



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

UTILIZZO DEL SOFTWARE FSL PER L'ANALISI DELLA CONNETTIVITÀ  
INTEREMISFERICA IN UN SOGGETTO EPILETTICO CON RESEZIONE CALLOSALE

USE OF FSL SOFTWARE FOR THE ANALYSIS OF INTERHEMISPHERIC  
CONNECTIVITY IN AN EPILEPTIC SUBJECT WITH CALLOSAL RESECTION

Relatore:

Prof.ssa **Laura Burattini**

Rapporto Finale di:

**Cosma Tulipano**

Primo Correlatore:

Prof.ssa **Mara Fabri**

Secondo Correlatore:

Dott.ssa **Ilaria Marcantoni**

A.A. **2022/2023**

## Abstract

L'indagine sulla connettività interemisferica, lungamente oggetto di studio, ha recentemente conosciuto un notevole avanzamento grazie alle moderne tecniche di imaging, in particolare la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Questo strumento ha rivestito un ruolo cruciale nelle ricerche condotte su soggetti sottoposti a resezione chirurgica del corpo calloso, fondamentale ponte tra gli emisferi cerebrali situato sotto la corteccia. Il cervello, struttura anatomica e fisiologica complessa, è diviso in due emisferi che, attraverso neuroni, generano e ricevono impulsi elettrici. Le aree corticali, specializzate nelle informazioni sensoriali, motorie, cognitive ed emotive, sono distribuite su entrambi gli emisferi, con la corteccia cerebrale suddivisa in divisioni sensitiva, motoria e associativa. Le principali aree corticali, come la corteccia motoria primaria e la corteccia sensoriale primaria, hanno specifiche funzioni. La risonanza magnetica funzionale è stata impiegata per analizzare lo scambio di informazioni tra gli emisferi, basandosi sul principio della risonanza magnetica nucleare. Questa tecnica, non invasiva e ad alta risoluzione spaziale, ha permesso di raccogliere immagini dell'attività cerebrale, focalizzandosi sul segnale BOLD, legato all'ossigenazione del sangue in risposta all'attività neuronale. Nell'ambito di questa tesi, sono state utilizzate le acquisizioni fMRI di un soggetto sano di sesso femminile e di un paziente di sesso maschile che ha subito resezione del corpo calloso. L'acquisizione in entrambi i casi è stata svolta in condizioni di resting state, e l'analisi è stata condotta tramite FSL, un software appositamente creato con vari strumenti utili allo scopo. In seguito al processo di analisi, grazie alla tecnica di analisi delle componenti indipendenti (ICA) sono state ottenute una serie di componenti indipendenti, tra le quali è stato possibile identificare visivamente alcune delle 10 resting state networks identificate da Smith che caratterizzano l'attività cerebrale in condizione di riposo. Sono state identificate area visiva mediale (MVN), area polo occipitale (OPN), rete in modalità predefinita (DMN), area cerebellare (CN), sensomotoria (SM), area del controllo esecutivo (ECN), area frontoparietale sinistro (LFPN) e destro (RFPN). I risultati enfatizzano il ruolo cruciale del corpo calloso nella connettività interemisferica. In modo sorprendente, nonostante l'importanza di questa struttura, la callosotomia non induce un sostanziale svantaggio per il paziente patologico. Vi è la MVN che mostra una bilateralità da parte di entrambi i soggetti, invece la DMN evidenzia un'attivazione leggermente verso sinistra e la SM verso destra rispetto a quello sano. Le variazioni nelle attivazioni cerebrali, rispetto ai soggetti sani, sono minimali. Questa osservazione suggerisce un'adattabilità notevole del cervello a modifiche anatomiche, aprendo prospettive interessanti per la comprensione delle dinamiche neurali e le loro conseguenze cliniche.

<b>INTRODUZIONE</b> .....	IV
<b>Capitolo 1: Anatomia funzionale del cervello</b> .....	1
<b>1.1 I neuroni</b> .....	1
<b>1.2 Corteccia cerebrale</b> .....	2
<b>1.3 Aree di Brodmann</b> .....	4
<b>1.4 Aree corticali</b> .....	6
<b>1.5 Il Telencefalo e i Lobi</b> .....	7
<b>1.6 Connettività funzionale</b> .....	10
<b>Capitolo 2: Risonanza magnetica</b> .....	11
<b>2.1 Principi fisici della risonanza magnetica</b> .....	11
<b>2.2 Il segnale</b> .....	14
<b>2.2.1 Formazione di un'immagine</b> .....	16
<b>2.2.2 Acquisizione immagine</b> .....	19
<b>2.3 Risonanza magnetica funzionale</b> .....	20
<b>2.4 Segnale BOLD</b> .....	21
<b>2.5 Risonanza magnetica funzionale in resting state</b> .....	22
<b>Capitolo 3: Tecniche di analisi dei dati</b> .....	25
<b>3.1 Metodi di segregazione funzionale</b> .....	25
<b>3.1.1 Analisi ad ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza</b> .....	26
<b>3.1.2 Analisi dell'omogeneità regionale</b> .....	26
<b>3.2 Metodi di integrazione funzionale</b> .....	27
<b>3.2.1 Analisi della densità di connettività funzionale</b> .....	27
<b>3.2.2 Analisi della connettività funzionale basata sui seed</b> .....	28
<b>3.2.3 Analisi dei componenti indipendenti</b> .....	29
<b>3.2.4 Analisi dei grafi</b> .....	30
<b>Capitolo 4: FSL</b> .....	32
<b>Capitolo 5:Classificazione delle componenti indipendenti ottenuta dall'analisi delle immagini di risonanza magnetica funzionale</b> .....	35
<b>5.1 Valutazione delle componenti</b> .....	36
<b>5.2 Esempi con componenti con rumore</b> .....	36
<b>5.3 Alterazione del segnale dovute a patologie</b> .....	38
<b>Capitolo 6: Descrizione dei dati di risonanza magnetica di un soggetto sano e di un paziente callosotomizzato</b> .....	40
<b>6.1 Dati Open Source</b> .....	40
<b>6.2 Dati non Open Source</b> .....	41
<b>Capitolo 7: Procedura di analisi seguita</b> .....	41

<b>Capitolo 8: Risultati</b> .....	43
<b>8.1 Esito dell'analisi Dati Open Source</b> .....	43
<b>8.2 Esito dell'analisi dei Dati non Open Source</b> .....	47
<b>Discussione</b> .....	56
<b>Conclusioni</b> .....	58
<b>Bibliografia</b> .....	59
<b>Ringraziamenti</b> .....	60

# INTRODUZIONE

La Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) è diventata una tecnica di imaging di grande rilevanza nel campo della neuroscienza. Essa permette di studiare l'attività cerebrale e di mappare le regioni coinvolte in specifiche funzioni cognitive, sensoriali e motorie. Tra le varie modalità dell'fMRI, un'importante tecnica è la Risonanza Magnetica funzionale in resting state (rs-fMRI), che ha rivoluzionato il modo in cui esploriamo l'attività spontanea del cervello. Alla base della formazione delle immagini fMRI c'è il principio della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), che sfrutta il comportamento dei nuclei degli atomi d'idrogeno presenti nelle molecole d'acqua dei tessuti umani e dei composti organici. Mediante l'applicazione di campi magnetici esterni, i nuclei d'idrogeno vengono eccitati e rilasciano segnali di RMN che possono essere rilevati e utilizzati per generare le immagini cerebrali. Un aspetto fondamentale dell'fMRI è il segnale BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), che si basa sulla variazione dell'ossigenazione del sangue come risultato dell'attività neuronale. Quando un'area cerebrale viene attivata, aumenta il flusso sanguigno e la quantità di ossigeno trasportato verso quella regione. Il segnale BOLD consente di mappare tali cambiamenti nell'ossigenazione del sangue e di ottenere una rappresentazione dell'attività cerebrale. La Risonanza Magnetica funzionale in resting state (rs-fMRI) si concentra sull'attività cerebrale spontanea che si verifica quando i soggetti non sono impegnati in compiti specifici. Durante una scansione rs-fMRI, ai partecipanti viene chiesto di rimanere tranquilli e di non eseguire alcuna attività mentale specifica. Questa tecnica si basa sul fatto che il cervello continua ad essere attivo anche quando non è coinvolto in un compito esterno, rivelando importanti informazioni sulle connessioni e sulle reti neurali intrinseche. Le Resting State Networks (RSN) sono reti di attività cerebrale interconnesse che emergono durante lo stato di riposo. Queste reti rappresentano la correlazione temporale tra regioni cerebrali spazialmente distinte e mostrano un'organizzazione coerente. Alcune delle RSN più studiate includono la Default Mode Network (DMN), la Visual Network, l'Executive Control Network (ECN), la Frontoparietal Network (FPN) e la Temporoparietal Network (TPN). Queste reti riflettono la cooperazione funzionale tra regioni cerebrali e sono coinvolte in diverse funzioni cognitive, come l'elaborazione dell'informazione, la memoria, l'attenzione e il controllo esecutivo. L'utilità della Risonanza Magnetica funzionale in resting state risiede nella sua capacità di indagare la connettività funzionale del cervello in modo non invasivo. Questa tecnica ha aperto nuove prospettive nella ricerca neuroscientifica, permettendo di comprendere meglio le basi neurali delle patologie cerebrali, come le malattie neurologiche, le malattie psichiatriche e i disturbi dello spettro autistico. Inoltre, l'rs-fMRI può fornire informazioni preziose sulla plasticità cerebrale, sull'efficacia delle terapie e sul monitoraggio delle alterazioni funzionali nel corso del tempo. In conclusione, la Risonanza Magnetica funzionale, sia nella sua modalità tradizionale che in resting state, offre

un'opportunità senza precedenti per studiare l'attività cerebrale e comprendere le complesse reti neuronali che sottendono alle funzioni cognitive. L'rs-fMRI in particolare ha aperto nuovi orizzonti nella ricerca sul cervello in stato di riposo, rivelando informazioni preziose sulla connettività funzionale, sulla fisiopatologia e sulle alterazioni presenti in diverse condizioni neurologiche e psichiatriche. Lo scopo di tale elaborato è quello di illustrare delle mappe di attivazione cerebrale basate sulle relazioni che sussistono tra il segnale ottenuto tramite la Risonanza magnetica e le variazioni di ossigenazione sanguigna e di condurre un'analisi approfondita della connettività interemisferica in soggetti epilettici che hanno subito una resezione callosale. La resezione del corpo calloso è una procedura neurochirurgica significativa utilizzata per trattare l'epilessia grave quando le terapie farmacologiche non forniscono un controllo adeguato delle crisi epilettiche. Tuttavia, l'effetto di questa procedura sulla connettività cerebrale e sul funzionamento cognitivo rimane un argomento di grande interesse e complessità. Un ulteriore obiettivo di questa tesi è quello di identificare e analizzare le componenti di Smith nelle mappe di attivazione cerebrale ottenute da soggetti sia sani che patologici. Questo processo richiederà una rigorosa analisi dei dati RMN e la loro elaborazione al fine di individuare, quantificare e interpretare queste componenti. Attraverso questa analisi, ci proponiamo di ottenere una migliore comprensione delle peculiarità delle mappe di attivazione cerebrale in individui con condizioni patologiche rispetto a quelli sani, contribuendo così alla nostra conoscenza delle basi neurologiche.

## Capitolo 1: Anatomia funzionale del cervello

Il cervello, che fa parte del sistema nervoso centrale (SNC), è l'organo più complesso e fondamentale del corpo umano. Si trova all'interno del cranio ed è protetto dalle ossa craniche. L'anatomia del cervello comprende diverse strutture, ognuna con funzioni specifiche. La corteccia cerebrale è la parte esterna del cervello ed è composta da numerosi solchi e circonvoluzioni chiamate giri cerebrali. Questa regione è responsabile di molte delle funzioni cognitive superiori, come il pensiero, la memoria, l'elaborazione delle informazioni sensoriali e il controllo dei movimenti volontari. Il cervello è diviso in due emisferi, destro e sinistro, che sono collegati dal corpo calloso, un fascio di fibre nervose che permette la comunicazione tra i due emisferi. Ogni emisfero è specializzato in alcune funzioni: ad esempio, l'emisfero sinistro è coinvolto nell'elaborazione del linguaggio, mentre l'emisfero destro è più associato all'elaborazione delle emozioni e alle capacità visuo-spaziali. All'interno del cervello si trovano anche strutture come il talamo, l'ipotalamo, il tronco encefalico e infine, il cervelletto. L'anatomia del cervello è estremamente complessa e continua ad essere oggetto di studio e ricerca. La sua struttura intricata e le interconnessioni tra le diverse regioni del cervello consentono il funzionamento complesso e integrato del sistema nervoso centrale.

### 1.1 I neuroni

L'unità funzionale del sistema nervoso è la cellula nervosa o neurone; i neuroni svolgono il ruolo comunicativo del sistema. Queste cellule hanno tre proprietà fisiologiche fondamentali che sono necessarie per questa funzione:

- **Eccitabilità:** tutte le cellule sono eccitabili cioè rispondono a modificazioni ambientali denominate stimoli;
- **Conducibilità:** i neuroni rispondono agli stimoli generando segnali elettrici che sono velocemente trasmessi ad altre cellule localizzate a distanza;
- **Secrezione:** il neurone secerne un neurotrasmettitore chimico che attraversa la fessura sinaptica e stimola la cellula che vi si trova a ridosso.

Il centro di controllo del neurone è il neurosoma detto anche soma o corpo cellulare. È provvisto di un singolo nucleo centrale, attorno al quale sono presenti gli organelli citoplasmatici.

È importante la presenza della sostanza tigroide o corpo di Nissl all'interno del citoplasma: costituita da aggregati di cisterne del reticolo endoplasmatico rugoso, la cui funzione è quella di

sintetizzare e rilasciare proteine essenziali per la crescita neuronale e la rigenerazione degli assoni. Il citoscheletro consiste di una fitta rete di microtubuli e neurofilamenti che costituisce l'impalcatura tridimensionale della cellula garantendole integrità strutturale e funzionale. Dal soma hanno origine sottili prolungamenti, detti *neuriti*, che sono l'assone e i dendriti. Questi ultimi si ramificano e rappresentano il sito principale per la ricezione dei segnali da altri neuroni. Alcuni neuroni possiedono un solo dendrite, altri ne hanno migliaia. Più dendriti ha un neurone più informazioni è in grado di ricevere ed elaborare nel suo processo decisionale. Ad un polo del soma è presente una protuberanza chiamata monticolo assonico, dal quale origina l'assone che conduce gli impulsi nervosi in direzione centrifuga, ovvero dal centro verso la periferia. In tale zona avviene il cosiddetto potenziale di azione, cioè i cambiamenti elettrici che costituiscono il segnale nervoso. Ci sono tre classi generali di neuroni:

1. *neuroni sensitivi*: sono specializzati nel raccogliere stimoli luminosi, termici, pressori e chimici, e nel trasmettere informazioni al sistema nervoso centrale;
2. *interneuroni*: risiedono interamente all'interno del sistema nervoso centrale. Ricevono segnali da molti altri neuroni e ricoprono una funzione di integrazione all'interno del sistema nervoso. Elaborano, immagazzinano, e rilasciano informazioni;
3. *neuroni motori*: inviano segnali principalmente alle cellule dei muscoli e delle piante.

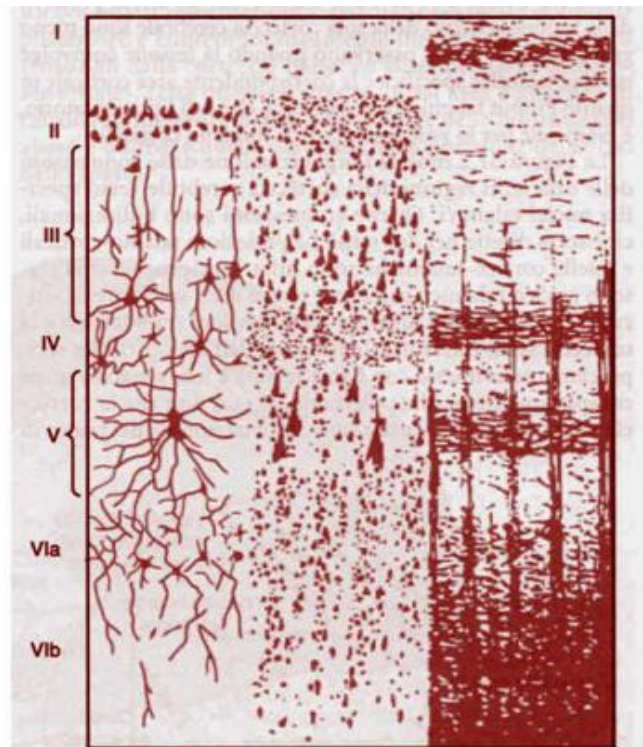
I neuroni sono classificati sulla base della loro struttura prendendo in considerazione il numero dei processi che si dipartono dal soma. Vengono catalogati in: *Neuroni multipolari*: hanno un assone e molti dendriti, essi rappresentano la maggior parte dei neuroni dell'encefalo e del midollo spinale (esempio neuroni piramidali). *Neuroni bipolari*: hanno un soma ai lati del quale sono situati un assone ed un dendrite, sono situati negli organi di senso. *Neuroni unipolari*: hanno un solo singolo prolungamento che funge sia da assone che da dendrite; essi trasportano segnali sensitivi al midollo spinale. *Neuroni anassonici*: hanno multipli dendriti, ma non posseggono un assone.[1]

## 1.2 Corteccia cerebrale

La corteccia cerebrale rappresenta la parte superiore del telencefalo costituita da sostanza grigia. La corteccia cerebrale del cervello umano è un foglio di circa 10 miliardi di neuroni suddivisi in discrete aree che elaborano particolari aspetti della sensazione, del movimento e della cognizione. La corteccia cerebrale è strettamente correlata alle funzioni cognitive. Sulla base della citoarchitettura (in base all'istologia e all'organizzazione cellulare), la corteccia viene suddivisa in tre tipologie:

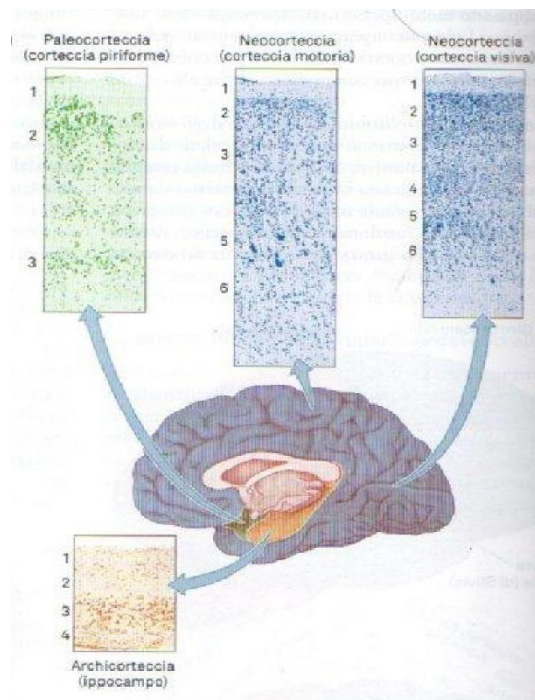


1. Archicorteccia: è chiamata così perché è una struttura evolutiva più primitiva
2. Paleocorteccia: si trova sulla superficie ventrale degli emisferi cerebrali e lungo il giro paraippocampale nell'orbita temporale mesiale e ha generalmente tre livelli.
3. Neocorteccia è chiamata in tal modo perché rappresenta la tipologia di corteccia più presente a livello emisferico nonché quella più evoluta e filogeneticamente più recente. La sua citoarchitettura si caratterizza per la presenza di 6 distinte lamine o foglietti cellulari. Le popolazioni di cellule in ogni strato differiscono in base alla loro densità, grandezza, forma, input e output. Gli strati, riportati dalla seguente figura (**Figura 1**), sono rappresentati da cifre numeriche da uno a sei (o, alternativamente, dai numeri romani da I a VI) e una lettera per le divisioni laminari successive.



**Figura 1:** I sei strati di corteccia cerebrale [Trecani]

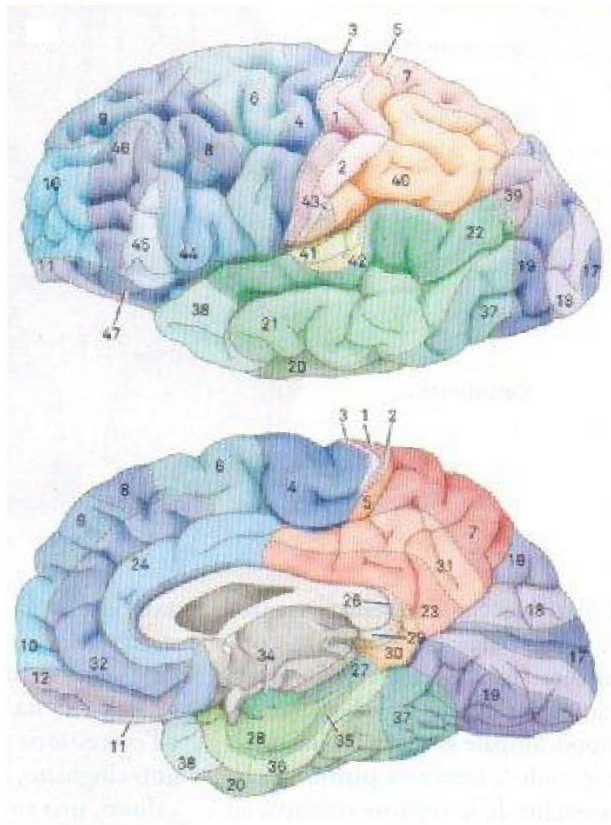
I corpi cellulari delle cellule nervose contengono molti elementi come il nucleo cellulare e i ribosomi, che tendono a diventare più scuri quando sono colorati con colorazioni chimiche basiche per le cellule nervose come il cresil violetto. Attraverso questa colorazione sono state individuate le cosiddette zolle di Nissl, chiamate così dal nome di Franz Nissl, che hanno un impatto significativo sulla struttura istologica del cervello. La caratteristica più importante ottenuta mediante l'aggiunta del cresil violetto è una laminazione corticale distintiva, presente negli esseri umani e in altri mammiferi. (**Figura 2**)



**Figura 2:** Laminazione corticale definita con la tecnica delle zolle di Nissl [2]

### 1.3 Aree di Brodmann

La corteccia cerebrale non è uguale in tutto il telencefalo. Nelle zone in cui vengono identificati al meglio i 6 strati, la corteccia prende il nome di corteccia isotipica o omotipica; invece, nelle zone in cui i sei strati non sono ben visibili ovvero non è visibile in maniera chiara il passaggio tra uno strato e l'altro, la corteccia viene definita corteccia eterotipica. Le differenze locali basate sulle caratteristiche laminari hanno permesso ai ricercatori di identificare suddivisioni anatomicamente distinte della corteccia cerebrale. Circa cinquanta di queste aree furono descritte dal neurologo tedesco Korbinian Brodmann all'inizio del 1900 e denominate aree citoarchitettoniche. Egli attraverso diverse osservazioni si rese conto della diversità della corteccia e ipotizzò che a tale cambiamento citoarchitettonico era associato un cambiamento funzionale. Il termine "aree di Brodmann" è attualmente utilizzato per descrivere una regione corticale definita da una distribuzione di neuroni specifica, come dimostrato dalla tecnica di colorazione di Nissl.



**Figura 3:** Le aree citoarchitettoniche definite dagli studi istologici di Brodmann sulla corteccia cerebrale [2]

Studi su pazienti in cui una o più aree corticali erano state lesionate, assieme a molte altre evidenze, hanno mostrato che molte delle aree identificate dai neuro-anatomisti su basi storiche sono distinte anche funzionalmente. Nonostante queste differenze, i circuiti di tutte le regioni corticali hanno diverse caratteristiche in comune: ogni strato corticale ha una fonte primaria di input e un bersaglio specifico come output; ogni area ha connessioni sull'asse verticale chiamate *connessioni colonnari o radiali*, così come connessioni sull'asse orizzontale chiamate *connessioni laterali*; cellule con funzioni simili tendono a essere ordinate in gruppi allineati verticalmente che ricoprono tutti gli strati corticali e ricevono input che sono spesso segregati in bande radiali o colonnari; gli interneuroni all'interno di strati corticali specifiche danno origine a lunghi assoni locali che si estendono orizzontalmente nella corteccia, spesso collegando gruppi di cellule con una funzione simile. Questo pattern canonico di input, output e pattern di connettività verticale e orizzontale è spesso una variazione del circuito di ogni particolare area corticale. Sebbene nessuno abbia ancora scoperto cosa significhi, la similitudine delle strutture neocorticali e dei circuiti nell'encefalo suggerisce che ci deve essere un denominatore comune per le operazioni corticali.[2]

## 1.4 Aree corticali

Le aree corticali sono regioni specifiche del cervello che svolgono funzioni specializzate e sono essenziali per l'elaborazione delle informazioni sensoriali, motorie, cognitive ed emotive. Queste aree sono costituite da una vasta rete di neuroni interconnessi e sono distribuite sugli emisferi cerebrali, sia nell'emisfero sinistro che in quello destro. La corteccia cerebrale è idealmente ripartita in tre grandi suddivisioni:

1. *Corteccia Sensitiva*: comprende tutte quelle aree implicate nelle funzioni sensoriali (udito, olfatto, vista, tatto e gusto)
2. *Corteccia Motoria*: include tutte quelle aree coinvolte nel controllo dei movimenti volontari
3. *Corteccia Associativa*: queste aree sono coinvolte nell'elaborazione di informazioni complesse, nel coordinamento delle funzioni cognitive superiori e nell'integrazione di input provenienti da diverse regioni cerebrali. Esempi di aree associative includono il lobo frontale (coinvolto nella pianificazione e nell'organizzazione), il lobo temporale (coinvolto nella memoria e nell'elaborazione dell'udito) e il lobo parietale (coinvolto nell'attenzione e nell'integrazione sensoriale);

Alcune delle principali aree corticali includono:

*Corteccia motoria primaria*: questa area è coinvolta nel controllo dei movimenti volontari e situata nel lobo frontale;

*Corteccia sensoriale primaria*: include le aree sensoriali primarie per il tatto (area somatosensoriale), la vista (area visiva) e l'udito (area uditiva). Queste aree sono localizzate rispettivamente nei lobi parietale, occipitale e temporale;

*Corteccia prefrontale*: questa è la parte anteriore del lobo frontale ed è coinvolta in processi decisionali complessi, ragionamento, autocontrollo, pianificazione e personalità;

*Corteccia limbica*: è una rete di strutture corticali e sottocorticali coinvolte nell'elaborazione delle emozioni, della memoria e nella regolazione del comportamento. Include l'ippocampo (importante per la memoria), l'amigdala (coinvolta nell'elaborazione emotiva) e altre strutture cerebrali interconnesse;

*Corteccia del lobo parietale superiore*: è coinvolta nell'elaborazione dell'informazione spaziale, nella percezione del corpo nello spazio.[3]

Ciascuna di queste aree riceve una modalità sensoriale specifica (ad esempio, dolore, tatto, vibrazioni, vista, udito, gusto, olfatto). Le modalità sensoriali che raggiungono ciascuna di queste aree (tranne l'olfatto) passano attraverso il talamo (nucleo talamico specifico della modalità) prima di raggiungere la corteccia. Pertanto, ciascuna delle aree sensoriali precedenti è designata come area sensoriale primaria. Le aree sensoriali primarie hanno campi recettivi ristretti. Adiacenti alle aree primarie somestesiche, visive e uditive vi sono aree sensoriali secondarie, che registrano potenziali evocati nelle rispettive aree dopo un appropriato stimolo periferico (rumore, luce, ecc.). In generale, le aree sensoriali secondarie sono di dimensioni minori rispetto alle aree sensoriali primarie e la loro ablazione non ha alcun effetto sulle modalità delle rispettive aree.[4]

## 1.5 Il Telencefalo e i Lobi

Il telencefalo è formato da due emisferi, strutture ovoidi separate da un solco sagittale che prende il nome di *scissura interemisferica*. Tale scissura non separa totalmente i due emisferi poiché essi sono collegati in profondità da una commessura di sostanza bianca, *il corpo Calloso*. La superficie esterna è caratterizzata dalla presenza di numerosi solchi che delimitano porzioni di tessuto rilevate e ad andamento sinuoso, denominate *giri o circonvoluzioni*. I solchi del telencefalo sono suddivisi in tre tipologie:

1. *Solchi primari o scissure*: sono particolarmente profondi e dividono ogni emisfero in lobi, detti lobi telencefalici (**Figura 4**). Sono cinque:
  - a) scissura *centrale di Rolando*: si estende dal margine superiore dell'emisfero e percorre verticalmente la faccia laterale fino a raggiungere quasi la scissura laterale; divide il lobo frontale da quello parietale.
  - b) la scissura *laterale di Silvio*: comincia nella parte inferiore degli emisferi fino alla faccia laterale dividendosi in tre rami; separa il lobo frontale e parietale da quello temporale
  - c) scissura *limbica*: si riscontra nella faccia mediale e segue il decorso del corpo calloso

- d) scissura *calcarina*: non individua il confine tra due o più lobi corticali, si riscontra a livello del lobo occipitale e sede dell'area visiva primaria
  - e) scissura *parieto-occipitale*: separa il lobo parietale dall'occipitale
2. *Solchi secondari*: sono meno profondi e dividono il telencefalo in circonvoluzioni
  3. *Solchi terziari o incisive*: sono più piccoli e meno profondi

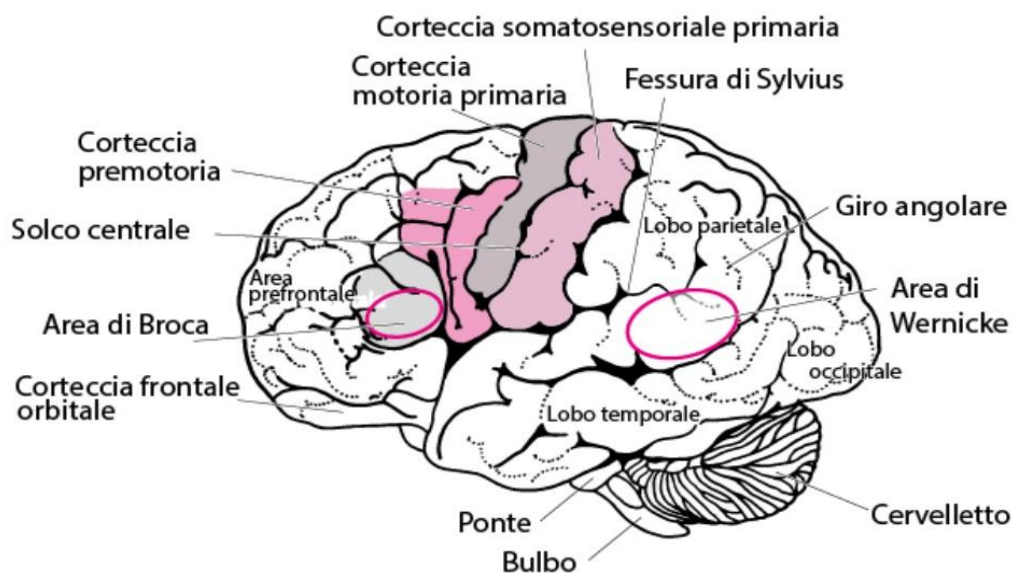
Dall'insieme dei solchi primari gli emisferi vengono suddivisi in sei lobi:

Il *lobo frontale* è il più grande dei lobi telencefalici, rappresentando il 41% della corteccia cerebrale. Si trova all'interno della cosiddetta fossa cranica anteriore ed è principalmente protetto dall'osso frontale e solo per una piccola parte dall'osso parietale. Si sviluppa principalmente sulla faccia laterale e su quella mediale: posizionato al davanti della scissura centrale di Rolando e al di sopra della scissura laterale di Silvio; davanti alla scissura centrale si trova un solco che decorre parallelamente a quest'ultimo prendendo il nome di solco precentrale, i due solchi vanno a delimitare la circonvoluzione prerolandica o precentrale. Il lobo frontale ospita numerose aree cruciali del funzionamento del cervello; questo include: la *corteccia motoria primaria* (nella circonvoluzione precentrale) che gestisce i segnali provenienti dall'area premotoria dei lobi frontali inviando i "comandi" per attivare il movimento nei differenti distretti corporei; la *corteccia premotoria* che genera impulsi per la contrazione in sequenza di determinati muscoli (es. per scrivere); *l'area motoria supplementare* che regola il tono muscolare nei movimenti manuali fini; *l'area di Broca* che controlla la produzione e la comprensione del linguaggio e *la corteccia prefrontale* la cui attività basilare è considerata la guida dei pensieri e delle azioni in accordo ai propri obiettivi;

Il *lobo parietale* si trova in ogni emisfero nella parte della corteccia cerebrale che si trova tra il lobo frontale, anteriormente, il lobo occipitale, posteriormente, e il lobo temporale, inferiormente. Tale lobo rappresenta il 19% della corteccia cerebrale che è protetta dall'osso parietale. Il lobo parietale ha confini ben definiti: è separato dal lobo frontale dalla scissura di Rolando; dal lobo occipitale solco parieto-occipitale e dal temporale da una linea immaginaria che parte dalla scissura parieto-occipitale e raggiunge la scissura laterale di Silvio. Posteriormente al solco centrale decorre parallelamente la scissura post-centrale o post Rolandica, la circonvoluzione compresa prende il nome di post- centrale. Le due principali aree funzionali del cervello si trovano sul lobo parietale: la *corteccia somatosensoriale primaria* (nella circonvoluzione post-centrale) riceve informazioni dai recettori tattili e pressori, dai propriocettori nei muscoli e nelle articolazioni, dai recettori termici

e dolorifici e dalla *corteccia corticale posteriore* coinvolta nella produzione di movimenti pianificati;

Il *lobo temporale* occupa la porzione latero-inferiore della corteccia cerebrale. Protetto dall'osso temporale, tale lobo ricopre un'area di corteccia cerebrale pari al 22% del totale. Il lobo temporale confina con: il lobo parietale, superiormente; il lobo frontale, supero-anteriormente; il lobo occipitale, posteriormente; l'osso temporale, lateralmente. Sul lobo temporale prendono posto le aree funzionali del cervello note come *area di Wernicke* che interpreta il significato del linguaggio, riconoscendo le parole pronunciate, l'*Ippocampo* che svolge un ruolo importante nella trasformazione della memoria a breve termine in memoria a lungo termine e l'*amigdala* che gestisce le emozioni e in particolar modo la paura;



**Figura 4:** Lobi cerebrali [Manuale MSD]

Il *lobo occipitale* è il lobo localizzato nella porzione posteriore della corteccia cerebrale. Protetto dall'osso occipitale, tale lobo ricopre un'area di corteccia cerebrale pari al 18% del totale. Esso confina con: l'osso parietale, anteriormente; l'osso temporale, antero-lateralmente; il cervelletto, inferiormente; l'osso occipitale, posteriormente. Sul lobo occipitale prendono posto due importanti aree funzionali del cervello: la corteccia visiva primaria (o corteccia calcarina) che riceve impulsi dai recettori visivi della retina e la corteccia visiva secondaria implicata nell'analisi, nel riconoscimento e nell'interpretazione delle immagini elaborate nella corteccia visiva primaria;

Il *lobo limbico* è una regione della corteccia cerebrale che si estende sulla faccia mediale degli emisferi cerebrali. Esso è composto dalla sola circonvoluzione limbica, uno spesso giro di sostanza grigia che si dispone attorno al corpo calloso e che ne segue parallelamente il decorso. Una parte



anteriore di questa circonvoluzione è la circonvoluzione callosa o il giro del cingolo e una parte posteroinferiore è la circonvoluzione dell'ippocampo, che si trova sotto lo splenio. È correlato alle funzioni di memoria, apprendimento, emozioni e motivazione.[4]

## **1.6 Connettività funzionale**

Il nostro cervello è una rete neuronale che collega e mette in comunicazione diverse aree del cervello, ognuna con il proprio compito e funzione, formando una complessa rete integrativa in cui le informazioni vengono continuamente elaborate e trasportate tra regioni cerebrali collegate strutturalmente e funzionalmente: la rete cerebrale. La connettività funzionale è definita come la dipendenza temporale dei modelli di attività neuronale di regioni anatomicamente distinte del cervello. In termini di neuroimaging funzionale, essa descrive come le diverse regioni anatomiche del cervello comunicano tra loro attraverso modelli di attivazione neuronale. Questa comunicazione dinamica è stata principalmente esplorata tramite la tecnica dell'fMRI, che permette di osservare l'attività cerebrale in tempo reale. La connettività funzionale è di cruciale importanza per sostenere i complessi processi cognitivi, poiché consente l'integrazione continua delle informazioni tra diverse regioni cerebrali. La sua esplorazione tramite l'fMRI ha rivelato una rete intricata di comunicazione tra queste regioni sia durante l'attività cognitiva che durante il riposo. Un aspetto affascinante è che anche durante il riposo, il cervello rimane attivo e mostra una notevole connettività tra diverse regioni cerebrali, anche in assenza di attività cognitive specifiche. Questa scoperta ha aperto nuove prospettive per la comprensione dell'organizzazione cerebrale e delle sue dinamiche neurali. [5]



## Capitolo 2: Risonanza magnetica

### 2.1 Principi fisici della risonanza magnetica

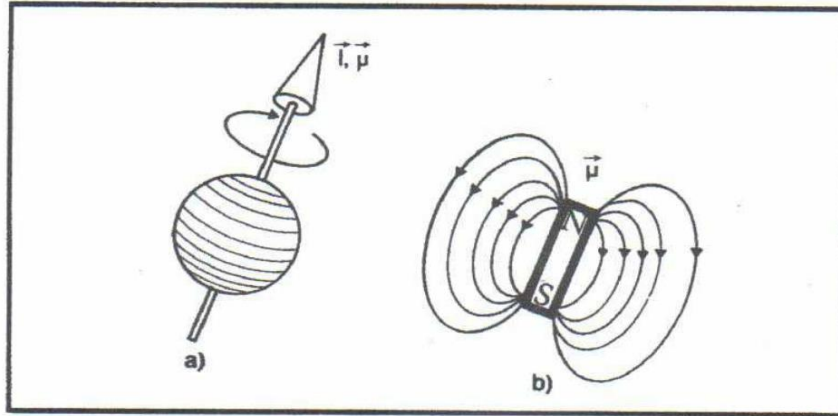
Il fenomeno della risonanza magnetica (RM) è stato scoperto nel 1946 indipendentemente da due gruppi di scienziati: il primo diretto da Felix Bloch, presso l'Università di Stanford, il secondo facente capo a Edward Mills Purcell, nell'Università di Harvard. Da allora, l'imaging tramite RM (Magnetic Resonance Imaging, MRI) si è rivelato un utilissimo strumento di indagine. La MRI è in grado di generare immagini con ottimo contrasto tra i tessuti molli con un'elevata risoluzione spaziale in ogni direzione. La risonanza magnetica ha come obiettivo quello di ottenere immagini anatomiche dettagliate sfruttando le proprietà nucleari di certi atomi in presenza di campi magnetici. Essa, infatti, valuta la risposta del nucleo atomico conseguente alla sollecitazione da parte di un campo magnetico esterno a radiofrequenza. Tale fenomeno può essere studiato utilizzando diversi tipi dei nuclei ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), ma per la formazione di immagini MRI standard viene utilizzato l'atomo di idrogeno  $^1\text{H}$ , il quale è presente in maniera abbondante nei tessuti umani (data l'elevata presenza di acqua). La proprietà che permette ad un nucleo atomico di interagire con un campo magnetico esterno è il così detto spin intrinseco  $L$  (o spin nucleare). L'intensità di tale momento angolare è data dalla relazione:

$$L = (h/2\pi)I \quad (1)$$

A causa della carica elettrica nucleare, a questo momento angolare è associato un momento magnetico di intensità:

$$\mu = (1/2) h/\pi \quad (2)$$

I nuclei dotati di momento magnetico possono essere visualizzati come "aghi magnetici", in grado di orientarsi in un campo magnetico esterno  $B_0$ . Secondo la meccanica quantistica, un nucleo di spin  $I = 1/2$  può assumere due direzioni rispetto a un campo magnetico costante  $B_0$ , una parallela e l'altra antiparallela al campo stesso (**Figura 5**)



**Figura 5:** (a) nucleo visto come una pallina in rotazione rispetto al suo asse. (b) Nucleo rappresentato come un dipolo magnetico.[6]

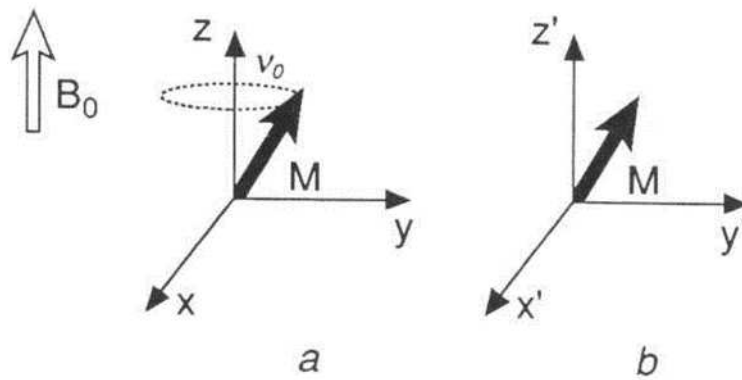
A causa del loro moto di spin i nuclei dotati di momento magnetico precessono intorno al campo esterno di induzione magnetica  $B_0$ , con una frequenza di precessione<sup>1</sup>  $\nu_0$ , detta frequenza di Larmor, pari a:

$$\nu_0 = \frac{\hbar}{2\pi} B_0 \quad (3)$$

La differenza di spin ( $n_+ - n_-$ ) genera nell'insieme di spin nucleari un vettore di magnetizzazione  $M$ , che precessa intorno a  $B_0$  alla frequenza di Larmor, (**Figura 6**). Se  $B_0$  è orientato lungo  $z$ , in condizioni di equilibrio, le componenti della magnetizzazione sono:  $M_z = M_0$  e  $M_{xy} = 0$ . In una terna di riferimento  $x'y'z'$  ruotante con la stessa frequenza di precessione<sup>1</sup> della magnetizzazione  $M$ , quest'ultimo vettore appare fermo.

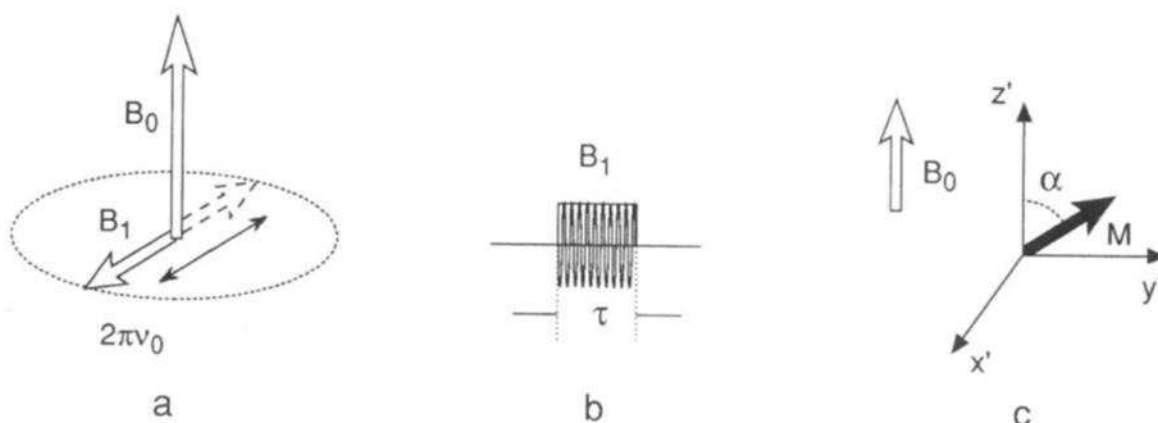
---

<sup>1</sup>In meccanica si dice che un corpo girevole attorno a un asse (detto asse di figura) compie un moto di precessione quando l'asse di rotazione ruota a sua volta intorno a un altro asse, con esso incidente (detto asse di p.), in modo che durante il movimento l'angolo formato dai due assi rimanga costante.



**Figura 6:** Precessione del vettore di magnetizzazione di un insieme di spin nucleari,  $M$ , intorno a un campo statico  $B_0$  (a). In un sistema di riferimento  $x'y'z'$  ruotante alla frequenza di precessione di Larmor ( $\nu_0$ ), il vettore  $M$  appare fermo (b) [6]

All'equilibrio la componente  $M_x y'$  è nulla. dato che non esiste alcuna coerenza di fase tra i moti precessionali dei singoli spin nucleari. Sottoposti ad un campo magnetico esterno, i nuclei con momento magnetico possono assorbire onde elettromagnetiche di frequenze specifiche nel campo delle radiofrequenze (r.f.), che è la sezione delle onde radio dello spettro elettromagnetico (e.m.). La condizione di risonanza varia in base al rapporto campo magnetico/frequenza. in cui viene assorbita l'energia proveniente dalla radiazione elettromagnetica. La radiazione elettromagnetica può essere applicata sottoponendogli spin ad un campo magnetico  $B_1$ , oscillante su un piano perpendicolare a  $B_0$ . La risonanza viene indotta inviando un impulso a r.f., cioè applicando il campo  $B_1$  per un tempo definito ( $\tau$ ) alla frequenza di precessione di Larmor (**Figura 7**).

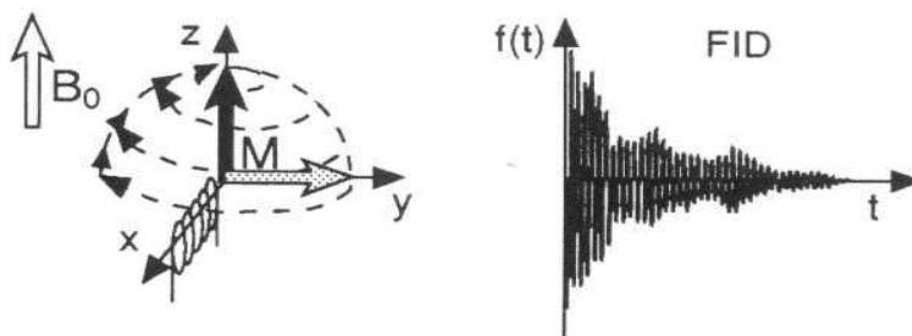


**Figura 7:** Rappresentazione schematica di un sistema di spin avente vettore  $M$ , immerso in un campo magnetico statico  $B_0$  [6]

Integrando con il vettore magnetizzazione  $M$ ,  $B_1$  ne altera l'orientazione rispetto a  $B_0$  di un angolo pari a:  $\alpha = \tau B_1 \gamma$ . Cessata l'applicazione dell'impulso il vettore di magnetizzazione, continuando a precessere intorno a  $B_0$ , cambia nel tempo il suo segnale di precessione, fino a tornare all'equilibrio.[5]

## 2.2 Il segnale

Nel suo moto di ritorno all'equilibrio, la magnetizzazione  $M$  induce in una bobina ricevente situata nel piano  $XY$  un segnale e.m., chiamato segnale di decadimento libero, in inglese Free Induction Decay, FID (**Figura 8**).



**Figura 8:** Generazione di un segnale FID [6]

Le informazioni sulla dinamica quando il vettore di magnetizzazione torna alla condizione di equilibrio sono contenute nel segnale FID, che è dipendente dal tempo. Con caratteristiche di tempo costanti,  $T_1$  e  $T_2$ , si verifica questo ritorno all'equilibrio. La componente  $M$  torna all'equilibrio dopo un impulso con una costante di tempo nota come spin reticolo o tempo di rilassamento longitudinale; l'equazione che descrive questo fenomeno in funzione del tempo è:

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (4)$$

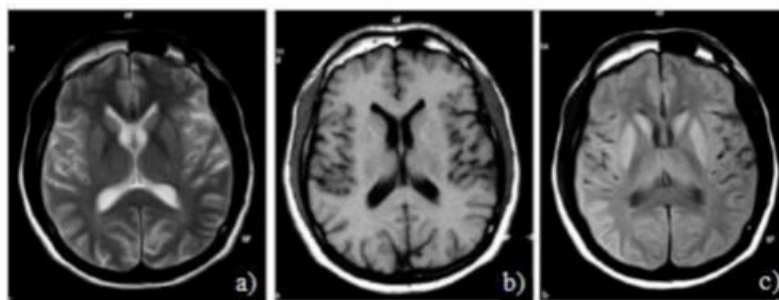
La costante di tempo  $T_1$  è la misura dell'efficienza con cui gli spin, eccitati dall'impulso r.f., scambiano l'energia assorbita dalla radiazione e.m. con l'energia cinetica dell'ambiente molecolare che lo circonda. Con il tempo caratteristico  $T_2$ , noto anche come tempo di rilassamento magnetico nucleare trasversale o "spin-spin", la componente trasversale,  $M_{xy}$ , torna a zero. La costante di tempo

T2 è una misura dell'efficienza con cui gli spin perdono la coerenza di fase indotta nei loro moti di precessione dall'impulso r.f. Il meccanismo di rilassamento T2 si basa sulla distribuzione e sulle fluttuazioni dei campi magnetici effettivi locali (microscopici) che agiscono sugli spin. I momenti magnetici nucleari causano queste fluttuazioni, non la cessione di energia dal sistema di spin<sup>3</sup> (è un insieme di protoni che sono accoppiati in vario modo tra loro); l'equazione che descrive questo fenomeno in funzione del tempo è:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) e^{-t/T2} \quad (5)$$

Inoltre, se le particelle paramagnetiche causano una variazione spaziale (disomogeneità) del campo magnetico statico  $B_0$  nell'oggetto, si verifica una dispersione di fase aggiuntiva (oltre a quella dovuta all'interazione spin-spin), il che porta ad un decadimento trasversale del segnale ancora più rapido[6]. Tutti i nuclei in un campo magnetico precessano con la stessa frequenza in un sistema ideale. Tuttavia, nei sistemi reali, piccole variazioni nell'ambiente chimico soggetto a campo magnetico possono causare una dispersione di frequenze attorno alla risonanza ideale  $\nu_0$ , causando disomogeneità all'interno di  $B_0$ . Il defasamento relativo dei nuclei di idrogeno tra loro è causato inevitabilmente da questa disomogeneità (indicata da  $\Delta B_0$ ). Ciò porta ad una maggiore contribuzione al processo di rilassamento trasversale, fino al punto in cui è necessario stabilire un'altra costante di tempo  $T2^*$ , che indica la velocità di decadimento trasversale complessiva. I diversi attributi magnetici dei tessuti contribuiscono al contrasto delle immagini RM. I parametri comunemente usati sono: densità protonica  $\rho$ , T1, T2 e  $T2^*$ ; questi parametri hanno valori molto diversi, sia per tessuti diversi che per lo stesso tessuto in condizioni patologiche o normali. Pertanto, impostando correttamente i parametri di misura del segnale di RM, che includono il tempo di ripetizione TR (tempo che intercorre tra un impulso RF e il successivo), il tempo di eco TE (tempo che intercorre tra l'impulso di eccitazione RF e l'istante in cui il segnale eco acquisito ha la sua ampiezza massima) e l'angolo di rotazione  $\alpha$ , è possibile produrre una varietà di tipi di sequenze e ottenere varie tipologie di immagini:

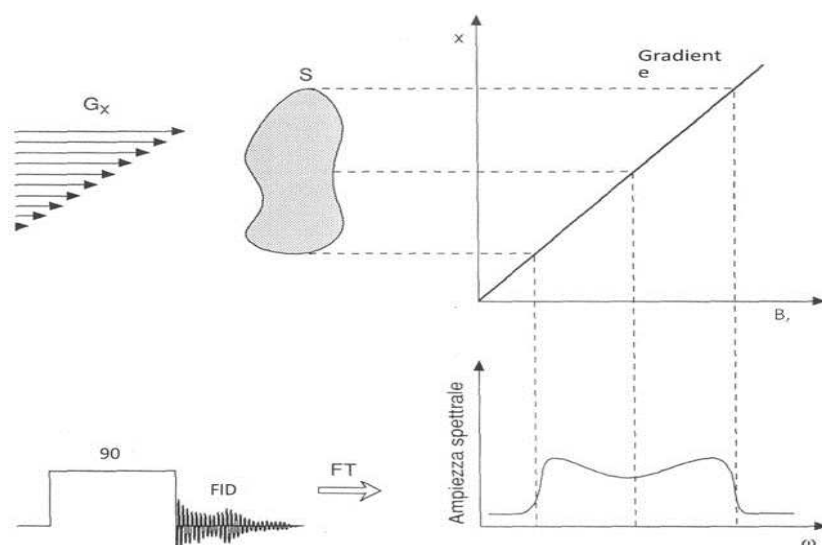
1. Immagini T1-pesate: sono ottenute impostando brevi TR (<750 ms) e brevi TE (<40 ms). Grazie al TR molto breve, è possibile ottenere acquisizioni molto veloci che permettono di avere immagini ad elevata risoluzione (**Figura 9b**);
2. Immagini T2-pesate: sono ottenute impostando lunghi TR (>1500 ms) e lunghi TE (>75 ms) (**Figura 9a**);
3. Immagini  $\rho$ -pesate: sono ottenute impostando lunghi TR (>1500 ms) e brevi TE (<40 ms) (**Figura 9c**).



**Figura 9:** Immagini cerebrali a) T2 pesata b) T1 pesata e c)  $\rho$  pesata [7]

### 2.2.1 Formazione di un'immagine

Applicando un impulso a  $90^\circ$  al sistema in presenza di un gradiente  $G_x$ , si otterrà un FID, che risulterà dalla somma dei segnali di decadimento libero delle diverse sezioni del sistema, i cui spin risuoneranno a frequenze diverse. Dalla trasformata di Fourier del FID si ottiene uno spettro che rappresenta la proiezione mono-dimensionale della densità di spin lungo l'asse x. L'ampiezza spettrale è proporzionale al numero di spin in ciascuna sezione (**Figura 10**).

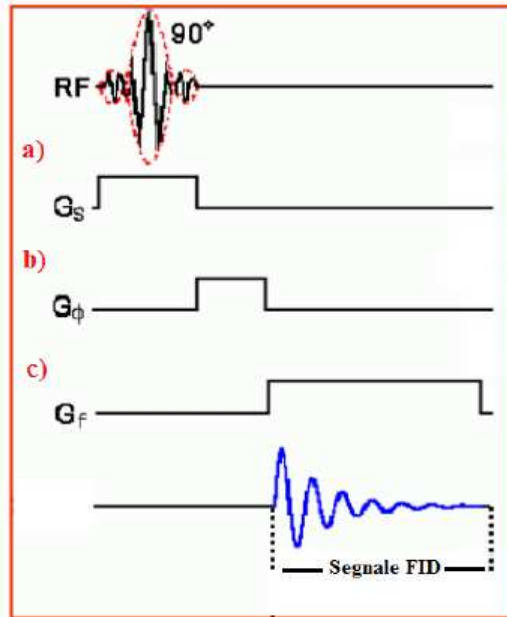


**Figura 10:** Rappresentazione schematica della proiezione di un corpo  $S$  ottenuta mediante l'applicazione di un gradiente di campo magnetico  $G$ , e di un impulso r.f. [6]

Per ottenere un tomogramma (tecnica di indagine che consente di ottenere immagini di determinate sezioni del corpo) si deve essere in grado di eccitare selettivamente gli spin di un singolo strato (eccitazione selettiva). A tale scopo si applica un gradiente  $G_y$ , contemporaneamente ad un debole impulso a radiofrequenza, sagomato in modo tale da indurre il fenomeno RM all'interno dello strato

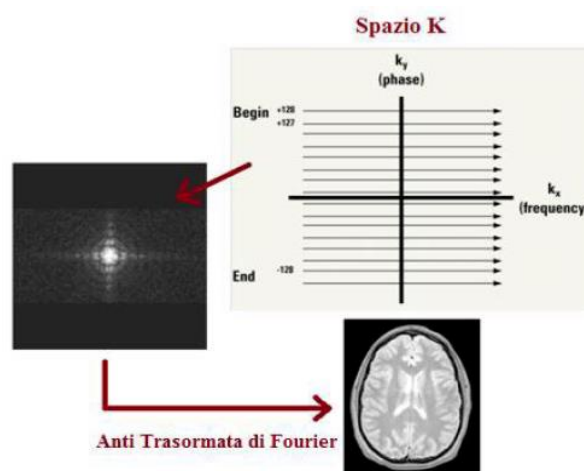
prescelto (impulso selettivo). Dopo l'eccitazione con l'impulso selettivo, il gradiente  $G_y$  viene spento e viene quindi acceso un gradiente di lettura, ad esempio lungo l'asse x, così si ottiene la variazione di densità di spin lungo lo strato selezionato, proiezione lungo x dello strato anziché dell'intero oggetto. È tuttavia necessario applicare un gradiente di ritorno in fase nella direzione y, con polarità opposta a gradiente  $G_y$  precedentemente acceso. Durante l'eccitazione selettiva, infatti gli spin vedono un diverso valore di campo statico a seconda della loro posizione lungo l'asse y e quindi, dopo l'impulso sagomato, gli spin si trovano a precedere a velocità diverse e perdono coerenza di fase l'uno rispetto all'altro [5]. Riassumendo, la successione di attivazione e disattivazione dei gradienti per la codifica spaziale, che permette la formazione dell'immagine RM, consiste in:

1. Selezione di una fetta ed eccitazione selettiva degli spin (**Figura 11a**). Il gradiente di selezione della fetta fa sì che i diversi protoni precedano a diverse frequenze cosicché solo i protoni che giacciono in una fetta e che precedono ad una specifica frequenza, risentono dell'impulso RF avente una determinata frequenza;
2. Attivazione di un gradiente di codifica di fase tra il periodo di lettura e l'impulso di eccitazione RF (**Figura 11b**). Le frequenze di precessione dei protoni (e le relative fasi) lungo la direzione del gradiente sono diverse tra loro poiché il gradiente di fase viene attivato per un breve periodo immediatamente dopo la disattivazione dell'impulso RF e del gradiente di selezione. Il gradiente di fase viene poi disattivato, il che significa che tutti i protoni tornano alla loro frequenza originale, ma rimangono sfasati tra loro in modo diverso lungo la direzione del gradiente di fase.
3. Attivazione di un gradiente di lettura mentre il segnale RM viene raccolto (**Figura 11c**). Durante l'attivazione del gradiente di lettura, o codifica di frequenza, ogni segnale viene acquisito sotto forma di eco. Di conseguenza, si crea una distribuzione di diverse frequenze lungo la direzione del gradiente.



**Figura 11:** (a) Selezione di una fetta ad eccitazione selettiva; (b) Attivazione del gradiente di codifica di fase tra l'impulso di eccitazione e il periodo di lettura; (c) Attivazione del gradiente di lettura durante il quale è raccolto il segnale FID [7]

Al fine di ottenere l'immagine, questa sequenza è ripetuta più volte, variando ogni volta l'ampiezza del gradiente di fase. L'analisi di Fourier viene utilizzata per separare i segnali provenienti dai vari voxel. Di conseguenza, da ogni onda vengono estratte diverse frequenze, corrispondenti a diverse posizioni. Lo spazio ottenuto in questo modo è noto come k-spazio e comprende una rappresentazione bidimensionale di tutte le posizioni della slice così ricostruita. Il tempo eco (TE), un parametro importante nell'fMRI, è il tempo trascorso tra l'erogazione dell'impulso e il picco di segnale eco. Il gradiente è utilizzato per ottenere segnali eco. (Figura 12)



**Figura 12** [7]



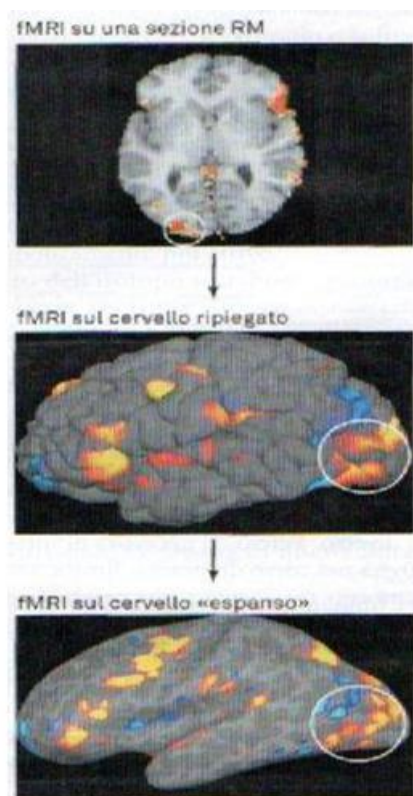
Lo spazio k nell'immagine di risonanza magnetica è uguale allo spazio definito dalle direzioni di codifica di fase e frequenza. Quindi, una volta trovato lo spazio k, si esegue una trasformata di Fourier bidimensionale e si ottiene l'immagine. Dopo aver acquisito tutto il volume, il processo di eccitazione e scansione riprende. La risoluzione temporale è il tempo che trascorre tra due scansioni successive della stessa area, o il tempo che trascorre prima che un'area venga successivamente acquisita. Secondo la maggior parte degli studi, questo tempo è di circa 1,5 a 2 Secondi.[7]

### **2.2.2 Acquisizione immagine**

Una tecnica di risonanza magnetica "ultra veloce" nota come imaging echo planare può produrre immagini tomografiche a frequenza video con un impressionante range di 15–30 immagini al Secondo. La sequenza più comunemente utilizzata negli studi di fMRI dell'encefalo è GE-EPI (Gradient-Echo Echo Planar Imaging). Questo metodo di acquisizione delle immagini è estremamente rapido e richiede macchine avanzate che applicano contemporaneamente tre gradienti di impulso molto veloci. Di conseguenza, poiché l'intero volume viene acquisito in circa 50-100 milliSecondi, la scansione avviene ad una velocità notevole e il TE è molto basso. Tuttavia, a causa di questa velocità, possono emergere artefatti relativi al movimento e alla suscettibilità dei tessuti, che devono essere corretti durante la postproduzione delle immagini. L'imaging echo planare registra tutte le linee dello spazio-k in un singolo TR, riducendo notevolmente i tempi di acquisizione delle immagini. Oltre a tale tecnica ve ne sono altri tipi: SE (Spin Echo): questa è una tecnica di imaging di base che utilizza impulsi di eco a spin per creare immagini ad alta risoluzione con contrasto ottimale. IR (Inversion Recovery): questa tecnica è utilizzata per evidenziare specifici tessuti o caratteristiche patologiche sopprimendo il segnale da altri tessuti. GRE (Gradient Echo): questa tecnica è utilizzata per acquisire immagini ad alto contrasto utilizzando gradienti di campo magnetico. DTI (Diffusion Tensor Imaging): Questa tecnica misura la direzione della diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti biologici, fornendo informazioni sulla microstruttura dei tessuti nervosi.

## 2.3 Risonanza magnetica funzionale

La risonanza magnetica funzionale è una classe di metodi di imaging sviluppati per dimostrare i cambiamenti regionali e variabili nel tempo nel metabolismo cerebrale. L'attività può causare cambiamenti nello stato cognitivo o questi cambiamenti metabolici possono essere il risultato di processi non regolati nel cervello a riposo. L'fMRI è stata utilizzata in un numero notevolmente elevato di studi nelle neuroscienze cognitive, psicologia clinica e pianificazione prechirurgica sin dal suo inizio nel 1990.[7] L'fMRI non è un metodo di misurazione diretta; Ciò che viene misurato è infatti il segnale BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), che è una variazione dell'ossigenazione sanguigna nel tempo correlata all'attività neuronale generata in un particolare contesto sperimentale. Per ottenere il segnale BOLD, l'fMRI sfrutta i cambiamenti di magnetizzazione registrati tra il flusso ematico ricco di ossigeno e quello povero di ossigeno. La risposta fMRI di un singolo evento inizia circa uno o due Secondi dopo, raggiunge un picco a circa 5 o 6 Secondi e ritorna alla linea di base a circa 12 o 15 Secondi. (Figura 13)



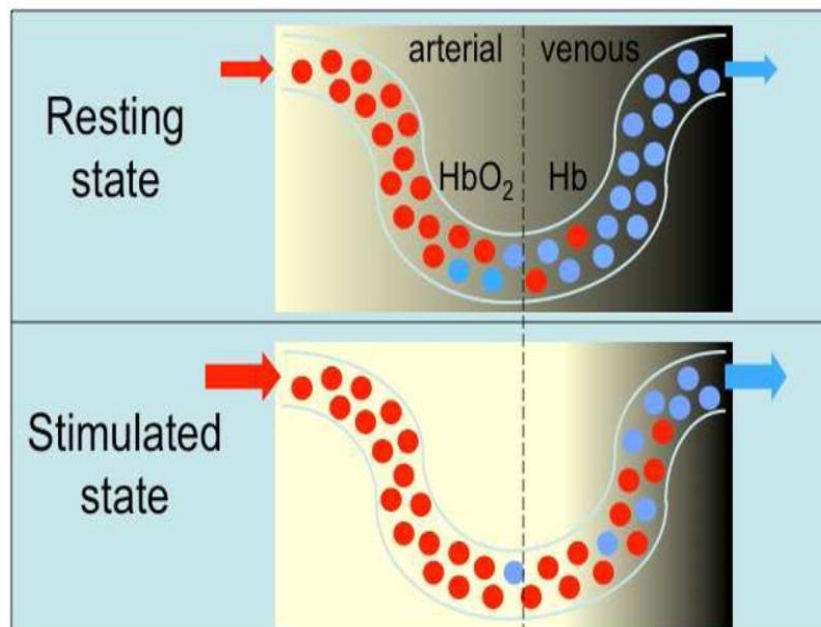
*Figura 13: Cervello visto su fMRI [2]*

Sebbene questa sequenza sia molto più lenta rispetto alla risoluzione di millisecondi nei metodi elettrofisiologici come l'EEG, la MEG o la registrazione di singole unità cellulari, è abbastanza veloce da consentire l'applicazione dell'fMRI in modalità correlate agli eventi, almeno quando si utilizzano

frequenze di presentazione dello stimolo più lente. Inoltre, è ora possibile presentare gli stimoli a frequenze anche più veloci e, ciononostante, estrarre una risposta evento-correlata utilizzando la randomizzazione temporale dello stimolo o degli eventi nel compito e i moderni algoritmi di elaborazione del segnale che districano le risposte sovrapposte prodotte dagli stimoli successivi.[2]

## 2.4 Segnale BOLD

Un meccanismo noto come effetto BOLD è stato dimostrato per la prima volta prima nei ratti e successivamente negli esseri umani che è il contrasto utilizzato negli esperimenti fMRI. È basato sull'idea che compiti cognitivi come toccare le dita aumentano l'attivazione neurale e altri processi di segnalazione, aumentano il fabbisogno energetico locale e aumentano il tasso metabolico dell'ossigeno ( $CMRO_2$ ) nella regione del cervello coinvolta. La glicolisi consuma le riserve locali di ossigeno nei tessuti adiacenti ai capillari e accumula i prodotti di scarto. In seguito, gli sfinteri arteriosi a monte del letto capillare reagiscono con una serie di segnali chimici ( $CO_2$ ,  $NO$  e  $H^+$ ) che causano la dilatazione dei vasi. Il flusso sanguigno aumenta per ripristinare il livello locale di  $[O_2]$  necessario per superare il deficit transitorio (**Figura 14**);



*Figura 14: Rappresentazione dell'effetto BOLD [8]*

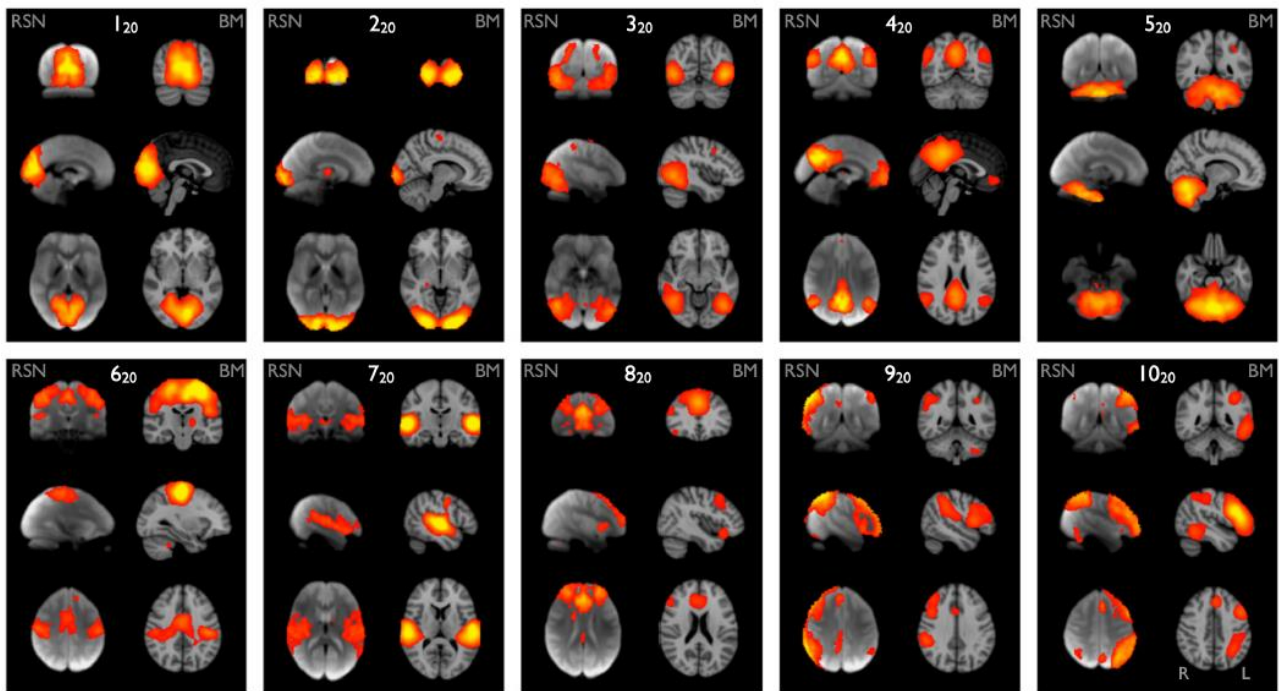
Ma per motivi non chiari, viene erogato più ossigeno del necessario per compensare l'aumento del  $CMRO_2$ . Di conseguenza, la sovraregolazione neurale provoca un accumulo di emoglobina

deossigenata [Hb] e una diminuzione dell'emoglobina ossigenata [HbO<sub>2</sub>] negli spazi intra ed extravascolari. Questa sequenza di eventi è chiamata *risposta emodinamica all'evento neurale*. L'effetto BOLD si verifica quando il campo magnetico che circonda i globuli rossi cambia in base allo stato di ossigeno dell'emoglobina. L'HbO<sub>2</sub> è diamagnetico (non ha elettroni spaiati e ha un momento magnetico nullo), quindi non influisce sul comportamento del campo magnetico esterno B<sub>0</sub>. Quando è completamente ossigenato, è anche possibile distinguerlo dal tessuto cerebrale. Tuttavia, l'Hb completamente deossigenato ha un alto grado di paramagnetismo, ha quattro elettroni spaiati e un momento magnetico negativo. Questo paramagnetismo causa gradienti locali nel campo magnetico. La concentrazione di [Hb] determina la loro forza. Attraverso la diffusione e la sfasatura intravoxel, questi gradienti endogeni influenzano i tempi di rilassamento T<sub>2</sub> e T<sub>2</sub>\* del sangue intra ed extravascolare. Il segnale BOLD associato ad un voxel sottolinea la quantità totale di emoglobina deossigenata ma può essere influenzato da molti fattori, come malattie, sedativi, ansia e farmaci vasodilatatori.[8]

## **2.5 Risonanza magnetica funzionale in resting state**

Gli studi condotti da Biswal e colleghi che studiavano le fonti di rumore nel cervello e le funzioni di trasferimento nella corteccia motoria hanno portato risonanza magnetica funzionale in stato di riposo (rs-fMRI) nell'ambiente clinico. È stato scoperto che i segnali dello stato di riposo mostravano fluttuazioni costanti a bassa frequenza di 0,01 a 0,08 Hz. In realtà, il cervello umano funziona anche quando è in rilassamento o in riposo. Il cervello consuma una quantità enorme di energia in questo stato. Il cervello di un adulto consuma circa il 20% dell'energia totale, nonostante rappresenti solo il 2% del peso corporeo complessivo. Inoltre, gli studi dimostrano che, per l'attività intrinseca, il cervello utilizza il 60–80% dell'energia per comunicare tra i neuroni e le loro cellule di supporto, mentre per l'attività suscitata, il cervello utilizza solo lo 0,5–1,0% dell'energia totale [9]. Si è osservato che l'attività spontanea del sistema a riposo non è un rumore casuale ma è organizzata in maniera specifica; con "attività neuronale spontanea" si intende un'attività neuronale che viene generata intrinsecamente dal cervello piuttosto che basata su input o output specifici. Per studiare tale attività con l'fMRI, è necessario ridurre al minimo gli input sensoriali ed evitare qualsiasi attività cognitiva. Per l'rs-fMRI, al soggetto viene richiesto di rimanere sdraiato con gli occhi chiusi e di non addormentarsi. Questo perché lo stato di resting-state è uno stato mentale in cui l'attività neuronale è completamente rilassata e le connessioni cerebrali non svolgono alcuna funzione. L'rs-fMRI permette

di registrare l'attivazione contemporanea di più regioni cerebrali, evidenziando in questo modo delle reti neurali, dette Resting State Networks (RSNs), che si coattivano e interagiscono nello svolgere una determinata funzione. Per determinare tali Networks è stato condotto uno studio, dove venivano confrontati i dati ottenuti dall'rs-fMRI raccolti mentre i soggetti si trovavano in uno stato di riposo senza compiti cognitivi specifici, con un vasto database di studi di attivazione cerebrale noto come BrainMap. Quest'ultimo rappresenta una preziosa fonte di informazioni in quanto contiene una vasta gamma di studi che coprono diverse attività cognitive e paradigmi sperimentali. Nell'ambito di questo studio, sono state condotte analisi delle reti funzionali a due diversi livelli di dimensione funzionale: una dimensione di 20 componenti e una dimensione di 70 componenti. I risultati di queste analisi hanno rivelato una notevole corrispondenza tra le reti funzionali identificate sia nei dati di rs-fMRI a riposo che nel database di attivazione di BrainMap. Ciò ha confermato che le RSN osservate durante lo stato di riposo cerebrale sono indicative delle reti funzionali coinvolte nelle attività cerebrali. Inoltre, l'analisi ha portato all'identificazione di 10 mappe principali di reti funzionali (**Figura 15**) e sono le mappe 1<sub>20</sub>, 2<sub>20</sub> e 3<sub>20</sub> corrispondono alle aree visive mediale, polo occipitale e laterale ( in inglese sarà rispettivamente: Medial Visual Network, MVN, Occipital Pole Network, OPN, e Lateral Visual Network, LVN); La mappa 4<sub>20</sub> è denominata rete in modalità predefinita ( in inglese: Default Mode Network, DMN) che include la corteccia parietale mediale, la corteccia frontale bilaterale inferiore-laterale-parietale e ventromediale; La mappa 5<sub>20</sub> ricopre il cervelletto ( in inglese: Cerebellum Network, CN); La mappa 6<sub>20</sub> comprende l'area motoria supplementare, la corteccia sensomotora e la corteccia somatosensoriale secondaria (in inglese: Sensorimotor, SM); La mappa 7<sub>20</sub> riguarda l'area uditiva (in inglese: Auditory Network, AN) che corrisponde al lobo temporale; La mappa 8<sub>20</sub> corrisponde al controllo esecutivo ( in inglese: Executive Control Networks, ECN) che copre diverse aree medio-frontali, inclusi il cingolato anteriore e il paracingolo; Le mappe 9<sub>20</sub> e 10<sub>20</sub> coincide corresponsivamente le arie frontoparietale sinistro e destro (in inglese: Left Frontoparietal Network, LFPN, e Right Frontoparietal Network, RFPN) che coprono diverse aree frontoparietali.[10]



**Figura 15:** 10 resting state networks ricavate da Smith dall'analisi di 20 componenti indipendenti. La colonna sinistra di ogni immagine mostra le 3 fette ortogonali più informative, mentre la destra mostra una media di tutti i soggetti [10]

La RSN sono sempre presenti nel cervello umano, sia nello stato di veglia, che durante il sonno o sotto anestesia, evidenziando il fatto che l'attività neuronale spontanea del cervello è sempre presente e svolge un ruolo fondamentale nelle funzioni cerebrali. Molti lavori in questo settore si sono focalizzati nel confrontare soggetti sani con soggetti affetti da malattie neurologiche o disordini psichici: alterazioni delle RSN sono state individuate in malattie come l'Alzheimer, la sclerosi multipla, la schizofrenia, l'autismo, l'epilessia e la sindrome da deficit di attenzione e iperattività. E dunque, ciò suggerisce che lo studio della connettività intrinseca mediante rs-fMRI può fornire importanti informazioni diagnostiche in pazienti con malattie neurologiche e disordini psichici, e consente la valutazione dell'attività cerebrale durante il sonno, l'anestesia e gli stati vegetativi.[11]

## Capitolo 3: Tecniche di analisi dei dati

Esistono diversi modi per analizzare i dati rs-fMRI e ogni approccio ha implicazioni in termini di quali informazioni possono essere estratte dai dati. L'analisi rs-fMRI è impegnativa a causa dell'enorme quantità di dati e della necessità di analisi sofisticate. Il riallineamento e la rimozione di artefatti confondenti, come il movimento della testa, sono fasi cruciali della preelaborazione prima dell'uso di qualsiasi metodo analitico. I dati rs-fMRI richiedono ulteriori fasi principali di preelaborazione, come la rimozione dei primi 10–20 punti temporali, la normalizzazione dei dati e il filtraggio passa-banda. Lo smoothing è un esempio di un'altra procedura potenziale che può essere eseguita in una varietà di sequenze a seconda del metodo analitico utilizzato. Quando si analizzano i dati rs-fMRI, si possono estrarre informazioni sulla funzione di specifiche regioni del cervello o sulla connettività funzionale tra diverse regioni del cervello. Gli approcci analitici possono essere suddivisi in 2 tipi:

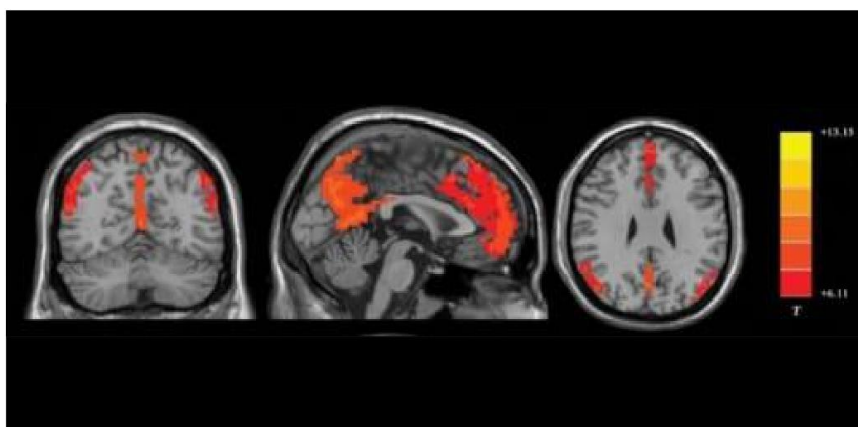
1. *segregazione funzionale* si concentra sulla funzione locale di specifiche regioni del cervello ed è utilizzata principalmente per la mappatura del cervello
2. *integrazione funzionale* si concentra sulle relazioni funzionali o sulla connettività tra diverse aree cerebrali e valuta il cervello come una rete integrata.

### 3.1 Metodi di segregazione funzionale

La segregazione funzionale divide il cervello in regioni in base alle loro funzioni specifiche: L'ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza (Amplitude of Low Frequency Fluctuations, ALFF) e l'omogeneità regionale (regional homogeneity, ReHo) sono metodi comunemente usati nelle valutazioni della segregazione funzionale. Fractional-ALFF e ReHo mostrano vari aspetti dell'attività neurale regionale, ma non forniscono dati sulla connettività funzionale. Sebbene siano molto simili, mostrano una varietà di caratteristiche delle anomalie cerebrali nei pazienti clinici. L'applicazione combinata di questi 2 metodi fornisce più informazioni rispetto a entrambi i metodi da soli.

### 3.1.1 Analisi ad ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza

Il metodo ALFF misura la potenza complessiva del segnale BOLD nell'intervallo di bassa frequenza di 0,01 a 0,1 Hz (**Figura 16**). ALFF frazionario è una variante che misura la potenza nell'intervallo di bassa frequenza (0,01–0,1 Hz) divisa per la potenza totale nell'intero intervallo di frequenza rilevabile e mostra il contributo relativo delle oscillazioni a bassa frequenza. I metodi ALFF e ALFF frazionario sono vantaggiosi perché l'analisi è semplice senza ipotesi sottostanti. Sia l'ALFF che l'ALFF frazionario sono molto stabili nel tempo. Secondo quanto riferito, l'ALFF frazionario è più specifico per la materia grigia.

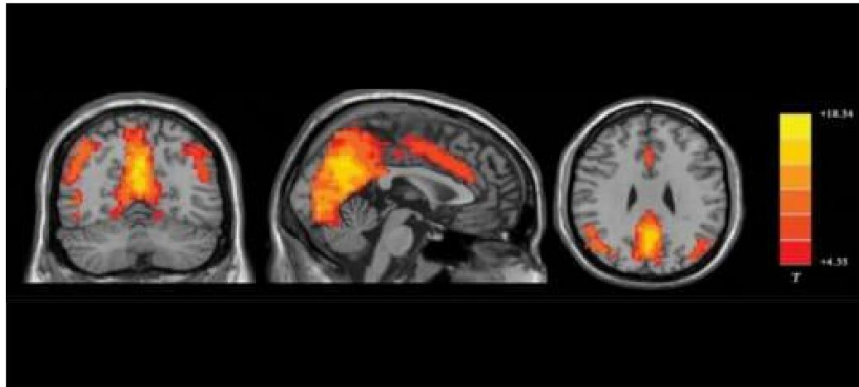


*Figura 16: Analisi ad ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza [12]*

### 3.1.2 Analisi dell'omogeneità regionale

L'analisi ReHo è una misura basata su voxel della somiglianza tra le serie temporali di un dato voxel e misura la sincronia delle regioni adiacenti (**Figura 17**). Un valore ReHo più elevato rappresenta una maggiore coerenza e centralità dell'attività cerebrale regionale. Esso viene solitamente calcolato all'interno di un intervallo di bassa frequenza, tipicamente compreso tra 0,01 Hz e 0,1 Hz. Può essere suddiviso in diverse bande di frequenza; frequenza inferiore (0,01-0,04 Hz) ReHo è più sensibile per l'attività corticale, il significato biologico preciso delle misurazioni ReHo in varie bande di frequenza richiede ancora ulteriori studi. L'attività neurale locale nel cervello può essere rilevata con entrambi i metodi ALFF e ReHo. Queste tecniche vengono utilizzate per determinare un ROI per l'analisi della connettività funzionale basata su seed. Tuttavia, una limitazione di ReHo è il suo significato biologico poco chiaro nelle varie bande di frequenza.





*Figura 17: Analisi dell'omogeneità regionale [12]*

### **3.2 Metodi di integrazione funzionale**

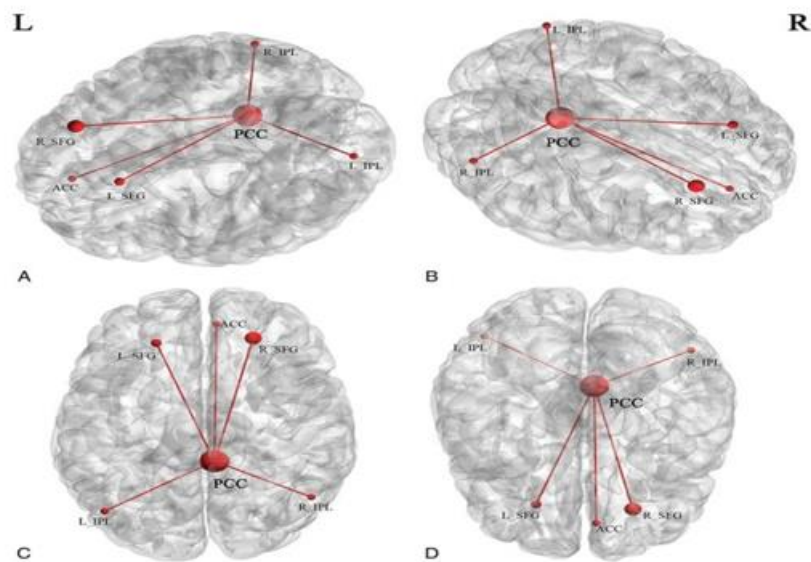
L'integrazione funzionale si concentra sulla connettività funzionale tra le diverse regioni del cervello. La connettività funzionale valuta il grado di sincronia delle serie temporali BOLD tra varie aree del cervello. Una connessione anatomica diretta o un percorso indiretto attraverso una regione di mediazione possono causare la connettività. Per valutare le caratteristiche di integrazione funzionale, i metodi computazionali comunemente usati includono: l'analisi della densità della connettività funzionale, l'analisi della connettività funzionale basata sulle regioni di interesse (ROI), l'analisi dei componenti indipendenti (ICA) e l'analisi dei grafici.

#### **3.2.1 Analisi della densità di connettività funzionale**

La densità di connettività funzionale (FCD) è la misurazione più elementare della connettività funzionale e calcola la correlazione delle serie temporali BOLD tra ciascun voxel e tutti gli altri voxel nel cervello.

### 3.2.2 Analisi della connettività funzionale basata sui seed

La connettività funzionale basata su seed, chiamata anche connettività funzionale basata su ROI, trova le regioni correlate con l'attività in una regione seed. Nell'analisi basata sui semi, viene calcolata la correlazione incrociata tra le serie temporali del seme e il resto del cervello. L'accoppiamento dell'attivazione tra diverse aree cerebrali indica che sono coinvolte nello stesso processo funzionale sottostante e quindi interpretate come funzionalmente connesse. Le fibre neurali potrebbero non collegare direttamente queste aree del cervello. Questo metodo può essere utilizzato per visualizzare la connettività complessiva del cervello. Ciò può essere fatto utilizzando una matrice di connettività, che mostra la forza di ogni connessione tra le regioni seme del cervello. (Figura 18)

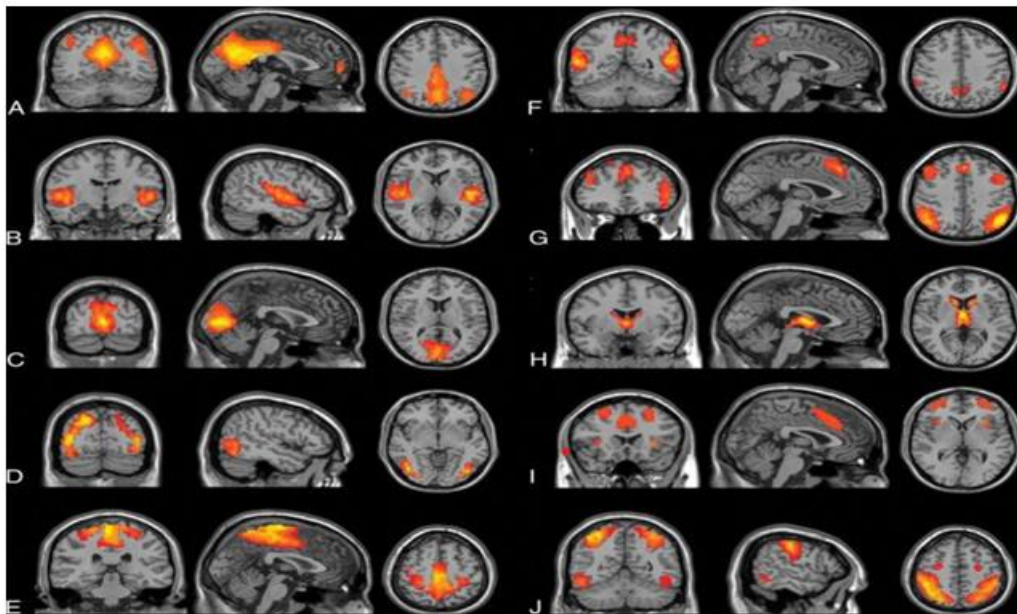


**Figura 18:** Le mappe cerebrali mostrano la rappresentazione spaziale media del gruppo dei risultati di uno studio di connettività funzionale basato sui semi. La corteccia cingolata posteriore è stata impostata come seme. I nodi rappresentano l'area del cervello; le linee rappresentano la connettività funzionale tra i nodi. A, Vista da sinistra. B, Vista da destra. C, Vista dall'alto. D, Vista dal basso. R indica destra; L, sinistra; PCC, corteccia cingolata posteriore; ACC, corteccia cingolata anteriore; SFG, giro frontale superiore; IPL, lobo parietale inferiore. [12]

L'analisi dei semi richiede una determinazione a priori dei semi, che spesso si basa su un'ipotesi o su risultati precedenti. I semi possono anche essere derivati dai calcoli ALFF o ReHo.

### 3.2.3 Analisi dei componenti indipendenti

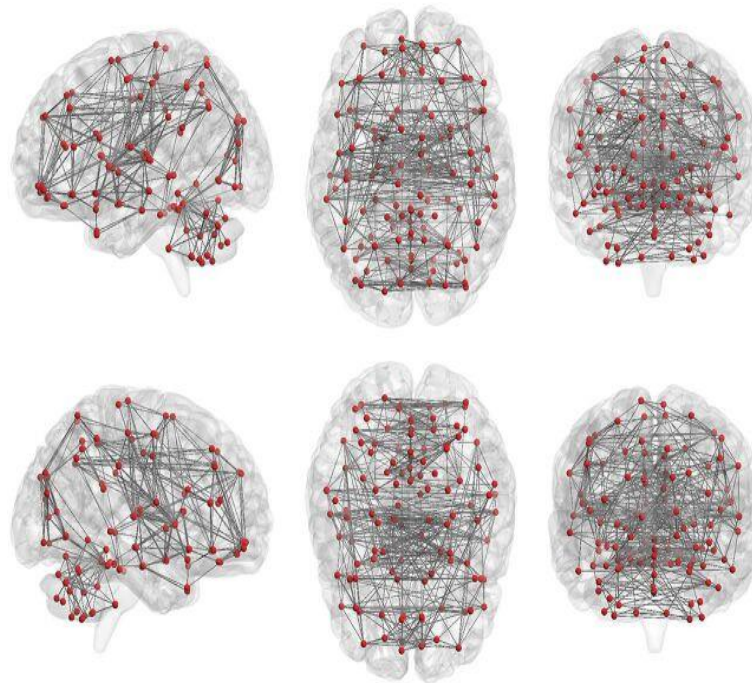
L'analisi dei componenti indipendenti utilizza la decomposizione multivariata per separare il segnale BOLD in diverse reti funzionali indipendenti sotto forma di mappe spaziali, che sono correlate temporalmente. Esistono diverse reti dello stato di riposo che comunemente emergono dall'analisi ICA negli studi rs-fMRI: rete uditiva, rete di controllo esecutivo, rete visiva mediale, rete visiva laterale, corteccia sensomotoria, flusso visivo dorsale (rete di attenzione frontoparietale), rete dei gangli della base, rete limbica e rete del precuneo. Queste reti mostrano connettività allo stato di riposo, alcune delle quali sono osservate essere regolate verso l'alto o verso il basso durante compiti cognitivi specifici (**Figura 19**)



**Figura 19:** Reti tipiche segnalate A, Rete in modalità predefinita. B, Rete uditiva. C, Rete visiva mediale. D, Rete visiva laterale. E, Rete sensomotoria. F, Rete di Precuneus. G, Flusso visivo dorsale (rete di attenzione frontoparietale). H, Rete dei gangli della base. I, Rete di controllo esecutivo. J, Rete visuospatiale [12]

### 3.2.4 Analisi dei grafi

La teoria dei grafi è stata ampiamente utilizzata per esaminare le proprietà delle reti complesse. La teoria dei grafi fornisce un quadro teorico per l'analisi della topologia delle reti cerebrali esaminando l'organizzazione locale e globale delle reti neurali. Nella teoria dei grafi, le reti cerebrali funzionali possono essere definite come un grafo ( $G$ ) in funzione dei nodi ( $V$ ) e delle connessioni funzionali ( $E$ ), rappresentate da  $G=f(V, E)$ . Nodi ( $V$ ) possono rappresentare voxel o ROI. L'atlante di etichettatura anatomica automatizzata, che contiene 116 regioni (90 nodi nel cervello e 26 nodi nel cervelletto) (**Figura 20**), può essere utilizzato per definire i nodi per questa analisi, ma ci sono anche molti altri schemi di parcellizzazione disponibili per uso generale.



**Figura 20:** L'intero cervello comprende 116 semi (punti rossi; 45 nodi in ciascun emisfero del cervello e 26 nodi nel cervelletto). Le linee rappresentano possibili connessioni funzionali tra quei semi. [12]

Il livello di connettività funzionale ( $E$ ) tra due nodi è determinato dalla correlazione tra le loro serie temporali. Per cominciare, viene calcolata la connettività funzionale di tutte le coppie di nodi possibili. Successivamente, una soglia di cutoff predefinita di  $E$  viene utilizzata per creare una rappresentazione grafica della rete cerebrale funzionale. Di seguito sono riportati alcuni dei parametri chiave dell'analisi del grafico:

1. Il "coefficiente di clustering" descrive il livello di connessione locale di una rete. Nella teoria dei grafi, il coefficiente di clustering è la misura del grado in cui i nodi di un grafo tendono ad essere connessi fra loro.(significato di coefficiente di clustering);
2. La "lunghezza caratteristica del percorso" descrive il numero medio di connessioni tra tutte le coppie di nodi. Riflette la connettività globale della rete, che riflette l'efficienza della rete;
3. "Node degree" descrive il numero di connessioni di un nodo. Aiuta a identificare i nodi altamente connessi all'interno della rete;
4. "Centralità" descrive il numero di connessioni a corto raggio per ogni nodo. I nodi con maggiore centralità contribuiscono maggiormente all'efficienza complessiva della rete;
5. La "modularità" descrive la misura in cui i gruppi di nodi sono collegati ai membri del proprio gruppo. Riflette l'esistenza di sottoreti all'interno della rete completa.

L'analisi del grafico di rs-fMRI rivela un'organizzazione altamente efficiente della rete cerebrale ottimizzata verso un alto livello di efficienza locale e globale. [12]

## Capitolo 4: FSL

FSL, acronimo di FMRIB Software Library, è un potente set di strumenti per l'analisi di immagini cerebrali utilizzato in ambito neuroscienze e medicina. FSL è ampiamente utilizzato in tutto il mondo per l'elaborazione, l'analisi e la visualizzazione di dati di imaging cerebrale, come fMRI, risonanza magnetica strutturale (sMRI) e DTI. L'obiettivo principale di FSL è quello di fornire un insieme di strumenti sofisticati, sia per ricercatori esperti che per principianti, al fine di consentire un'ampia gamma di analisi sul cervello umano. FSL offre un ambiente di lavoro flessibile e personalizzabile che permette di combinare diverse operazioni di preprocessing, registrazione, segmentazione, analisi statistica e visualizzazione delle immagini. Alcune delle funzionalità più comuni di FSL includono:

1. Preprocessing delle immagini, FSL offre strumenti per correggere le distorsioni geometriche, l'allineamento e il riallineamento delle immagini cerebrali, nonché la rimozione del tessuto non cerebrale per una migliore visualizzazione e analisi;
2. Analisi di risonanza magnetica funzionale: FSL supporta l'analisi di dati fMRI per studiare l'attività cerebrale durante compiti specifici o in stato di riposo, fornendo mappe di attivazione e connettività funzionale;
3. Analisi di risonanza magnetica strutturale: FSL permette l'analisi di dati sMRI per studiare la morfologia cerebrale, misurare il volume delle strutture cerebrali e individuare eventuali cambiamenti anatomici;
4. Analisi di immagini di tensore di diffusione: FSL offre strumenti per analizzare i dati di DTI, consentendo di studiare la connettività delle fibre nervose nel cervello e valutare la diffusione dell'acqua nei tessuti;
5. Analisi statistica: FSL include un'ampia gamma di strumenti statistici per valutare le differenze tra gruppi di soggetti o condizioni, consentendo di identificare regioni cerebrali che sono significativamente associate a specifici fenomeni;
6. Visualizzazione delle immagini: FSL offre strumenti per la visualizzazione tridimensionale delle immagini cerebrali e delle mappe di attivazione, facilitando la comprensione e la presentazione dei risultati.

Esso è un software molto completo e offre una vasta gamma di strumenti per l'analisi di immagini cerebrali ovvero:

1. BET (Brain Extraction Tool): Il BET è uno strumento di FSL progettato per estrarre il cervello dalle immagini di risonanza magnetica strutturale. L'obiettivo principale del BET è quello di rimuovere il cranio e altre parti non cerebrali dall'immagine, concentrandosi solo sulla materia

cerebrale di interesse. Questo processo di estrazione del cervello è utile per ridurre l'interferenza da tessuti non cerebrali durante l'analisi e la segmentazione tissutale successiva. BET utilizza un algoritmo basato sulla segmentazione tramite intensità di voxel e bordi per ottenere il risultato desiderato. Ciò che bisogna fare è settare il valore di fractional intensity threshold il quale valore è compreso tra 0 e 1, dove 0 rappresenta il valore minimo possibile e 1 rappresenta il valore massimo possibile. Si consiglia di far oscillare il parametro tra 0.2 e 0.5 che comporterà una eliminazione del tessuto non cerebrale dovuta ad un'intensità dei voxel inferiore alla soglia. Bisogna inserire l'immagine da studiare, la quale per riconoscere avrà un particolare codice che terminerà con un ".nii.gz" e dopo aver applicato il valore, uscirà in output l'immagine modificata con nominazione "\_brain.nii.gz".

2. MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Decomposition into Independent Components): MELODIC è uno strumento di FSL utilizzato l'ICA di dati di fMRI. L'ICA è una tecnica di decomposizione che scompone i dati fMRI in diverse componenti, ognuna delle quali rappresenta un segnale indipendente generato da diverse fonti di attivazione cerebrale. Utilizzando MELODIC, è possibile identificare le diverse reti cerebrali coinvolte in specifici compiti o stati di riposo, consentendo di ottenere una maggiore comprensione della connettività funzionale del cervello. Bisogna aprire la funzione Melodic ICA che sono presenti sei cartelle: Misc, Data, Pre-Stats, Registration, Stats e Post-Stats. Nella cartella Data, è importante selezionare la funzionale nella sezione "Select 4D data" e specificare la cartella di destinazione dove verrà salvato il risultato dell'elaborazione nella sezione "Output directory". Nella cartella Pre-Stats alla sezione "Slice timing correction" bisogna applicare una delle opzioni date, conoscendo la modalità con cui sono state acquisite le slice. Infine nella cartella "Registration" bisogna cliccare il riquadro che indica "Main structural image" nel quale metteremo il BET ottenuto precedentemente e sostituire "BBR" con "12 DOF". Una volta configurata correttamente la funzione Melodic ICA, è possibile avviarla. Il risultato dell'elaborazione sarà generato e visualizzato attraverso un motore di ricerca.
3. FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool): FLIRT è uno strumento di FSL utilizzato per la registrazione e l'allineamento delle immagini cerebrali. Questo strumento può essere utilizzato per allineare diverse immagini cerebrali tra loro, ad esempio, per allineare un'immagine anatomica T1 con un'immagine funzionale fMRI acquisita nello stesso soggetto. La registrazione e l'allineamento sono importanti per la sovrapposizione corretta delle diverse immagini e per garantire che le analisi successive siano eseguite nello stesso sistema di riferimento.

4. FSLEyes: è un visualizzatore di immagini tridimensionale avanzato fornito con FSL. È utilizzato per visualizzare immagini cerebrali registrate, mappe di attivazione funzionale, connettività e altre mappe statistiche. FSLEyes offre una vasta gamma di strumenti per esplorare e analizzare le immagini in modo interattivo.

In sintesi, BET viene utilizzato per estrarre il cervello dalle immagini strutturali, MELODIC per l'analisi delle componenti indipendenti nei dati fMRI, FLIRT per la registrazione e l'allineamento delle immagini e la normalizzazione per proiettare le immagini in uno spazio comune per l'analisi statistica multi-soggetto. Tutti questi strumenti sono parte integrante dell'ecosistema FSL e consentono agli utenti di analizzare i dati di imaging cerebrale in modo accurato e significativo.



## **Capitolo 5: Classificazione delle componenti indipendenti ottenuta dall'analisi delle immagini di risonanza magnetica funzionale**

L'ICA è un potente strumento per separare le fonti di dati fMRI. Questo metodo è ampiamente utilizzato per separare le mappe spaziali 3D e le serie temporali 1D delle diverse fonti di segnale. A livello individuale, l'ICA è sempre più utilizzata per rimuovere gli artefatti, poiché può separare il segnale neurale da diverse fonti di rumore. Nel contesto della rimozione degli artefatti basata su ICA, il termine "rumore" si riferisce al rumore strutturato, poiché l'ICA mira a separare dati in fonti non gaussiane. Le componenti di rumore (N-IC) rappresentano effetti di rumore o artefatti. L'ICA utilizza informazioni dalle mappe spaziali, serie temporali e spettri di potenza per rilevare e gestire queste componenti. Le mappe spaziali delle componenti di segnale dovrebbero avere pochi cluster (un cluster è un insieme di oggetti che presentano tra loro delle similarità) grandi, mentre cluster piccoli e dispersi suggeriscono rumore. La localizzazione dei cluster nella materia grigia indica segnale neurale, mentre la sostanza bianca, il liquido cerebrospinale e i vasi sanguigni indicano rumore fisiologico. Artefatti di movimento o suscettibilità si trovano ai bordi cerebrali e la serie temporale contiene un salto improvviso in corrispondenza di un movimento improvviso della testa. Le serie temporali dovrebbero mostrare continuità nell'oscillazione, senza salti improvvisi. Il segnale BOLD ha fluttuazioni a bassa frequenza (0,01 - 0,1 Hz), ma il rumore fisiologico può confondersi con queste frequenze. Utilizzare TR più veloci migliora la classificazione basata su ICA poiché può essere utile per catturare cambiamenti rapidi nei segnali cerebrali, consentire la raccolta di un numero maggiore di immagini cerebrali durante una singola sessione di scansione e può ridurre il rischio di artefatti dovuti ai movimenti del soggetto durante la scansione. Sono stati proposti vari approcci per identificare le componenti di rumore, combinando informazioni spaziali e temporali. Alcuni si concentrano su artefatti specifici, come il movimento della testa. La classificazione manuale è spesso il riferimento, ma esistono approcci automatizzati. Questi metodi sono utili nella pulizia dei dati fMRI, specialmente nel riposo, ma richiedono conoscenza sia fisiologica che di imaging.

## 5.1 Valutazione delle componenti

Per valutare i componenti, è consigliabile utilizzare strumenti di visualizzazione che consentano di osservare mappe spaziali, serie temporali e spettri di potenza contemporaneamente, ad esempio strumenti come Melview, FSLeys e Connectome Workbench sono raccomandati. Cambiare la soglia per le mappe spaziali può evidenziare picchi e confermare che sono nella materia grigia (GM). Variare il piano di visualizzazione aiuta a identificare i cluster che seguono il GM. Sovrapporre i componenti a immagini strutturali ad alta risoluzione può migliorare la valutazione anatomica. È importante esaminare sia i cluster positivi che negativi e confrontare le serie temporali con i parametri di riallineamento per rilevare il movimento. La necessità di livellare spazialmente i dati prima dell'analisi dipende dalla potenza del segnale. L'analisi nello spazio di superficie può fornire un'immagine più coerente dei componenti. Quando si esegue l'ICA, è probabile che molti dei primi componenti siano rumore. Classificare manualmente i componenti è un compito complesso; è consigliabile preservare il segnale neurale a meno che sia chiaramente artefatto. Si suggerisce di seguire un processo decisionale gerarchico che coinvolga mappe spaziali, serie temporali e spettri di potenza per identificare componenti di interesse. Le raccomandazioni per la valutazione dei componenti includono:

1. Verificare che le mappe spaziali siano localizzate nella GM e lontane da artefatti.
2. Analizzare le serie temporali per cambiamenti graduati.
3. Esaminare gli spettri di potenza per prevalenza di frequenze basse.

Inoltre, si sottolinea che una grande parte dei componenti potrebbe essere rumore, quindi è consigliabile effettuare una pulizia adeguata dei dati.

## 5.2 Esempi con componenti con rumore

Dopo aver descritto le caratteristiche delle componenti e le strategie per la loro valutazione, presentiamo ora alcune categorie esemplificative di componenti del rumore, evidenziando le loro caratteristiche e fornendo linee guida per il loro riconoscimento. Per esempio, possiamo menzionare

i seguenti tipi di componenti artefatti, descritti nei dati dell'UK Biobank acquisiti presso 3T e altri set di dati:

- Movimento: Gli artefatti di movimento appaiono come anelli attorno al bordo del cervello o strisce vicine al bordo del campo visivo, con andamenti nei parametri di riallineamento visibili nelle serie temporali. Ciò si può presentare facilmente nei neonati e bambini, poiché l'elevato movimento della testa può rendere inutilizzabili parti significative dei dati. La pulizia potrebbe richiedere il rifiuto dei dati, la regressione dei parametri di movimento e il denoising basato su ICA.
- Vene: Il segnale dalle vene può assomigliare a un segnale del cervello. Caratteristiche anatomiche aiutano a rilevare vene, specialmente utilizzando diverse soglie di rilevamento e immagini strutturali.
- Arterie: La comprensione dell'anatomia dei vasi cerebrali è essenziale. Tuttavia, i componenti che trasmettono il segnale BOLD dalle arterie hanno anche uno spettro ad alta frequenza distintivo. Il TR determina quanto sia distinto questo picco dal resto dello spettro. La pulsazione cardiaca, che generalmente è di circa 1 Hz, sarà rappresentata in modo errato come frequenze più basse quando vengono utilizzati TR di circa 2-3 Secondi. Anche in questo caso, la componente può essere rilevata utilizzando un cambiamento della soglia e utilizzando informazioni anatomiche aggiuntive dalla scansione strutturale e un cambiamento di piano lungo la direzione del vaso di interesse. La distinzione tra segnale arterioso e neurale richiede un'analisi accurata di mappe spaziali, serie temporali e spettri di potenza.
- Pulsazione del Liquido Cerebrospinale: La pulsazione del liquido cerebrospinale si riflette nei ventricoli e nel liquido cerebrospinale corticale, con frequenze simili ai cicli cardiaci e respiratori. Le frequenze dei cicli cardiaco e respiratorio sono rispettivamente intorno a 1 Hz

e 0,3 Hz; pertanto, anche in questo caso, il segnale corrispondente viene rappresentata in modo errato in una frequenza più bassa per i TR standard.

- Fluttuazioni nelle Vene Subependimali: Queste componenti, spesso collegate alle vene subependimali, mostrano pattern di segnale nella sostanza bianca, specialmente su dati smussati.
- Artefatti di Suscettibilità: Gli artefatti di suscettibilità possono sembrare componenti di segnale e sono meglio identificabili utilizzando l'immagine EPI media come sfondo.
- Accelerazione Multibanda: L'uso dell'accelerazione multibanda può causare cluster di artefatti nelle fette, che si presentano come strisce o pattern geometrici sulla mappa spaziale.
- Artefatti Correlati alla Risonanza Magnetica: Diversi artefatti legati all'hardware o all'acquisizione possono influenzare i dati e possono apparire come strisce alternate di valori positivi e negativi.
- Rumore non classificato: Se la componente che stiamo valutando non rientra in nessuna delle categorie precedenti lo chiameremo semplicemente “rumore non classificato” e lo conteremo come N-IC.

### **5.3 Alterazione del segnale dovute a patologie**

Vi sono scenari complessi legati all'etichettatura manuale dei dati provenienti da set di dati "non convenzionali" nell'ambito dell'fMRI. La composizione e quantità degli artefatti possono variare in base alla popolazione di interesse e alla loro variabilità. Alcuni scenari impegnativi includono:

- Attività Cerebrale Neurale Alterata: identificare l'attività neurale alterata nei dati BOLD e derivare i circuiti integrati può essere complicato. Nei pazienti con disturbi della coscienza, l'attività cerebrale è ridotta, rendendo difficile la rilevazione automatica degli RSN. Situazioni come l'anestesia e l'epilessia possono altresì alterare la rilevabilità degli RSN.
- Patologie Vascolari Acute: eventi vascolari acuti, come l'ictus, possono alterare il segnale BOLD a causa delle lesioni ischemiche e delle modifiche emodinamiche. La variabilità nella patologia e nelle localizzazioni delle lesioni ischemiche comporta una maggiore variabilità

nei componenti indipendenti. La pulizia basata su ICA è applicabile, ma potrebbero essere necessarie modifiche a causa della complessità della patologia.

In queste situazioni, la complessità della popolazione di interesse richiede una valutazione e una messa a punto attente delle procedure di pulizia dei dati per garantire un'analisi appropriata. Sebbene le linee guida generali siano applicabili, potrebbe essere necessario adattare le strategie per affrontare le sfide specifiche di ciascuno scenario. [13]

## **Capitolo 6: Descrizione dei dati di risonanza magnetica di un soggetto sano e di un paziente callosotomizzato**

Lo scopo principale di questa tesi è stato quello di condurre un'analisi approfondita della connettività interemisferica in soggetti epilettici che hanno subito una resezione callosale. La resezione del corpo calloso è una procedura neurochirurgica significativa utilizzata per trattare l'epilessia grave quando le terapie farmacologiche non forniscono un controllo adeguato delle crisi epilettiche. Tuttavia, l'effetto di questa procedura sulla connettività cerebrale e sul funzionamento cognitivo rimane un argomento di grande interesse e complessità. Un ulteriore obiettivo di questa tesi è quello di identificare e analizzare le componenti di Smith nelle mappe di attivazione cerebrale ottenute da soggetti sia sani che patologici. Questo processo richiederà una rigorosa analisi dei dati RMN e la loro elaborazione al fine di individuare, quantificare e interpretare queste componenti. Attraverso questa analisi, ci proponiamo di ottenere una migliore comprensione delle peculiarità delle mappe di attivazione cerebrale in individui con condizioni patologiche rispetto a quelli sani, contribuendo così alla nostra conoscenza delle basi neurologiche.

### **6.1 Dati Open Source**

All'interno del contesto di questa ricerca, ho potuto constatare un obiettivo citato prima ed è stato utilizzato dati MRI funzionali a riposo provenienti da un gruppo di nove partecipanti di sesso femminile. Questi partecipanti, con un'età compresa tra 52 e 70 anni, presentavano segni subclinici di disregolazione emotiva, tra cui ansia, depressione lieve e sintomi somatoformi. Di questi nove partecipanti, è stato studiato solo uno che ha dovuto soddisfare una serie di criteri di inclusione specifici. Questi criteri includevano un'età compresa tra i 40 e i 65 anni, il sesso femminile, l'assenza di una storia di eventi cardiovascolari, come ictus o infarto miocardico, e la mancanza di gravi iperintensità della sostanza bianca, come confermato da esami di sMRI e, con un punteggio Fazekas modificato pari o inferiore a 2. Inoltre, tutti i partecipanti dovevano presentare segni subclinici di disregolazione emotiva, tra cui ansia, depressione lieve e sintomi somatoformi. Le acquisizioni di

imaging cerebrale sono state eseguite sia prima che dopo il corso del neurofeedback per valutare eventuali cambiamenti nella connettività cerebrale in risposta a questo intervento.

## **6.2 Dati non Open Source**

Nella presente tesi, verranno esaminati dati di imaging ottenuti mediante una macchina RM con un'intensità del campo magnetico di 1.5 Tesla, prodotta dalla General Electric (GE), ottenuti dall'università di Ancona. Il paziente callosomizzato, di 52 anni di sesso maschile era posizionato secondo un protocollo denominato con l'acronimo HFS che vuol dire Supino con la Testa in Alto. A fini di riservatezza, il paziente sarà identificato con l'acronimo P2, seguendo il protocollo di classificazione dei pazienti adottato nello studio di Fabri e Polonara del 2023. [14]

## **Capitolo 7: Procedura di analisi seguita**

Con i dati a disposizione, si è condotto una serie di elaborazioni tramite il software FSL, le quali hanno portato alla rilevazione delle componenti di Smith correlate alle aree cerebrali dei pazienti.

Inizialmente, è stato applicato una procedura di regolarizzazione BET, impostando la soglia a 0.25. Questa operazione ha permesso di ottenere una segmentazione più precisa del tessuto cerebrale, isolando le regioni di interesse. Successivamente, è stato utilizzato l'ICA con il modulo Melodic. In questa fase, si è selezionato le immagini funzionali, all'interno delle quali sono contenute informazioni cruciali sulla risonanza magnetica, come l'intensità del campo magnetico, la posizione del paziente e il TR. Quest'ultimo parametro è importante conoscere quant'è il valore, poiché una volta impostata nel Melodic, assicura che tale parametro rispecchi nel programma. All'interno del modulo Melodic ICA, è stata configurata la correzione del "slice timing" per tener conto del momento in cui sono state acquisite le diverse fette durante la scansione RM. Una volta completata questa fase, è stato ottenuto un rapporto di elaborazione (report) dal modulo Melodic, il quale ha compreso le diverse componenti estratte dai dati fMRI, insieme alle loro caratteristiche temporali e spettri di potenza. Infine, è stato applicato il modulo FLIRT per effettuare l'allineamento spaziale delle

componenti estratte con le aree cerebrali di interesse. Questo processo ha consentito di identificare e analizzare le componenti di Smith in relazione alle regioni cerebrali dei pazienti, fornendo una panoramica dettagliata delle caratteristiche delle immagini RM funzionali utilizzate nello studio. Esso consiste nel confrontare un'immagine generata tramite il modulo Melodic (`melodic_IC.nii.gz`) con un'immagine di riferimento standard (`MNI152_T1_2mm.nii.gz`). Il template MNI rappresenta un modello di riferimento cruciale nel neuroimaging, si tratta di una scansione cerebrale media ottenuta da individui sani, la quale viene impiegata per normalizzare le immagini cerebrali provenienti da varie fonti, condurre analisi statistiche e localizzare le attivazioni cerebrali. La normalizzazione garantisce che le reti identificate nel soggetto siano allineate nello stesso sistema di coordinate delle reti catalogate da Smith, agevolando quindi un confronto accurato. Successivamente si è utilizzato un file contenente una matrice di trasformazione iniziale (`example_func2standard.mat`). Questa matrice di trasformazione conteneva informazioni sulla traslazione, la rotazione e il ridimensionamento necessari per allineare l'immagine generata da Melodic all'immagine di riferimento standard. È stato applicato questa trasformazione all'immagine generata da Melodic in modo da adattarla perfettamente all'immagine di riferimento standard. In pratica, viene modificato l'immagine generata da Melodic in modo che coincidesse il più possibile con l'immagine di riferimento standard. Questo processo di allineamento è stato fondamentale per la mia ricerca, poiché ha permesso di condurre analisi accurate e significative tra le due immagini, portando a risultati chiari e interpretabili che hanno contribuito in modo significativo ai miei studi.

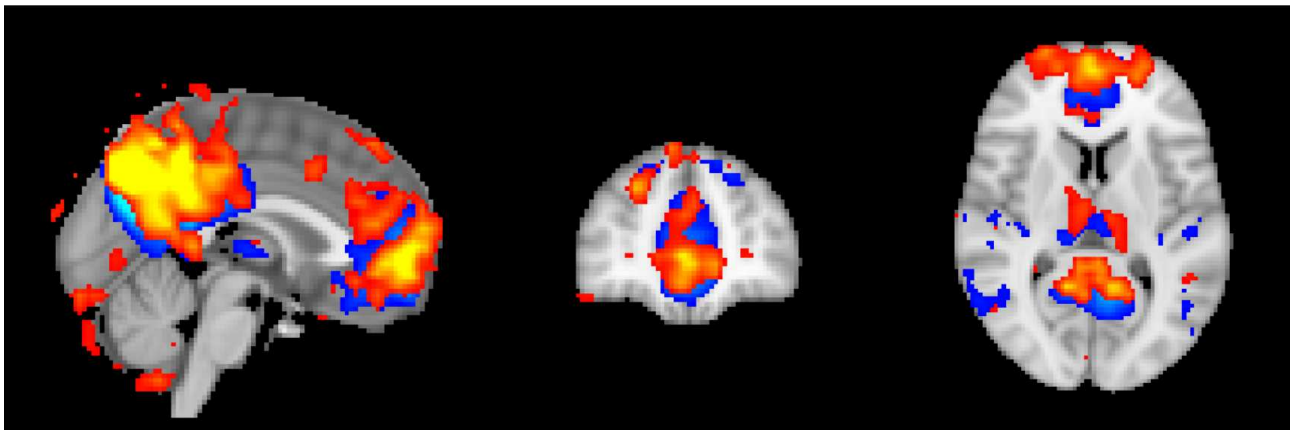
In seguito, è stato impiegato il software FSLeyes per visualizzare diversi elementi, tra cui il risultato dell'applicazione del comando FLIRT, le componenti di Smith e un'immagine standard. Manipolando le diverse componenti e analizzando le relative caratteristiche temporali e spettri di potenza, si è stato in grado di identificare e selezionare le 10 componenti di Smith più rilevanti e individuare eventuali artefatti nell'analisi.



## Capitolo 8: Risultati

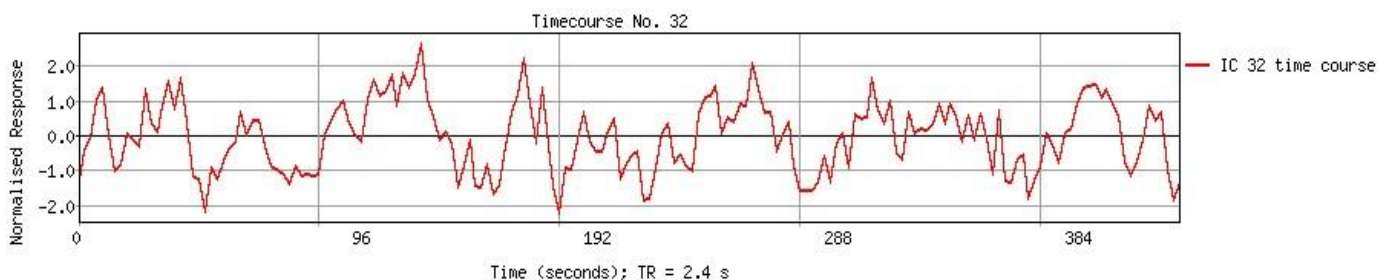
### 8.1 Esito dell'analisi Dati Open Source

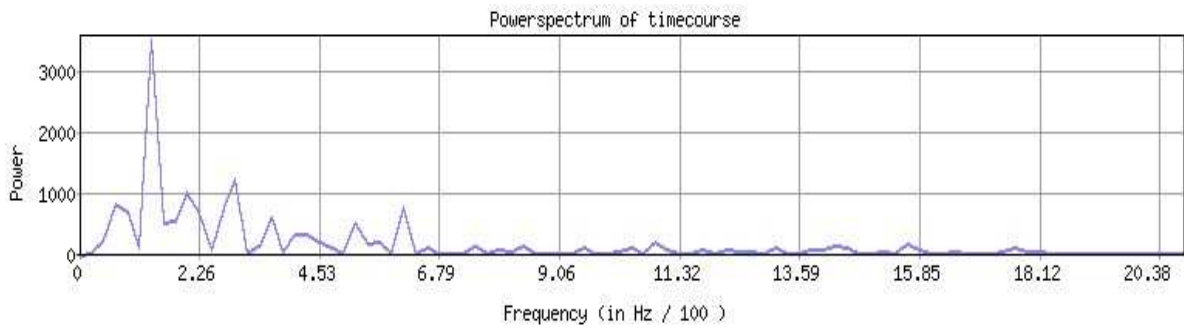
I dati ottenuti da fonti open source attraverso il metodo precedentemente descritto hanno prodotto un totale di 54 componenti di cui è stata valutata la congruenza con le componenti di Smith o i segnali di rumore. È notevole osservare che, nelle aree evidenziate in rosso, sono rappresentati i dati acquisiti, mentre in blu sono identificate le componenti di Smith. Si può chiaramente notare in **Figura 21** la componente corrispondere alla quarta componente di Smith, che è associata alla DMN. Si può notare come la presenza dei cluster siano situati nella materia grigia questo suggerisce che l'origine del segnale è di tipo neurale.



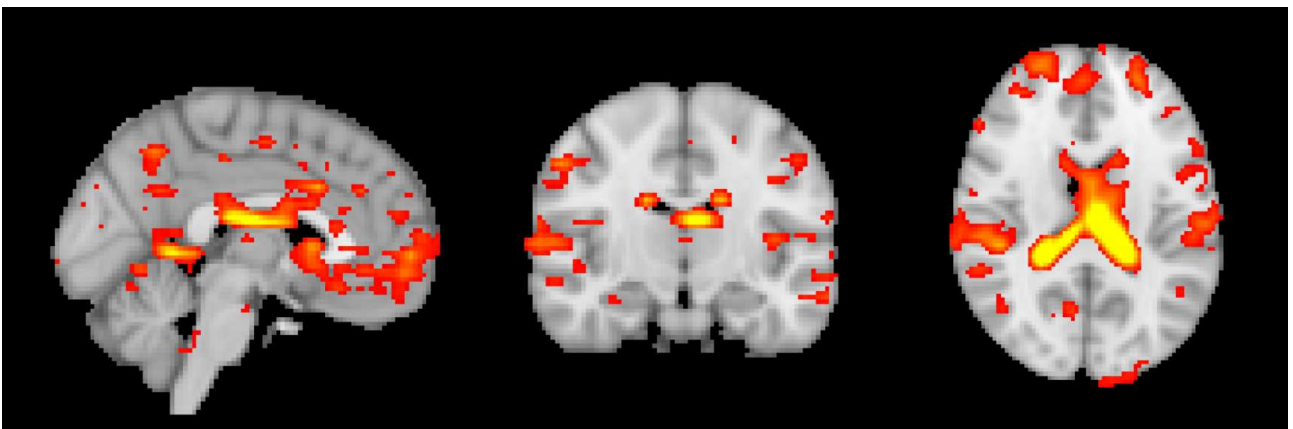
*Figura 21: La componente coincide con la rete modalità predefinita, DMN, di Smith [FSL]*

È possibile confermare la validità di questi dati analizzando il grafico: di seguito, osserviamo in primo luogo la serie temporale che evidenzia un andamento nel tempo regolare e senza salti improvvisi, mentre dopo uno spettro di potenza che mostra la presenza di un segnale a bassa frequenza.



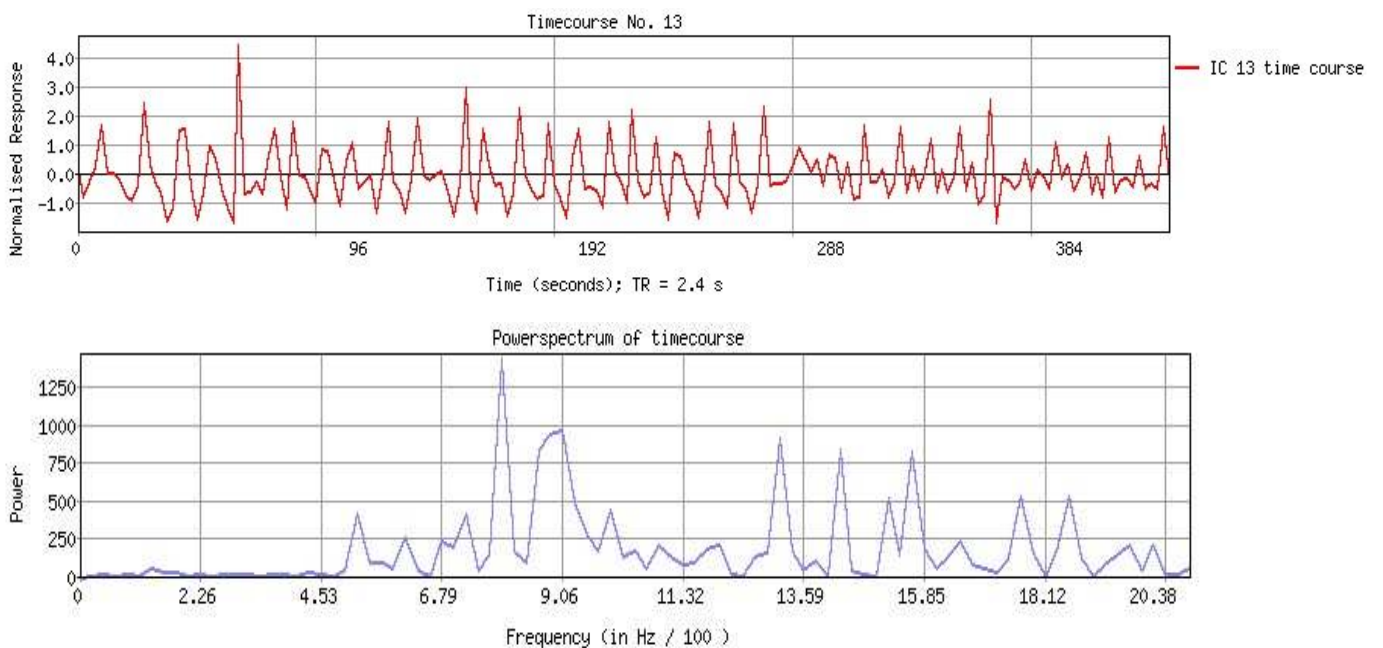


La seguente figura evidenzia un rumore (**Figura 22**), nello specifico mostra il segnale riguardante il liquido cerebrospinale, ma non la materia grigia.

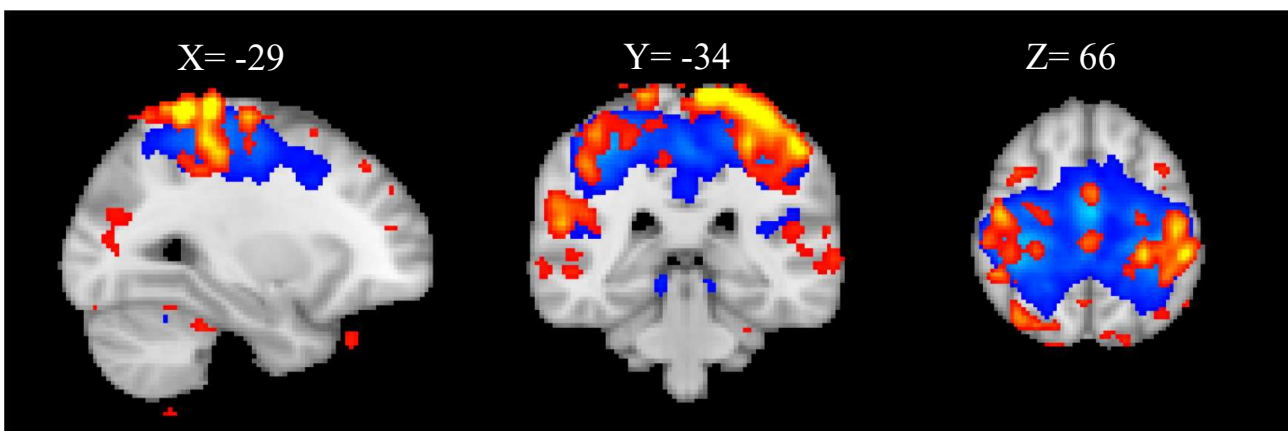


**Figura 22:** cluster localizzati nei ventricoli cerebrali [FSL]

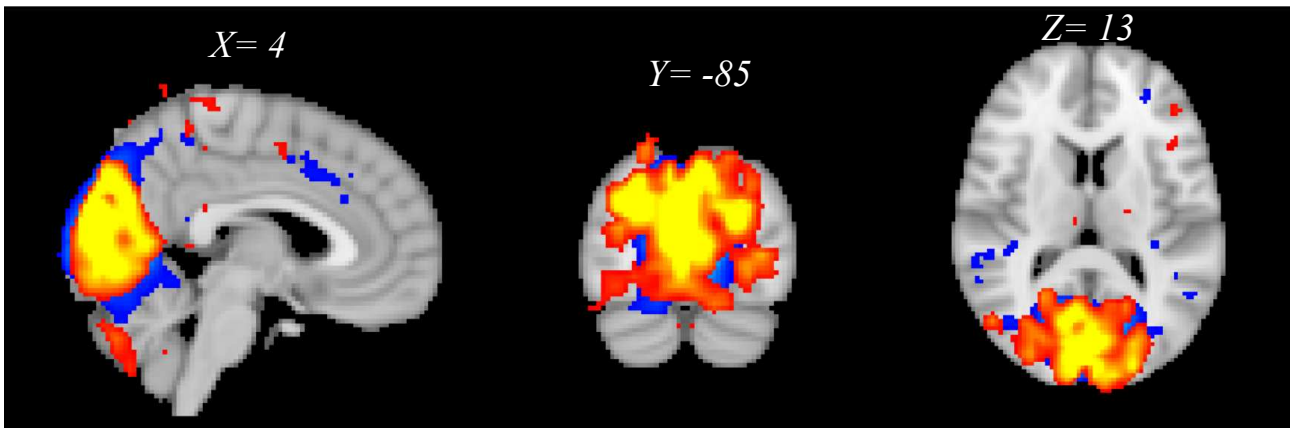
È possibile confermare che l'andamento temporale è regolare, il che potrebbe far pensare che i dati siano affidabili. Tuttavia, osservando lo spettro di potenza, notiamo picchi ad alta frequenza.



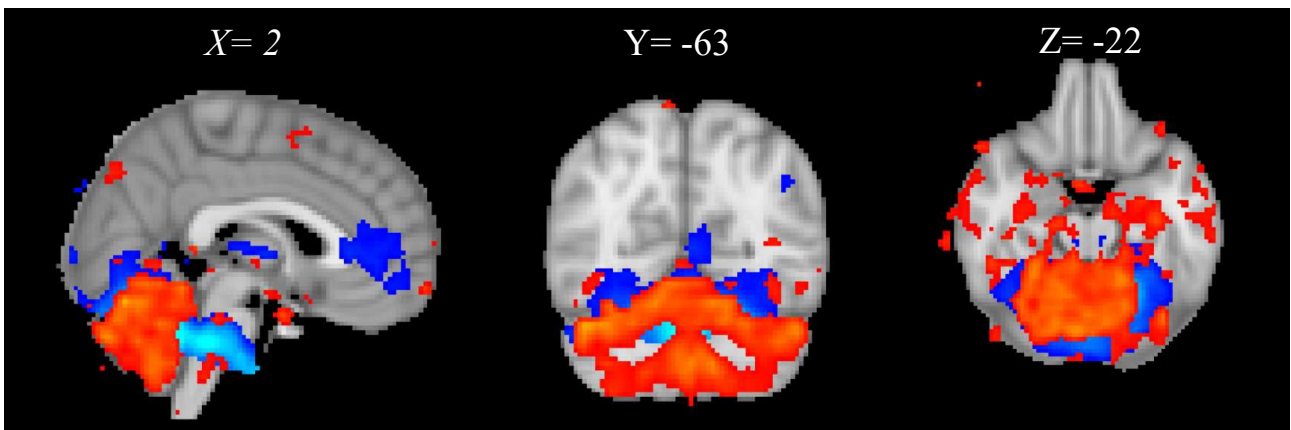
Per mostrare i risultati relativi all'analisi dei dati open source è stata utilizzata l'immagine standard di FSL, denominata MNI152\_T1\_2mm, che rappresenta il cervello in tre diversi piani. Inoltre, è importante tenere presente la convenzione radiologica, una convenzione di visualizzazione standard utilizzata nella medicina, che rappresenta le immagini radiologiche come se si stesse guardando il paziente da dietro. Questo significa che il lato destro del paziente appare a sinistra nell'immagine e viceversa. Pertanto, quando si analizza una scansione cerebrale in conformità con la convenzione radiologica, il lato destro del cervello appare sulla sinistra nell'immagine. I tre piani utilizzati nella visualizzazione delle immagini cerebrali, partendo da sinistra, sono i seguenti: con X si indica il Piano Sagittale: questo piano divide il cervello in due emisferi, uno destro e uno sinistro. Con Y si indica il Piano Coronarico: questo piano suddivide il cervello in sezioni anteriore e posteriore. Con Z si indica il Piano Assiale (o Piano Orizzontale): questo piano separa il cervello in regioni superiori e inferiori. Per quanto riguarda la visualizzazione delle reti cerebrali, le reti generate dal soggetto sano sono rappresentate con colore giallo/rosso, mentre le reti di Smith, sono visualizzate in blu. La gradazione di intensità, dal più chiaro al più scuro, riflette rispettivamente le regioni cerebrali con maggiore e minore attivazione. (Figura 23-28)



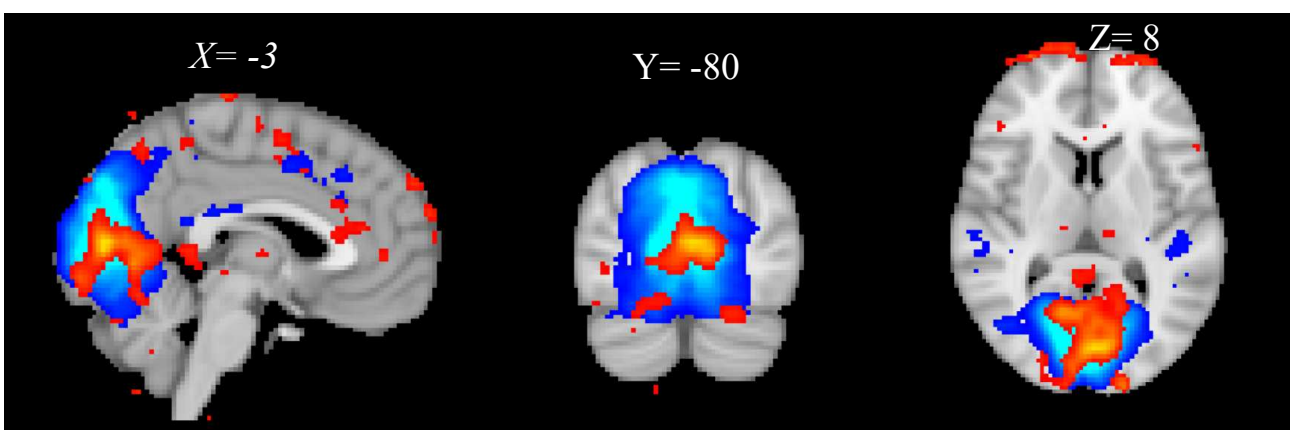
*Figura 23: La componente dell'immagine funzionale, coincide con l'area sensimotoria, SM, di Smith, ottenuta dai dati open source [FSL]*



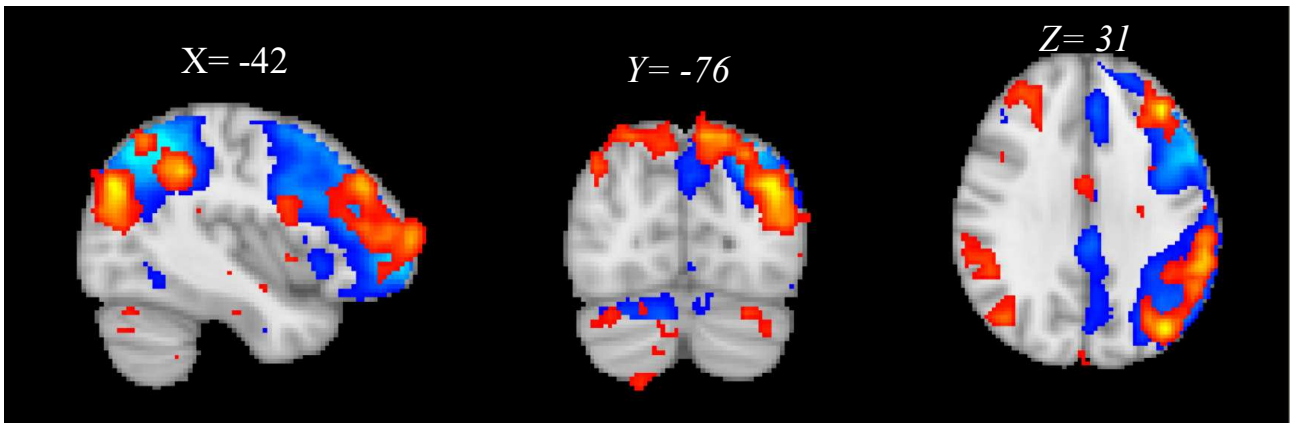
**Figura 24:** La componente dell'immagine funzionale, coincide con area visiva mediale, MVN, di Smith, ottenuta dai dati open source [FSL]



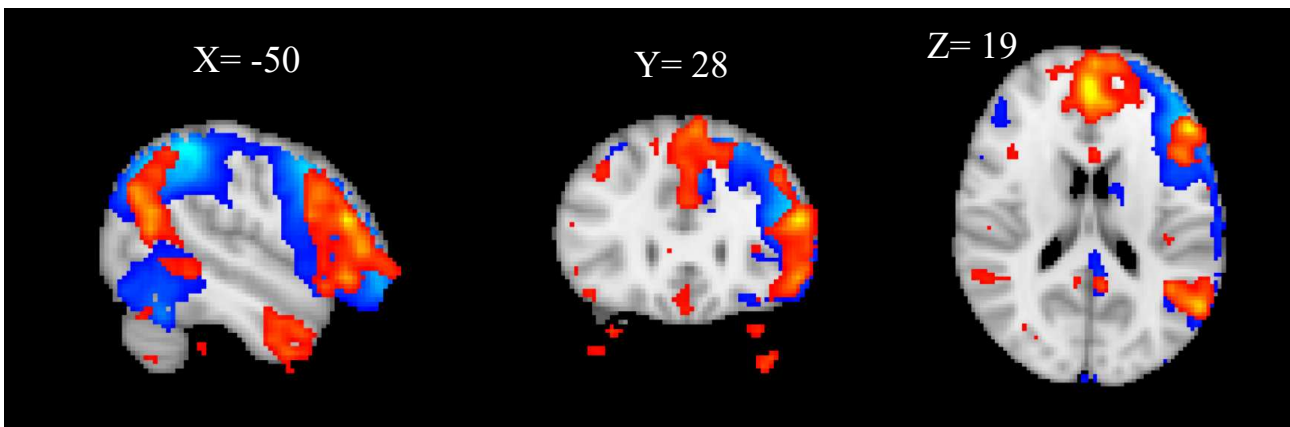
**Figura 25:** La componente dell'immagine funzionale, coincide con area cerebellare, CN, di Smith, ottenuta dai dati open source [FSL]



**Figura 26:** La componente dell'immagine funzionale, coincide con l'area visiva mediale, MVN, di Smith, ottenuta dai dati open source [FSL]



*Figura 27: La componente dell'immagine funzionale, coincide con l'area frontoparietale sinistro, LFPN, di Smith, ottenuta dai dati open source [FSL]*

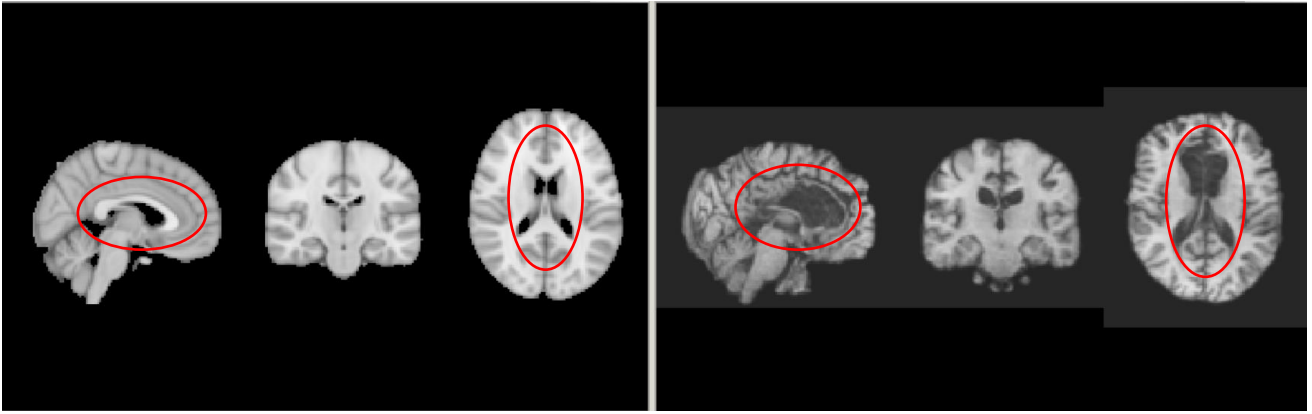


*Figura 28: La componente dell'immagine funzionale, coincide con l'area l'area frontoparietale sinistro, LFPN, di Smith, ottenuta dai dati open source [FSL]*

## 8.2 Esito dell'analisi dei Dati non Open Source

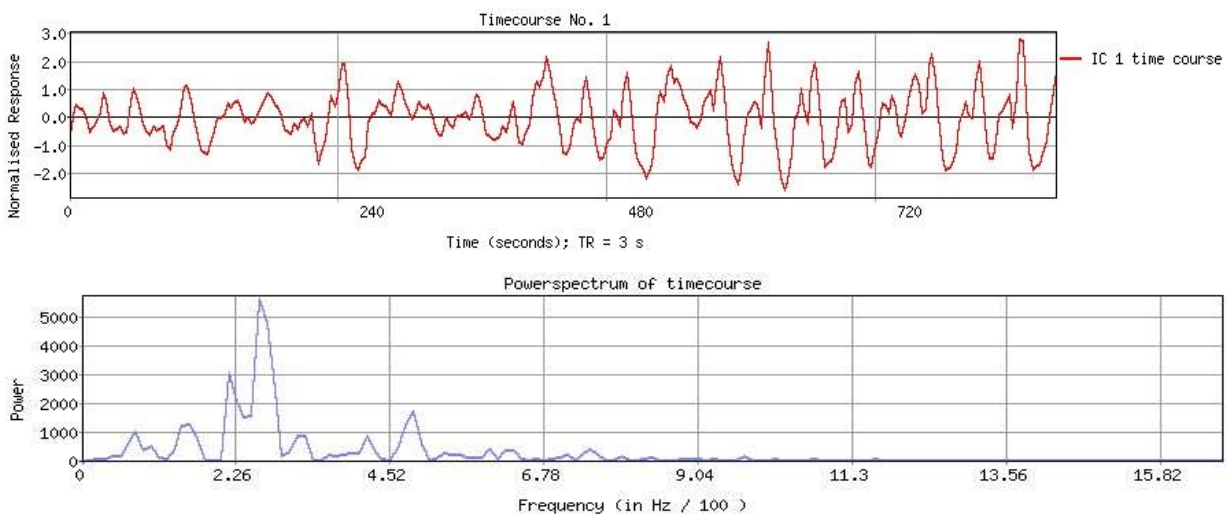
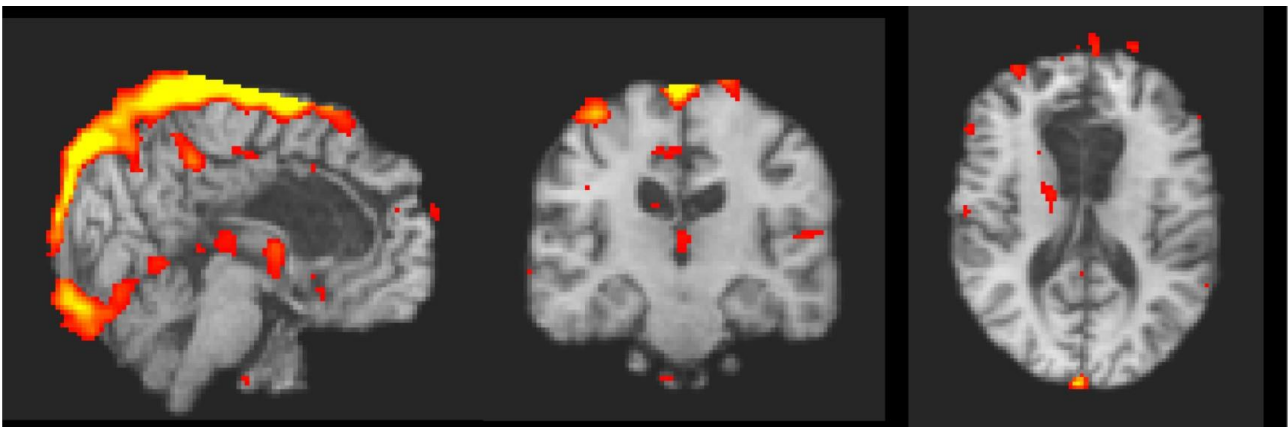
Per quanto riguarda i dati del paziente è stato utilizzato come immagine strutturale l'immagine normalizzata, in modo tale da risaltare la mancata presenza del corpo calloso (**Figura 29**). La maggior parte dei risultati ottenuti sono per lo più rumorosa, a causa della presenza di artefatti generati dalla RM o di segnali di natura fisiologica come arteria, vena e liquido cefalorachidiano.





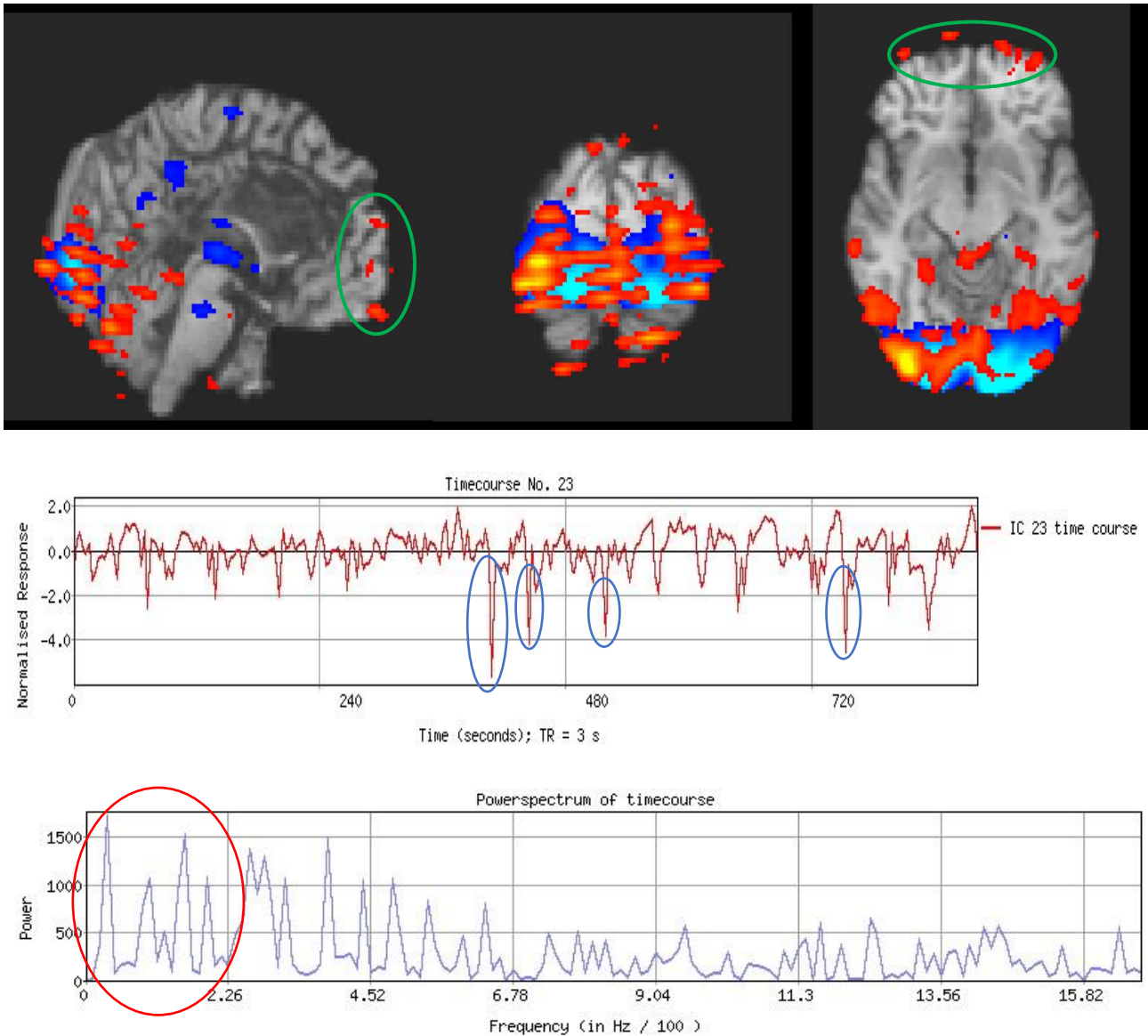
**Figura 29:** A sinistra si ha l'immagine normalizzata di un soggetto sano, a destra di un paziente callosotomizzato come si può notare dalle aree cerchiare in rosso [FSL]

Una componente che rappresenta in modo ottimale la presenza di una vena è la **Figura 30**. Si può ben notare, sul piano sagittale, il percorso del seno sagittale che va irrorare il cervello e come i picchi temporali e di potenza possono far apparire dei dati ottimali, poiché abbiamo un andamento regolare nel tempo e una frequenza bassa.



**Figura 30:** Seno sagittale con i suoi andamenti temporali e di potenza [FSL]

Alcune componenti che sembrano sovrapporsi con le componenti di Smith, non sempre presentano degli andamenti temporali regolari e spettri di potenza sufficientemente bassi. Pertanto possono rappresentare componenti corrotte da artefatti dovuti al movimento o da parte della RM. (**Figura 31**)

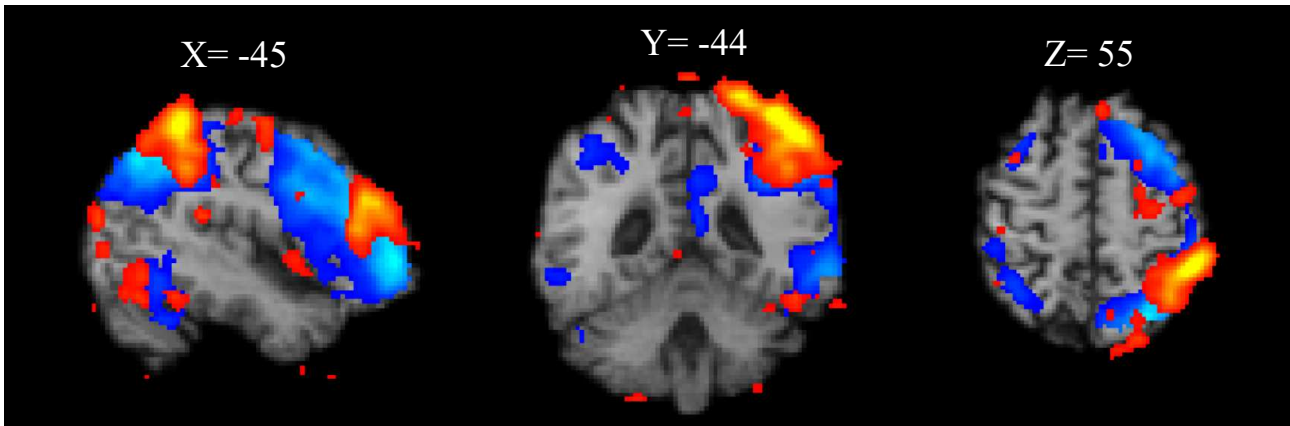


**Figura 31:** *Componente con i suoi andamenti temporali e di potenza [FSL]*

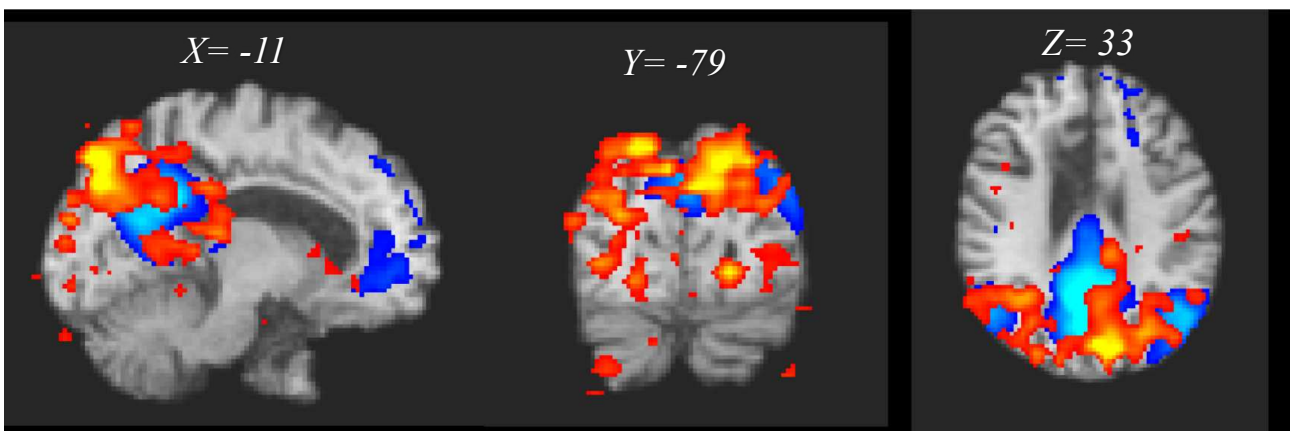
Si osservi come tale componente rappresenta l'OPN, ma a livello visivo (cerchio in verde) si noti la presenza di piccoli cluster in rosso dovuti agli artefatti e nella serie temporale (cerchio in blu) dei picchi improvvisi che potrebbero indicare un movimento del capo da parte del paziente durante la scansione. Si è deciso di considerare tale componente, poiché nello spettro della potenza, la maggior

parte dei picchi li troviamo nel primo quadrante (cerchio in rosso), anche se seguono sono dei picchi ma con intensità minore, (probabilmente dovuti ad artefatti).

Di seguito sono riportati tutti i dati significativi esaminati dal paziente utilizzando la stessa procedura specificata precedentemente per quanto riguarda il soggetto sano, solo che viene utilizzata come immagine strutturale, l'immagine normalizzata. (**Figura 32-45**)

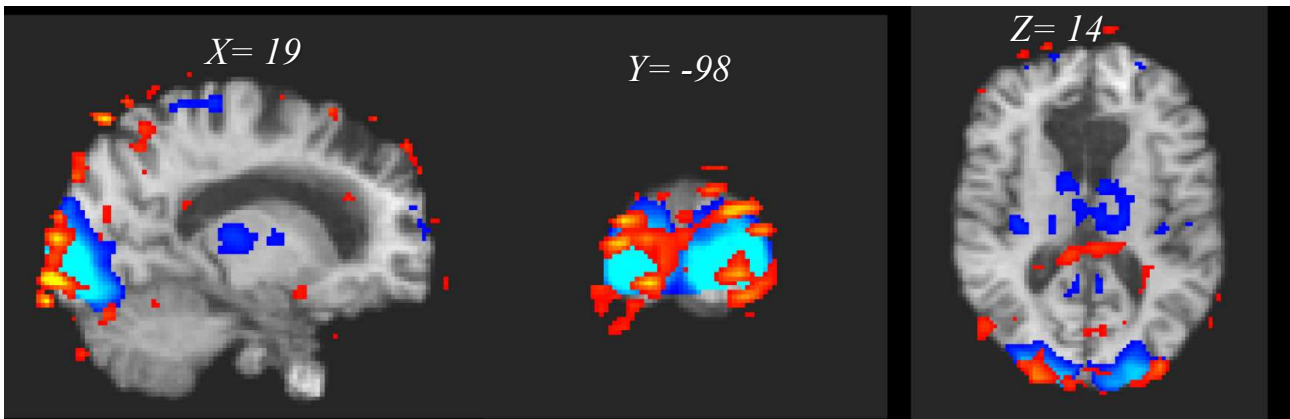


*Figura 32: La componente dell'immagine funzionale, coincide con l'area frontoparietale sinistro, LFPN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]*

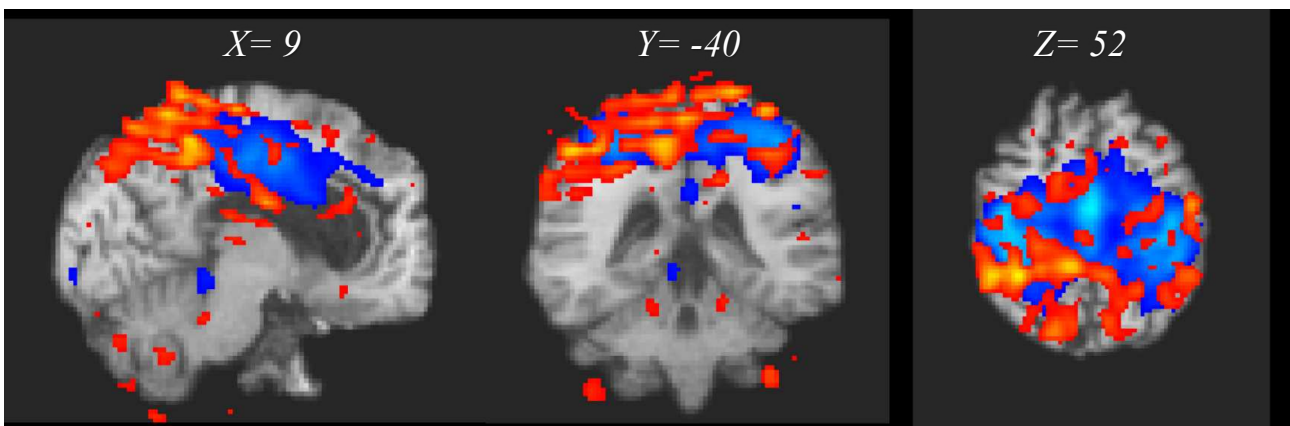


*Figura 33: La componente dell'immagine funzionale, coincide con la rete modalità predefinita, DMN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]*

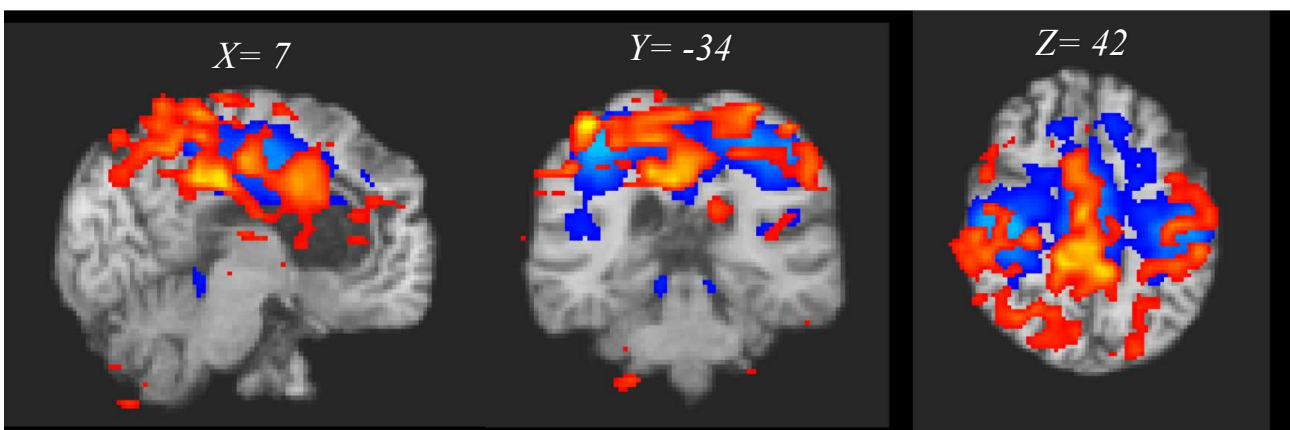




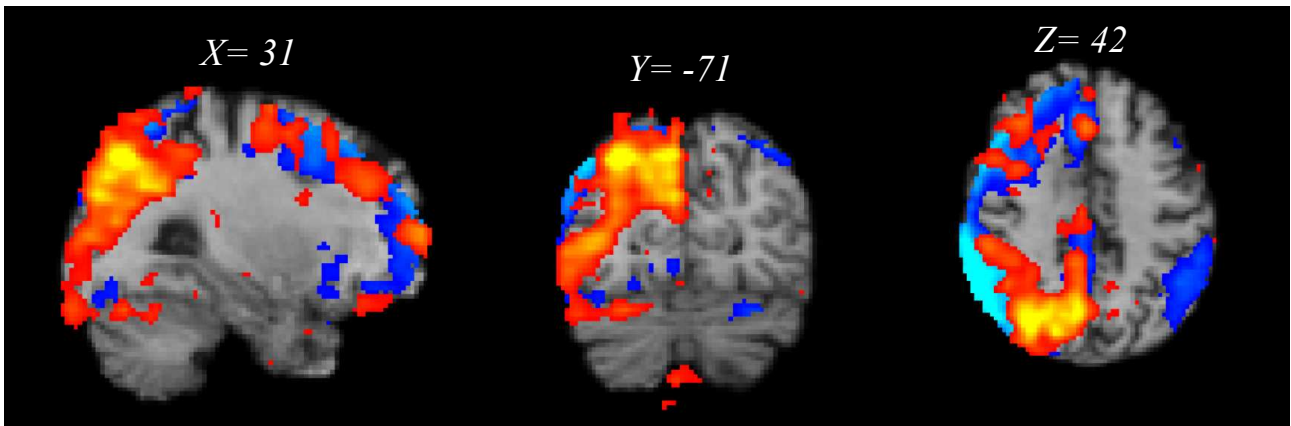
**Figura 34:** La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area polo occipitale, OPN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]



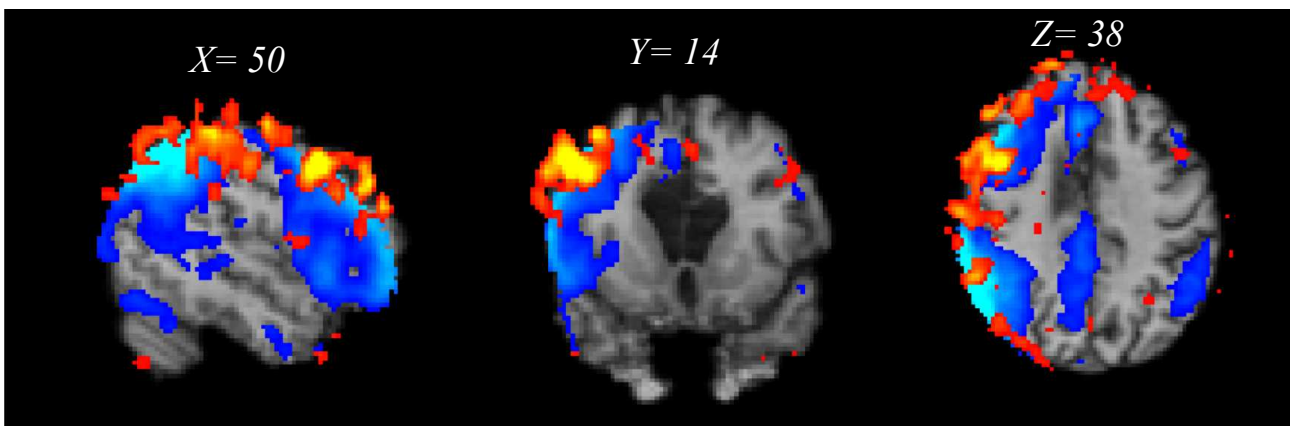
**Figura 35:** La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area sensomotoria, SM, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]



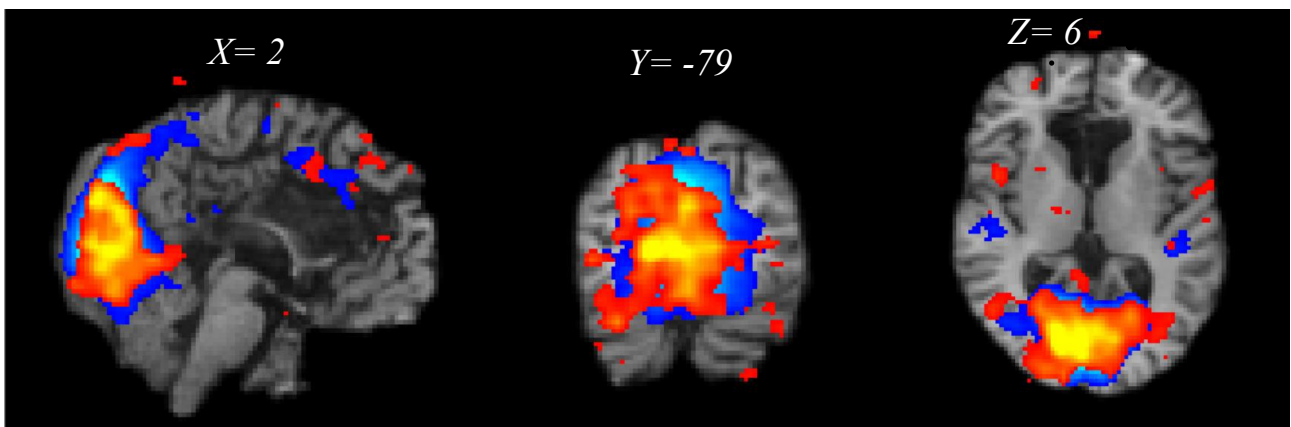
**Figura 36:** La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area sensomotoria, SM, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]



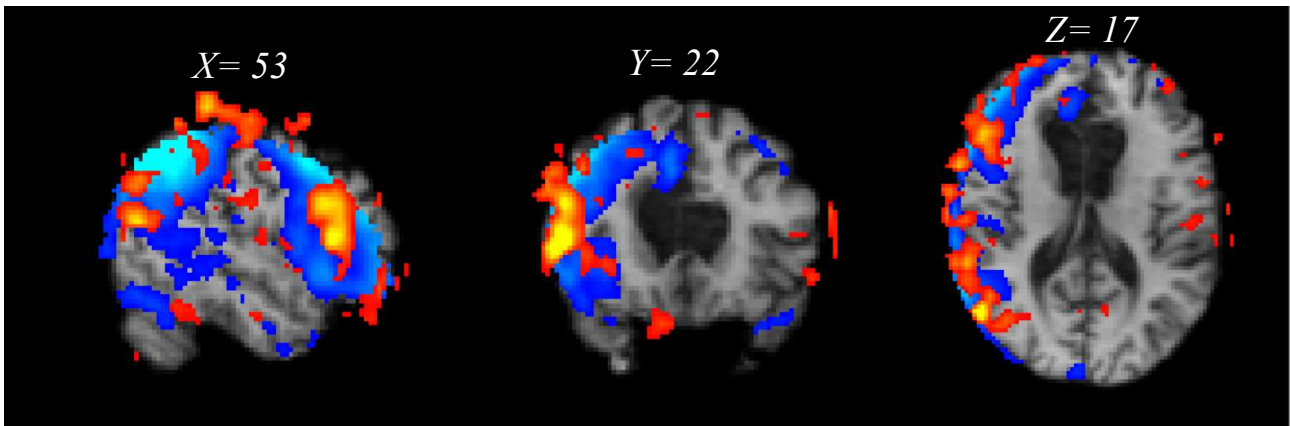
*Figura 37: La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area frontoparietale destro, RFPN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]*



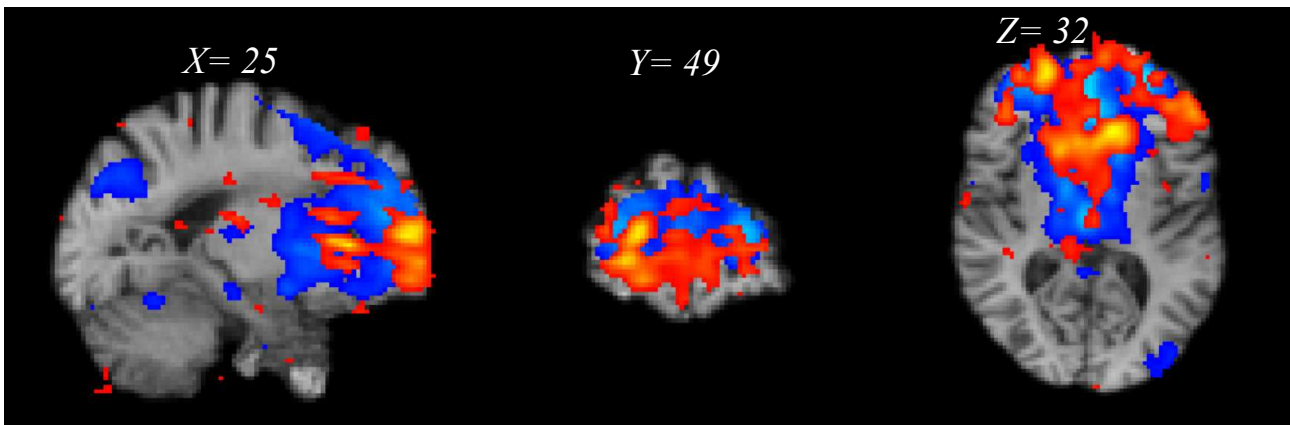
*Figura 38: La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area frontoparietale destro, RFPN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]*



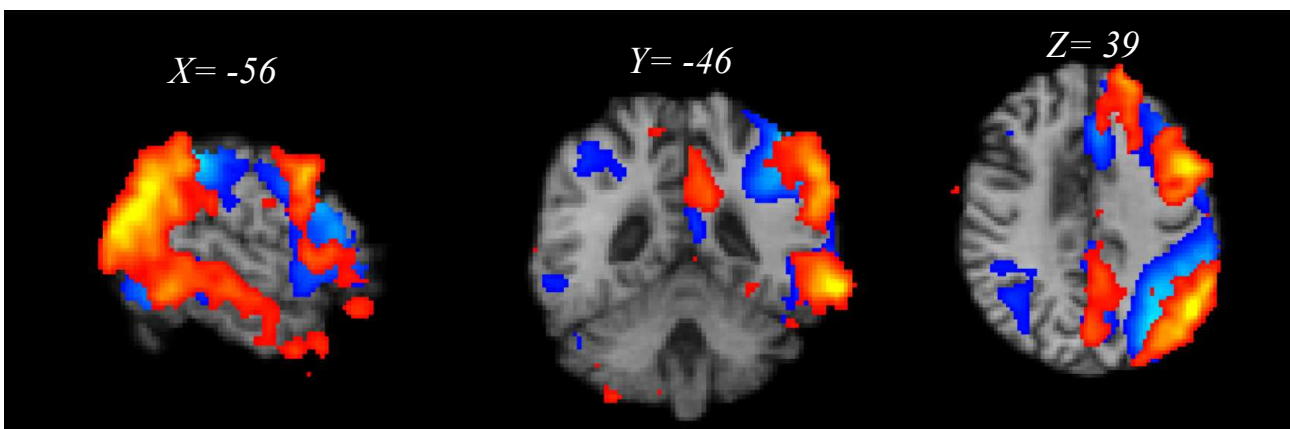
*Figura 39: La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area visiva mediale, MVN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]*



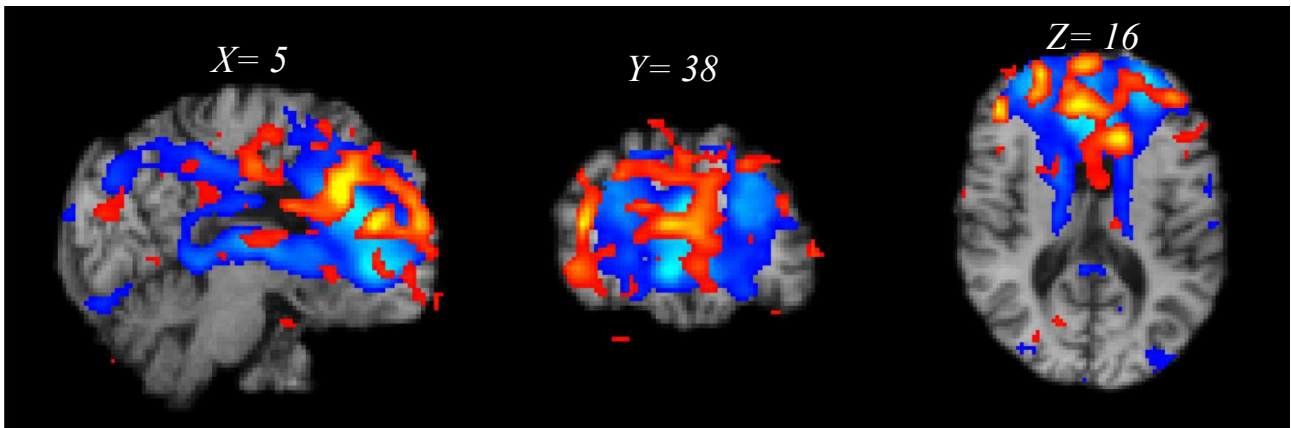
*Figura 40: La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area frontoparietale destro, RFPN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]*



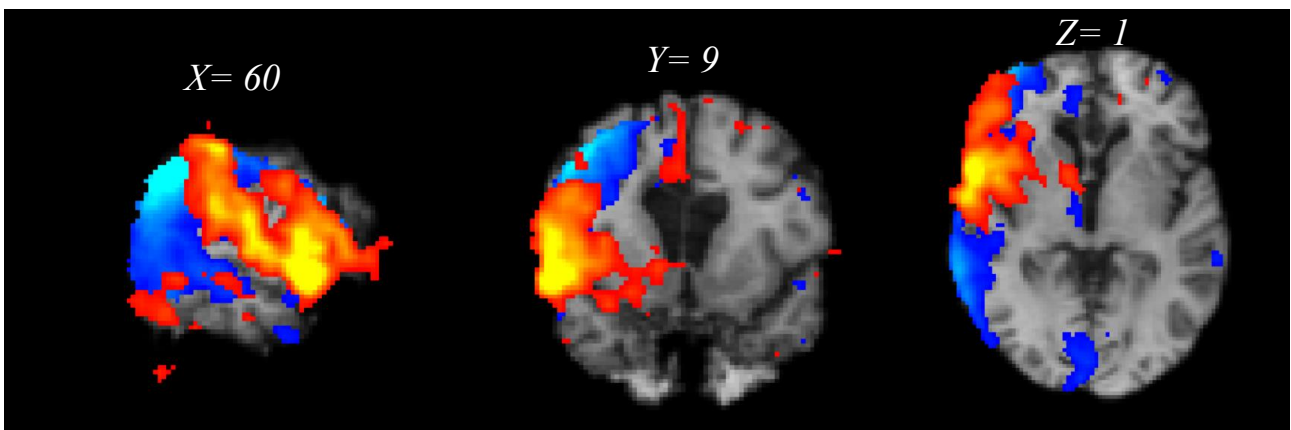
*Figura 41: La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area del controllo esecutivo, ECN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]*



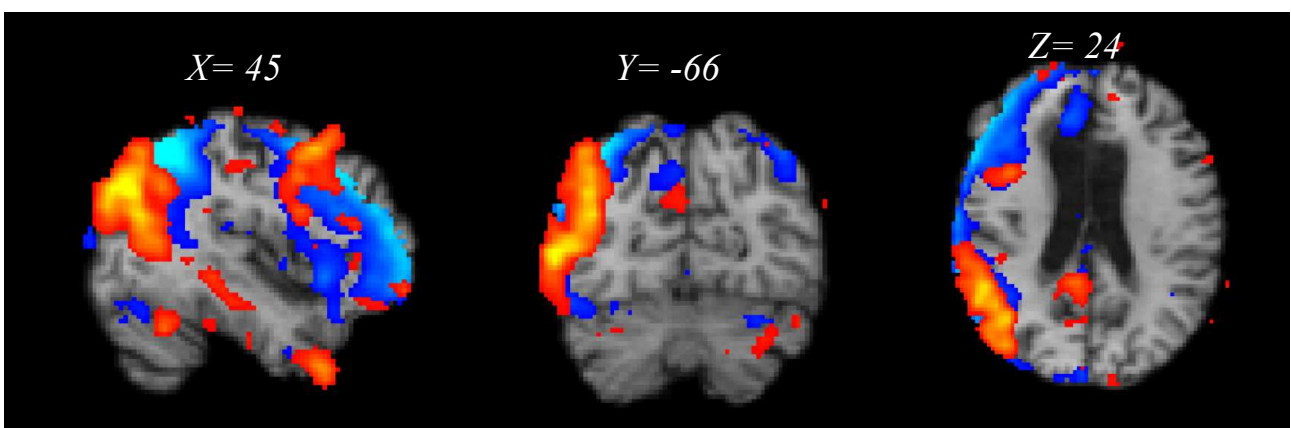
*Figura 42: La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area frontoparietale sinistro, LFPN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]*



**Figura 43:** La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area del controllo esecutivo, ECN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]



**Figura 44:** La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area frontoparietale destro, RFPN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]



**Figura 45:** La componente dell'immagine funzionale coincide con l'area frontoparietale destro, RFPN, di Smith, ottenuta dai dati non open source [FSL]



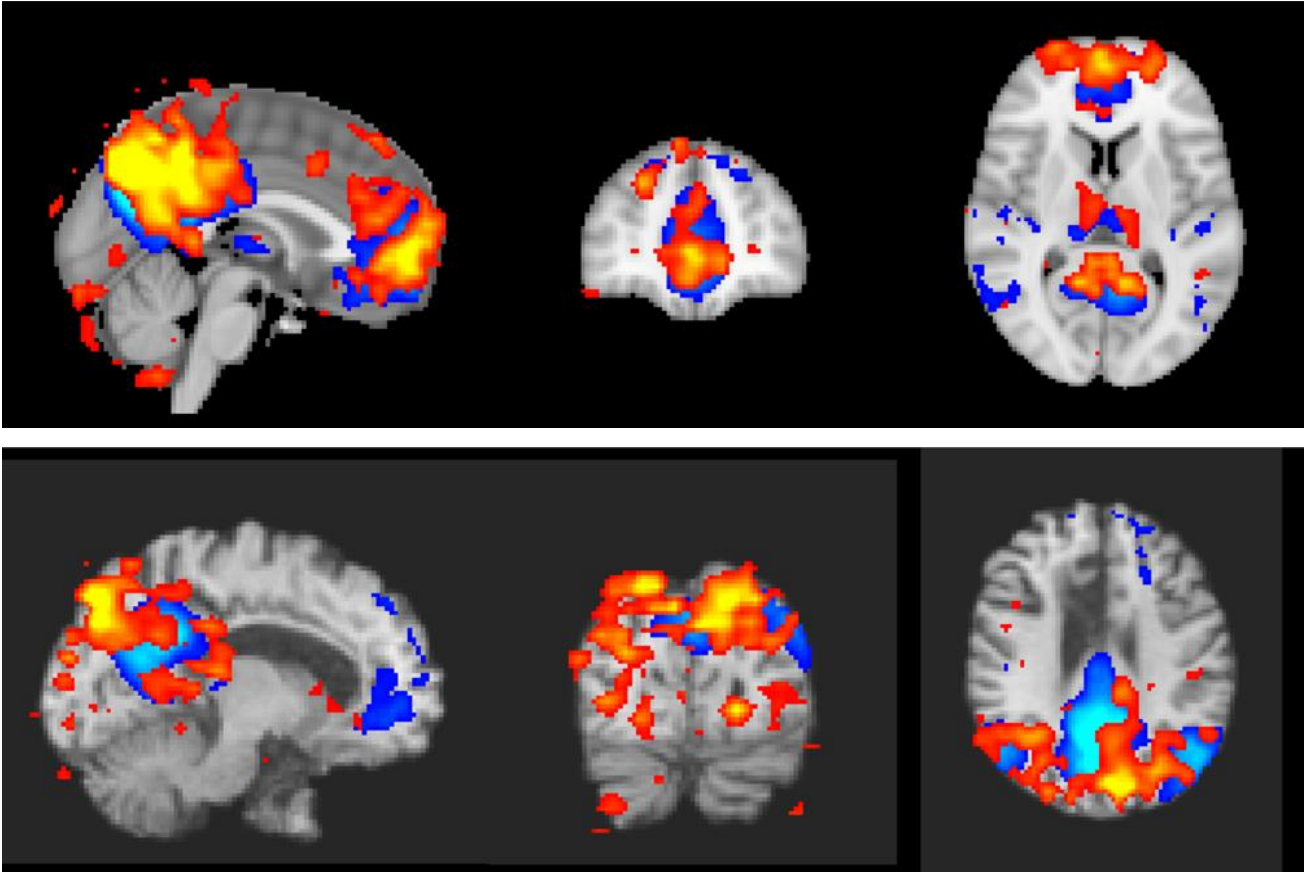
Al fine di sintetizzare le attivazioni cerebrali nelle diverse regioni dei due soggetti presi in esame, presentiamo una tabella riassuntiva indicante la presenza (✓) o assenza (✗) di attivazione nelle aree di Smith. Questo strumento visivo ci permetterà di esaminare in modo efficiente le differenze nelle risposte neurali tra il soggetto sano e quello patologico sottoposti a resezione callosale, fornendo un'istantanea chiara delle variazioni spaziali delle attivazioni cerebrali nei due gruppi.

C. Smith	MVN	OPN	LVN	DMN	CN	SM	AN	ECN	LFPN	RFPN
S. Sano	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗
P2	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓

## Discussione

Questa analisi ha cercato di contribuire alla comprensione del modo in cui avviene la comunicazione tra gli emisferi cerebrali in individui che hanno subito una resezione del corpo calloso. Tale comprensione è stata ottenuta attraverso lo studio dei dati raccolti tramite rs-fMRI. Per condurre questa analisi, è stata utilizzata la tecnica ICA messa a disposizione da FSL, una libreria sviluppata dal gruppo di ricerca presso l'Oxford Center for Functional MRI of the Brain, appositamente progettata per l'analisi delle immagini fMRI. L'importanza di esaminare soggetti con una resezione callosale risiede nella possibilità di esplorare le relazioni esistenti tra i modelli di connettività cerebrale durante lo stato di riposo e l'organizzazione funzionale del cervello, basandosi sulle attivazioni rilevate attraverso il segnale BOLD, cioè le fluttuazioni spontanee a bassa frequenza. Sono stati anche esaminati dati ottenuti da pazienti sani, portando poi ad una comparazione dei dati acquisiti da entrambi i soggetti in modo da comprendere al meglio le attivazioni di specifiche aree. Nel processo di estrazione del cervello tramite lo strumento BET, è stata necessaria una serie di tentativi, con variazioni dei parametri di soglia e una successiva valutazione delle immagini ottenute mediante FSLeyes. Questo approccio ha permesso di constatare che assegnando valori di soglia più prossimi a 1 si ottiene un'estrazione più accurata del tessuto cerebrale, mentre valori di soglia più vicini a 0 comportano l'inclusione di porzioni di tessuto non cerebrale. La scelta del valore di soglia è stata dunque basata su un equilibrio tra l'obiettivo di estrarre il massimo volume di tessuto cerebrale possibile e la necessità di minimizzare la presenza di tessuto non cerebrale. Inoltre, nel contesto dell'analisi MELODIC, sono stati esclusi i primi 5 volumi dell'acquisizione dati. Questa decisione è stata presa perché spesso i primi volumi contengono segnali intensi che potrebbero interferire con il resto dell'acquisizione e quindi non sono stati considerati nel processo di analisi. Su FSLeyes, sono state integrate un'immagine anatomica standard (il template MNI) e l'immagine anatomica normalizzata per il paziente, ognuna con le rispettive componenti, per consentire successivamente un confronto con le dieci componenti di Smith. È stata adottata una specifica convenzione di colori: le componenti del paziente sono rappresentate in rosso/giallo, mentre le componenti di Smith sono indicate in blu. Un aspetto cruciale del nostro studio è stato l'analisi dei dati provenienti dal paziente patologico, con mancanza del corpo calloso dovuta alla resezione callosale. L'esito della procedura neurochirurgica è evidente se si considerano le immagini strutturali normalizzate. Confrontando due componenti che rappresentano la stessa regione di attivazione in pazienti sani e patologici, si osserva chiaramente una differenza significativa. Nei soggetti sani, i cluster sono più ampi e centralizzati, mentre nei pazienti patologici si evidenziano cluster più piccoli e leggermente lateralizzati a sinistra,

con una sovrapposizione meno precisa con la corrispettiva componente di Smith. Tale discrepanza suggerisce che l'assenza del corpo calloso potrebbe influenzare le attivazioni e la comunicazione tra le aree cerebrali. (Figura46)



*Figura 46: Rappresentano rispettivamente il soggetto sano e il paziente che coincidono con la rete modalità predefinita, DMN, di Smith [FSL]*

È emerso che i risultati ottenuti dal paziente evidenziano prevalentemente un'attivazione dell'area frontoparietale destra, o comunque un'attivazione di altre regioni cerebrali, seppur con una leggera predominanza del lato destro.

## Conclusioni

L'obiettivo primario di questo studio è stato indagare le dinamiche delle connessioni interemisferiche in un soggetto sottoposto a callosotomia, confrontandolo con un soggetto sano. Dai risultati ottenuti, emerge chiaramente che il corpo calloso riveste un ruolo cruciale in questo contesto, evidenziando la sua fondamentale importanza nel facilitare le connessioni tra gli emisferi cerebrali. Tuttavia, è interessante notare che, nonostante la sua importanza, la callosotomia non sembra comportare un significativo svantaggio per il paziente patologico. Si può osservare che le attivazioni delle aree cerebrali mostrano variazioni relativamente limitate rispetto ai soggetti sani e questa osservazione sottolinea la resilienza e la plasticità del cervello umano di fronte a modifiche strutturali.



## Bibliografia

- [1] Kenneth S. Saladin, Georgia College & State University, Anatomia umana, Seconda edizione
- [2] Dale Purves, Roberto Cabeza, Scott A. Huettel, Kevin S. LaBar, Michael L. Platt e Marty G. Woldorff, Center for Cognitive Neuroscienze della Duke University (North Carolina)
- [3] Neuroanatomía Funcional: Texto y Atlas, 3e Eds. Adel K. Afifi e Ronald A. Bergman. McGraw Hill, 2021
- [4] Anatomia Umana-Fondamenti, con istituzioni di Istologia, Prima edizione, Autori vari
- [5] van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010 Aug;20(8):519-34. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008. Epub 2010 May 14. PMID: 20471808
- [6] Introduzione alla risonanza magnetica ad uso clinico, Rossella Canese e Franca Podo, 1994
- [7] Stehling, M.K., R. Turner, and P. Mansfield, Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science*, 1991. 254(5028)
- [8] Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am.* 2011 Apr;22(2):133-9, vii. doi: 10.1016/j.nec.2010.11.001. PMID: 21435566; PMCID: PMC3073717.
- [9] Smitha KA, Akhil Raja K, Arun KM, Rajesh PG, Thomas B, Kapilamoorthy TR, Kesavadas C. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J.* 2017 Aug;30(4):305-317. doi: 10.1177/1971400917697342. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28353416; PMCID: PMC5524274.
- [10] (Smith SM, Fox PT, Millerm KL, Glahn DC, Fox PM., Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AL, Beckmann CF. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 106 (31): 13040-13045, 2009).
- [11] Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front Syst Neurosci.* 2010 Apr 6;4:8. doi: 10.3389/fnsys.2010.00008. PMID: 20407579; PMCID: PMC2854531.
- [12] Lv H, Wang Z, Tong E, Williams LM, Zaharchuk G, Zeineh M, Goldstein-Piekarski AN, Ball TM, Liao C, Wintermark M. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 Aug;39(8):1390-1399. doi: 10.3174/ajnr.A5527. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29348136; PMCID: PMC6051935.
- [13] (Griffanti L, Douaud D, Bijsterbosch J, Evangelisti S, Alfaro-Almagro F, Glasser MF, Duff EP, Fitzgibbon S, Westphal R, Carone D, Beckmann CF, Smith SM. Hand classification of fMRI ICA noise components. *NeuroImage*, 154:188-205, 2017)
- [14] Fabri M, Polonara G. Functional topography of the corpus callosum as revealed by fMRI and behavioural studies of control subjects and patients with callosal resection. *Neuropsychologia.* 2023 May 3;183:108533. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2023.108533. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36906223.

## **Ringraziamenti**

Desidero esprimere la mia profonda gratitudine a coloro che hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questa tesi sull'analisi dei dati fMRI. Ringrazio la mia relatrice, la Prof.essa Laura Burattini e le mie due correlatrici, la Prof.essa Mara Fabri e la Dottoressa Ilaria Marcantoni. Ringrazio soprattutto coloro che hanno permesso l'acquisizione dei dati: Prof. Gabriele Polonara, direttore Neuroradiologia; Dott.sse Mojgan Ghoushi, Nathalie Herbert, dirigenti medici Neuroradiologia; Marco Valenti, Luca Reversi e Francesco Mariotti, fisici Neuroradiologia; Luigi Imperiale, Lucio Montesi, Simone Marinelli e Alessio Canari, Tecnici Neuroradiologia (acquisizione e salvataggio dati); Dott.ssa Nicoletta Foschi, dirigente medico Neurologia, referente pazienti epilettici; Dott.ssa Simona Lattanzi, professore associato Clinica Neurologica, referente pazienti epilettici; Giusi Piccolantonio, per il lavoro pionieristico.