



UNIVERSITÀ DELLA VALLE D'AOSTA

UNIVERSITÉ DE LA VALLÉE D'AOSTE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE UMANE E SOCIALI

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNICHE PSICOLOGICHE

ANNO ACCADEMICO 2020-2021

TESI DI LAUREA

Psicobiologia della navigazione nello spazio virtuale.

DOCENTE RELATORE: Prof. Matteo Diano

STUDENTE: 18D03032 Matteo Percali

Indice

Indice	3
Introduzione	5
Capitolo 1	
Storia e basi della mappatura dello spazio nell'uomo.....	7
1.1 La Storia.....	7
1.2 La Mappatura dello Spazio.....	9
Capitolo 2	
La Navigazione Spaziale e la Realtà Virtuale.....	14
2.1 La Navigazione Spaziale.....	14
2.2 I Modelli.....	15
2.3 La Realtà Virtuale.....	17
Capitolo 3	
Applicazioni degli studi sulla navigazione spaziale in realtà aumentata per diagnosi e cura.....	22
3.1 Diagnosi tramite la Navigazione Spaziale.....	22
3.2 L'Utilità della Realtà Virtuale.....	24
3.2.1 Imitare compiti del mondo reale.....	24
3.2.2 Discriminare tra soggetti di controllo non malati e pazienti malati.	26
3.2.3 Competere a livello di efficacia con test neurologici.....	27
3.3 I Limiti della Realtà Virtuale.....	29
3.4 La Riabilitazione.....	30
3.5 Riassumendo.....	34

Conclusione.....	35
Bibliografia.....	37

Introduzione

Programmare un'azione, ricordare un evento, orientarsi; un innumerevole numero di compiti richiedono capacità di elaborazione dello spazio. In particolare, uno dei compiti più basilari, ma allo stesso tempo più fondamentali, è muoversi nello spazio, navigarlo. Il funzionamento di questa abilità ha da sempre interessato l'essere umano, e nel primo capitolo si intende ripercorrere rapidamente alcuni punti chiave di questa ricerca, per arrivare rapidamente alle prime scoperte, che riguardano le cellule e le aree del cervello che mappano lo spazio. La capacità di valutare lo spazio è solo una prima parte del più complesso insieme di processi che ci permettono di muoverci al suo interno, e alcuni di questi processi verranno accennati nel secondo capitolo. Una porzione considerevole dei progressi avvenuti nello studio delle cellule che si occupano dello spazio e nella navigazione spaziale è stata possibile grazie a una tecnologia nata alla fine del ventesimo secolo, e che all'inizio del terzo decennio del ventunesimo secolo sta continuando a svilupparsi, migliorando sempre più le possibilità di utilizzo nello studio. Si cercherà, tra il secondo e il terzo capitolo, di riportare pareri sul funzionamento della Realtà Virtuale, tratte da studi a proposito degli argomenti trattati, che sono in praticamente ogni occasione svolti proprio attraverso tale tecnologia.

Recentemente è emersa la prima potenzialmente importante applicazione di questo novero di scoperte, e anche della Realtà Virtuale. In alcune malattie causate da degenerazione cerebrale, tra i primi sintomi troviamo il deperimento delle aree che si occupano della navigazione spaziale. Tra queste malattie troviamo il Disturbo Cognitivo Lieve e l'Alzheimer. Riporteremo quindi prove riguardo al possibile uso della valutazione della navigazione spaziale in Realtà Virtuale come strumento di diagnosi, con i possibili vantaggi che una capacità di identificare la malattia in maniera così precocemente e specificamente potrebbe comportare, soprattutto alla luce di possibili metodi di intervento che potrebbero emergere, e che probabilmente saranno più efficaci se applicati il prima possibile. A tal proposito, vi sono stati tentativi anche di utilizzare la navigazione nella Realtà Virtuale stessa come tecnica di cura per queste malattie, o anche come strumento per il mantenimento o il recupero delle facoltà mentali legate allo spazio perse da questi soggetti.

In particolare, il primo capitolo, dopo un inquadramento storico, introdurrà le cellule del cervello alla base delle capacità umane di valutazione dello spazio. Nel secondo capitolo, si approfondirà come queste cellule interagiscano tra di loro perché l'uomo possa muoversi nello spazio; in aggiunta, si illustrerà come la Realtà Virtuale ha contribuito e può contribuire per studi a tal proposito. Infine, nel terzo capitolo, si esploreranno le più recenti scoperte su applicazioni delle conoscenze a proposito del muoversi nello spazio e della Realtà Virtuale abbiano potenziale, e limiti, per fornire strumenti di diagnosi e riabilitazioni in alcuni ambiti.

Capitolo 1 – Storia e basi della mappatura dello spazio nell'uomo.

Nel primo capitolo si intende ripercorrere una parte della storia che ha portato a meglio comprendere il funzionamento della comprensione e valutazione nell'essere umano dello spazio che lo circonda, creandone una mappa interna, con valutazioni delle distanze e punti di riferimento, procedimento anche detto “mappatura dello spazio”. Si accennerà quindi al funzionamento delle cellule che ricoprono questo compito, le cellule di posizione, griglia, di confine e di direzione della testa.

1.1 La Storia

Il desiderio di capire come il nostro cervello mappa lo spazio e come decidiamo quale percorso scegliere ha accompagnato la filosofia, e molte altre discipline, per secoli, e presentava due principali correnti di idee su come funziona. L'idea più diffusa, sostenuta, per esempio, dal filosofo Poincaré nei primi nel '900 vedeva l'essere umano basarsi su indicazioni: per muoversi una persona si figura mentalmente l'insieme di direzioni che deve prendere e deviazioni che deve effettuare. L'altra idea, espressa, per esempio, da Kant nella Critica alla Ragion Pura, vedeva l'essere umano costruirsi una mappa mentale, che lo psicologo Edward Tolman avrebbe denominato “Mappa Cognitiva” a metà del secolo scorso, e poi scegliere un percorso dalla mappa (Tolman, 1948). Una risposta non arriverà che molto recentemente, grazie a una serie di studi tra gli anni '70 e oggi. La collaborazione di vari scienziati porterà questo risultato; tra di essi, i vincitori del premio Nobel nel 2014, i coniugi Moser e John O'Keefe, rispettivamente per le loro scoperte sulle cellule griglia e sulle cellule di posizione. John O'Keefe, in particolare, è uno psicologo e neuroscienziato inglese-americano, che fin dagli anni '70 studiava l'argomento, e che fece grandi progressi con la nascita della Realtà Virtuale (VR), e questo primo paragrafo è in parte basato su una lezione tenuta dallo stesso O'Keefe per la Royal Institution (O'Keefe J., 2019). La Realtà Virtuale consiste nel programmare uno spazio su un computer nel quale un utente possa muoversi liberamente, in modo che a lui appaia come se si stesse muovendo nella realtà, e stimoli tutte le sue cellule che si occupano di valutare lo spazio e il movimento. Più la ricostruzione è realistica, più le cellule sono attivate in maniera simile al mondo reale. Il VR oggi permette di immergersi, con visori di avanguardia, in mondi realizzati con motori grafici e fisica molto potenti,

che creano una realtà virtuale fotorealistica; agli inizi degli anni '90, al contrario, il VR consisteva in videogiochi in prima persona su monitor: l'immaginazione dei partecipanti era sufficiente a immergerli abbastanza per attivare le cellule interessate. Il VR però negli anni '90 non era diffuso in ambito sperimentale, e il gruppo di ricerca di O'Keefe dovette letteralmente riprogrammare un videogioco per avere accesso a uno spazio virtuale adatto alla ricerca. Nell'esperimento (Spiers H.J., Burgess N., Maguire E.A., O'Keefe J. et al., 2002) si chiedeva ai partecipanti di spostarsi da un luogo a un altro, muovendosi all'interno dell'ambiente virtuale precedentemente appreso, pensando al percorso da fare. Fu osservata l'attivazione di una specifica zona del cervello: l'ippocampo. Immediatamente il gruppo si mise alla ricerca di esperti "navigatori dello spazio" dei quali confrontare l'ippocampo con un gruppo di controllo. La loro sede di lavoro, Londra, offriva dei soggetti perfetti: i Tassisti londinesi. Che, effettivamente, avevano la parte posteriore dell'ippocampo più sviluppata. Ulteriori controlli dimostrarono che la correlazione era quella supposta dagli studi, ovvero che navigare sviluppa l'ippocampo, e che i tassisti non erano soggetti con una particolare predisposizione al lavoro, in quanto durante la durata del lavoro le dimensioni dell'ippocampo crescono, e al cessare di svolgere l'occupazione diminuiscono (Maguire E.A. et al., 2000). Come è ormai noto, il cervello è come un muscolo: le parti crescono quando allenate. Esperimenti sui topi in labirinti, dal Water Maze di Morris all'Honey Comb Maze, creato negli anni successivi da O'Keefe e collaboratori, confermarono una maggiore abilità nella navigazione spaziale in soggetti senza danni ippocampali rispetto a soggetti con danni ippocampali (Morris R., 1984; Wood R., Bauza M., Krupic J. et al., 2018). Altri esperimenti sui topi, che analizzavano il potenziale d'azione (*firing*) di una singola cella mentre l'animale si muoveva nello spazio, mostrarono che quella singola cella sparava solo quando l'animale occupava una determinata porzione di spazio (Morris R., Garrud P., Rawlins JNP. And O'Keefe J., 1982). Questo confermò in parte l'idea della Mappa Cognitiva di Tolman, che adesso era possibile localizzare nell'ippocampo. Con lo svilupparsi delle tecnologie, fu possibile analizzare contemporaneamente più di una cella alla volta, e questo confermò l'idea di ognuna associata a un'area. Diversamente da come supposto inizialmente, queste cellule non si trovano disposte nell'ippocampo con qualche corrispondenza all'area associata, e, anzi, la loro posizione non ha alcuna relazione con l'area alla quale rispondono. Per finalizzare la Mappa Cognitiva fu necessario appurare l'esistenza della

capacità dell'ippocampo di stabilire delle relazioni spaziali tra le aree alle quali rispondevano le cellule. In seguito, l'attenzione si ampliò dal solo Ippocampo alle aree con le quali confinava e comunicava: il subicolo, e in particolare il presubicolo e il parasubicolo, e la corteccia entorinale. In queste aree vennero identificate altre tre aree, oltre alle cellule di posizione: le cellule di confine, le cellule della direzione della testa e le cellule griglia. Le cellule della direzione della testa (Taume J.S., Muller R.U., Ranck J.B., 1990) si attivano quando la persona è girata (o pensa di esserlo) in una specifica direzione, in qualsiasi condizione e ovunque si trovi. Il funzionamento di queste cellule è simile a una bussola interna, in quanto tutte le cellule di direzione sono tra loro collegate, e se una si riallinea, le altre si adattano. Le cellule di confine (Lever C., Burton S., Jeewajee A., O'Keefe J., Burgess N., 2009) si attivano quando il soggetto si avvicina a uno o più confini di uno spazio. Le cellule griglia (Hafting T., Fyhn M., Molden S., Moser MB., Moser E.I., 2005), infine, seguono il percorrere di uno spazio da parte di un animale, permettendogli di registrare posizione, distanze e direzione.

Conclusa questa introduzione attraverso la storia dell'argomento, conosciamo le cellule e le aree che si occupano dello spazio nel cervello. Nel prossimo paragrafo si approfondirà il funzionamento di queste singole cellule.

1.2 La mappatura dello spazio

Le cellule di posizione sono il cuore della mappa cognitiva di Tolman. Ogni cellula si attiva con notevole precisione quando l'individuo si trova in una posizione dello spazio, e questo è detto il suo "campo di *firing*" (Fenton A.A., Muller R.U., 1998; O'Keefe, 1996). Lo spazio non è mappato in maniera topografica, ovvero i campi spaziali corrispondenti a luoghi vicini non sono necessariamente in cellule vicine tra loro (O'Keefe 1976; Wilson and McNaughton 1993). Ed è appunto questa combinazione di cellule attive in ogni punto dello spazio, nonostante la mancanza di indicazioni topografiche, che portò O'Keefe e Nadel (1978) a teorizzare che l'ippocampo fosse il contenitore della mappa topografica. È importante sottolineare quanto questa scoperta sia stata importante per il modo in cui si vede l'ippocampo. Molti studi clinici lo associano alla memoria dichiarativa (Squire LR., 1992), ma questa modulazione dei suoi neuroni rispetto allo spazio suggerisce che la valutazione dello spazio sia il suo ruolo primario. In

particolare, il fatto che tendenzialmente lo spazio rappresentato sia quello corrente, allontana l'idea di ippocampo con funzione principalmente mnemonica. In ogni caso, per anni si è cercato di coniugare le due funzioni dell'ippocampo, e recentemente è emerso un modello che tiene conto di entrambe le abilità. Prove di vario tipo suggeriscono che i neuroni dell'ippocampo rispondano anche a caratteristiche non spaziali dell'ambiente, come odori (Eichenbaum et al. 1987; Wood et al. 1999; Igarashi et al. 2014), e tatto (Young et al. 1994). E a rispondere a queste caratteristiche sono le stesse cellule che rispondono a stimoli spaziali, suggerendo che le cellule di posizione esprimano la posizione combinando anche informazioni sugli eventi che possono accadere o sono accaduti in quel luogo. La rappresentazione dello spazio non esclude per l'ippocampo un ruolo nella memoria dichiarativa, in quanto lo spazio è un elemento centrale di tutte le memorie episodiche e di molte memorie dichiarative (Buzsáki and Moser 2013).

Un ruolo per le cellule di posizione nella memoria ippocampale era già ovvio nei primi studi sulle cellule di posizione. Questi studi mostrano che insiemi di cellule di posizione non rappresentano solo il luogo in cui si trova l'animale, ma anche luoghi che ha visitato in passato. In esperimenti nei labirinti, le cellule di posizione sparavano quando l'animale compiva degli errori, come se l'animale fosse nel luogo dove la cellula normalmente sparava. In compiti di alternanza spaziale, i pattern di attività neurale riflettevano i luoghi dal quale l'animale arrivava, e quelli dei posti nei quali si stava per recare, e, durante test eseguiti in successione in spazi multipli, l'attività delle cellule di luogo riportava elementi da un luogo all'altro. In più, sequenze di *firing* spaziale durante l'esplorazione venivano riprodotte durante il riposo o il sonno in seguito all'esperienza, come se questi pattern, registrati nell'ippocampo durante l'esplorazione, venissero recuperati più tardi, in *offline mode*, mentre l'animale non acquisiva nuove informazioni (Pavlides and Winson 1989; Wilson and McNaughton 1994; Foster and Wilson 2006; O'Neill et al. 2006).

Per comprendere la funzione dei vari tipi di cellule che ci interessano, è utile comprendere come le cellule di posizione interagiscono con altri sistemi adiacenti del cervello. L'origine del segnale delle cellule di luogo è stata a lungo ritenuta di origine intraippocampale, considerando che le prime misurazioni su quale percorso seguissero le informazioni mostravano una bassa modulazione nella corteccia entorinale. Con l'inizio del millennio una serie di esperimenti è stata costruita per identificare l'origine del "segnale di luogo". Questo ha portato ad approfondire la funzione delle cellule griglia

della corteccia entorinale. Molti neuroni in quest'area erano finemente influenzati dalla posizione; in particolare, i neuroni entorinali avevano multipli campi di *firing*, invece di uno, e spazi muti tra i campi: i campi di *firing* delle cellule di posizione rispondono ad una sola e unica posizione nello spazio; se l'individuo si trova dentro il campo, vi è attività neurale, se si trova al di fuori, non vi è attività neurale. Le cellule griglia hanno un funzionamento più complicato: rispondono, come le cellule di posizione, a un'area; quest'area è però più grande, e l'attivazione neuronale non è uguale in tutta l'area. Vi sono, in particolare, campi di *firing* distribuiti nell'area, zone nelle quali la cellula si attiva, alternati a zone nelle quali la cellula non si attiva, detti spazi muti. Questo consente alle cellule di tracciare la posizione, il movimento e la direzione, registrando in quale ordine e con quali tempistiche si “accendono” i diversi campi di *firing* nella cellula griglia (Immagine 1).

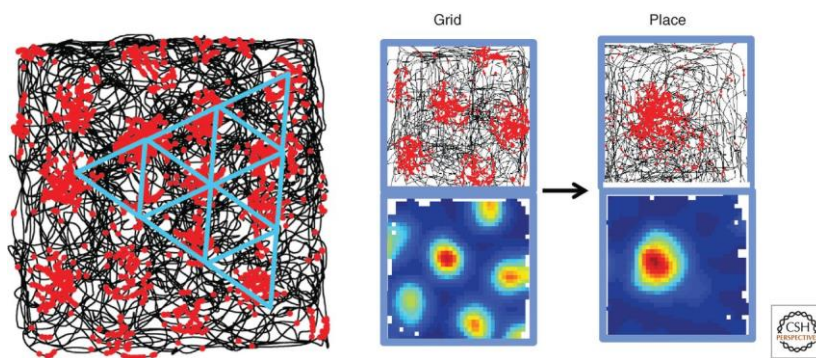


Immagine 1.

Cellule griglia e cellule di posizione. (*Sinistra*) Una cellula griglia dalla corteccia entorinale di un ratto. Le linee in nero rappresentano la traiettoria di un topo alla ricerca di cibo in un ambiente ristretto dal diametro di 1,5m, di forma quadrata. Le zone di attivazione neuronale delle cellule sono rappresentate con puntini rossi; ogni puntino corrisponde ad una attivazione. (*Destra*) Una cellula griglia e una cellula di posizione. (*Sopra*) Traiettorie con zone di attivazione, come a sinistra. (*Sotto*) Mappa colorata, con il rosso a rappresentare alta attività neuronale, e il blu a rappresentare bassa attività neuronale.

(Moser MB., Rowland D.C., Moser E.I., 2015)

In un esperimento, sono state espanso le dimensioni dell'ambiente di registrazione per determinare le strutture spaziali di numerosi campi di *firing* (Hafting et al. 2005). I multipli campi di sparo di un singolo neurone entorinale formano un regolare campo triangolare o esagonale, che si ripetono lungo tutto lo spazio disponibile, caratteristico delle cellule griglia (Immagine 1). Le cellule griglia sono organizzate in maniera non topografica, come le cellule di luogo. I campi di firing di cellule griglia vicini non erano più simili di quelli di cellule griglia distanti. Però, la scala della griglia aumentava dalla corteccia entorinale dorsale a quella ventrale mediale (Kjelstrup K.B., Solstad T. et al., 2008) (Immagine 2).

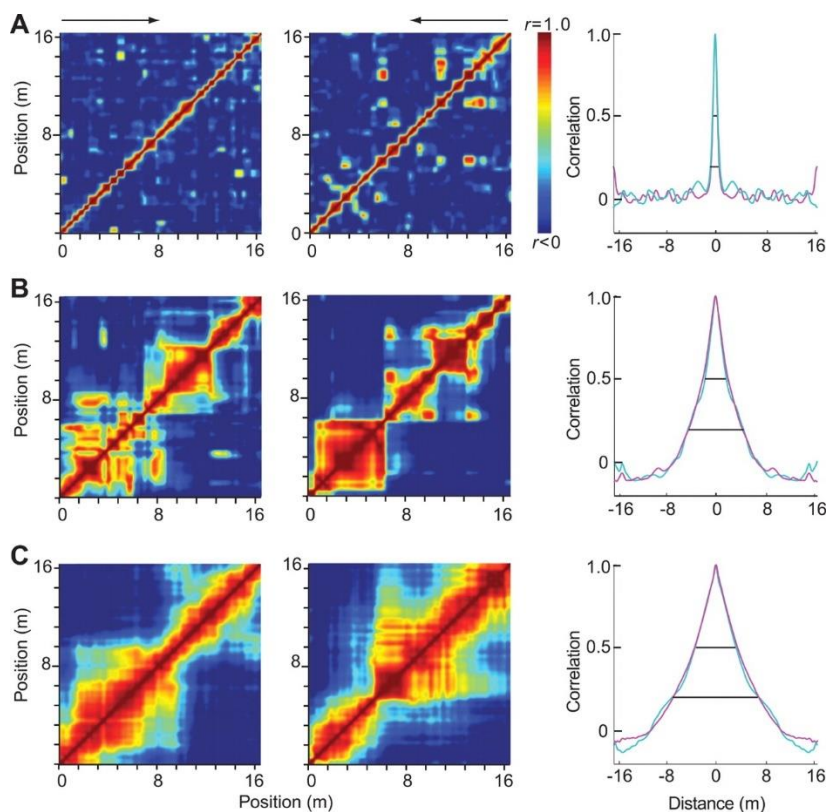


Immagine 2.

Il grafico mostra un aumento della scala spaziale in tre parti del CA3 (che è una regione dell'Ippocampo, un tempo chiamato cornu Ammonis, da cui CA, che comunica direttamente con la corteccia entorinale): la zona dorsale (A), la zona intermedia (B), e la zona ventrale (C). Per capire come lo *scaling* spaziale è rappresentato nelle cellule ippocampali, è stata registrata l'attività neurale nelle tre zone del CA3 di ratti mentre si spostavano su un percorso lungo 18 metri. La scala della rappresentazione aumentava

quasi linearmente, da meno di un metro all'estremo dorsale, fino a circa 10 metri all'estremo ventrale. Il rosso nel grafico mostra quanto grande è tipicamente l'area di *firing* una cellula di posizione o griglia in quell'area del cervello. Lo studio è stato ripetuto sia all'andata che al ritorno, ed è stato effettuato incrociando valori di diversi topi per problemi tecnici legati alla forma dell'ippocampo ventrale. Data la complessità del grafico, si evita di approfondirne ulteriormente la spiegazione.

(Kjelstrup K.B., Solstad T. et al., 2008)

La scoperta delle cellule griglia fu rapidamente seguita da studi che mostravano come queste cellule fossero parte di un più ampio network spaziale, composto da altri tipi di cellule, come quelle della direzione della testa (Sargolini et al. 2006), o cellule modulate e cellule che sparano specificamente quando ci si trova su uno o più bordi dell'ambiente, le cellule di confine (Savelli et al. 2008; Solstad et al. 2008). Le cellule di direzione della testa erano state precedentemente osservate in numerosi sistemi cerebrali, come il tegmento dorsale del nucleo nel cervello stem, il pre- e il parasubicolo nella corteccia paraippocampale (Ranck 1985; Taube et al. 1990; Taube 2007). Le cellule di confine furono osservate allo stesso tempo nel subcubicolo (Barry et al. 2006; Lever et al. 2009).

Quindi, per la fine della prima decade del nuovo millennio, era chiaro che le cellule di luogo e griglia erano parte di un più grande e ingarbugliato *network* di tipi di cellule con differenti funzioni nella rappresentazione spaziale. Nel prossimo capitolo, si approfondirà come questo network contribuisce al muoversi nello spazio.

Capitolo 2 – La Navigazione Spaziale e la Realtà Virtuale.

2.1 La navigazione spaziale

Nel momento in cui dobbiamo recarci in un luogo, per esempio per andare in un ristorante, è necessario compiere una sequenza di azioni per raggiungere il nostro obiettivo. Possiamo definire questa sequenza di azioni e capacità come la navigazione spaziale. In questo paragrafo, si introdurranno i funzionamenti di base della navigazione spaziale, con un approfondimento sui procedimenti legati alle informazioni egocentriche o allocentriche.

Una navigazione spaziale precisa richiede numerose strategie diverse per raggiungere un singolo luogo: è possibile seguire un indizio sensoriale che guida a un luogo, una sequenza di azioni (un percorso), o si può procedere seguendo una rappresentazione interna dello spazio (mappa). A seconda della strategia, processi diversi, o combinazioni di essi, sono richiesti, e quindi sono coinvolte diverse aree del cervello. Inoltre, la navigazione spaziale richiede il contributo di molti processi cognitivi, come memoria, apprendimento, pianificazione, attenzione e decision making (O'Keefe and Nadel 1978; Gallistel, 1990; McNaughton et al., 1991; Skaggs and McNaughton, 1996). La navigazione spaziale è composta da due procedimenti complementari: primo e secondo (Chersi and Burgess, 2015). Nel primo, che coinvolge principalmente lo striato, vengono rinforzate regole che aumentano l'apprendimento di regole sulle quali basare i processi, il tutto usando informazioni egocentriche. Alla base di queste funzioni vi sono associazioni e memoria procedurale, legate alla navigazione tramite percorso e indizi. Il secondo, che coinvolge principalmente l'ippocampo, è più rapido, e applica protocolli di apprendimento associativo per risolvere la navigazione spaziale. Inoltre, i meccanismi di *decision making* utilizzano un modello per navigare seguendo una mappa, mentre nessun modello per navigare secondo il percorso.

La teoria della mappa cognitiva suggerisce che il cervello crei una rappresentazione dello spazio che viene usata per navigare. La teoria è supportata da esperimenti, che richiedono la risoluzione di compiti con un luogo di arrivo non visibile (Knierim and Hamilton, 2011). Questa navigazione con un luogo di arrivo preciso, ma nascosto, richiede l'utilizzo di punti di riferimento esterni (riferimenti allocentrici), e di orientarsi rispetto al proprio

corpo e in relazione con gli indizi esterni (riferimenti egocentrici). Alcune opere teoretiche suggeriscono che riferimenti allocentrici ed egocentrici possono operare sequenzialmente così che una delle informazioni possa essere usata per determinare l'altra (McNaughton et al., 1995; Byrne and Becker, 2007; Burgess, 2008; Clark et al., 2008). Per esempio, una trasformazione da allocentrica ad egocentrica può permettere a un soggetto di scegliere un'azione (girare alla sinistra di sé stessi) ad uno specifico incrocio (in un luogo e con un orientamento allocentrico) in una città. È anche possibile produrre delle traiettorie verso dei luoghi utilizzando indizi basati sul proprio movimento, per esempio vestibolari, propriocettivi, basati sulla vista, spesso chiamati “di integrazione al percorso”. Sembra che il circuito ippocampale sia collegato con i processi allocentrici, mentre le regioni subcorticali, i gangli alla base e i circuiti corticali contribuiscono a formare una forma di navigazione basata sui processi egocentrici. Questo circuito è anche associato con l'apprendimento stimolo-risposta, con la memoria procedurale e con la previsione delle ricompense.

2.2 I Modelli

Scopo di questo paragrafo è illustrare il concetto di modelli, la loro importanza, e alcuni modelli che presentino alcune delle idee che abbiamo sul funzionamento della navigazione spaziale.

L'azione di imparare è in stretta relazione con la navigazione spaziale: molte strutture collaborano per produrre associazione senso-motorie, e, in particolare, l'ippocampo permette l'associazione tra luoghi e segnali di ricompensa. La prima fase di apprendimento nella navigazione è data da processi di *trial-and-error*. La fase successiva vede la costruzione di una mappa cognitiva, completa di distanze e punti di riferimento, che può essere usata per inferire informazioni spaziali (Bellmund et al., 2018). Attraverso un processo adattivo, vengono utilizzate esperienze passate per migliorare il risultato di scelte future usando strategie diverse, il tutto in diverse parti del cervello, come l'ippocampo (Buzsáki e Moser, 2013). Si parla, in particolare, di *reinforcement learning*. Nell'apprendimento rinforzato ci sono due approcci per implementare l'apprendimento: libero da un modello o basato sulla costruzione di un modello (e approcci ibridi). Gli approcci senza modello sono basati sulle sensazioni sensomotorie, e non costruiscono

alcuna rappresentazione interna del mondo. Al contrario, la costruzione interna di una rappresentazione del mondo è la componente principale degli approcci basati sul modello. Questi due approcci combaciano perfettamente con le due modalità di riferimento per la navigazione spaziale, egocentrica ed allocentrica, e si suppone funzionino in sincronia (Khamassi e Humphries 2012). Le scoperte sui modelli hanno portato significative novità alla nostra comprensione sul coinvolgimento del cervello nella navigazione spaziale.

Durante la navigazione, è importante per il cervello memorizzare e aggiornare le informazioni sulla posizione spaziale usando la direzione e la velocità di movimento. Si pensa che siano le cellule di luogo dell'ippocampo a fornire queste informazioni. Vi sono più modelli che cercano di spiegare come le cellule concorrano a questo fenomeno. Un modello, per esempio, vede le cellule di posizione modellate con base radiale, ognuna con un suo campo di posizione; collettivamente i campi di luogo coprono tutto l'ambiente (Bonnievie et al., 2013; Cazin et al., 2020). In questo caso le informazioni sono allocentriche. In altri modelli, derivati da studi che volevano studiare rappresentazioni dello spazio, la posizione corrente e la distanza dal centro del campo di posizione deriva da informazioni sensoriali e idiotetiche. Un lavoro estensivo è stato effettuato sui modelli di disposizione delle cellule griglia. In alcune simulazioni sul funzionamento di cellule griglia (McNaughton et al., 2006; Giocomo et al., 2011; Knierim e Zhang, 2012; Navratilova et al., 2012; Samu et al., 2009) si è potuto osservare un modello nel quale le informazioni allocentriche derivate dalle cellule griglia durante le navigazioni possono correggere gli errori accumulatisi da piccole imprecisioni nelle rappresentazioni di direzione e velocità. Un modello più recente invece vede le cellule griglia a supporto della navigazione vettoriale attraverso la rappresentazione spaziale interna (Bush et al., 2015). Questi studi non aiutano semplicemente a capire come lo spazio è rappresentato nel cervello, ma anche come funzionano le cellule di posizione e come interagiscono con le cellule griglia, con lo scopo di capire come funzionano le connessioni tra corteccia entorinale e ippocampo (Solstad et al., 2006). I sistemi di navigazione spaziale sono molto robusti e adattabili a diversi livelli di informazioni sensoriali e diverse condizioni ambientali. Per esempio, è possibile navigare in una condizione di oscurità usando una rappresentazione interna dello spazio, ed è possibile utilizzare indizi sensoriali per aggiornare rapidamente la rappresentazione spaziale (Rosenzweig et al., 2003). Queste abilità dipendono dalla capacità dipendono dalla flessibilità nell'utilizzare e modificare

l'immagine di riferimento. Questa abilità può essere intesa come l'abilità di derivare conoscenza semantica dalla conoscenza episodica, il che ha implicazioni anche al di fuori dalla navigazione spaziale. Alcuni modelli si concentrano sulla possibilità di trasformare informazioni spaziali da egocentriche ad allocentriche, e viceversa: questo permetterebbe di trasformare una informazione su un punto di riferimento, che per definizione è visto rispetto a sé, in allocentrica, ovvero disposto su una mappa (Deshmukh e Knierim, 2013; Wilber et al., 2014; Høydal et al., 2019).

Ci sono studi su modelli nei quali la rappresentazione spaziale trovata nel sistema di navigazione mammifero sono usati per studiare come frame differenti di rappresentazioni possono essere usati per muoversi quando mancano diverse informazioni sensoriali (Byrne e Becker, 2007). In più, in uno studio a tal proposito, è stato mostrato come queste trasformazioni interagiscono con la memoria a breve termine (Krichmar e Edelman, 2005). Più recentemente, è stato mostrato come l'ippocampo, la corteccia parietale e retrospleniale interagiscono per risolvere compiti di navigazione spaziale, utilizzando frame egocentrici ed allocentrici (Oess et al., 2017). Queste simulazioni possono aiutare a capire come la trasformazione di frame egocentrici ed allocentrici possa essere utilizzata dal cervello quando utilizza differenti strategie di navigazione. Un altro esempio nel quale l'aver modellato aspetti della navigazione spaziale dei roditori ci ha aiutato a capire l'integrazione delle informazioni propriocettive e visive per rappresentare lo spazio è stato utilizzando un modello basato su un *network* basato su un attrattore (Campbell et al., 2018). In questo lavoro, è stato usato un modello per capire come indizi visivi, di movimento e punti di riferimento producono pattern di attività nella corteccia entorinale mediale affinché riproduca la posizione nello spazio durante compiti di navigazione spaziale.

Vi sono innumerevoli altri modelli, ma scopo di questo paragrafo era solo illustrarne il concetto e portarne alcuni ad esempio.

2.3 La Realtà Virtuale

La maggior parte degli studi riportato in questo elaborato, è stato svolto in Realtà Virtuale (*virtual reality*, VR). Si dicono realtà virtuale i vari metodi per simulare la realtà attraverso un computer, con specifici dispositivi e programmi. La percezione della situazione come reale fa sì che si

attivino le stesse cellule che si attiverebbero nella realtà, e permette di studiare in situazioni di sicurezza e controllate.

La tecnologia della realtà virtuale è relativamente nuova, in quanto nata attorno agli anni '70. Nel 2021 la realtà virtuale è molto diversa da quella di 50 anni prima, o anche da quella della fine dello scorso millennio. Si porta una coppia di esempi di quello che è disponibile sul mercato per dare una idea del livello di accessibilità del VR nel 2021. Un set VR di fascia di prezzo medio alta (1079 €), disponibile liberamente sul mercato, comprende cuffie, un paio di controller, che tracciano il movimento delle mani e permettono interazioni con oggetti virtuali, dei sensori da disporre per la stanza, e un visore per la testa (si fa riferimento al Valve Index VR Kit). Sempre disponibile liberamente sul mercato, il gioco di qualità più alta ad oggi è Half-Life:Alyx, realizzato da Valve e pubblicato sulla piattaforma di distribuzione di videogiochi per personal computer "Steam" in data 23 marzo 2020 (in quanto mercato recente, non vi sono altri esempi rilevanti: esistono numerosi dispositivi per la fruizione del VR, ma pochi software). Dalle specifiche sulla pagina di acquisto, sia il Set che il videogioco risultano performanti su computer di fascia media.

Un esempio di tecnologia ancora più immersiva è il CAVE, un cubo all'interno del quale si è immersi in un mondo 3D a livello sonoro e visivo, e nel quale i propri movimenti sono tracciati da sensori di movimento; questo permette di eliminare praticamente ogni strumento che la persona dovrebbe indossare.

Volendo ricercare tecnologie ancora più immersive, esistono piattaforme in grado di simulare il movimento, e tute che simulano il tatto. Un successivo passo si può fare immaginando un sistema VR futuro, che rischia però di essere più fantascientifico che scientifico: un sistema in grado di simulare un mondo perfettamente realistico e di fornire ogni genere di input, vestibolari, sensoriali, olfattivi, interni, potrebbe essere indistinguibile dalla realtà. Con realtà virtuale però, negli anni, si è inteso anche qualcosa di diverso. Indubbiamente un sistema tanto immersivo come quelli sopra citati è migliore negli studi sulla navigazione, ma queste tecnologie sono estremamente recenti. La realtà virtuale nello scorso millennio era spesso su schermo 2D, e la qualità era quella che i monitor e i programmi permettevano. La sensibilità di eventuali controller era

indubbiamente inferiore a quella odierna. Ma il senso di immersione era sufficiente per effettuare studi, in particolare su animali.

Volendo fare una panoramica più generale, la realtà virtuale è utile nello studio delle funzioni neuronali perché permette di confrontare in maniera precisa i gruppi sperimentali e i gruppi di controllo, senza che terze variabili rischiano di invalidare l'esperimento. Tra i benefici del VR troviamo per primo il permettere di isolare in maniera esaustiva l'elemento che fornisce informazioni sul mondo virtuale: nella realtà, ci sono troppe informazioni perché questo sia possibile. Per esempio, studiando il contributo delle informazioni visive nella navigazione, ci sono molti elementi che potrebbero non essere rilevati, come odori, suoni, superfici, orientamento vestibolare. Tutti questi elementi, che potrebbero essere il vero elemento a variare e a farci ottenere risultati diversi, sono perfettamente controllabili o eliminabili in VR. Possiamo dunque fare esperimenti in VR senza che essi modifichino il risultato, o studiare il contributo di ognuno di essi, scoprendo le condizioni minime per produrre un determinato comportamento o *pattern* neurale. In secondo luogo, è possibile comprendere come le azioni del soggetto sono legate a cambiamenti nell'ambiente. Nel mondo reale vi sono infinite variabili, ed è difficile comprendere quali risposte neurali sono da attribuire alle azioni del soggetto dell'esperimento e quali da stimoli sensoriali, perché le due sono legate da leggi della fisica. In VR si possono modificare legami in modo informativo – i *feedback* sensori e motori possono essere dissociati aggiungendo un ritardo tra un'azione e l'update del mondo virtuale, o rendendo indipendenti l'uno dall'altro temporaneamente. Si possono quindi separare le variabili di sensazioni e movimento, studiando le reazioni del soggetto al mondo sensoriale. Come terzo punto, infine, lavorare in VR permette un gran numero di misurazioni normalmente impossibili, in quanto il soggetto è fermo: normalmente queste tecniche non possono essere utilizzate, o se utilizzate funzionano mediocrementemente nei migliori casi. Per esempio, fMRI (functional magnetic resonance imaging), RESOLFT (high-resolution fluorescence imaging) e varie tecniche di analisi della reazione di un singolo neurone (intracellular single-neuron electrophysiology).

Come conseguenze delle caratteristiche elencate della realtà virtuale, attraverso una attenta costruzione, si possono studiare molti aspetti diversi della realtà virtuale. Alcune

variabili possono essere il numero di indizi sensoriali simulati, il livello di immersione, la naturalezza dell'interazione con il mondo virtuale. La rimozione di diversi tipi di stimoli può rilevare quali aspetti dell'attività neuronale sia legata e quanto alla navigazione, e quali aspetti dipendano unicamente da input vestibolari o visivi. Per esempio, in uno studio sull'influenza dei vari indizi sensoriali sull'attività ippocampale, si è confrontata l'attività cerebrale in VR e nella realtà (Ravassard P. et al., 2013). Gli indizi visivi erano sufficienti per l'attivazione delle giuste cellule di posizione, ma la mancanza di indizi vestibolari e sul proprio movimento portavano a un'attivazione di solamente metà delle cellule normalmente attive. In pratica, gli esperimenti virtuali possono essere studiati per creare differenze informative tra il funzionamento virtuale e quello nella realtà.

A proposito di input vestibolari e immersione, un compito in realtà virtuale può spaziare nella forma da uno non immersivo a uno immersivo (D'Cunha et al., 2019). Un test non immersivo consiste nella proiezione dell'ambiente VR su uno schermo 2D. In un compito immersivo, si utilizzano dispositivi per la testa che permettono una totale immersione audiovisiva nell'ambiente a 360°: questo genera un'esperienza che dà un senso di presenza nell'ambiente simulato al computer molto più reale. Con il termine "presenza" si intende quanto profondamente il partecipante si sente immerso nel mondo. Rispetto al VR non immersivo, nel VR immersivo si attivano i sistemi vestibolari e propriocettivi, che aiutano il coinvolgimento della memoria spaziale, indicatori fondamentali di deficit nella memoria spaziale, che nel terzo capitolo vedremo giocare un ruolo chiave in alcuni processi di diagnosi (Krokos et al., 2019). Un metodo per aumentare il senso di immersione è ricostruire un ambiente noto ai soggetti, come la comunità nella quale risiede un gruppo di anziani, tra i quali sono scelti i partecipanti (van der Ham et al., 2015).

Come abbiamo detto, il VR ci ha fornito molte informazioni sull'integrazione sensomotoria, sul decision-making e sulla navigazione spaziale. Rimane opportuno ricordare che, come tutti gli approcci riduttivi, il VR richiede dei compromessi: in cambio di una notevolmente migliorata accessibilità sperimentale e coerenza con il mondo esterno, il set-up della ricerca richiede molte accortezze. Per esempio, nello studio dell'integrazione sensomotoria, è fondamentale dissociare le variabili sensoriali e quelle di movimento. Negli studi di navigazione spaziale, è necessario costruire simulazioni

convincenti per stimolare le opportune risposte del soggetto: il mondo virtuale deve coincidere significativamente con il mondo interno del soggetto. Tutti gli esperimenti devono essere accuratamente costruiti, ovviamente, in qualsiasi ambito; in particolare però, questa peculiare caratteristica del VR di poter essere sezionato per fornire le informazioni volute, rende, se possibile, necessario approfondire questa costruzione ulteriormente.

Riassumendo, il VR può essere considerato un ponte tra gli studiosi del comportamento naturale in loco e i classici riduzionisti sperimentali; questo permette numerosi passi avanti nello studio dei complessi comportamenti di molte specie. Con il crescere degli utilizzatori di VR e l'espansione commerciale della pratica, è lecito aspettarsi che il numero di applicazioni del VR cresca, permettendoci una comprensione più ampia e dettagliata delle funzioni neurali (Minderer M., Harvey C., Donato F., Moser E., 2016).

Capitolo 3 – Applicazioni degli studi sulla navigazione spaziale in realtà aumentata per diagnosi e cura.

Lo studio della navigazione spaziale, che ha portato ad iniziare a comprendere come l'essere umano si posiziona e muove nell'ambiente, è nato per pure curiosità scientifica; solo successivamente sono emerse applicazioni della ricerca alla clinica, tra cui quella che si intende presentare in questo terzo capitolo. La capacità di valutare il livello di abilità nella navigazione spaziale risulta infatti essere uno strumento di diagnosi. Difficoltà nella navigazione spaziale, come l'incapacità di ricordare luoghi visitati o di orientarsi, sono spesso le prime disfunzionalità che emergono in disabilità cognitive, con successivo peggioramento nel morbo di Alzheimer (AD), e nel Disturbo Cognitivo Lieve (MCI) (Burgess et al., 2002; Coughlan et al., 2018). Nonostante ci siano numerosi strumenti diagnostici che cercano di misurare le abilità di memoria spaziale, spesso non sono rappresentativi di situazioni reali, e, per questo, presentano scarsa ecologia. Una potenziale soluzione coinvolge l'utilizzo di realtà virtuale, che immerge gli individui in un ambiente simulato virtualmente, permettendo scenari più rappresentativi della vita reale, ma senza i rischi associati; per esempio, non è possibile sottoporre un paziente anziano e con deficit alle capacità spaziali a un compito che richieda di guidare un'auto in una strada trafficata, mentre non vi alcun rischio nel proporre lo stesso compito in Realtà Virtuale.

Obiettivo di questo capitolo è portare prove a favore dell'uso del VR per analisi e diagnosi di problemi alla memoria spaziale, includendo i vantaggi della Realtà Virtuale e le sue limitazioni. Si vuole anche accennare alle potenzialità del VR come strumento per la riabilitazione di deficit alla memoria spaziale, per poi trarre delle conclusioni sul valore di questa applicazione.

3.1 Diagnosi tramite la Navigazione Spaziale

La corteccia entorinale (EC) è una delle prime regioni del cervello a subire neurodegenerazione nel morbo di Alzheimer, e, di conseguenza, identificare disfunzioni nella corteccia entorinale potrebbe aiutare a identificare la malattia nei suoi primi stadi.

L'utilizzo della Realtà Virtuale per creare situazioni sperimentali è valido per l'identificazione e la diagnosi sia per la malattia di Alzheimer (AD) sia per il disturbo cognitivo lieve (MCI). Inoltre, vi sono sempre più prove che gli stadi iniziali dell'Alzheimer siano associabili con la diffusione patologica transneurone di tau nel circuito EC-ippocampale, prima dell'infiltrazione neocorticale. Di conseguenza, test sensibili al funzionamento dell'EC potrebbero avere ulteriore valore nell'identificazione dei primi stadi dell'AD, prima del coinvolgimento dell'ippocampo (de Calignon et al., 2012; Ahmed et al., 2014). Una conferma che la corteccia entorinale è effettivamente danneggiata negli inizi della AD ci viene da uno studio, di David Howett, Andrea Castagnaro et al. (2019), sulla navigazione spaziale. In particolare, sono stati confrontati, in compiti di integrazione del percorso in Realtà Virtuale immersiva (iVR), soggetti malati e soggetti di controllo sani, come misura della navigazione tramite corteccia entorinale. L'integrazione del percorso è la capacità di calcolare la propria posizione utilizzando informazioni idiosincrasiche. La performance era correlata con le misure MRI del volume della EC, e i risultati confrontati con una batteria di test considerati sensibili e specifici per l'AD. In particolare, si era in grado di prevedere con precisione la presenza della patologia prima che si sviluppasse. Il test era più preciso e specifico dei test cognitivi.

La sicurezza del VR permette di sottoporre i soggetti a compiti che nella realtà sarebbero per loro pericolosi, come muoversi in un ambiente (Maguire et al., 2006; Plancher et al., 2012). La memoria spaziale, infatti, è fondamentale per questi compiti, e difficoltà nello svolgerli è uno dei primi sintomi di MCI e AD (Burgess et al., Coughlan et al., 2018). Esempi di processi che coinvolgono la memoria spaziale sono ricordare dettagli, trovare oggetti, orientarsi (Astur et al., 2002).

Si riportano alcuni risultati di uno studio di Howett, Castagnaro et al. (2019), con test basati sulla navigazione spaziale nella realtà virtuale. Prima di tutto, i soggetti con Disturbo Cognitivo Lieve o Alzheimer ottenevano consistentemente punteggi inferiori rispetto a soggetti sani. Inoltre, gli errori sono correlati alla presenza di biomarker nel liquido cerebrospinale, il tau e il beta-amiloide; la presenza di queste due molecole nel liquido cerebrospinale è spesso considerata indicativa di fasi prodromiche dell'AD: questo supporta l'ipotesi che i problemi nella navigazione siano legati all'AD – e non ad altre carenze cognitive, come attenzione e memoria episodica. I punteggi suggeriscono che i

pazienti MCI hanno problemi specifici nella valutazione delle distanze, come testimoniato dagli errori di proporzione lineare, il che potrebbe essere collegato agli effetti negativi del tau sulle cellule griglia, considerato il ruolo delle cellule griglia nel calcolare la distanza di un ambiente, come parte dell'integrazione del percorso. Questo studio dimostra che i risultati in compiti di integrazione del percorso iVR basati sull'EC sono sensibili e specifici a AD prodromica, con maggiore correttezza degli attuali test cognitivi. Considerato che questi test sono basati sull'attuale nostra comprensione delle cellule griglia dell'EC, questi studi hanno implicazioni non solo per una diagnosi precoce, ma anche per cercare di comprendere le meccaniche che collegano l'AD a problemi di cellule e comportamentali. Il compito usato in questo studio, combinato con simili compiti di navigazione in animali modello di AD, potrebbe aiutare a sopperire alla necessità di strumenti capaci di comparare gli effetti di trattamenti in fasi precliniche e cliniche in futuri trattamenti con scopo prevenire o ritardare l'esordio della demenza.

3.2 L'Utilità della Realtà Virtuale

L'utilità del VR per analisi e diagnosi di deficit nella memoria spaziale è basata sulla sua abilità nel: (i) imitare compiti del mondo reale; (ii) discriminare tra soggetti di controllo non malati e pazienti malati; e (iii) competere a livello di efficacia con test neurologici.

3.2.1 Imitare compiti del mondo reale

Compiti simili svolti nella vita reale e in VR sono stati confrontati per verificare la validità di questi ultimi. I confronti mostrano una correlazione tra i risultati nella memoria spaziale negli ambienti fisici, come un'università, un ospedale, un Water Maze di Morrison, e nella versione VR degli stessi ambienti. Cushman et al. (2008) hanno comparato l'abilità dei partecipanti di imparare un percorso attraverso un ospedale con la loro abilità di trovare lo stesso percorso nella versione analogica virtuale dello stesso ambiente. Anche se è bene sottolineare che i punteggi negli otto sottotest (apprendimento della strada, ricordo degli oggetti libero, orientamento, disegno del percorso, ricordo dei punti di riferimento, riconoscimento fotografico, luogo di foto e luogo di video) erano leggermente inferiori in VR non immersivi rispetto che nella realtà, entrambi erano in

grado di differenziare tra pazienti di controllo e pazienti con MCI. Hort et al. (2007) hanno dimostrato un simile grado di accuratezza nella diagnosi di problemi nella memoria spaziale sia con una versione fisica del Water Maze di Morris che con una praticamente identica versione VR non immersiva. Il labirinto d'acqua di Morris stima la memoria spaziale di un soggetto facendogli ripetutamente trovare un obiettivo nascosto a memoria. Il compito testa l'abilità del partecipante di ricordarsi la posizione di qualcosa, senza averla vista piazzata in quel punto appena prima. Questo è simile a nascondere un oggetto in una stanza e poi tornare a riprenderlo. Sfortunatamente, anche se i risultati di questo studio comparativo mostrano una effettiva comparabilità tra un labirinto vero e uno in VR, non è sufficiente perché rappresenti bene il mondo reale. La controllabilità, facilità d'uso, e mancanza di distrazioni facilitano l'esecuzione rispetto a un compito simile nella realtà, il che ne riduce la validità ecologica. Peraltro, Learmonth et al. (2008) suppongono che un mondo virtuale di piccole dimensioni possa non rappresentare bene la navigazione nel mondo reale. van der Ham et al. (2015) hanno comparato le abilità di navigazione di partecipanti in salute in una università reale, nella versione VR, e in una versione ibrida (camminavano in un altro ambiente, mentre uno schermo portatile 2D simulava il movimento). Veniva testata la memoria spaziale con vari sottotest: in alcuni di essi, i partecipanti hanno ottenuto punteggi decisamente superiori nelle prove reali o ibride, mentre altri compiti davano punteggi uguali. Questo potrebbe indicare che alcuni elementi della memoria spaziale sono maggiormente stimolati se si attraversa fisicamente lo spazio. Una immersione più profonda può aumentare la validità ecologica dei test di memoria spaziale eseguiti in VR. Un vantaggio del VR è la possibilità di sottomettere il paziente a compiti immersivi senza i rischi associati all'AD. Per esempio, guidare un mezzo tramite città virtuali immersive, come hanno fatto con Londra e Parigi rispettivamente Maguire et al. (2006) e Plancher (2012), sfrutta i sistemi vestibolare e propriocettivo per migliorare la memoria spaziale, senza i rischi associati al guidare un veicolo nella realtà. Si crede che questo aumentato senso di presenza nell'ambiente virtuale, generato dal VR immersivo, possa migliorare l'applicabilità di una valutazione al mondo reale, aumentando la sua validità ecologica. Ciononostante, molti processi necessari per guidare calano con l'età. Questi includono funzioni esecutive, memoria di lavoro, attenzione, velocità di ragionamento. Ciò può risultare in difficoltà nel separare la memoria spaziale da altri processi cognitivi. Altre tecniche ecologicamente valide di

VR includono passeggiate in città, esplorazione di parchi, di comunità per anziani, pedalata per una città, fare la spesa. Gli ambienti possono essere totalmente finti, o riproduzioni di luoghi specifici. Per esempio, Ferrara et al. (2008) hanno fatto muovere i partecipanti in una città generica, mentre van der Ham et al. (2010) hanno fatto esplorare la versione VR di Tübingen, una città tedesca. Mrakic-Sposta e colleghi (2018) facevano pedalare i partecipanti in un ambiente VR non immersivo con biciclette stazionarie, simulando il movimento e soste per fare acquisti. In questo ultimo esperimento, si testano più attività all'unisono per simulare i molteplici compiti che una persona potrebbe dover compiere per arrivare a un singolo obiettivo.

3.2.2 Discriminare tra soggetti di controllo non malati e pazienti malati

Un precoce riconoscimento di disturbo cognitivo lieve (MCI) e morbo di Alzheimer (AD) è fondamentale per gli attuali trattamenti e le strategie di supporto, preparazione psichica, cognitiva, e affinché sia possibile un intervento effettivo (De Roeck et al., 2019). Il VR può risultare uno strumento di analisi e diagnosi per MCI e AD se risulta in grado di distinguere pazienti sani da pazienti malati, e pazienti MCI da pazienti AD (Cushman et al., 2008; Weniger et al., 2011; Plancher et al., 2012; Davie et al., 2017; Montenegro e Angryiou, 2017). Ovviamente, valutazioni VR hanno storicamente dimostrato di avere successo nel discernere i gruppi sani, MCI e AD. La MCI è vista come una condizione morbosa che precede lo sviluppo completo dell'AD, ed è difficile da diagnosticare perché simile ad altre condizioni di perdita di funzioni cognitive. In due compiti di VR non immersivo di memoria spaziale, i pazienti MCI riportavano un numero significativamente maggiore di errori rispetto ai pazienti sani (Weniger et al., 2011). Il primo compito richiedeva di esplorare un parco virtuale con un obiettivo in una posizione sconosciuta. Venivano misurati gli errori, come andare in un posto sbagliato, nei vari successivi tentativi. Su 5 tentativi sia i pazienti MCI sia i sani miglioravano, tuttavia i pazienti MCI compivano più errori. Il secondo compito richiedeva la navigazione di un labirinto virtuale, e, in modo simile, si misuravano gli errori su cinque tentativi. I soggetti sani miglioravano notevolmente, i MCI no.

Identificare la gravità della disabilità è fondamentale per determinare le condizioni cliniche e delle strategie di trattamento per i pazienti afflitti da MCI e AD (De Roeck et

al., 2019). Di conseguenza, distinguere le due condizioni è importante per ottenere il massimo standard di cura per i pazienti. Plancher et al. (2012) hanno dimostrato che in compiti di memoria, come ricordare la posizione di punti di riferimento dopo aver guidato attraverso un ambiente VR non immersivo, soggetti affetti da AD avevano performance significativamente peggiori di pazienti affetti da MCI, che a loro volta avevano risultati peggiori rispetto a pazienti sani. I tre gruppi di partecipanti erano distinguibili dai risultati in sottotest che misuravano quello che si ricordavano di aver visto, dettagli del luogo, tempistiche associate, posizione egocentrica e allocentrica. Una situazione praticamente identica è stata osservata da Cushman et al. (2008) usando il VR non immersivo, con un compito che richiedeva di ricordare con la posizione di un oggetto: i punteggi nel compito dividevano efficacemente i soggetti AD, MCI e sani. Ancora più che il VR, il VR immersivo permette di differenziare pazienti AD da pazienti sani. In un compito che, similmente, chiedeva di ricordare la posizione di oggetti posti in una stanza virtuale (Montenegro and Argyriou, 2017), i soggetti AD ottenevano punteggi significativamente inferiori (23,8% oggetti ricordati) rispetto soggetti sani (92,5%).

3.2.3 Competere a livello di efficacia con test neurologici

I cambi di personalità e di abilità cognitive che avvengono con la malattia di Alzheimer sono ben documentati, ed è semplice separare pazienti che stanno invecchiando da pazienti malati di AD. Compito più difficile è separare anziani da MCI, e in questo la valutazione VR risulta superiore agli altri test neuropsicologici. Nonostante la varietà di strumenti di analisi esistente, data la loro scarsa sensibilità e specificità, non è chiaro quale sia più adatto per una precoce identificazione di AD. L'affidabilità di un dato test nel predire l'MCI e l'AD sembra dipendere dalla sua validità ecologica. Compiti più pratici e coinvolgenti, che si basano sui sistemi visivo e vestibolare, potrebbero incrementare l'utilizzo dei sistemi di memoria spaziale, andando oltre la limitata validità ecologica degli attuali test neuropsicologici. Delle modalità VR potrebbero di conseguenza dimostrarsi dei miglioramenti a livello di accuratezza diagnostica, a confronto con gli standard test neuropsicologici, incluso il Mini Mental-State Examination (MMSE) (Arevalo-Rodriguez et al., 2015), la Wechsler's Memory Scale (WMS) (Brooks et al.,

2008) e il Rivermead Behavioural Memory Test – 3rd Edition /RBMT-3) (Weniger et al., 2011). Probabilmente il più valido ecologicamente tra i test di memoria standard è il RBMT-3, che valuta la memoria generale usando una serie di subtest. Per la componente spaziale della memoria, nel RBMT-3 (in particolare, il subtest route recall), ai partecipanti è richiesto di ripercorrere la strada percorsa da un esaminatore in una strada. Weniger et al. (2011) hanno scoperto che i pazienti MCI e i sani ottenevano punteggi significativamente diversi. Questo subtest è simile a compiti di navigazione realistici. Però, non è condotto in un ambiente standardizzato, e quindi i risultati sono soggetti a variabilità, basata sull'ambiente e l'esaminatore. Al contrario, i test in ambiente virtuale sono molto controllati, con ogni dettaglio pensato e programmato, e in luoghi diversi si può riprodurre uguale, rendendo il VR uno strumento diagnostico più consistente e riproducibile (van der Ham et al., 2015). Alla luce di questi dati, la replicabilità e la rimozione della variabilità data dall'esaminatore potrebbe rendere i test VR più sensibili e specifici nella valutazione di MCI e AD.

3.3 I Limiti della Realtà Virtuale

Come ogni nuova modalità per fare dei test, il VR dovrebbe essere accuratamente controllato nella sua funzionalità prima di essere inserito in un setting clinico. Se l'abilità del VR di produrre valutazioni valide sulle mancanze nella memoria spaziale è supportata dalla letteratura, è limitata nella sua abilità nel fare diagnosi accurate nell'MCI e nell'AD a causa: (i) degli effetti della *cybersickness*; (ii) della difficoltà dei test, in particolare con gli anziani; (iii) dalla presenza di comorbidità; (iv) dal costo della strumentazione; (v) dalle dimensioni dell'ambiente; e (vi) dalla non standardizzazione degli ambienti virtuali.

A proposito del primo punto, durante una qualsiasi attività, la propriocezione, la vista e le informazioni vestibolari vengono costantemente accumulate e analizzate dal cervello (Commins et al., 2019; Weech et al., 2019). Le proprie aspettative di come gli stimoli sensoriali verranno percepiti in VR devono essere congruenti con la precedente esperienza del mondo reale, o la differenza potrebbe portare a percezioni di disorientamento, nausea, malessere e sconforto conosciuto come *cybersickness* (Moffat et al., 2001; Weech et al., 2019). L'utilizzo del VR potrebbe essere limitato dall'abilità del partecipante sopportare la *cybersickness*. La percezione di presenza e il livello di

immersione sono inversamente proporzionali al livello di *cybersickness* provato. Vi sono delle prove che suggeriscono che il senso di presenza possa essere migliorato introducendo informazioni binaurali a livello uditivo e feedback tattile aumentando il *frame rate* e il *field of view*. In modo simile, interazioni fisiche con il VR, come camminare sul posto per muoversi o usare strumenti come guanti o controller per il VR per manipolare l'ambiente, aumenta il livello di immersione, diminuendo di conseguenza la *cybersickness*. Aumentare l'immersione in studi futuri potrebbe dare risultati migliori in test futuri, in quanto i partecipanti potrebbero rischiare meno di essere vittima di *cybersickness*.

A proposito del secondo compito (Lesk et al., 2014; Commins et al., 2019), la difficoltà di un compito si è rivelata incredibilmente importante per distinguere tra vari gradi di difficoltà cognitive. Una serie di test con difficoltà incrementale ha mostrato che i pazienti MCI procedono significativamente peggio di pazienti sani in pazienti difficili, ma non sono particolarmente distinguibili dai pazienti sani in test semplici. L'affidabilità della maggior parte delle valutazioni ha buone probabilità di dipendere dalla difficoltà. In aggiunta a superare una minima soglia di difficoltà, è anche importante avere una difficoltà massima per dare una forma. In un ipotetico test, troppo difficile, i soggetti sani sarebbero incapaci di ottenere un punteggio sufficientemente alto per distinguerli dai pazienti MCI e AD. Una difficoltà percepita potrebbe anche una prestazione nella memoria spaziale. Questo include una difficoltà percepita nell'abituarsi all'uso del set VR, così come imparare a svolgere il compito. Comunque, Commins e colleghi (2019) hanno obiettato che non è certo che la difficoltà percepita sia causa di risultati peggiori in memoria spaziale. Hanno percepito che vi fosse una maggiore difficoltà per i soggetti più anziani, ma che la memoria spaziale, diminuisce anche in generale con l'età, rendendo difficile distinguere se il problema fosse la difficoltà nel comprendere il compito per l'età, o il fatto che la memoria spaziale era diminuita per l'età (Commins et al., 2019; Diersch e Wolbers, 2019). Questa difficoltà limita le applicazioni del VR nei più anziani. I problemi di comorbilità riguardano la vista, le facoltà cognitive e verbali necessarie per lo svolgimento della prova, e, in particolare, i pazienti con disturbi psichiatrici. Anche se il costo dell'equipaggiamento è in calo, e ogni set di strumenti è riutilizzabile praticamente all'infinito, il prezzo rimane comunque relativamente alto. Inoltre, spesso viene utilizzato in ambienti ristretti, che, impedendo di muoversi fisicamente oltre certi

limiti, potrebbe rendere particolarmente dissimile l'esperienza nella realtà rispetto a quella analoga in VR. Infine, i test utilizzati sono spesso costruiti interamente a discrezione dei ricercatori, e la quasi totale mancanza di standardizzazione rende molto difficile comparare studi e risultati.

A proposito della limitazione dello spazio disponibile con hardware iVR disponibile in commercio attualmente, questo è probabile risulterà essere un problema solo per ancora breve tempo. Con la prossima generazione, sarà possibile usare più spazio, il che risulterà probabilmente in: (i) meno prove; (ii) valutazione degli errori più accurata; e (iii) una somma di entrambi i tipi di errore che porterà probabilmente punteggi più significativi. Anche la possibilità di analizzare in maniera più efficace l'attività cerebrale durante i compiti potrebbe essere disponibile a breve, espandendo ampiamente le possibilità di studio.

3.4 La Riabilitazione

Ad oggi, tutti i tentativi di rallentare il progresso dell'Alzheimer hanno fallito. Due dei principali motivi del fallimento sono la difficoltà nell'identificare l'AD ai primi stadi, che porta tutti gli interventi ad essere troppo tardivi, e la mancanza di metodi per rendere comparabili i punteggi tra i vari studi, sia tra diversi studi su umani che con studi su animali (Mehta D. et al., 2017). La possibilità di individuare deperimento nella corteccia entorinale causato da AD risolve entrambi i problemi. La degenerazione della corteccia entorinale è uno dei principali effetti degli stadi iniziali dell'Alzheimer, con una perdita di neuroni fino al 60% entro la manifestazione dei danni cognitivi.

La riabilitazione della memoria spaziale utilizzando tecniche in VR ha dato risultati ambigui. Montana et al. (2019) hanno rivisitato sistematicamente 16 studi su riabilitazione in VR, e affermano che la letteratura attuale mostra risultati positivi a proposito della riabilitazione della memoria spaziale usando il VR, e che le caratteristiche più importanti che indicano questo successo sono la durata complessiva dell'allenamento, la frequenza, l'intensità di ogni sessione, e il tempo passato da quando i danni ai centri spaziali si è verificato. Allo stesso tempo, un'analisi di alcuni studi sembra indicare che, piuttosto che una genuina riabilitazione delle funzioni di memoria spaziale, quello che

avviene è il *learning effect* (Brooks, 1999; Hofmann et al., 2003; Claessen et al., 2016; Montana et al., 2019). Si parla di *learning effect* quando si migliora notevolmente in un compito riproducendolo molte volte. Quello che è stato appreso però è come svolgere quello specifico compito, mentre le abilità più generali del soggetto non sono migliorate. Per esempio, imparare a seguire una strada non migliora la memoria spaziale. Questo miglioramento nel singolo compito, senza miglioramento cognitivo generale, è un ostacolo difficile da superare in tecnologie che allenano il cervello (Owen et al., 2010; Stojanoski et al., 2020). Di conseguenza, il miglioramento nella capacità di completare compiti nuovi può risultare un indicatore più accurato di riabilitazione della memoria spaziale.

Claessen et al. (2016) hanno studiato la riabilitazione di sei pazienti vittime di ictus utilizzando VR non immersivo. Le abilità dei pazienti venivano stimate usando il test Virtual Tübingen test, che consiste nel mostrare un video attraverso la versione della città tedesca di Tübingen, e poi chiedere ai soggetti di completare 10 sottotest (riconoscimento scena, continuazione strada, sequenza strade, ordine strade, progressione strada, distanza strada, indicare l'inizio e la fine, disegnare una, riconoscimento mappa) per determinare la strada memorizzata e la conoscenza della strada. In base alle debolezze mostrate nel test virtuale di Tübingen, Claessen et al. (2016) hanno creato un approccio di apprendimento su misura per compensare le mancanze dei vari partecipanti. Cinque dei sei pazienti mostrarono miglioramenti nell'abilità di navigazione che stavano allenando. Ciononostante, cinque su sei mostrarono anche effetti negativi in parecchie delle abilità di navigazione non allenate. Questo suggerisce che le persone migliorarono in specifiche abilità, invece che nella memoria spaziale in generale

Per quattro settimane, Hofmann et al. (2003) hanno studiato la memoria spaziale di partecipanti facendoli camminare per una città virtuale, raccogliendo oggetti per la strada. Quando si trovavano di fronte a momenti chiave per decidere dove andare, ai partecipanti erano poste domande a risposta multipla a riguardo della direzione verso la quale andare. (per esempio: come si chiama quell'edificio in lontananza?) per stimolare la formazione di memoria spaziale. I partecipanti miglioravano leggermente nell'eseguire uno specifico compito, piuttosto che migliorare le loro mancanze nella memoria spaziale, per il *learning effect*. Una analisi di punteggi MMSE prima e dopo l'esperimento non ha mostrato alcun miglioramento per pazienti AD. In studi futuri, sarà importante distinguere la valutazione

di una abilità appresa da quella della capacità di formare memorie. Miglioramenti in performance in valutazioni neuropsicologiche della memoria spaziale più recenti dopo una riabilitazione VR hanno mostrato che una qualche sorta di rigenerazione della memoria spaziale è possibile.

Lo scopo principale della riabilitazione è rendere funzionale la memoria a lungo termine, Caglio et al. (2012) hanno osservato i miglioramenti nella memoria spaziale a breve e lungo termine con un estensivo programma di riabilitazione in VR non immersivo al quale si è sottoposto un singolo paziente con un danno traumatico al cervello. In questo studio, il paziente esplorava una città virtuale mentre abbatteva alberi e pali del telefono, con il compito della memoria spaziale implicito di evitare strade già percorse. Il programma era di tre sessioni da 90 minuti alla settimana, per 5 settimane. Il paziente ha passato 22,5 ore in VR effettuando riabilitazione, e Montana et al. (2019), in parte, reputano questo studio un successo per la sua durata complessiva. I miglioramenti nella memoria spaziale sono stati studiati prima e dopo il programma con otto strumenti di valutazione neuropsicologici, e hanno mostrato un significativo miglioramento nel RBMT nel subtest del ricordare una strada a posteriori. Successivamente al programma di riabilitazione, i punteggi nel ricordare la strada sono migliorati dallo 0 all'80%, e questo miglioramento è stato mantenuto nel follow-up avvenuto 2 mesi dopo. Anche dopo un anno, il risultato del paziente era del 100%. Inoltre, una risonanza magnetica funzionale ha mostrato un'attivazione aumentata in molte strutture del cervello, inclusi gli ippocampi. Queste strutture, spesso danneggiate nell'MCI e nell'AD, sono associate con la formazione di memorie spaziali e la loro immagazzinamento, e il volume dell'ippocampo è spesso associato al funzionamento della memoria spaziale. Quindi, un aumento nell'attivazione dell'ippocampo può indicare un successo nella riabilitazione della memoria spaziale. Nonostante questo apparente successo, la natura stessa dello studio, eseguito su un singolo paziente, limita le possibilità nel fare interpretazioni circa l'efficacia dello studio.

Mrakic-Sposta et al. (2018) hanno mostrato risultati promettenti con la loro riabilitazione tramite VR. Dieci pazienti con MCI di gravità da leggera a moderata sono stati sottoposti a batterie di test neuropsicologici prima e dopo la riabilitazione VR, test che comprendevano valutazioni delle funzioni visuospatiali con il MMSE, il Rey-Osterrieth Complex Figure Test, e l'Attentional Matrices Test. Il Rey-Osterrieth Complex Figure Test misura il grado di aprassia, facendo ricopiare una figura geometrica. L'Attentional

Matrices Test monitora l'attenzione visiva e la memoria facendo cancellare un numero da un insieme di numeri, comprendenti quello da cancellare e molti distrattori. Metà dei pazienti ricadevano nel gruppo sperimentale, metà nel gruppo di controllo. Il gruppo sperimentale aveva tre sessioni a settimana per sei settimane, il gruppo di controllo nessuna. Durante le sessioni, il gruppo sperimentale affrontava tre compiti VR, che includevano pedalare per un parco con una bicicletta fissa (connessa al sistema VR in modo da simulare il movimento), evitare auto mentre si pedalava per una città, e, infine, fare la spesa in un supermercato. La presenza di tre compiti diversi dà una certa validità ecologica, in quanto rappresenta la realtà multitasking della vita quotidiana. La valutazione dei punteggi prima e dopo le prove in VR, con test neuropsicologici, mostra segni di miglioramento del gruppo sperimentale nell'MMSE, nel Rey-Osterrieth Complex Figure Test, e nell'Attentional Matrices Test, rispetto al gruppo controllato, che invece è peggiorato. Inoltre, un incremento marginale dei punteggi del gruppo sperimentale nel Functional Activity Questionnaire ha mostrato un leggero miglioramento dell'indipendenza dei soggetti nelle attività di tutti i giorni. Mrakic-Sposta et al. (2018) hanno sottolineato come le scarse dimensioni del campione possano incidere sulla validità dei risultati.

La riabilitazione della memoria spaziale usando il VR non è stata ancora studiata estensivamente (Caglio et al., 2012; Mrakic-Sposta et al., 2018). Al contrario, studi sulla riabilitazione di MCI e AD utilizzando il VR hanno spesso dimostrato che, attraverso la ripetizione di specifici compiti, è possibile mantenere la capacità di apprendere abilità e la memoria procedurale (Brooks, 1999; Moffat et al., 2001; Hofmann et al., 2003; Weniger et al., 2011; Lesk et al., 2014; Còaessem et al., 2016). Poiché le abilità imparate durante un compito non sono generalizzate, non sono in grado di essere sfruttate in altri compiti cerebrali, il che rimane una limitazione comune a più tecniche di riabilitazione neuropsicologica. Ciononostante, rimangono opportunità per studi futuri, in particolare riguardo alla riabilitazione a lungo termine, e alle debolezze nella memoria spaziale che potrebbero essere colmate con compiti apparentemente non connessi.

3.5 Riassumendo

I dati dello studio indicano che le modalità VR possono essere usate come strumenti di analisi e diagnosi per l'MCI e l'AD. Anche se queste ricerche si concentrano sulle capacità del VR di identificare mancanze nella memoria spaziale tendenzialmente presenti in pazienti MCI e AD, vi sono prove a supporto dell'uso della tecnica per altri domini cognitivi, sempre nelle stesse due malattie, come l'apprendimento, la memoria, le funzioni di percezione del movimento, e le funzioni esecutive. La sua validità ecologica, che supera quella degli attuali test neuropsicologici, rende il VR una nuova modalità che potrebbe migliorare le diagnosi di MCI e AD. I limiti non sono né troppo limitanti né potenzialmente insormontabili. Inoltre, delle scoperte indicano la possibile utilità del VR nella riabilitazione di deficit nella memoria spaziale. Le scoperte riguardo alla riabilitazione sono però limitate, e prove suggeriscono che, piuttosto che miglioramenti nella effettiva memoria spaziale, gli studi abbiano misurato lo svilupparsi di abilità che sostituiscono la memoria spaziale.

Conclusione

L'esplorazione del funzionamento della navigazione spaziale ha subito una netta accelerazione negli ultimi decenni, e al giorno d'oggi abbiamo una idea più o meno definita del funzionamento generale. I dettagli, invece, richiederanno probabilmente ancora decenni di studi ed esperimenti; fortunatamente, la Realtà Virtuale, e la sua probabile crescita esponenziale assieme al resto della tecnologia, accompagnerà e supporterà questo ambito di ricerca come ha fatto fino ad ora, in quanto le possibilità che porta e i suoi pregi superano di gran lungo i limiti e i difetti. A proposito di Realtà Virtuale, le sue funzioni potrebbero non limitarsi al semplice ambito di studio. Le abilità spaziali, infatti, possono essere un importante indicatore di disabilità cognitive in quanto sintomo precoce di MCI e AD (Hort et al., 2007; Cushman et al., 2008; Weniger et al., 2011; Plancher et al., 2012; Cogné et al., 2017; Chua et al., 2019). Ci sono numerosi vantaggi provenienti da una diagnosi tempestiva di MCI e AD, e non solo per i pazienti, ma anche per chi se ne occupa, e, in definitiva, per la società. Interventi precoci possono migliorare la qualità della vita, fornire accesso a servizi di supporto, permettere pianificazione per il futuro, e, ci si augura, fornire, in un futuro il meno possibile remoto, opportunità per la gestione della malattia con terapie che potrebbero guarire o migliorare le condizioni, terapie ad oggi inesistenti. Migliorare le capacità di diagnosi di problemi alle abilità spaziali potrebbero di conseguenza permettere di fornire in anticipo supporti e terapie, che potrebbero in definitiva, se efficaci, migliorare la sicurezza e la qualità della vita dei pazienti, e diminuire la morbilità e la mortalità nei pazienti diagnosticati con MCI e AD.

Si ritiene anche importante sottolineare in conclusione che nella maggior parte dei testi incontrati nella stesura di questo documento, che siano stati utilizzati o usati solo come fonte di documentazione, si è posta molta attenzione alla componente hardware della Realtà Virtuale, mentre relativa attenzione al software. Certo, il software è spesso utilizzato per costruire le sensazioni, ma raramente degli autori si soffermano su quanto la realistica dell'ambientazione possa aver impattato sullo studio. Spesso è rimarcato come l'hardware è sempre più disponibile ed economico, ma raramente come lo è anche il software. È quindi plausibile ipotizzare che anche questi elementi miglioreranno le

capacità di studio, e magari di cura, della tecnologia VR, così come potrebbero fare tecnologie simili come la Realtà Aumentata.

Bibliografia

- O'Keefe J. (2019). How Your Brain Maps the World. *The Royal Institution* (YouTube Channel). https://www.youtube.com/watch?v=fM_R-PvwPbc
- Moser M., Rowland D. e Moser E. (2015). Place Cells, Grid Cells, and Memory. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*.
- O'Keefe J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*, 51: 78-109.
- Wilson MA, McNaughton BL. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, 261: 1055–1058
- Tolman EC. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev*, 55: 189–208
- Eichenbaum H, Kuperstein M, Fagan A, Nagode J. (1987). Cue-sampling and goal-approach correlates of hippocampal unit activity in rats performing an odor-discrimination task. *J Neurosci*, 7: 716–732.
- Wood ER, Dudchenko PA, Eichenbaum H. (1999). The global record of memory in hippocampal neuronal activity. *Nature*, 397: 613–616.
- Igarashi KM, Lu L, Colgin LL, Moser M-B, Moser EI. (2014). Coordination of entorhinal–hippocampal ensemble activity during associative learning. *Nature*, 510: 143–147.
- Young BJ, Fox GD, Eichenbaum H. (1994). Correlates of hippocampal complex-spike cell activity in rats performing a nonspatial radial maze task. *J Neurosci*, 14: 6553–6563.
- Buzsáki G, Moser EI. (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci*, 16: 130–138.
- Pavlides C, Winson J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J Neurosci*, 9: 2907–2918.
- Wilson MA, McNaughton BL. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265: 676–679.
- Foster DJ, Wilson MA. (2006). Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, 440: 680–683.
- O'Neill J, Senior T, Csicsvari J. (2006). Place-selective firing of CA1 pyramidal cells during sharp wave/ripple network patterns in exploratory behavior. *Neuron*, 49: 143–155.

- Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser M-B, Moser EI. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, **436**: 801–806.
- Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, McNaughton BL, Witter MP, Moser M-B, Moser EI. (2006). Conjunctive representation of position, direction and velocity in entorhinal cortex. *Science*, **312**: 754–758.
- Savelli F, Knierim JJ. (2010). Hebbian analysis of the transformation of medial entorhinal grid-cell inputs to hippocampal place fields. *J Neurophysiol*, **103**: 3167–3183.
- Solstad T, Boccara CN, Kropff E, Moser M-B, Moser EI. (2008). Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science*, **322**: 1865–1868.
- Ranck JB. (1985). Head direction cells in the deep cell layer of dorsal presubiculum in freely moving rats. In *Electrical activity of the archicortex* (ed. Buzsáki G, Vanderwolf CH), pp. 217–220.
- Taube JS, Muller RU, Ranck JB Jr. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats: I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci*, **10**: 420–435.
- Taube JS. (2007). The head direction signal: Origins and sensory-motor integration. *Annu Rev Neurosci*, **30**: 181–207.
- Barry C, Lever C, Hayman R, Hartley T, Burton S, O’Keefe J, Jeffery K, Burgess N. (2006). The boundary vector cell model of place cell firing and spatial memory. *Rev Neurosci*, **17**: 71–97.
- Lever C, Burton S, Jeevjee A, O’Keefe J, Burgess N. (2009). Boundary vector cells in the subiculum of the hippocampal formation. *J Neurosci*, **29**: 9771–9777.
- Bermudez-Contreras E., Clark B. e Wilber A. (2020). The Neuroscience of Spatial Navigation and the Relationship to Artificial Intelligence.
- O’Keefe, J., and Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. New York, NY: Oxford University Press.
- Gallistel, C. R. (1990). *The Organization of Learning*. Cambridge: Bradford Books; MIT Press.
- McNaughton, L., Chen, L. L., and Markus, J. (1991). Dead reckoning, landmark learning, and the sense of direction: a neurophysiological and computational hypothesis. *J. Cogn. Neurosci.* 3, 190–202.

- Skaggs, W. E., and McNaughton, B. L. (1996). Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science* 271, 1870–1873.
- Chersi, F., and Burgess, N. (2015). The cognitive architecture of spatial navigation: hippocampal and striatal contributions. *Neuron* 88, 64–77.
- Knierim, J. J., and Hamilton, D. A. (2011). Framing spatial cognition: Neural representations of proximal and distal frames of reference and their roles in navigation. *Physiol Rev.* 91, 1245–1279.
- McNaughton, B. L., Knierim, J. J., and Wilson, M. A. (1995). “Vector encoding and the vestibular foundations of spatial cognition: neurophysiological and computational mechanisms,” in *The Cognitive Neurosciences*, ed M. Gazzaniga (Cambridge: MIT Press), 585–595.
- Byrne, P., and Becker, S. (2007). Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial memory and imagery. *Psychol. Rev.* 114, 340–375.
- Burgess, N. (2008). Spatial cognition and the brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1124, 77–97.
- Clark, B. J., Simmons, C. M., Berkowitz, L. E., and Wilber, A. A. (2018). The retrosplenial-parietal network and reference frame coordination for spatial navigation. *Behav. Neurosci.* 132, 416–429.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M. B., and Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436, 801–806.
- Bonnevie, T., Dunn, B., Fyhn, M., Hafting, T., Derdikman, D., Kubie, J. L., et al. (2013). Grid cells require excitatory drive from the hippocampus. *Nat. Neurosci.* 16, 309–317.
- Solstad, T., Boccara, C. N., Kropff, E., Moser, M., and Moser, E. I. (2008). Representation of geometric borders in the enthorinal cortex. *Science* 322, 1865–1868.

- Deshmukh, S. S., and Knierim, J. J. (2013). Influence of local objects on hippocampal representations: landmark vectors and memory. *Hippocampus* 23, 253–267.
- Wilber, A. A., Clark, B. J., Forster, T. C., Tatsuno, M., and McNaughton, B. L. (2014). Interaction of egocentric and world-centered reference frames in the rat posterior parietal cortex. *J. Neurosci.* 34, 5431–5446.
- Høydal, Ø. A., Skytøen, E. R., Andersson, S. O., Moser, M. B., and Moser, E. I. (2019). Object-vector coding in the medial entorhinal cortex. *Nature* 568, 400–404.
- Taube, J., Muller, R., and Ranck, J. Jr. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J. Neurosci.* 10, 420–435.
- Wilber, A. A., Clark, B. J., Forster, T. C., Tatsuno, M., and McNaughton, B. L. (2014). Interaction of egocentric and world-centered reference frames in the rat posterior parietal cortex. *J. Neurosci.* 34, 5431–5446.
- Hinman, J. R., Chapman, G. W., and Hasselmo, M. E. (2019). Neuronal representation of environmental boundaries in egocentric coordinates. *Nat. Commun.* 10:10722.
- LaChance, P. A., Todd, T. P., and Taube, J. S. (2019). A sense of space in postrhinal cortex. *Science* 365
- Alexander, A. S., Carstensen, L. C., Hinman, J. R., Raudies, F., William Chapman, G., and Hasselmo, M. E. (2020). Egocentric boundary vector tuning of the retrosplenial cortex. *Sci. Adv.* 6
- Nitz, D. A. (2006). Tracking route progression in the posterior parietal cortex. *Neuron* 49, 747–756.
- McNaughton, B. L., Mizumori, S. J. Y., Barnes, C. A., Leonard, B. J., Marquis, M., and Green, E. J. (1994). Cortical representation of motion during unrestrained spatial navigation in the rat. *Cereb. Cortex* 4, 27–39.

- Sharp, P. E., Tinkelman, A., and Cho, J. (2001). Angular velocity and head direction signals recorded from the dorsal tegmental nucleus of gudden in the rat: Implications for path integration in the head direction cell circuit. *Behav. Neurosci.* 115, 571–588.
- Wilber, A. A., Clark, B. J., Forster, T. C., Tatsuno, M., and McNaughton, B. L. (2014). Interaction of egocentric and world-centered reference frames in the rat posterior parietal cortex. *J. Neurosci.* 34, 5431–5446.
- Wilber, A. A., Skelin, I., Wu, W., and McNaughton, B. L. (2017). Laminar organization of encoding and memory reactivation in the parietal cortex. *Neuron* 95, 1406–1419.
- Kropff, E., Carmichael, J. E., Moser, M. B., and Moser, E. I. (2015). Speed cells in the medial entorhinal cortex. *Nature* 523, 419–424.
- Munn, R. G. K., Mallory, C. S., Hardcastle, K., Chetkovich, D. M., and Giocomo, L. M. (2020). Entorhinal velocity signals reflect environmental geometry. *Nat. Neurosci.* 23, 239–251.
- Bellmund, J. L. S., Gärdenfors, P., Moser, E. I., and Doeller, C. F. (2018). Navigating cognition: spatial codes for human thinking. *Science* 362.
- Buzsáki, G., and Moser, E. I. (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat. Neurosci.* 16, 130–138.
- Minderer M., Harvey C. e Moser E. (2016). Virtual reality explored. *nature*.
- Jonson M., Avramescu S., Chen D. e Alam F. (2021). The Role of Virtual Reality in Screening, Diagnosing, and Rehabilitating Spacial Memory Deficits. *frontiers*.
- D’Cunha, N. M., Nguyen, D., Naumovski, N., McKune, A. J., Kellett, J., Georgousopoulou, E. N., et al. (2019). A mini-review of virtual reality-based interventions to promote well-being for people living with dementia and mild cognitive impairment. *Gerontology* 65, 430–440.

- Krokos, E., Plaisant, C., and Varshney, A. (2019). Virtual memory palaces: immersion aids recall. *Virtual Real.* 23, 1–15.
- van der Ham, I. J. M., Faber, A. M. E., Venselaar, M. J., van Kreveld, M., and Loffler, M. (2015). Ecological validity of virtual environments to assess human navigation ability. *Front. Psychol*
- Maguire, E. A., Nannery, R., and Spiers, H. J. (2006). Navigation around london by a taxi driver with bilateral hippocampal lesions. *Brain* 129, 2894–2907.
- Plancher, G., Tirard, A., Gyselinck, V., Nicolas, S., and Piolino, P. (2012). Using virtual reality to characterize episodic memory profiles in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: influence of active and passive encoding. *Neuropsychologia* 50.
- Burgess, N., Maguire, E. A., and O’Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35, 625–641.
- Coughlan, G., Laczó, J., Hort, J., Minihane, A., and Hornberger, M. (2018). Spatial navigation deficits—overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nat. Rev. Neurol.* 14, 496–506.
- Astur, R. S., Taylor, L. B., Mamelak, A. N., Philpott, L., and Sutherland, R. J. (2002). Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual morris water task. *Behav. Brain Res.* 132, 77–84.
- De Roeck, E. E., De Deyn, P. P., Dierckx, E., and Engelborghs, S. (2019). Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer’s disease: a systematic review. *Alzheimers Res. Ther.* 11:21.
- Cushman, L. A., Stein, K., and Duffy, C. J. (2008). Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology* 71
- Hort, J., Laczó, J., Vyhnálek, M., Bojar, M., Bures, J., and Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 104

- Learmonth, A., Newcombe, N., Sheridan, N., and Jones, M. (2008). Why size counts: children's spatial reorientation in large and small enclosures. *Dev. Sci.* 11, 414–426.
- Maguire, E. A., Nannery, R., and Spiers, H. J. (2006). Navigation around london by a taxi driver with bilateral hippocampal lesions. *Brain* 129, 2894–2907.
- Ferrara, M., Iaria, G., Tempesta, D., Curcio, G., Moroni, F., Marzano, C., et al. (2008). Sleep to find your way: the role of sleep in the consolidation of memory for navigation in humans. *Hippocampus* 18.
- van der Ham, I. J. M., van Zandvoort, M. J. E., Meilinger, T., Bosch, S. E., Kant, N., and Postma, A. (2010). Spatial and temporal aspects of navigation in two neurological patients. *Neuroreport* 21.
- Weniger, G., Ruhleder, M., Lange, C., Wolf, S., and Irle, E. (2011). Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 49.
- Davis, R., Ohman, J. M., and Weisbeck, C. (2017). Salient cues and wayfinding in Alzheimer's disease within a virtual senior residence. *Environ. Behav.* 49.
- Montenegro, J. M. F., and Argyriou, V. (2017). Cognitive evaluation for the diagnosis of Alzheimer's disease based on turing test and virtual environments. *Physiol. Behav.* 173.
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roqué I Figuls, M., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., et al. (2015). Mini-mental state examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015.
- Brooks, B. L., Iverson, G. L., Holdnack, J. A., and Feldman, H. H. (2008). Potential for misclassification of mild cognitive impairment: a study of memory scores on the wechsler memory scale-III in healthy older adults. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 14.

- Caffò, A. O., De Caro, M. F., Picucci, L., Notarnicola, A., Settanni, A., Livrea, P., et al. (2012). Reorientation deficits are associated with amnesic mild cognitive impairment. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 27.
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J. Psychiatr. Res.* 43.
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J. Psychiatr. Res.* 43.
- Guo, Q.-H., Zhou, B., Zhao, Q.-H., Wang, B., and Hong, Z. (2012). Memory and executive screening (MES): a brief cognitive test for detecting mild cognitive impairment. *BMC Neurol.* 12.
- Montana, J. I., Tuena, C., Serino, S., Cipresso, P., and Riva, G. (2019). Neurorehabilitation of spatial memory using virtual environments: a systematic review. *J. Clin. Med.* 8.
- Brooks, B. M. (1999). Route learning in a case of amnesia: a preliminary investigation into the efficacy of training in a virtual environment. *Neuropsychol. Rehabil.* 9.
- Hofmann, M., Rösler, A., Schwarz, W., Müller-Spahn, F., Kräuchi, K., Hock, C., et al. (2003). Interactive computer-training as a therapeutic tool in Alzheimer's disease. *Compr. Psychiatry* 44.
- Claessen, M., van der Ham, I., Jagersma, E., and Visser-Meily, J. (2016). Navigation strategy training using virtual reality in six chronic stroke patients: a novel and explorative approach to the rehabilitation of navigation impairment. *Neuropsychol. Rehabil.* 26.
- Owen, A. M., Hampshire, A., Grahn, J. A., Stenton, R., Dajani, S., Burns, A. S., et al. (2010). Putting brain training to the test. *Nature* 465.

- Stojanoski, B., Wild, C. J., Battista, M. E., Nichols, E. S., and Owen, A. M. (2020). Brain training habits are not associated with generalized benefits to cognition: an online study of over 1000 “brain trainers”. *J. Exp. Psychol. Gen.*
- Caglio, M., Latini-Corazzini, L., D’Agata, F., Cauda, F., Sacco, K., Monteverdi, S., et al. (2012). Virtual navigation for memory rehabilitation in a traumatic brain injured patient. *Neurocase* 18.
- Mrakic-Sposta, S., Di Santo, S. G., Franchini, F., Arlati, S., Zangiacomi, A., Greci, L., et al. (2018). Effects of combined physical and cognitive virtual reality-based training on cognitive impairment and oxidative stress in MCI patients: a pilot study. *Front. Aging Neurosci.* 10:282.
- Moffat, S. D., Zonderman, A. B., and Resnick, S. M. (2001). Age differences in spatial memory in a virtual environment navigation task. *Neurobiol. Aging* 22.
- Commins, S., Duffin, J., Chaves, K., Leahy, D., Corcoran, K., Caffrey, M., et al. (2019). Navwell: a simplified virtual-reality platform for spatial navigation and memory experiments. *Behav. Res. Methods* 52.
- Weech, S., Kenny, S., and Barnett-Cowan, M. (2019). Presence and cybersickness in virtual reality are negatively related: a review. *Front. Psychol.* 10.
- Lesk, V. E., Wan Shamsuddin, S. N., Walters, E. R., and Ugail, H. (2014). Using a virtual environment to assess cognition in the elderly. *Virtual Real.* 18.
- Diersch, N., and Wolbers, T. (2019). The potential of virtual reality for spatial navigation research across the adult lifespan. *J. Exp. Biol.* 222.
- Chua, S. I. L., Tan, N. C., Wong, W. T., Allen, J. C. Jr., Quah, J. H. M., Malhotra, R., et al. (2019). Virtual reality for screening of cognitive function in older persons: comparative study. *J. Med. Internet Res.* 21.
- Cogné, M., Taillade, M., N’Kaoua, B., Tarruella, A., Klinger, E., Larrue, F., et al. (2017). The contribution of virtual reality to the diagnosis of spatial navigation disorders and to the study of the role of navigational aids: a systematic literature review. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 60.

-
- Howett D., Castegnaró A., Krzywicka K., Hagman J., Marchment D., Henson R., Rio M., A King J., Burgess N., Chan D. (2019). Differentiation of mild cognitive impairment using an entorhinal cortex-based test of virtual reality navigation. *Academic*.
- De Calignon A., Polydoro M., Suárez-Calvet M., William C., Adamowicz DH., Kopeikina KJ. et al., (2012), Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease. *Neuron*, 73: 685-97.
- Ahmed Z., Murray TK., Garn K., McNaughton E., Clarke H. et al., (2014), A novel in vivo model of tau propagation with rapid and progressive neurofibrillary tangle pathology: The pattern of spread is determined by connectivity, not proximity. *Acta Neuropathol*, 127: 667-83
- Mehta D., Jackson., Paul G., Shi J., Sabbagh M., (2017), Why do trials for Alzheimer's disease drugs keep failing? A discontinued drug oersoective fir 2010-2015. *Expert Opin Investig Drugs*.
- Spiers H.J., Burgess N., Maguire E.A., Baxendale S.A., Hartley T., Thompson P.J. and O'Keefe J.,(2001), Unilateral Temporal Lobectomy Patients Show Lateralized Topographical and Episodic Memory Deficits in a Virtual Town. *Brain*, 124.
- Morris R., (1984), Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11.
- Maguire E.A. et al., (2000), Navigation-related structural change in the hippocampus of taxi drivers, *Proceedings of the National Academy of Science*, 97.
- Wood R.A., Bauza M., Krupic J. et al., (2018), The honeycomb maze provides a novel test to study hippocampal-dependant spatial navigation. *Nature*, 554.
- Morris R., Garrud P., al Rawlins JNP. and O'Keefe, J., (1982), Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 295.

- Taube J.S., Muller R.U., Ranck J.B., (1990), Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *Journal of Neuroscience*, 10.
- Lever C., Burton S., Jeewajee A., O’Keefe J., Burgess N., (2009), Boundary vector cells in the subiculum of the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*, 29.
- Hafting T., Fyhn M., Molden S., Moser MB., Moser E.I., (2005), Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436.
- Fenton A.A., Muller R.U., (1998), Place cell discharge is extremely variable during individual passes of the rat through the firing field. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95.
- O’Keefe J., Nadel L., (1978), The hippocampus as a cognitive map. *Clarendon, Oxford*.
- Squire LR., (1992), Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psycho Rev*, 99.
- Kjelstrup K.B., Solstad T. et al., 2008, Finite Scale of SPatial Representation in the Hippocampus. *Science*, 321.
- Ravassard P. et al., (2013), Multi-sensory Control of Hippocampal Spatiotemporal Selectivity. *Science*, 340.
- Burgess N., Maguire E.A., O’Keefe J., (2002), The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35.
- Goughlan G., Laczó J., Hort J., Minihaane A., Hornberger M., (2018), Spatial navigation deficits – overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nat. Rev. Neurol*, 14.