object features in visual working memory. *Neuropsychologia*, 49(6), 1622-1631. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.023>.

Berlinger, M., Ravasio, A., Cranna, S., Basilico, S., Sberna, M., Bottini, G., & Paulesu, E. (2015). Unrealistic representations of "the self": A cognitive neuroscience assessment of anosognosia for memory deficit. *Consciousness and cognition*, 37, 160–177. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.08.010>

Cecchini, M. A., Parra, M. A., Brazzelli, M., Logie, R. H., & Della Sala, S. (2023). Short-term memory conjunctive binding in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*, 37(7), 769–789. <https://doi.org/10.1037/neu0000825>

- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Eichenbaum H. (2004). Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, 44(1), 109–120. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.028>
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychology review*, 18(1), 53–69. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9052-3>
- Faget-Agius, C., Boyer, L., Lançon, C., Richieri, R., Fassio, E., Soulier, E., Chanoine, V., Auquier, P., Ranjeva, J. P., & Guye, M. (2013). Structural and functional reorganization of working memory system during the first decade in schizophrenia. A cross-sectional study. *Schizophrenia research*, 151(1-3), 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.023>
- Fornara, G. A., Papagno, C., & Berlingeri, M. (2017). A neuroanatomical account of mental time travelling in schizophrenia: A meta-analysis of functional and structural neuroimaging data. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 80, 211–222. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.027>
- Humphreys G. W. (2016). Feature confirmation in object perception: Feature integration theory 26 years on from the Treisman Bartlett lecture. *Quarterly journal of experimental psychology (2006)*, 69(10), 1910–1940. <https://doi.org/10.1080/17470218.2014.988736>
- Koppara, A., Frommann, I., Polcher, A., Parra, M. A., Maier, W., Jessen, F., Klockgether, T., & Wagner, M. (2015). Feature Binding Deficits in Subjective Cognitive Decline and in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 48 Suppl 1, S161–S170. <https://doi.org/10.3233/JAD-150105>
- Liang, X., Pang, X., Liu, J., Zhao, J., Yu, L., & Zheng, J. (2020). Comparison of topological properties of functional brain networks with graph theory in temporal lobe epilepsy with different duration of disease. *Annals of Translational Medicine*, 8(22).
- Luck, D., Danion, J. M., Marrer, C., Pham, B. T., Gounot, D., & Foucher, J. (2010). Abnormal medial temporal activity for bound information during working memory maintenance in patients with schizophrenia. *Hippocampus*, 20(8), 936–948. <https://doi.org/10.1002/hipo.20689>
- Mayes, A., Montaldi, D., & Migo, E. (2007). Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends in cognitive sciences*, 11(3), 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.12.003>
- Monti, J. M., Cooke, G. E., Watson, P. D., Voss, M. W., Kramer, A. F., & Cohen, N. J. (2015). Relating hippocampus to relational memory processing across domains and delays. *Journal of cognitive neuroscience*, 27(2), 234–245. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00717
- Moscovitch M. (1992). Memory and Working-with-Memory: A Component Process Model Based on Modules and Central Systems. *Journal of cognitive neuroscience*, 4(3), 257–267. <https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.257>
- Moses, S. N., & Ryan, J. D. (2006). A comparison and evaluation of the predictions of relational and conjunctive accounts of hippocampal function. *Hippocampus*, 16(1), 43–65. <https://doi.org/10.1002/hipo.20131>
- Mueller, S. G., Schuff, N., Yaffe, K., Madison, C., Miller, B., & Weiner, M. W. (2010). Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human brain mapping*, 31(9), 1339–1347. <https://doi.org/10.1002/hbm.20934>
- Parra, M. A., Della Sala, S., Logie, R. H., & Morcom, A. M. (2014). Neural correlates of shape-color binding in visual working memory. *Neuropsychologia*, 52, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.09.036>

- Parra, M. A., Saarimäki, H., Bastin, M. E., Londoño, A. C., Pettit, L., Lopera, F., Della Sala, S., & Abrahams, S. (2015). Memory binding and white matter integrity in familial Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, *138*(Pt 5), 1355–1369. <https://doi.org/10.1093/brain/awv048>
- Piekema, C., Rijpkema, M., Fernández, G., & Kessels, R. P. (2010). Dissociating the neural correlates of intra-item and inter-item working-memory binding. *PloS one*, *5*(4), e10214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010214>
- Punzi, M., Sestieri, C., Picerni, E., Chiarelli, A. M., Padulo, C., Delli Pizzi, A., Tullo, M. G., Tosoni, A., Granzotto, A., Della Penna, S., Onofrij, M., Ferretti, A., Delli Pizzi, S., Sensi, S. L., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2024). Atrophy of hippocampal subfields and amygdala nuclei in subjects with mild cognitive impairment progressing to Alzheimer's disease. *Heliyon*, *10*(6), e27429. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27429>
- Rao, Y. L., Ganaraja, B., Murlimanju, B. V., Joy, T., Krishnamurthy, A., & Agrawal, A. (2022). Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech*, *12*(2), 55.
- Repovs, G., & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, *139*(1), 5–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.12.061>
- Rouder, J. N., Morey, R. D., Morey, C. C., & Cowan, N. (2011). How to measure working memory capacity in the change detection paradigm. *Psychon. Bull. Rev*, *18*(2), 324-330. <https://doi.org/10.3758/s13423-011-0055-3>.
- Salvato, G., Patai, E. Z., & Nobre, A. C. (2016). Preserved memory-based orienting of attention with impaired explicit memory in healthy ageing. *Cortex*, *74*, 67-78. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.10.019>
- Suh, D. Y., Vandekar, S. N., Heckers, S., & Avery, S. N. (2020). Visual exploration differences during relational memory encoding in early psychosis. *Psychiatry research*, *287*, 112910. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112910>
- Sun, Y., Collinson, S. L., Suckling, J., & Sim, K. (2019). Dynamic Reorganization of Functional Connectivity Reveals Abnormal Temporal Efficiency in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *45*(3), 659–669. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby077>