



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di laurea triennale in

Ingegneria biomedica

**Panoramica delle principali tecniche di indagine della sindrome
da disconnessione interemisferica**

**Overview about the main imaging techniques of interhemispheric
disconnection syndrome**

Laureando: Pitucci Davide

Relatore: Prof.ssa Burattini Laura

Correlatore: Dott.ssa Marcantoni Ilaria

Anno Accademico 2021/2022

Abstract

Nell'encefalo è possibile osservare una suddivisione sia anatomica che fisiologica in emisferi cerebrali, i quali sono collegati da un elemento di sostanza bianca definito corpo calloso. Per cause differenti (sia di natura patologica che indotta dall'uomo) è possibile osservare come questo collegamento possa spezzarsi comportando effetti sia lievi che gravi nei sensi e nelle abilità motorie del paziente (detto in questo caso split-brain). Di conseguenza nasce la necessità di ottenere delle immagini o informazioni in termini di segnale fisiologico sulla condizione del soggetto interessato da questa patologia. Scopo di questa tesi è proprio quello di fornire una panoramica su quelli che sono i principali strumenti di indagine per la rilevazione della disconnessione interemisferica. Grazie al collegamento mediante corpo calloso è possibile garantire il corretto funzionamento sensoriale e motorio del corpo per mezzo dello scambio di informazioni controlaterali. A causa di eventi patologici e chirurgici può avvenire la disconnessione (parziale o totale) tra i due emisferi. Gli effetti fisiologici che ne conseguono sono osservabili in tutti i tratti sensoriali del corpo umano e interessano, nei casi più gravi, anche funzionalità motorie basilari. Per identificare l'entità del danno si ricorre a particolari tecnologie che basano il loro principio di funzionamento su differenti fenomeni fisici e permettono di coprire uno spettro di pazienti elevato (in base alla condizione del paziente stesso e alla disponibilità che esso ha di cooperare con il personale medico). Queste sono: l'ultrasonografia (TCD), la risonanza magnetica (RM) l'elettroencefalografia (EEG), la tomografia computerizzata (CT), la tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT) e infine la stimolazione magnetica transcranica (TMS). Ogni strumento è poi accompagnato da opportuni software sia per l'elaborazione dei segnali e delle immagini, sia per l'eventuale memorizzazione e condivisione dei risultati ottenuti. Si possono trovare in tal senso differenti applicativi per l'ambiente MATLAB (Ictal-Interictal SPECT Analysis (ISAS) o Neurophysiological Biomarker Toolbox (NBT)), software sviluppati con differenti linguaggi di programmazione (AMIRA e PRETUS in C++, Raw Informatics Tools and Resources Clearinghouse (NITRC) in HTML e MySQL) e semplici software di gestione del macchinario (BrainSight TMS Navigation e Brain Electrical Source Analysis (BESA)). Seppur siano presenti tutti questi mezzi è ancora difficile gestire un paziente con disconnessione interemisferica e valutarne a pieno le condizioni. In tal senso le tecnologie e la ricerca spingono sempre più a trovare delle tecniche (anche combinando più macchinari) utili all'individuazione precoce di questa condizione, garantendo al soggetto interessato una migliore qualità di vita.

➤ **Indice**

Introduzione

1 Dove accade? - Anatomia e fisiologia del cervello

1.1 Encefalo

1.1.1 Funzione di controllo del movimento

1.1.2 Funzione di controllo sensoriale

1.2 Emisferi cerebrali

1.2.1 Competenze funzionali dell'emisfero destro e sinistro

1.3 Il corpo calloso

1.3.1 La radiazione callosa

2 Come accade? - Cause della disconnessione interemisferica

2.1 Agenesia del corpo calloso

2.2 Sindrome da conflitto del corpo calloso

2.3 Lesioni vascolari del corpo calloso

2.4 Callosotomia

3 Cosa accade? - Aspetti fisiologici nella disconnessione interemisferica

3.1 L'olfatto

3.2 La vista

3.3 L'udito

3.4 Il tatto (sensibilità cutanea, muscolare e tendinea)

3.5 Effetti motori

3.6 Altre complicanze

4 Come può essere rilevata? - Tecniche di indagine

4.1 Ultrasonografia

4.1.1 Principio di funzionamento e applicazioni

4.1.2 Software di analisi delle immagini dell'ultrasonografia

4.1.3 Varianti, vantaggi e svantaggi

4.2 Risonanza magnetica

- 4.2.1 Principio di funzionamento
 - 4.2.2 Software di analisi delle immagini della risonanza magnetica
 - 4.2.3 Variante, vantaggi e svantaggi
- 4.3 Elettroencefalografia
 - 4.3.1 Principio di funzionamento
 - 4.3.2 Software di analisi delle immagini dell'elettroencefalografia
 - 4.3.3 Varianti, vantaggi e svantaggi
- 4.4 Tomografia computerizzata
 - 4.4.1 Principio di funzionamento
 - 4.4.2 Software di analisi delle immagini della tomografia computerizzata
 - 4.4.3 Varianti, vantaggi e svantaggi
- 4.5 Tomografia a emissione di fotone singolo
 - 4.5.1 Principio di funzionamento
 - 4.5.2 Software di analisi delle immagini della tomografia a emissione di fotone singolo
 - 4.5.3 Varianti, vantaggi e svantaggi
- 4.6 Stimolazione magnetica transcranica
 - 4.6.1 Principio di funzionamento
 - 4.6.2 Software di analisi delle immagini della stimolazione magnetica transcranica
 - 4.6.3 Varianti, vantaggi e svantaggi

Discussioni e conclusioni

➤ Bibliografia e Sitografia

INTRODUZIONE

Il cervello è diviso in due emisferi (sinistro e destro) e da una linea mediana fondamentale, chiamata scissura interemisferica. Esso è la più vasta regione dell'encefalo e presenta le aree motorie, sensitive e associative. I due emisferi, sovrapposti, sono ricoperti quasi interamente dalla corteccia cerebrale e sono separati dalla scissura longitudinale. Restano uniti l'uno all'altro soltanto grazie ad una spessa striscia di sostanza bianca, chiamata corpo calloso. Tra gli anni Quaranta e Sessanta, una pratica chirurgica pensata per eliminare i debilitanti effetti degli attacchi epilettici e mediante la quale il corpo calloso veniva reciso per evitare le comunicazioni conflittuali tra i due emisferi, mise in luce una patologia che tutt'oggi è studiata e fonte di interrogativi: la sindrome da disconnessione interemisferica. Roger Sperry (premio Nobel per la medicina per le sue scoperte sulla specializzazione funzionale degli emisferi cerebrali) e Michael Gazzaniga (psicologo e neuroscienziato statunitense, professore di psicologia all'Università della California) furono i pionieri degli studi riguardo gli effetti fisiologici e psicologici di questa patologia che da un lato migliorava la vita dei soggetti interessati grazie alla scomparsa di crisi epilettiche, dall'altro la stravolgeva del tutto a causa degli squilibri che venivano creati separando i due emisferi cerebrali (comportando difficoltà percettive, visive e nei casi peggiori motorie). I pazienti, infatti, non riuscivano più a gestire bene azioni coordinate con le mani, alcuni erano in grado di riconoscere con il tatto delle forme geometriche ma quando venivano loro presentate delle immagini erano del tutto incapaci di elaborare ciò che vedevano. Altri ancora riscontravano incapacità di riconoscere il proprio volto allo specchio. Ad oggi è noto che le cause di questa sindrome non sono solo imputabili a tale intervento ma anche per cause naturali è possibile che si verifichi una disconnessione portando con sé degli effetti drammatici e nuove difficoltà da affrontare. In parallelo alla scoperta di questa particolare condizione si sono succedute importanti evoluzioni nel campo della strumentazione biomedica per quanto riguarda le tecniche di acquisizione di immagini (e relativa componente software con l'introduzione dei calcolatori in sinergia a queste tecnologie). Si è passati quindi da strumenti primordiali che permettevano di studiare lo stato del paziente in modo approssimativo a tecniche sempre più performanti e ad elevata efficienza nella visualizzazione del cervello. Dall'utilizzo delle onde sonore alla rilevazione di segnali elettrici mediante potenziali evocati, dallo studio della magnetizzazione di particolari specie atomiche all'induzione di campi magnetici, le tecnologie utili alla rilevazione e osservazione di immagini sono tutt'ora in evoluzione per garantire, per ogni particolare caso e condizione, la rilevazione della condizione di disconnessione interemisferica. Una serie di domande sorgono dunque spontanee: cosa accade quando i due emisferi lavorano in maniera indipendente? Cosa accade ai soggetti in cui il corpo

calloso manca di funzionalità? Obiettivo di questa tesi è proprio quello di andare ad esporre le principali cause e sintomatologie che riguardano questa patologia e descrivere le tecniche di neuroimmagine più utilizzate per l'osservazione delle condizioni dei pazienti split brain soffermandosi per ogni tecnica su quelli che sono gli aspetti del principio di funzionamento, della composizione del macchinario e del software in utilizzo per l'elaborazione delle immagini e segnali acquisiti.

CAPITOLO 1 - Dove accade? - Anatomia e fisiologia del cervello

1.1 Encefalo

L'encefalo è la componente del sistema nervoso centrale completamente contenuta nella scatola cranica. Esso è costituito da:

- **Cervello (prosencefalo)** il cervello costituisce la parte anteriore e superiore dell'encefalo ed occupa quasi interamente la scatola cranica. Esso è responsabile di tutte le attività del corpo umano e può essere suddiviso in due masse di tessuto nervoso che costituiscono nell'uomo la parte più rilevante del telencefalo [1]; A sua volta esso può essere suddiviso in 2 parti:
 1. **Telencefalo**, posto al di sopra del diencefalo, costituisce la parte esterna dell'encefalo
 2. **Diencefalo**, collocato tra la parte superiore dell'encefalo e il mesencefalo, il diencefalo è formato da strutture simmetriche altamente specializzate come il terzo ventricolo, il talamo, il subtalamo, l'epitalamo e l'ipotalamo.

Proseguendo con le componenti dell'encefalo troviamo:

- **Tronco encefalico (mesencefalo)** il tronco encefalico è situato nella parte inferiore dell'encefalo, tra il prosencefalo e il cervelletto; riceve e trasferisce impulsi sensori e motori tra il cervello e la spina dorsale; contiene inoltre le strutture che controllano la pressione sanguigna, il battito cardiaco, e la respirazione;
- **Cervelletto** il cervelletto è situato nella parte posteroinferiore dell'encefalo; ha un ruolo fondamentale nei movimenti, nonché nella pianificazione e nel coordinamento degli stessi (si veda figura 1).

Una ulteriore suddivisione dell'encefalo (questa volta in ambito funzionale) può essere invece fatta per mezzo degli **emisferi**. Questi lo dividono in due formazioni giustapposte e quasi identiche. In base alla loro posizione si denominano emisfero destro e sinistro. L'emisfero destro riceve le sensazioni del lato sinistro del corpo, mentre per l'altro emisfero vale il contrario [2]. Queste due masse sono divise da una importante scissura mediana detta scissura interemisferica. Molte tra le informazioni elaborate passano da un emisfero all'altro mediante le fibre delle commessure interemisferiche viaggiando attraverso vie incrociate. Componente fondamentale delle commessure

interemisferiche è il corpo calloso che si colloca fra i due emisferi cerebrali e permette lo scambio di informazioni.

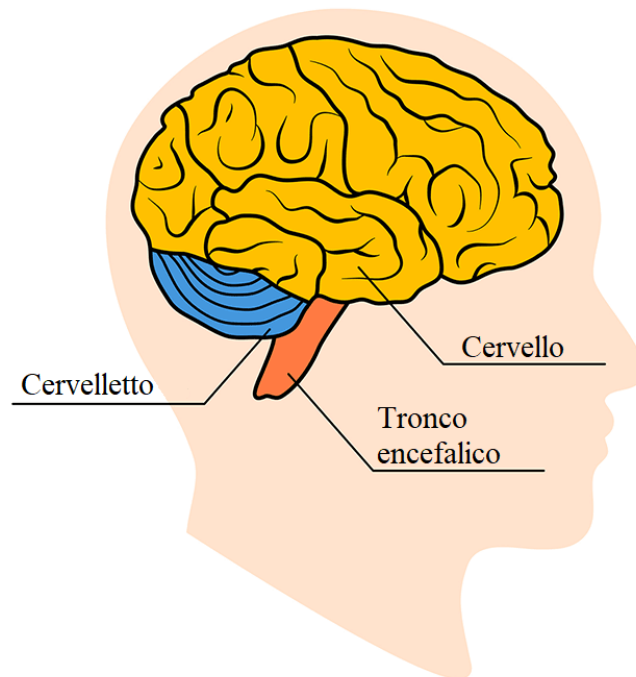


Figura 1: suddivisione in cervello, tronco encefalico e cervelletto del telencefalo.

All'interno del cervello sono presenti inoltre quattro cavità fondamentali, utili alla produzione e diffusione del liquor [3] (si veda figura 2). Queste cavità, denominate ventricoli, rispettivamente 1°, 2° (anche detti laterali) e 3° e 4° costituiscono un sistema comunicante dove si possono individuare:

- **Ventricoli cerebrali** (laterali, 3° e 4°), **forame di Monro e acquedotto di Silvio**. Con posizione più interna rispetto alle altre componenti, sono atti alla produzione del liquor detto anche liquido cefalorachidiano. Esso è un liquido limpido che occupa i ventricoli cerebrali, gli spazi subaracnoidei delle meningi e il sacco durale del midollo spinale [3].
- **Spazio subaracnoideo e confluenti** (o cisterne). Queste parti si occupano invece del riassorbimento del liquor.

I due sistemi sopra elencati riescono a comunicare tra loro grazie ad un foro posto nel tetto del 4° ventricolo e mediante dei fori laterali posti sulle pareti laterali dei ventricoli laterali. Esso svolge le importanti funzioni metaboliche come veicolo per le sostanze nutritive e di trasporto per i prodotti del catabolismo. Ha anche una funzione secondaria relativa alla protezione delle strutture interne al sistema nervoso centrale [3].

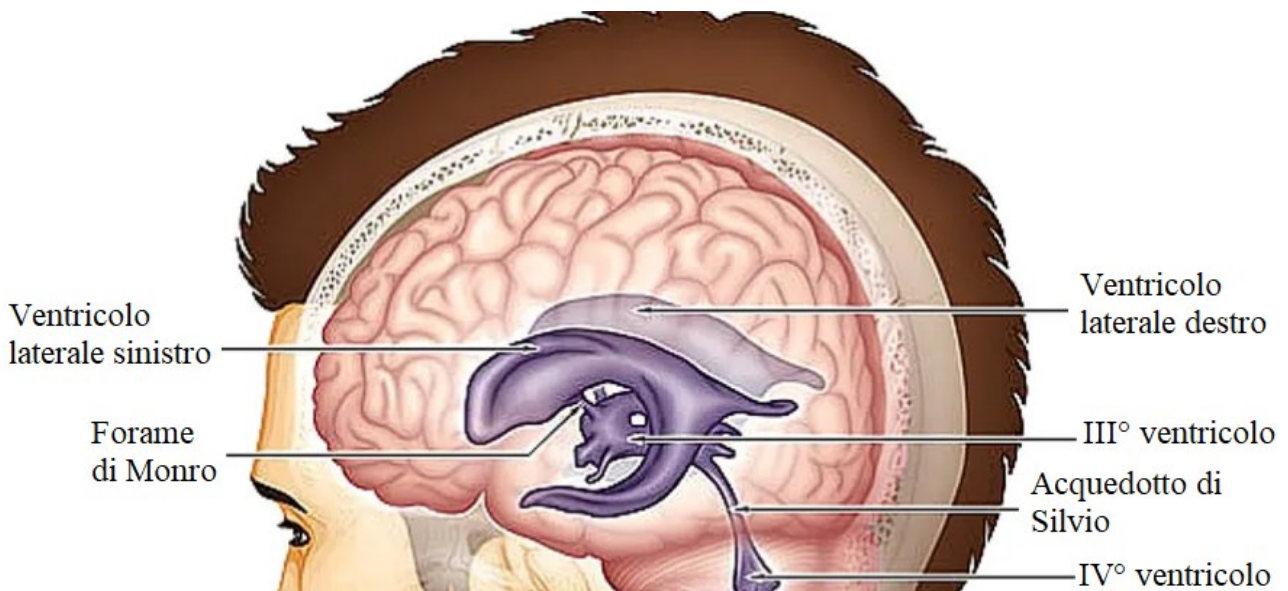


Figura 2: disposizione dei ventricoli all'interno del cervello.

Le funzioni del cervello sono svariate e differenti tra loro. Non solo esso è in grado di tradurre gli stimoli percepiti dall'ambiente mediante i sensi e generare delle opportune risposte ma elabora i pensieri, gestisce la memoria ed il linguaggio, attiva i movimenti di gambe e braccia e regola il funzionamento di tutti gli organi del corpo umano [4]. Esso gestisce inoltre la maturazione sessuale e la produzione di ormoni garantendo lo sviluppo e crescita di ghiandole e organi. Da non dimenticare poi i meccanismi di regolazione della temperatura corporea, del riposo e dell'appetito. Di seguito si approfondiscono quelli che sono gli aspetti relativi al controllo motorio e sensoriale principalmente interessati nelle condizioni di disconnessione interemisferica.

1.1.1 - Funzione di controllo del movimento

Il sistema motorio del cervello è responsabile della generazione e del controllo dei movimenti del corpo [5]. I movimenti generati transitano dal cervello, passando per i nervi fino ai motoneuroni del corpo, che controllano l'azione dei muscoli. Il tratto corticospinale trasporta i movimenti dal cervello, attraverso il midollo spinale, al tronco e agli arti [5]. I nervi cranici trasportano movimenti

relativi agli occhi, alla bocca e al viso. Il semplice movimento - come la locomozione e il movimento di braccia e gambe - viene generato nella corteccia motoria, divisa in tre parti: la corteccia motoria primaria, che si trova nel giro prefrontale e ha sezioni dedicate al movimento di diverse parti del corpo. Questi movimenti sono supportati e regolati da altre due aree, che si trovano anteriormente alla corteccia motoria primaria: l'area premotoria e l'area motoria supplementare [5]. Le mani e la bocca hanno un'area molto più grande dedicata rispetto ad altre parti del corpo, permettendo un movimento più fine. Gli impulsi generati dalla corteccia motoria viaggiano lungo il tratto corticospinale lungo la parte anteriore del midollo e attraversano le piramidi midollari. Questi poi viaggiano lungo il midollo spinale, con la maggior parte dei quali si collegano agli interneuroni, che a loro volta si collegano a neuroni motori inferiori all'interno della materia grigia che poi trasmettono l'impulso a muoversi verso i muscoli stessi [5] (si veda figura 3). Il cervelletto e i gangli della base svolgono un ruolo nei movimenti muscolari fini, complessi e coordinati [5].

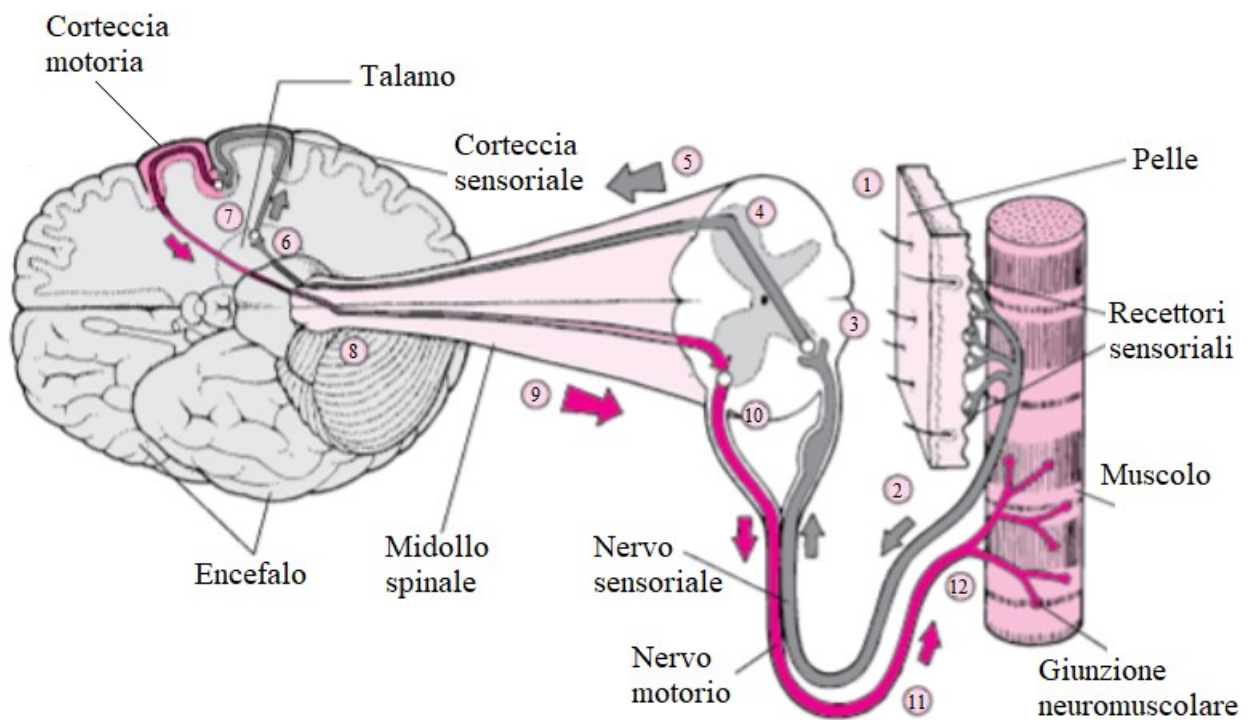


Figura 3: controllo sensoriale e motorio. I numeri e le relative frecce indicano il viaggio percorso dal segnale sensoriale (input, in grigio) e motorio (output, in rosa) [60].

1.1.2 - Funzione di controllo sensoriale

Il sistema nervoso sensoriale è coinvolto nella ricezione e nell'elaborazione di informazioni sensoriali. Queste informazioni vengono ricevute attraverso i nervi cranici, attraverso i tratti del midollo spinale e direttamente nei centri del cervello esposti al sangue [6] (si veda immagine precedente, figura 3). Il cervello riceve e interpreta le informazioni anche dai sensi (vista, olfatto, udito e gusto). Dalla cute, il cervello riceve informazioni su tatto, pressione, dolore, vibrazione e temperatura. Dalle articolazioni, informazioni sulla posizione congiunta [5]. La corteccia sensoriale si trova proprio vicino alla corteccia motoria e, come la corteccia motoria, ha aree correlate alla sensazione di diverse parti del corpo. La sensazione raccolta da un recettore sensoriale sulla cute viene trasformata in un segnale nervoso, che viene trasmesso grazie ad una serie di neuroni attraverso i tratti del midollo spinale. I neuroni viaggiano lungo il midollo spinale e si connettono con i neuroni del secondo ordine nella formazione reticolare del tronco cerebrale per elaborare il dolore e la temperatura. La vista è generata dalla luce che colpisce la retina dell'occhio. I fotorecettori nella retina trasducono lo stimolo sensoriale della luce in un segnale nervoso elettrico che viene inviato alla corteccia visiva nel lobo occipitale. Ciò che viene visto dal campo visivo sinistro viene ricevuto sul lato destro di ciascuna retina (e viceversa) e passa attraverso il nervo ottico fino a quando alcune informazioni cambiano lato, in modo che tutte le informazioni su un lato del campo visivo passino attraverso tratti sul lato opposto del cervello. I nervi raggiungono il cervello nel corpo genicolato laterale e viaggiano attraverso la via genicolo-calcarina per raggiungere la corteccia visiva [5]. L'udito e l'equilibrio hanno entrambi origine nell'orecchio interno. Il movimento dei liquidi all'interno del labirinto auricolare dell'orecchio interno è generato dal movimento (per equilibrio) e dalle vibrazioni trasmesse generate dagli ossicini (per il suono). Ciò genera un segnale nervoso che arriva alla rete uditiva della corteccia uditiva [5]. L'olfatto viene generato dalle cellule recettrici nell'epitelio della mucosa olfattiva nella cavità nasale. Questa informazione passa attraverso una parte relativamente permeabile del cranio al nervo olfattivo. Questo nervo trasmette ai circuiti neurali del bulbo olfattivo da cui le informazioni passano alla corteccia olfattiva [7] [8]. Il gusto origina dai recettori posti sulla lingua e passa lungo i nervi facciali e glossofaringei nel tratto solitario nel tronco cerebrale. Alcune informazioni sul gusto vengono anche trasmesse dalla faringe attraverso il nervo vago. L'informazione viene quindi trasmessa da qui alla corteccia gustativa attraverso il talamo [5]. Sia la componente motoria che sensoriale del corpo umano sono rappresentate graficamente mediante l'homunculus corticale elaborato intorno agli anni trenta del secolo scorso dallo studioso canadese Wilder Penfield, attraverso osservazioni su gatti e scimmie, si scoprì infatti che quando veniva toccato un particolare

punto della superficie corporea, si registrava una risposta in un'area del cervello. Questa risposta prende il nome di potenziale evocato, un segnale elettrico derivato dalla somma dell'attività di migliaia di cellule recettoriali. Penfield fu il primo ad effettuare gli studi sugli esseri umani. Durante interventi in anestesia locale su pazienti affetti da epilessia, stimolando la superficie della corteccia primaria sensoriale, chiedeva loro cosa sentissero: i pazienti riferivano sensazioni tattili, di pressione, di formicolio in particolari sedi nella metà del corpo dal lato opposto all'area che veniva stimolata. In questo modo fu possibile mappare la rappresentazione neurale del corpo nella corteccia somatosensoriale: l'homunculus somatosensoriale (si veda figura 4).

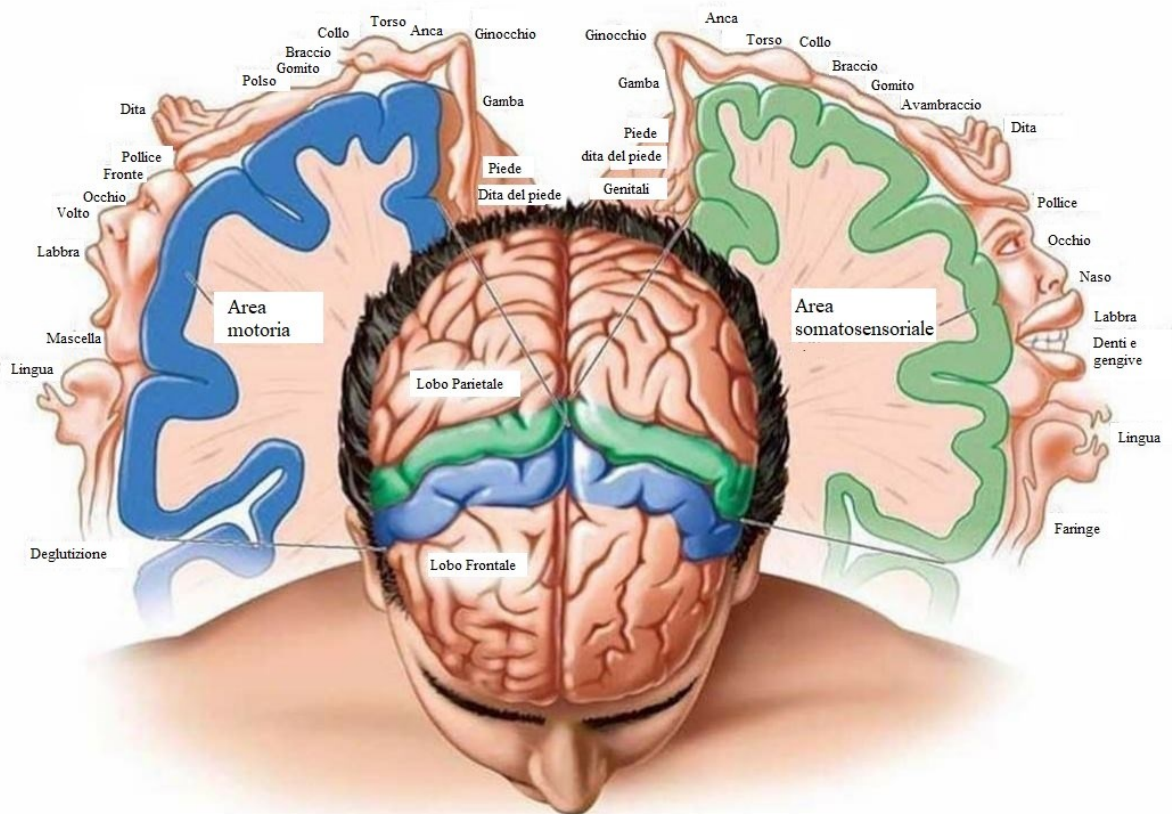


Figura 4: Homunculus somatosensoriale.

Esso altro non è, quindi, che una rappresentazione della suddivisione anatomica dell'area somestesica primaria, dove prende il nome di homunculus sensitivo somatosensoriale e dell'area motoria primaria, dove prende il nome di homunculus motorio [9]. Il termine homunculus è dovuto al fatto che la rappresentazione del corpo umano appare grottesca e sproporzionata. In quello sensitivo alcune regioni, soprattutto la mano, il piede e labocca, sono ingrandite. Questo perché la grandezza di una regione è proporzionale al numero di recettori cutanei in essa presenti; allo stesso

modo in quello motorio della mano e del volto sono ingranditi proporzionalmente al numero di placche motorie, che garantiscono un movimento più fino.

1.2 – Emisferi cerebrali

Il telencefalo si compone di due emisferi cerebrali, bilaterali e simmetrici, separati tra loro dalla scissura interemisferica longitudinale e messi in comunicazione mediante le commessure interemisferiche. I due emisferi cerebrali che formano il telencefalo presentano una superficie esterna di materia grigia, la corteccia cerebrale e di un nucleo interno di materia bianca. La percezione degli stimoli e il movimento sono controllati dai due emisferi cerebrali in modo controlaterale: le informazioni provenienti dalla destra del corpo vengono elaborate nell'emisfero sinistro (che a sua volta controlla anche i movimenti dei muscoli sulla destra del corpo). Il ragionamento è valido anche per l'emisfero destro che, invece, controlla la parte sinistra. Sulla corteccia di ogni emisfero a sua volta è possibile individuare quattro aree funzionali denominate "lobi" (si veda figura 5). Questi sono:

- **Lobo frontale** contiene le aree funzionali preposte all'elaborazione delle informazioni motorie visive, linguistiche e intellettive.
- **Lobo parietale** contiene le aree funzionali preposte all'elaborazione delle informazioni sensorie.
- **Lobo temporale** contiene le aree funzionali preposte all'elaborazione delle informazioni uditive e alla gestione della memoria.
- **Lobo occipitale** contiene le aree funzionali preposte all'elaborazione delle informazioni visive.

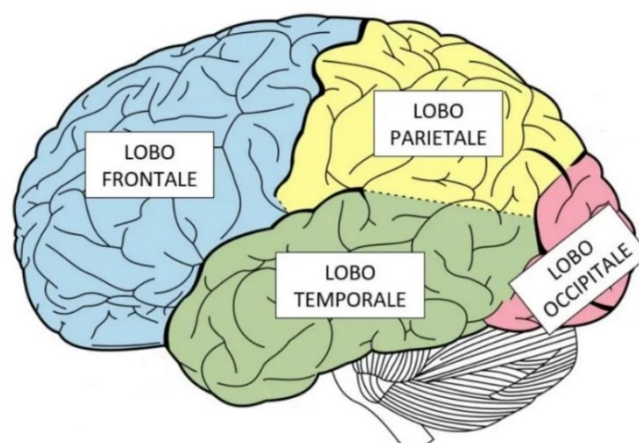


Figura 5: suddivisione in lobi della corteccia cerebrale.

Funzionalmente i due emisferi sono per certi versi equivalenti e per altri complementari: ciascuno è sede dello stimolo per le attività motorie, sensitive e sensoriali dell'emisoma controlaterale (si veda figura 6), mentre, per quanto concerne il linguaggio, alcune prassie e la sua concettualizzazione, l'emisfero sinistro ha un ruolo dominante così come il destro lo ha nelle funzioni visuo-spaziali averbali e nel riconoscimento delle emozioni [10].

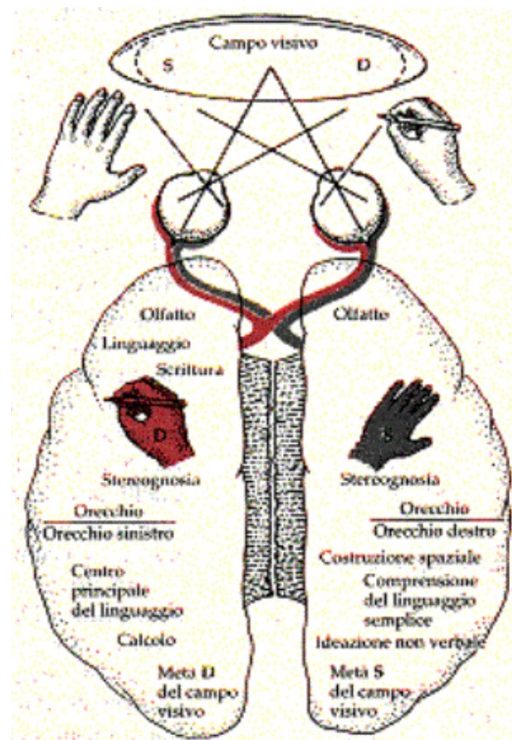


Figura 6: schema riassuntivo delle funzioni controllaterali degli emisferi cerebrali. (S = sinistra, D = destra).

1.2.1 Competenze funzionali dell'emisfero destro e sinistro

L'emisfero destro è più incentrato sulle elaborazioni non verbali. Sede della creatività ed immaginazione, è anche la parte del cervello conscia della realtà ma incapace di descriverla verbalmente. Esso è inoltre sede della capacità di sintesi di un essere umano, si occupa dell'individuazione delle analogie tra elementi che gli vengono posti in esame, percepisce le cose in relazione spaziale con altre. Come già scritto va inoltre ad occuparsi di tutto il controllo dei movimenti della parte sinistra del corpo e della regolazione delle componenti sensoriali. L'emisfero sinistro concorre al controllo dei movimenti volontari della parte destra del corpo, alla comprensione del linguaggio e articolazione di un discorso mediante l'utilizzo di parole e vocaboli

per nominare e definire gli oggetti (mediante le cosiddette aree di Broca e Wernicke; si veda la figura 7). Contribuisce inoltre allo sviluppo del pensiero caratterizzato da principi logici, del pensiero analitico e della capacità di calcolo. Dispone inoltre della capacità di saper riordinare eventi in sequenza personale e analizzare le cose focalizzandosi sui dettagli e nelle loro parti. La specializzazione rigorosa dei due emisferi risulta efficiente in termini di spazio a disposizione nella scatola cranica. Essa va infatti a incrementare l'efficienza delle abilità funzionali del cervello senza la richiesta di ulteriore volume necessario. Per quanto riguarda invece la bilateralità che caratterizza questi due emisferi si può affermare che essa garantisce una certa flessibilità se uno dei due emisferi viene danneggiato; spesso accade infatti che l'emisfero integro vada a compensare per quello danneggiato (seppur in maniera limitata e in funzione dell'età del soggetto) [11].

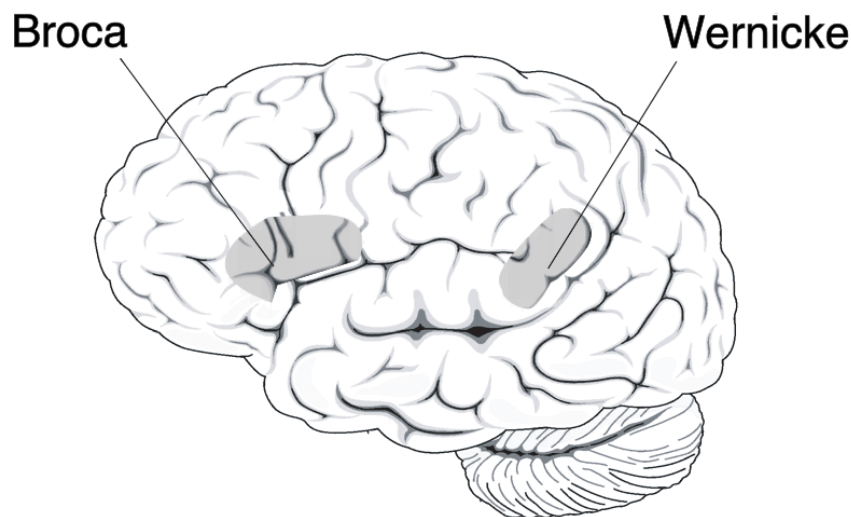


Figura 7: aree di Broca e Wernicke coinvolte direttamente nella comprensione, apprendimento e utilizzo del linguaggio.

1.3 – Il corpo calloso

Il corpo calloso [12] è la commessura più importante del cervello e si sviluppa tra le 5 e le 18 settimane di gravidanza. Si tratta di un fascio di assoni (conduttori di impulsi associati all'attività neuronale) che interconnette i due emisferi cerebrali. La sua dimensione supera quella di tutti gli altri elementi fibrosi nel cervello. Composto da circa 200 milioni di fibre nervose garantisce il trasferimento di informazioni tra i due emisferi e la loro coordinazione garantendo la complementarità tra le due metà della corteccia cerebrale. Esso è quindi direttamente coinvolto

nelle condizioni di disconnessione interemisferica (tanto che ne è a tutti gli effetti la sede a causa di resezioni chirurgiche, traumi e altre patologie). Il corpo calloso è composto dalle seguenti parti:

- **Rostro** uncinato attorno alla commessura anteriore.
- **Ginocchio** (o **genu**) che curva seguendo il limite inferiore del lobo frontale.
- **Tronco** che costituisce la maggior parte della porzione visibile del corpo calloso.
- **Splenio**, un rigonfiamento molto spesso, appoggiato sulla lamina quadrigemina, che segna il limite posteriore del corpo calloso.

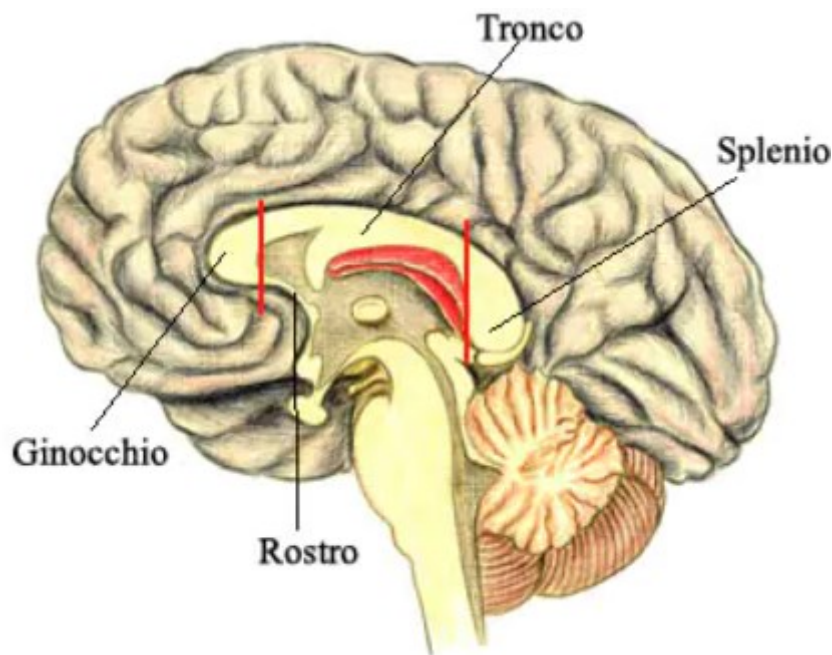


Figura 8: corpo calloso e sue parti.

Il corpo calloso presenta un ricco apporto sanguigno mediante vascolarizzazione di diverse arterie che in esso si collegano tra loro. Le arterie coinvolte nel flusso ematico sono l'arteria pericallosale, l'arteria splenica e l'arteria comunicante anteriore. Il deflusso sanguigno avviene per mezzo delle vene callose e callosocingulate che si uniscono al livello centrale del corpo calloso per poi defluire nelle vene cerebrali interne.

1.3.1 – la radiazione callosa

Il corpo calloso è composto, oltre che da una componente visibile, anche da una porzione nascosta, la cosiddetta radiazione callosa (si veda figura 9). Essa si estende in direzione trasversale rispetto alla scissura longitudinale per unire fra loro i due emisferi telencefalici e forma, sia in avanti verso il lobo frontale sia indietro verso il lobo occipitale, due sistemi di fibre ad arco rispettivamente con

concavità anteriore e posteriore [13]. A loro volta le fibre che costituiscono il tronco del corpo calloso possono essere divise in quattro gruppi:

- **Fibre superiori esterne** che originano dalle porzioni posteriori dei lobi frontale ed temporale e dall'intero lobo parietale [14].
- **Fibre superiori interne** che originano da formazioni della faccia mediale dei lobi frontale (circonvoluzione frontale interna, lobulo paracentrale, circonvoluzione precentrale), parietale (circonvoluzione parietale superiore, circonvoluzione post centrale) e lobo limbico (giro del cingolo). [14]
- **Fibre medie** che originano dai lobi frontale (circonvoluzione frontale media, porzione mediana della circonvoluzione precentrale) e parietale (circonvoluzione parietale inferiore, porzione mediana della circonvoluzione post centrale). [14]
- **Fibre inferiori** che originano dal lobo dell'insula (opercolo silviano) e in parte dal lobo temporale.

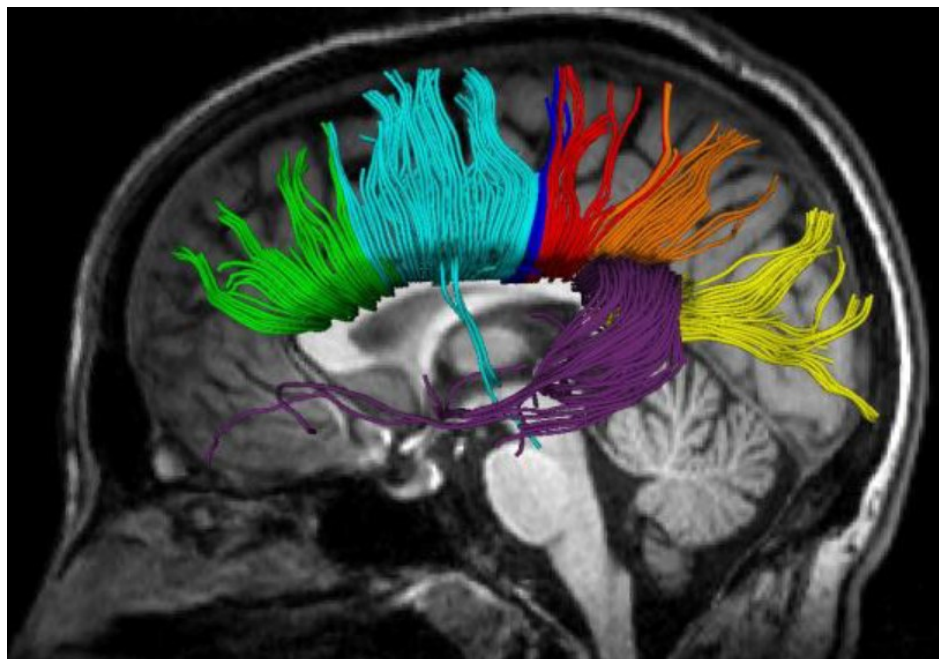


Figura 9: corpo calloso e radiazione del corpo calloso in un soggetto sano. In verde sono raffigurate le fibre che collegano i lobi prefrontali. In azzurro le aree premotoria e motoria supplementare. In blu scuro la corteccia motoria primaria. In rosso la corteccia sensoriale primaria. In arancione i lobi parietali. In giallo i lobi occipitali e in viola i lobi temporali. Queste aree si estendono attraverso il corpo calloso all'interno dei due emisferi cerebrali.

CAPITOLO 2 – Come accade? – Cause della disconnessione interemisferica.

La sindrome da disconnessione interemisferica è caratterizzata da una disconnessione tra gli emisferi cerebrali a causa di intervento chirurgico, traumi o patologie gravi (in tutti i casi il paziente viene definito in uno stato di “split brain”). Quando sottoposto a test generici, un paziente affetto da disconnessione potrebbe ottenere dei risultati del tutto normali. Solo mediante dei test specifici sul cervello, in grado di generare una maggior pressione sulla capacità di elaborazione dello stesso, può portare ad evidenziare sintomatologia data da questo tipo di anomalia. Di seguito si elencano le principali cause di tale disconnessione.

2.1 - Agenesia del corpo calloso

L'agenesia del corpo calloso è una rara malattia congenita in cui il corpo calloso è totalmente (agenesia) o parzialmente assente (disgenesia) (si veda figura 10). Si verifica nelle prime settimane di gestazione (tra la terza e la dodicesima) ovvero il periodo di massimo sviluppo neurologico e può essere indotto da fattori genetici così come dal consumo e abuso di alcolici da parte materna [15]. I pazienti con tale condizione presentano un quadro clinico complesso. Si può notare scarsa coordinazione motoria, difficoltà a deglutire, scarsa percezione del dolore, deterioramento cognitivo e in alcuni casi anche convulsioni [16]. Questa malformazione determina soltanto difetti minimi nei soggetti che ne sono colpiti, anche agli esami neuropsicologici, a differenza di quei pazienti con sezione chirurgica del corpo calloso che presentano chiari sintomi di disconnessione emisferica [17]. Se combinata ad altre patologie può indurre ad effetti più gravi nel paziente. Se ne presentano due forme:

- **Agenesia primaria**, dove il corpo calloso non si sviluppa.
- **Disgenesia secondaria**, dove il corpo calloso inizialmente si sviluppa normalmente e poi, viene distrutto [18].



*Figura10: agenesia del corpo calloso. Immagine ottenuta mediante risonanza magnetica.
(Copyright Case courtesy of Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 10662)*

2.2 - Sindrome da conflitto del corpo calloso

Ovvero l'urto della sostanza bianca del corpo calloso sul margine inferiore libero della falce cerebri. Ciò può avvenire in presenza di un idrocefalo di lunga data e può portare a ischemia e atrofia. La sindrome da conflitto del corpo calloso è solitamente asintomatica nella maggior parte dei casi. Spesso può essere indotta dalla presenza di corpi tumorali che a causa della loro crescita portano al conflitto del corpo calloso. Un esempio ne è il glioblastoma con localizzazione profonda nel cervello [19] (si veda figura 11).

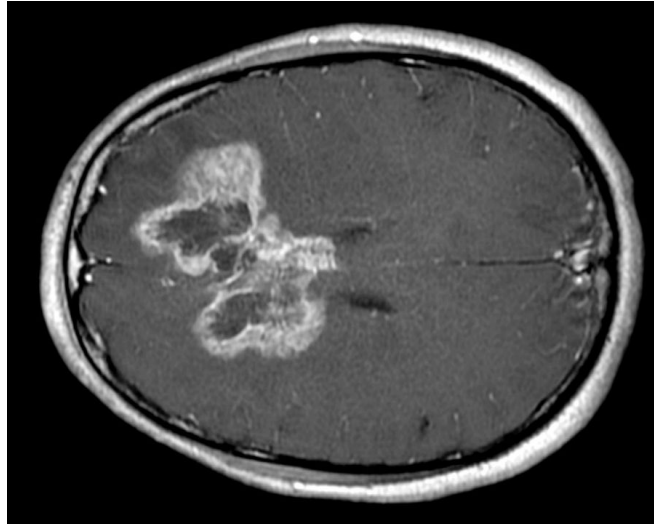


Figura 11: glioblastoma. Lo sviluppo porterà ad una compressione del corpo calloso con conseguente danneggiamento (causa conflitto tra i due) (Copyright Case courtesy of Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 2589)

2.3 - Lesioni vascolari del corpo calloso e infarto

In questa categoria possiamo trovare [20]:

- **Infarto del corpo calloso** esso avviene generalmente nella parte centrale e le lesioni che interessano una sola parte (dette lesioni ischemiche) tendono a limitarsi solo ad essa. Tuttavia, in alcuni casi possono attraversare la linea mediana ed interessare aree più vaste comportando danni più gravi. Generalmente è associato a eventi di embolia o attacco ischemico [21]. Nella rilevazione per immagini con risonanza magnetica, un infarto di questo tipo viene osservato come una macchia più scura sulla zona interessata del corpo calloso (si veda figura 12).
- **Emorragia.** Sono stati riscontrati casi di emorragia nel corpo calloso provocati da aneurismi delle arterie comunicanti. Nello specifico vengono interessate tutte le linee ematiche che portano sangue al corpo calloso come, per esempio, l'arteria cerebrale anteriore



Figura 12: la freccia verde indica la presenza di infarto, visualizzabile come zona più scura rispetto al resto del corpo calloso. (Copyright Case courtesy of Chris O'Donnell, Radiopaedia.org, rID: 33875)

2.4 - Callosotomia

La callosotomia è un intervento chirurgico effettuato su pazienti che soffrono di grave epilessia mediante il quale, attraverso la sezione del corpo calloso, avviene una separazione artificiale dei due emisferi cerebrali. Tale tipo di intervento è visto come ultima spiaggia nel trattamento dei casi di epilessia grave e in quanto tale è sempre meno praticato. Requisito fondamentale per accedere ad un intervento del genere è quello di soffrire di attacchi epilettici invalidanti al punto che si riscontri il cosiddetto fenomeno di “attacco con caduta” cioè una situazione per la quale si ha una perdita di equilibrio o effettivamente si ha un crollo a terra, con assenza di perdita di coscienza [22], a causa della crisi. Prima di ricorrere a tale tipo di intervento, le crisi che affliggono il paziente devono rientrare nella categoria di attacco “farmaco-resistente” ciò accade quando avviene il fallimento di due tentativi terapeutici con farmaci ben tollerati, opportunamente scelti e utilizzati per raggiungere una libertà da crisi sostenuta [23].

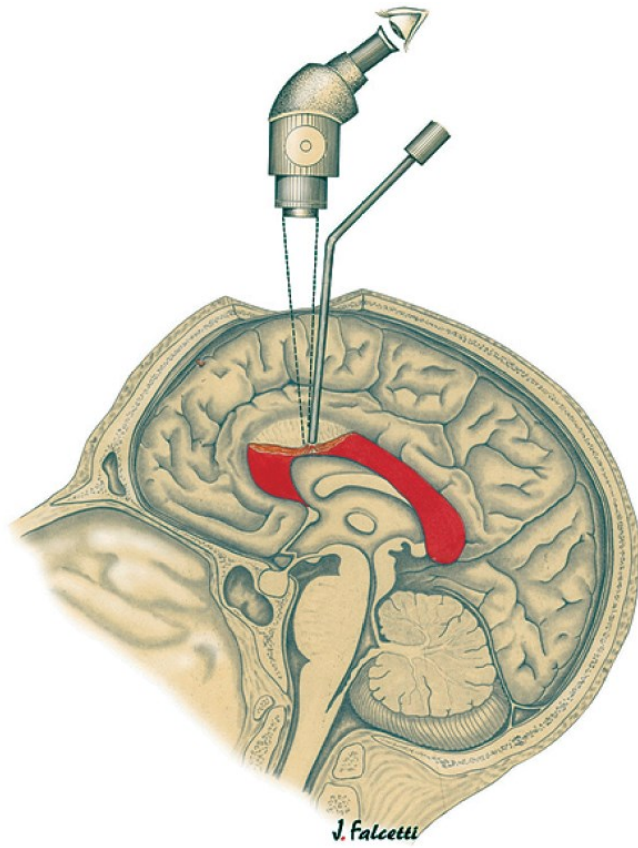


Figura 13: vista laterale di una callosotomia. [61]

CAPITOLO 3 – Cosa accade? – Aspetti fisiologici nella disconnessione interemisferica

In tutti i casi trattati nel precedente capitolo, dunque, si ha la disconnessione interemisferica per la quale i pazienti risultano affetti da condizioni di diversa entità in funzione dell'estensione della recisione (o danneggiamento) del corpo calloso. Vediamo di seguito una lista delle più importanti situazioni che si presentano dal punto di vista dei sensi e delle abilità motorie.

3.1 – L'olfatto

Tipicamente nei pazienti si osserva l'incapacità di denominare odori percepiti attraverso la narice destra. Ciò è dovuto alla mancanza del trasferimento delle informazioni dai recettori della narice destra ai centri del linguaggio (situati nell'emisfero sinistro) dovuta alla lesione delle commessure; ciò causa anche la perdita dell'equivalenza percettiva fra le narici per cui non si è in grado di confrontare odori percepiti attraverso le due narici [24].

3.2 – La vista

I pazienti affetti da disconnessione interemisferica sono affetti da prosopagnosia [25], un deficit percettivo del sistema nervoso centrale che impedisce ai soggetti che ne vengono colpiti di riconoscere i tratti di insieme dei volti delle persone; In alcuni casi si ricorre al termine prosopagnosia per indicare la difficoltà di riconoscimento dei volti umani in seguito al danneggiamento esteso dei lobi occipitale e temporale [26]. Ulteriori condizioni che si sviluppano sono l'emianomia del campo visivo sinistro (in cui i pazienti con dominanza emisferica sinistra per il linguaggio e manuale destra, riconoscono ma non sono in grado di denominare gli stimoli presentati nel campo visivo sinistro; questo avviene a causa della disconnessione tra le aree visive dell'emisfero destro e le aree linguistiche dell'emisfero sinistro [24]) e l'emialessia del campo visivo sinistro (in cui i pazienti non sono in grado di leggere ad alta voce parole presentate nel campo visivo sinistro a causa della disconnessione tra le aree visive dell'emisfero destro che hanno il compito di analizzare la parola scritta, e le aree linguistiche dell'emisfero sinistro, che invece riconoscono la parola ed il suo significato [24]).

3.3 – L’udito

Nei soggetti normali le informazioni provenienti dall’orecchio sinistro giungono all'emisfero sinistro, specializzato nel linguaggio, dall'emisfero destro attraverso il corpo calloso. Nei soggetti affetti da disconnessione interemisferica invece, quando sottoposti a stimoli verbali, si osserva una grave compromissione della capacità di ripetere gli stimoli presentati all'orecchio sinistro. In tali pazienti si osservano anche problematiche relative alla descrizione verbale di sequenze di toni inviate all'orecchio sinistro e destro. L’identificazione dei toni della sequenza è infatti gestita dall'emisfero destro, mentre la loro descrizione verbale dall'emisfero sinistro [24]. La disconnessione impedisce, dunque, la trasmissione di queste informazioni tra i due emisferi.

3.4 – Il tatto: sensibilità cutanea, muscolare e tendinea

Per questo campo è possibile individuare sintomi per cui i pazienti sono incapaci di denominare gli oggetti toccati e palpati con la mano sinistra (mentre sono in grado di riconoscerli con la destra), compromissione della capacità di individuare verbalmente la sede della stimolazione tattile applicata alla parte destra del corpo e quella applicati alle estremità distali della parte sinistra [24] (come per esempio le dita) e incapacità di attuare una corretta risposta a stimoli tattili (come ad esempio quando si chiede al paziente di opporre il pollice della mano non stimolata al dito corrispondente a quello stimolato dell'altra mano).

3.5 – Effetti motori

I pazienti split brain preservano le abilità motorie che coinvolgono entrambe le parti del loro corpo (cammino, nuoto ecc) apprese prima dell’evento di disconnessione. Essi sono in grado di apprendere anche nuovi tipi di movimenti relativamente a dita o mani purché questi movimenti siano in qualche modo paralleli e/o speculari durante l’esecuzione. Al contrario, i pazienti non riescono a imparare o sviluppare nuove movenze qualora queste richiedano i movimenti indipendenti delle mani come, ad esempio, imparare a suonare il piano [27] o accendersi una sigaretta. Si presenta inoltre difficoltà ad usare gli arti di sinistra per eseguire movimenti su comando verbale o scritto (mentre i movimenti spontanei non sono compromessi) e riproduzione di sequenze complesse dell'arto superiore e facciali [24].

I pazienti split-brain, nonostante tutte queste conseguenze, riescono ad “abituarsi” a questa specializzazione emisferica, adottando strategie comportamentali note come “cross-cueing”, in cui un emisfero informa l’altro attraverso trucchi comportamentali, come il toccarsi la mano sinistra con la destra. Ciò solleva la possibilità che il fenomeno originale del cervello diviso sia transitorio e che i pazienti possano sviluppare in qualche modo meccanismi o persino connessioni strutturali per reintegrare le informazioni attraverso gli emisferi [28] andando ad arginare quasi del tutto i danni di una disconnessione interemisferica.

3.6 – Altre complicanze

Nei casi più gravi in cui si parla di agenesia del corpo calloso - neuropatia (o più specificamente conosciuta in questo caso come “malattia di Charlevoix”) è possibile riscontrare: ritardo lieve-moderato mentale e dello sviluppo. I soggetti sono inoltre costretti sulla sedia a rotelle prima del secondo decennio di vita con decesso entro il terzo decennio. Si presentano inoltre sintomi psichiatrici comprese le delusioni paranoiche, la depressione, le allucinazioni e i tratti simil-autistici. Di solito i pazienti sono costretti alla sedia a rotelle prima della seconda decade di vita; il decesso si verifica nella terza decade [29]. Nelle condizioni di ipoplasia del corpo calloso invece (cioè quando esso è sottosviluppato o non completamente sviluppato) si presenta grave disabilità intellettiva, ritardo della crescita e dismorfismi sfumati della linea mediana (ipertelorismo, radice del naso ampia, micrognazia) [30].

CAPITOLO 4 – Come può essere rilevata? Tecniche di indagine

Le diverse tecniche di neuroimmagine rendono possibile la visualizzazione del danno cerebrale e la sua estensione per una precisa valutazione della condizione del paziente (con estrema rilevanza in ambito chirurgico e neurologico). Spesso queste tecniche non sono solo indirizzate ad una osservazione diretta della lesione cerebrale ma anche allo studio di eventuali attacchi epilettici farmaco resistenti per cui è in seguito necessario ricorrere ad operazioni di resezioni. Di seguito si espongono le principali, più diffuse ed utilizzate tecniche di imaging.

4.1 – Ultrasonografia cerebrale

A partire dalla fine degli anni Cinquanta la costante collaborazione fra personale medico ed ingegneri portò allo sviluppo di una nuova tecnologia basata sull'utilizzo delle onde sonore. Seppur inizialmente rudimentali e discendenti da applicazioni pensate per scopo bellico, le prime apparecchiature ad utilizzare questa tecnologia si fecero strada nel campo dell'acquisizione di immagini come valido sostituto alle già esistenti tecniche. Si passò da un iniziale approccio che prevedeva l'immersione sia del paziente che dello strumento in acqua (dove poi venivano emesse le onde per effettuare una scansione vera e propria del paziente o della parte di corpo di interesse) a macchinari sempre più maneggevoli e altamente specializzati. Nel 1968 si riuscirono ad acquisire le prime immagini ultrasonografiche effettuate da macchinari che non necessitavano più di essere immersi in acqua ma bensì che sfruttavano la vibrazione di trasduttori per generare onde ed acquisire immagini mediante applicazione diretta sul paziente. Nell'ultimo ventennio questa tecnica ha continuato ad evolversi trovando, nella sua praticità di utilizzo, svariati campi di applicazioni in ambito medico.

4.1.1 – Principio di funzionamento e composizione

L'ultrasonografia, dall'inglese Transcranial Doppler Test (TCD) (o più comunemente nota come ecografia) è una tecnica diagnostica che si basa sulla registrazione dell'eco di onde sonore (ovvero onde di energia acustica riflessa in direzione della sorgente) con una frequenza di circa 20000 Hz non percepibili dall'orecchio umano per la rilevazione di problemi relativi al flusso ematico cerebrale. Queste onde denominate ultrasuoni, in seguito alla loro emissione, vengono riflesse dalle discontinuità presenti nel mezzo di propagazione e ritornano all'emettitore con una particolare

intensità e ritardo per cui è possibile elaborare il segnale di ritorno e generare una immagine (per questo motivo vengono anche definite come onde meccaniche, poiché utilizzano le proprietà meccaniche/elastiche del mezzo in cui si propagano). Non trasportando materia, sono in grado di attraversare i tessuti corporei, ognuno caratterizzato da una specifica impedenza acustica Z (grandezza che descrive come un mezzo si oppone al passaggio delle onde sonore, si veda formula (1) dove ρ indica la densità del mezzo di propagazione e c la velocità di propagazione degli ultrasuoni).

$$Z = \rho * c \quad (1)$$

Questa proprietà della materia, alla base del funzionamento dello strumento, è di fondamentale importanza in questo tipo di macchinario poiché in corrispondenza delle superfici di separazione tra mezzi con impedenza diversa, si generano fenomeni di riflessione e diffusione da cui nascono gli echi sopracitati. L'apparecchiatura ecografica è costituita da tre elementi fondamentali (si veda la figura 14):

- 1) **Il monitor** consente la visualizzazione in scala di grigi (o nei modelli più recenti a colori) delle immagini ecografiche.
- 2) **Il sistema centrale**, suddiviso in due componenti elettroniche: componente di trasmissione (che si occupa della definizione del tipo di segnale da emettere) e componente di ricezione ed elaborazione del segnale (che acquisisce il segnale e lo elabora rendendolo disponibile al monitor).
- 3) **La sonda**, composta da cristalli piezoelettrici. Essa rappresenta lo strumento di emissione del segnale ad ultrasuoni. La piezoelettricità è la proprietà di alcuni corpi cristallini a polarizzarsi elettricamente quando deformati in modo meccanico (effetto piezoelettrico diretto), e viceversa a deformarsi elasticamente se sottoposti ad un campo elettrico (effetto piezoelettrico inverso) [31].

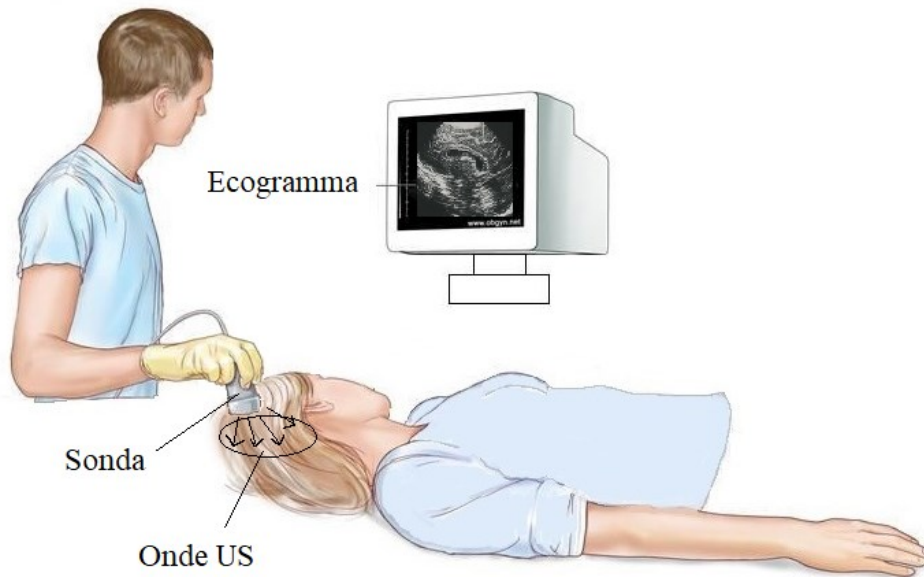


Figura 14: generico schema di collegamento e funzionamento delle principali componenti di un macchinario ad ultrasuoni.

4.1.2 – Software di analisi delle immagini dell’ultrasonografia

I principali software che vengono utilizzati in seguito alla fase di acquisizione del segnale o in alcuni casi durante l’acquisizione stessa sono:

- **PRETUS**, piattaforma software utile alla visualizzazione live di immagini ad ultrasuoni e supporto all’operatore. I pregi di questo software sono la sua elevata leggerezza in ambito di memorizzazione e l’elevata possibilità di applicarla a diversi macchinari. Con questo programma è possibile catturare in real time il flusso di ultrasuoni emesso e le relative immagini. Il software è dotato di plug-in utili all’acquisizione, alla presentazione dell’output e processamento dati ma è possibile espandere la libreria con plug-in implementati sia in C++ che in Python (garantendo anche la possibilità di definire una Graphic User Interface (GUI) per ogni plug-in) [32].
- **3D Slicer**, compatibile con tutti i maggiori sistemi operativi e scritto in C++ è vastamente utilizzato per l’acquisizione di immagini mediante tecnologia ad ultrasuoni. Una delle caratteristiche principali di questo software sta nella possibilità di generare immagini in 4D permettendo allo stesso tempo di effettuare degli snap shot e cattura dello schermo. Per una migliore osservazione dell’organo in analisi, 3D Slicer fornisce la possibilità di utilizzare una

GUI dove immagini e dati interagiscono tra loro. Essendo costantemente in fase di sviluppo ha però il difetto di non presentare un set fisso di funzionalità.

- **3DView**, più che software in questo caso si parla di un plug-in (una estensione di altri software) che permette di elaborare e generare una immagine 3D volumetrica dell'organo sotto esame. L'unicità di questa estensione riguarda il fatto che rende possibile effettuare una "sonografia virtuale" cioè un ulteriore esame di approfondimento anche senza paziente (ovviamente conseguente alla prima acquisizione con paziente) [33].

4.1.2 – Varianti, vantaggi e svantaggi

L'utilizzo di tecnologia ad ultrasuoni negli ultimi venti anni si è diffusa ampiamente per l'osservazione della condizione split brain come conseguente valutazione del flusso sanguigno nel cervello o per quei pazienti in cui risulta difficile applicare che necessitano della collaborazione del paziente (per esempio nel caso di neonati non sottoponibili a strumentazione basata su tecnologia a radiazioni ionizzanti o in pazienti affetti da malattie o complicanze mentali per cui è molto difficile riuscire a garantire l'immobilità durante la fase di acquisizione dell'immagine). Le principali tecniche che si utilizzano sono due: la "Transcranial Doppler sonography" (TCD) e la "B-mode transcranial colour-coded duplex" (TCCD) (si veda figura 15). Se nella prima si assiste ad una identificazione delle arterie cerebrali "alla cieca" sulla base di particolari parametri come la profondità arteriosa e la direzione del flusso di sangue arterioso ed agendo per tentativi, nella seconda è possibile riscontrare una importante evoluzione in quanto in essa vengono combinate la rappresentazione doppler colour-coded (per quanto riguarda i vasi sanguigni) e la tecnica di doppler che utilizza onde bidimensionali [34]. In tal modo è possibile ottenere una diretta e migliore visualizzazione delle arterie cerebrali che poi comporta una migliore identificazione del danno a livello del corpo calloso. Entrambe usano l'effetto doppler applicato allo studio della velocità di scorrimento del sangue nei vasi sanguigni. Si utilizza un fascio di ultrasuoni emesso dal cristallo piezoelettrico mandandolo nei tessuti del paziente. In tal modo questo si propaga in direzione del target fino ad incontrare il flusso ematico (che rappresenta il bersaglio mobile di questa procedura). Il flusso a sua volta si muove con direzione uguale o opposta agli ultrasuoni emessi ed essendo composto per la maggiore da elementi corpuscolari (i globuli rossi) in grado di riflettere le onde ricevute, si comporta a sua volta come una sorgente di ultrasuoni (che ovviamente avrà velocità e frequenza diverse da quelle emesse). Queste onde di ritorno al piezoelettrico vengono poi assorbite, trasdotte in segnale elettrico e riportate al blocco di elaborazione che fornirà in output al monitor

l'immagine dei tessuti interessati. Nel dettaglio le frequenze da utilizzare variano in funzione della profondità dei vasi (o organi) da osservare e devono essere modulate in funzione della velocità di scorrimento del sangue nei vasi sanguigni interessati. Per vasi profondi si raccomandano frequenze più basse (circa 1.5 – 5 MHz) mentre per i vasi più superficiali frequenze più elevate (5 – 10 MHz). Per quanto riguarda lo studio delle vie ematiche cerebrali si raccomanda in generale una frequenza di circa 2 MHz. La frequenza operativa ottimale può essere calcolata mediante l'utilizzo di una formula (2) in cui entrano in gioco la distanza del vaso da osservare (**D**) ed un coefficiente correttivo (**90**):

$$F_0 = \frac{90}{D} \quad (2)$$

In seguito ad ecografia, l'agenesia del corpo calloso viene diagnosticata per l'assenza del cavo del setto pellucido (sottile lamina di tessuto nervoso tesa verticalmente sul piano mediano del telencefalo, tra gli emisferi cerebrali, il fornice e il corpo calloso [35]), ventricolomegalia con ventricoli laterali a forma di goccia, ed aumento della separazione dei corni anteriori dei ventricoli laterali. La scissura interemisferica può apparire prominente. In questi casi, l'uso del color doppler può aiutare a confermare la diagnosi, attraverso la visualizzazione di un andamento anomalo dell'arteria pericallosa, essendo assente il giro del cingolo.

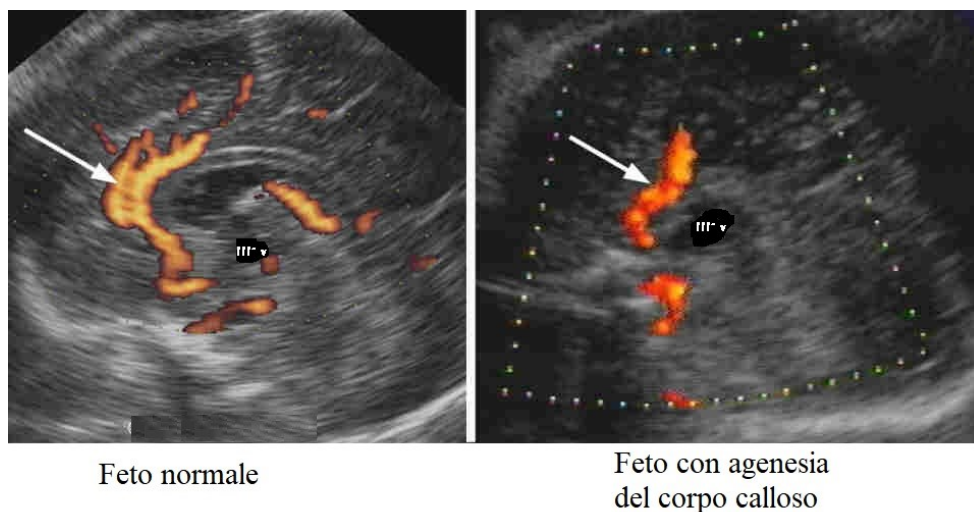


Figura 15: indicata dalla freccia si può vedere l'arteria pericallosa risaltata dalla tecnica color doppler. Come è possibile osservare, a sinistra si riscontra una corretta irrorazione della zona cerebrale mentre a destra, a causa di un mancato sviluppo completo del corpo calloso, essa non riesce ad apportare appieno il fabbisogno ematico.

Nonostante l'elevata sicurezza nell'utilizzo di ultrasuoni è stato possibile riscontrare dei fenomeni che in una certa misura possono portare all'alterazione di sistemi biologici. Questi sono l'effetto termico e l'effetto meccanico. Nel caso di effetto termico abbiamo l'aumento di temperatura del tessuto attraversato dalle onde sonore. Queste vengono assorbite dal tessuto corporeo e convertite in calore. Se la quantità di calore è superiore alla capacità dissipativa dell'area interessata allora si potrà riscontrare un relativo aumento di temperatura. Esistono alcune preoccupazioni riguardanti le conseguenze dell'effetto termico sul feto. L'esposizione continua ad impulsi prolungati o impulsi ad alta frequenza possono provocare un innalzamento della temperatura significativo (l'aumento della temperatura embrionale o fetale superiore di 1.5°C alle normali condizioni fisiologiche di 37°C è considerata potenzialmente rischiosa). Di conseguenza l'esame dovrebbe essere condotto minimizzando i tempi di esposizione e i livelli acustici [36]. Nel caso di effetto meccanico il passaggio dell'onda sonora in un tessuto determina l'oscillazione delle particelle che lo compongono alla stessa accelerazione e velocità del fascio ultrasonico. Le variazioni di pressione generate inducono effetti meccanici con possibili alterazioni della permeabilità delle membrane cellulari e scissione di molecole complesse (es. fibre collagene) [36]. Rientrano in questa categoria anche i fenomeni di cavitazione per cui è possibile che si formino delle bolle gassose che producono elevate pressioni nei tessuti con conseguente danneggiamento degli stessi.

4.2 – Risonanza magnetica

Nel 1924 il fisico Wolfgang Pauli suggerì che certi nuclei atomici fossero predisposti ad avere un certo momento magnetico di spin e di conseguenza, sotto l'azione di opportuni campi magnetici esterni, che fosse possibile condizionare tali spin osservando la separazione dei loro livelli energetici. Ciò portò ad elaborare la tecnica di risonanza magnetica inizialmente predisposta per lo studio della struttura chimica delle sostanze. In seguito, solo grazie agli studi di Joseph Larmor che dimostrò come la frequenza di precessione di queste specie atomiche sia correlata alla forza del campo magnetico a cui vengono sottoposte si iniziò ad avere sempre più interesse verso questa tecnica elaborando i primi sistemi di spettroscopia RM (orientata alla valutazione di materiali e non del corpo umano). Solo nel 1972 venne realizzata la prima apparecchiatura utile a rilevazioni sull'uomo che però non ebbe successo se non fino al 1977 con la creazione di Indomitable, il primo macchinario utile all'esame del torace umano mediante tecnica a risonanza magnetica. Da quel momento in poi una serie di innovazioni si sono protratte fino al giorno d'oggi garantendo sistemi sempre più efficaci, accurati e sicuri.

4.2.1 – Principio di funzionamento

La MRI è una tecnica diagnostica non invasiva per immagini multi planare che sfrutta le proprietà magnetiche dei nuclei di alcuni elementi chimici [37] presenti nel corpo umano. Essa prende il nome dall'omonimo fenomeno della "risonanza magnetica nucleare" dove nuclei con spin non nullo vengono immersi in un campo magnetico omogeneo ed eccitati con opportuna radiazione di frequenza emettendo energia in forma rilevabile e contenente informazioni sia sull'abbondanza della specie nucleare in questione che sulla struttura delle molecole in cui i nuclei sono contenuti. In ambito clinico la specie nucleare di rilevanza riguarda gli ioni idrogeno in quanto elemento presente per la maggiore nel corpo umano (si noti come la composizione del corpo è data dal 70-80% di H₂O e sia lipidi che carboidrati contengono a loro volta atomi di idrogeno). Diversamente da altre tecniche di diagnostica per immagini, non utilizza radiazioni ionizzanti e dunque è preferita per indagini ripetute a breve distanza e rende ben visibili le patologie che coinvolgono tessuti molli come il cervello, il midollo spinale e le terminazioni nervose, muscoli, legamenti, tendini ecc. [37] L'elemento fondamentale di un apparecchio MR è il magnete (che produce un forte campo magnetico statico) il quale ha la forma di un tubo e presenta una cavità aperta ad entrambe le estremità (lunga 1,5 metri e larga 60 o 70 cm di diametro a seconda delle apparecchiature [38]; si veda la figura 16) sufficientemente ampia da accogliere un lettino dove viene posizionato il paziente e la parte del corpo da sottoporre all'indagine [37]. Con la risonanza magnetica si possono fare sezioni su piani differenti (da qui la definizione di tecnica di imaging multi planare) del corpo: frontale, sagittale (lungo il piano ideale passante per l'asse longitudinale del corpo, che divide l'organismo nella metà destra e sinistra) e trasversale (perpendicolare) [38].

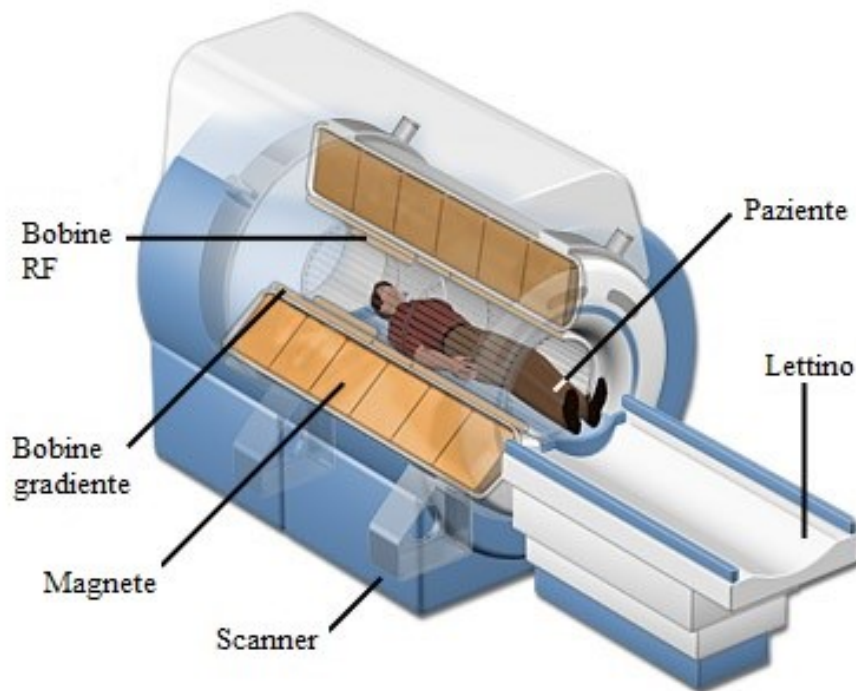


Figura 16: composizione di un classico macchinario per rilevazione con risonanza magnetica.

La MRI permette di ottenere una serie di immagini che poi, mediante opportuno software, vengono ricostruite per crearne una tridimensionale. Essa basa il suo funzionamento sull'interazione del corpo umano con campi magnetici ed onde radio. Dalle proprietà dell'idrogeno sappiamo che esso dispone di un singolo protone dotato di spin. Quando il paziente viene introdotto nella camera del macchinario il suo corpo viene immerso in un campo magnetico molto forte (1 – 1.5 Tesla) generato per mezzo di bobine su cui scorre una corrente ad alta intensità. L'interazione dei protoni con il campo magnetico genera un allineamento dello spin che viene poi perturbato per mezzo dell'emissione di un segnale radio in grado di spostare la direzione di spin di 90 gradi. In tal modo si procede all'acquisizione di 2 particolari parametri temporali: il T1 (tempo di rilassamento) e il T2 (tempo di coerenza lungo il piano su cui si sta lavorando). Questi due parametri temporali (variabili in tutto il corpo) verranno poi tradotti da un opportuno sistema e permetteranno la ricostruzione dell'immagine in scala di grigi. Il T1 indica il tempo con cui il protone torna alla direzione di spin del campo magnetico dopo essere stato sfasato dall'onda radio e la sua variabilità è strettamente legata alla zona in cui si sta effettuando l'analisi (per esempio zone a concentrazione elevata di H₂O come i vasi sanguigni avranno un T1 differente da zone a più alta concentrazione lipidica che presenta meno ioni idrogeno). Il T2 è invece il tempo caratteristico legato al fenomeno della "precessione" dei protoni a seguito dello sfasamento, anch'esso legato alla posizione nel corpo umano. Immaginando di osservare il protone quando sottoposto al campo magnetico, oltre

all'allineamento con esso è possibile notare la rotazione del protone stesso attorno all'asse identificato dallo spin (di conseguenza il suo asse di rotazione non sarà perfettamente verticale ma assomiglierà più al fenomeno di rotazione osservabile in una trottola che ruota su di un piano; si veda figura 17) con frequenza data dalla formula della frequenza di Larmor (3). Tale formula presenta al suo interno il campo magnetico (B_0) ed è proprio grazie a questo che si riesce ad individuare la precisa zona d'azione della MR. Emettendo ulteriori campi magnetici con diversa intensità lungo gli assi direzionali (x, y, z), per mezzo di bobine ausiliarie presenti nel macchinario, si è in grado di generare differenti frequenze di Larmor che identificano univocamente un piano di sezione nel corpo umano. Ciò permette di dispensare campi magnetici utili alla definizione di piani consecutivi e paralleli tra loro garantendo l'imaging su più piani. Si potrà infine risalire ad una immagine tridimensionale data dalla sovrapposizione di diversi piani d'azione della MR.

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

Equazione 3: formula della frequenza ν_0 di Larmor. B_0 indica il particolare campo magnetico che si sta utilizzando per interagire con il nucleo atomico, γ indica il rapporto giromagnetico che fornisce dati sulla proporzionalità tra momento angolare e momento magnetico. 2π è una costante nota.

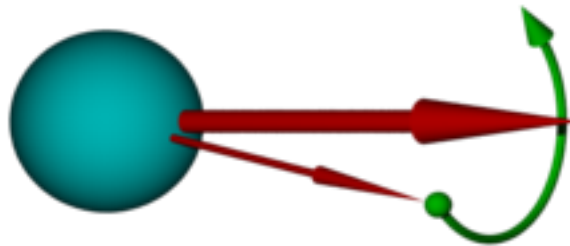


Figura 17: rappresentazione schematica del fenomeno di precessione. Nell'immagine è possibile osservare come il vettore del momento angolare precessa sull'asse di spin (indotto dal campo magnetico esterno) con una frequenza angolare nota come frequenza di Larmor.

4.2.2 – Software di analisi delle immagini della risonanza magnetica

Nel caso della MRI sono presenti tantissimi software elaborati nel corso degli anni (questo grazie all'elevata efficienza di questa tecnica in ambito di brain imaging). Tuttavia, i più utilizzati al momento sono:

- **CONN**, dotato di una interfaccia user friendly permette la gestione di tutti gli aspetti relativi alle procedure di elaborazione. Nello specifico è dotato di opportune funzionalità in grado di eliminare il rumore che può essere indotto dal movimento del paziente o dalla normale attività fisiologica dello stesso [39]. Questo software, oramai considerato una sorta di standard per quanto riguarda la MRI, è utile all'elaborazione di dati durante le acquisizioni a riposo e durante le fasi di attività cerebrale del paziente. Motivo del suo successo è inoltre la possibilità di usare processi di statistical inference mediante i quali è possibile dedurre, partendo da dati acquisiti su una popolazione di pazienti, delle particolari condizioni in osservazione. Uno dei suoi punti di forza ne rappresenta anche il difetto principale: è strettamente legato alla piattaforma MATLAB. Di conseguenza il personale che lo utilizza deve essere inizialmente addestrato al suo utilizzo.
- **Analysis of Functional NeuroImages (AFNI)**, è un agglomerato di programmi open source per l'osservazione delle funzionalità del cervello mediante MRI. Questo tipo di software viene prediletto quando si ricerca una ottimale elaborazione dei dati acquisiti durante l'esame. Mediante dei processi di elaborazione, smoothing, e miglioramento della risoluzione delle immagini acquisite è possibile ottenere dei risultati che riguardano solo l'area del cervello (tutte le altre vengono eliminate in fase di postproduzione dell'immagine). Altra importante caratteristica di questo software riguarda la possibilità di proiettare le acquisizioni 2D su una mappa corticale 3D. Così facendo, si riesce ad ottenere una immagine più intuitiva della condizione del paziente. Nonostante tutte le sue notevoli proprietà è implementabile solo su sistemi Unix, diminuendone di molto la diffusione e l'utilizzo.
- **FreeSurfer**, è uno dei maggiori software utilizzati con focus per la MRI. Garantisce la possibilità di mappare funzionalmente il cervello e fornisce dei tool per una corretta ricostruzione topologica e geometrica del cervello. Riorganizzando le immagini acquisite in "Regions of Interest" (ROI) esso permette la ricostruzione dell'immagine del cervello utilizzando delle acquisizioni in formati estremamente pesanti dal punto di vista della memorizzazione ma che riescono a cogliere molti più dettagli rispetto ai precedenti software (in

questo caso si parla di formato raw). Dopodiché a seguito dell'elaborazione di questi file si riesce ad ottenere l'immagine di interesse convertita in formati molto più consoni alle operazioni di analisi e valutazione.

4.2.3 – Varianti, vantaggi e svantaggi

Negli anni sono state elaborate diverse tipologie di macchinario per risonanza magnetica. A partire dalla configurazione standard che prevede l'inserimento del paziente all'interno della "camera" si è passati a configurazioni più aperte che permettono screening in pazienti claustrofobici e obesi. Ultimamente si è arrivati ad avere anche dei sistemi dedicati in cui non è necessario sottoporre tutto il paziente alla radiazione ionizzante ma è possibile inserire esclusivamente lo specifico distretto corporeo di interesse.

Data la natura di questa tecnica è necessario che tutti gli oggetti ferromagnetici vengano rimossi dal paziente e dalla stanza al momento dell'avvio del macchinario. È inoltre fondamentale elencare le principali categorie di pazienti su cui non è possibile sottoporre a questo tipo di analisi:

- Pazienti con protesi vascolari metalliche e portatori di pacemaker (il quale si smagnetizza).
- Pazienti con protesi ortopediche suscettibili a campi magnetici.
- Pazienti con tatuaggi in cui sia presente componente ferromagnetica (in tal caso se il paziente sente calore durante l'esecuzione deve immediatamente uscire dal macchinario).
- Pazienti con schegge di materiale metallico nel corpo.

La risonanza magnetica sta acquisendo importanti risvolti per quanto riguarda la diagnosi di agenesia del corpo calloso in condizioni fetali (prenatali). In questo caso si parla di risonanza magnetica fetale. Quando presente (o in situazioni di corpo calloso eccessivamente grande) essa è ben visualizzabile con una ripresa sagittale del cervello del feto. Rispetto alle tecniche di visualizzazione con ultrasonografia, la MRI permette di ottenere delle immagini con maggior accuratezza [40] seppur entrambe siano valide alternative per non esporre il feto ad agenti dannosi come invece potrebbe accadere con un esame di tomografia computerizzata che utilizza radiazioni ionizzanti. In questo ambito è spesso utilizzata per osservare lo sviluppo del bambino ed osservare eventuali deformazioni del sistema nervoso centrale, del collo, del torace e degli apparati

principali. In tal modo, garantendo una corretta diagnosi di quelle che possono essere situazioni di totale o parziale agenesia del corpo calloso il personale medico può procedere ad una corretta ed opportuna scelta per quanto riguarda la via di cura.

4.3 - Elettroencefalografia

Nel 1890, il fisiologo tedesco Adolf Beck aprì la strada ad uno dei metodi più rilevanti e tutt'oggi utilizzato per la rilevazione dell'attività cerebrale. Studiando il comportamento degli animali mediante degli elettrodi in argilla e un galvanometro, riuscì a identificare la relazione di causa effetto osservabile tra potenziale evocato e attività elettrica della corteccia cerebrale. In seguito, negli anni Trenta del secolo scorso venne elaborato il primo modello di macchinario per rilevazione di segnale elettroencefalografico. Si notò infatti che, applicando degli aghi sul cuoio capelluto era possibile misurare una differenza di potenziale. Inizialmente utilizzato come strumento per lo studio delle onde cerebrali nelle fasi del sonno, ha assunto svariati ruoli come per esempio esame d'accertamento per la morte cerebrale in pazienti comatosi o ancora, come strumento per la valutazione della corretta funzionalità sinaptica.

4.3.1 – Principio di funzionamento e applicazioni

Sebbene il segnale EEG venga registrato dal cuoio capelluto è noto che la differenza di potenziale sia effettivamente prodotta dalle cellule piramidali (particolari neuroni con estrema rilevanza nell'ambito dei fenomeni eccitatori del sistema nervoso che risiedono, tra le diverse locazioni, anche negli strati superiori della corteccia cerebrale). Questa differenza di potenziale presenta valori che oscillano tra i 10 e i 100 mV. I campi elettrici generati da questi possono quindi sommarsi a causa di effetti conduttivi ed essere misurati per mezzo di elettrodi. In tal modo è possibile esprimere il fenomeno per cui avviene la conduzione del potenziale elettrico dal cervello allo scalpo per mezzo dell'“equazione di Poisson” (si veda equazione (4)). Questa equazione permette di mettere in relazione differenti elementi coinvolti all'interno del fenomeno di conduzione, propagazione e formazione del segnale EEG che verrà registrato. Si definiscono:

- ∇^2 , l'operatore di Laplace anche noto come divergenza del gradiente di una generica funzione.
- V , il potenziale rilevato (sopracitato).

- ϵ , costante dielettrica del tessuto, che quantifica la propensione di un materiale a contrastare l'intensità di un campo elettrico presente al suo interno (o ad essere attraversato se parliamo di permittività pari al reciproco $\frac{1}{\epsilon}$).
- ρ , densità volumetrica di carica, che si caratterizza quando abbiamo una distribuzione di carica uniforme all'interno di un generico volume.

Allora è possibile mettere in relazione la distribuzione superficiale di potenziale con la carica sottostante e la permittività della massa del tessuto in studio con la seguente equazione:

$$\nabla^2 V = -\frac{\rho}{\epsilon} \quad (4)$$

Indolore e non invasivo, questo macchinario consente di analizzare l'attività elettrica del cervello [41] responsabile della produzione di particolari onde. L'acquisizione avviene posizionando degli elettrodi sulla cute seguendo il Sistema Internazionale 10-20. Lo schema di posizionamento è così detto in quanto i 20 elettrodi sono distribuiti metà nella parte destra e metà nella parte sinistra dello scalpo seguendo delle linee ideali fondamentali: linea sagittale antero-posteriore, mediale e laterale, linea coronale frontale, centrale e parietale [42] (si veda figura 18). Gli impulsi elettrici che si generano in seguito alla richiesta di specifiche azioni o a seguito della presentazione di alcuni segnali audiovisivi (potenziali evocati), sono inviati a un registratore passando per un amplificatore, e poi in un'apparecchiatura in grado di tradurli in un grafico (si veda figura 19). La banda d'azione di un comune macchinario per EEG oscilla tra 0.5 e 80 Hz seppur il maggior contenuto informativo è riscontrabile nei primi 40 Hz. Le onde registrate durante la misura sono:

- **Onde delta:** nell'intervallo 0.5 – 4 Hz, sono generalmente associate al sonno profondo.
- **Onde theta:** nell'intervallo 4 – 7.5 Hz, associate alle situazioni di profonda fase meditativa, ipnosi profonda e ispirazione creativa.
- **Onde alpha:** nell'intervallo 8 – 13 Hz, generalmente associate a stati di veglia ad occhi chiusi ed osservabili nelle fasi precedenti l'addormentamento.
- **Onde beta:** nell'intervallo 14 – 26 Hz, associate alle condizioni di pensiero attivo, stati di veglia e situazioni di problem solving.
- **Onde gamma:** nell'intervallo 30 – 45 Hz (circa), associate a stati di elevata funzionalità cognitiva (situazioni di apprendimento).

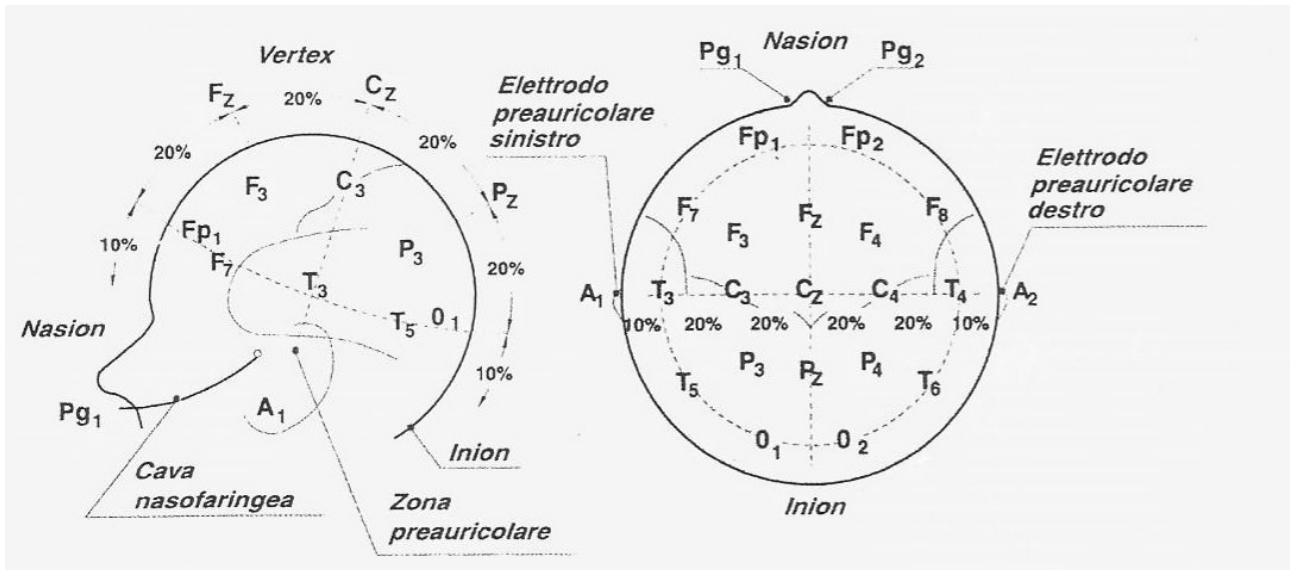


Figura 18: Rappresentazione del sistema internazionale 10-20 per la posizione degli elettrodi sul cuoio capelluto. Come si può notare vi sono delle indicazioni alfanumeriche. I numeri pari indicano il posizionamento sulla parte destra dello scalpo, i numeri dispari la parte sinistra. Le lettere indicano la zona dello scalpo dove applicare l'elettrodo. Rispettivamente si ha: **A**=lobo orecchio, **C**=centrale, **F**=frontale, **Fp**= frontale-parietale, **Pg**=nasofaringeo, **T**=temporale, **O**=occipitale. [58]

In maniera differente dai metodi di osservazione visti finora precedenti, l'EEG permette una valutazione più incentrata sulla relazione del segnale elettrico cerebrale e l'eventuale area ad esso correlata. È quindi possibile osservare anomalie nei tracciati durante l'esecuzione di compiti svolti dal paziente che possono mettere in risalto una disconnessione interemisferica. Lo studio nel caso di disconnessione interemisferica prevede l'utilizzo dei potenziali evocati o risposte evocate. Questi vengono registrati come l'elettroencefalogramma base con elettrodi di superficie posizionati sulla testa ma mentre l'EEG descrive l'attività elettrica cerebrale di base, un potenziale evocato consiste in una variazione specifica del segnale bioelettrico conseguente alla stimolazione di una via sensoriale o ad un evento motorio. Nell'analisi dei potenziali evocati si procede all'acquisizione di tre parametri fondamentali:

- 1) **Latenza**, ovvero il tempo di risposta che intercorre tra presentazione dello stimolo e risposta del soggetto.
- 2) **Ampiezza**, ovvero la posizione dello scalpo in cui è possibile rilevare il massimo valore di segnale elettrico.
- 3) **Morfologia**, che fornisce informazioni sulla forma del segnale di risposta allo stimolo.

I potenziali evocati, a loro volta, possono essere poi classificati come:

- **Potenziali evocati visivi**, in cui la stimolazione avviene per mezzo di uno schermo luminoso composto da scacchi bianchi e neri che si alternano tra loro. Lo studio dell'attività oculare è quindi effettuato singolarmente per mezzo di cento o più stimoli. L'acquisizione del segnale viene fatta con un elettrodo attivo nella regione occipitale e un elettrodo di referenza frontale o sul lobo di un orecchio.
- **Potenziali evocati uditivi**, in cui per mezzo dell'emissione di particolari segnali audio (di breve durata, di frequenza variabile tra 500 e 2000 Hz ed intensità di 65-70 dB) la registrazione viene fatta con un elettrodo posto sul padiglione auricolare dello stesso lato in studio.
- **Potenziali evocati somatosensoriali**, in cui la stimolazione avviene mediante la somministrazione di impulsi elettrici sui principali nervi degli arti interessati nella misurazione. La registrazione della risposta avviene in seguito alla somministrazione continua di circa 500 impulsi applicando un elettrodo attivo sulla parte controlaterale all'arto interessato.

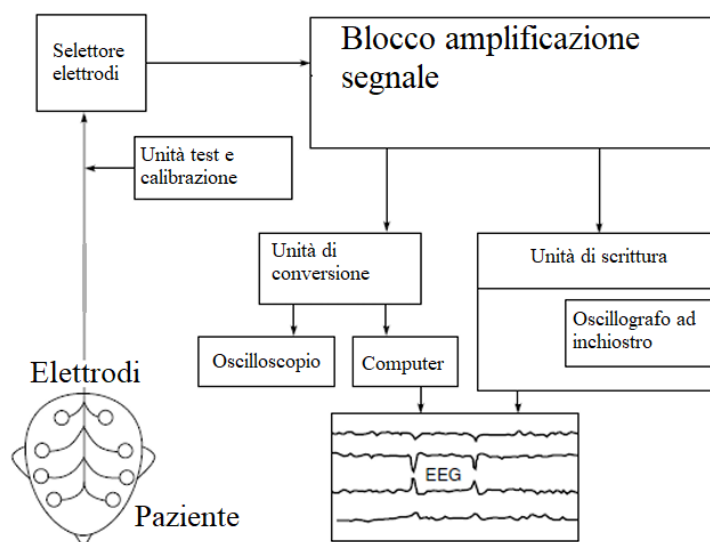


Figura 19: schema a blocchi riassuntivo del funzionamento di un macchinario per EEG.

4.3.2 – Software di analisi delle immagini dell'elettroencefalografia

Maggiormente sviluppati per ambiente MATLAB, i seguenti software puntano più ad una valutazione del segnale acquisito che all'elaborazione vera e propria di una immagine del cervello (come diretta conseguenza della natura dello strumento stesso). I più utilizzati sono:

- **EEGLAB**, distribuito dalla Berkley Software Distribution permette di processare il segnale EEG così come altri tipi segnale di tipo elettrofisiologico. Esso è in grado di fornire all'utilizzatore diversi strumenti utili alla memorizzazione, accesso, manipolazione, misura, e visualizzazione dei dati EEG. Seppur sia un toolbox associato al programma MATLAB esso prevede ulteriori funzionalità per essere eseguito come software standalone, il che lo rende molto diffuso all'interno del campo di ricerca e accademico.
- **Neurophysiological Biomarker Toolbox (NBT)**, anch'esso toolbox di MATLAB per l'elaborazione di biomarker neurofisiologici (dove per biomarker si intende un indicatore misurabile di una condizione o stato biologico). La caratteristica più importante di questo toolbox riguarda la presenza di un biomarker utile alla Detrended Fluctual Analysis (DFA) utile al riconoscimento di segnali dotati di caratteristiche come la self-similarity (in matematica ed analisi dati la self-similarity corrisponde alla proprietà del segnale principale ad avere comportamento simile alle sue porzioni più piccole). Questo toolbox può inoltre essere utilizzato in simbiosi con il precedente EEGLAB.
- **Brain Electrical Source Analysis (BESA)**, fornisce differenti tool per l'osservazione e operazioni di elaborazione dei segnali EEG acquisiti (anche in combinazione con eventuale ripresa mediante RMI). I file in formato raw vengono direttamente elaborati da software specifici che poi li processano mediante filtraggio, ricerca di artefatti ed eventuale correzione [43]. Mediante questo software è possibile ottenere una ricostruzione in 3D del cervello in analisi.

4.3.2 – Varianti, vantaggi e svantaggi

L'EEG il metodo più utilizzato per la rilevazione di segnali elettrici delle crisi epilettiche nel cervello ed è indicato nei casi di alterazioni della coscienza o delle funzioni cognitive, in caso di

repentine modificazioni del comportamento, in gran parte delle patologie che si manifestano con disturbi del sonno, e in presenza di sintomi neurologici localizzati ai quali non corrispondano danni nella struttura del cervello tali da essere evidenziabili con una TAC o una RMN cerebrali [41].

Diverse tecniche sono state sviluppate negli anni per quanto riguarda una migliore acquisizione dei segnali (a partire da migliori elaborazioni del segnale mediante l'utilizzo di sistemi basati sul dominio tempo – frequenza, passando per tecniche che utilizzano un approccio più grafico per l'osservazione delle onde rilevate e per arrivare all'utilizzo di innovativi rilevatori di segnale portatili dotati di caschetti con elettrodi già preinstallati). Una delle ultime novità in questo campo riguarda l'EEG che utilizza la dual-tree complex wavelet transformation (DT-CWT) in combinazione con un algoritmo di classificazione composto dalla fast Fourier transform (FFT) (diversamente dall'approccio classico in cui viene utilizzata la short time Fourier transform (STFT)) e una least square support vector machine (LS-SVM). Con questo nuovo sistema il segnale in ingresso viene diviso in 4 segmenti, ognuno dei quali suddiviso a sua volta in più piccoli tracciati di segnale [44]. Questi sotto segmenti, sottoposti a una ulteriore scomposizione, vengono processati con la FFT ed in tal modo si riescono a identificare le bande di frequenza utili ed essenziali all'acquisizione del segnale cerebrale. Infine, i segmenti, sono portati alla LS-SVM in grado di classificare e isolare i segnali eeg relativi alle crisi epilettiche. In tal modo è possibile riscontrare un incremento nell'accuratezza del segnale garantendo migliori prestazioni nell'individuazione di fenomeni elettrici cerebrali che indicano l'avvio di un fenomeno epilettico. Nell'osservazione dei fenomeni epilettici è possibile ricondursi in generale a 2 fasi ben precise:

- **Fase intercritica**, in cui alcuni neuroni scaricano saltuariamente la loro polarizzazione caratterizzando poi delle singole punte sul tracciato EEG. (si veda img punte epilett)
- **Fase critica**, in cui invece molti neuroni scaricano la loro polarizzazione in modo prolungato e sincronizzato per poi proseguire in modo discontinuo. Sul tracciato EEG sono osservabili come forti oscillazioni consecutive caratterizzate dal generico andamento “punta-onda”.

Infine, è possibile osservare come questo metodo è incline alla presenza di rumore nelle fasi di acquisizione dovuto alla presenza di capelli, movimento del paziente durante l'esame, utilizzo di strumentazione antiquata e attività cerebrale di fondo.

4.4 – Tomografia computerizzata

Il primo macchinario in grado di eseguire una tomografia computerizzata risale agli anni Settanta. Il primo modello, che valse anche il premio Nobel ai suoi due ideatori Allan Cormack e Godfrey Hounsfield, fu uno dei primi a sfruttare l'interazione tra macchinario per diagnostica e utilizzo di un computer ed era ristretto all'utilizzo di generazione di immagini per lo studio del cervello. Questo strumento era comunque diretta evoluzione di uno dei pilastri della radiografia, precedentemente elaborato negli anni Trenta, che da quel momento in poi venne soppiantato: la stratigrafia (mediante la quale era possibile ottenere una immagine di un singolo piano della zona del corpo da studiare per effetto della rotazione di un tubo radiogeno attorno al paziente e sfruttando l'impressione dei fotoni che attraversavano il corpo). Solo con l'evoluzione dei computer stessi, sempre più potenti e con tempi di elaborazione molto brevi, l'applicazione di questi macchinari venne estesa a svariati campi passando dall'archeologia allo studio del corpo umano. In ambito clinico è diventata negli ultimi 30 anni uno dei principali metodi di acquisizione di immagine per quanto riguarda il cranio e l'encefalo, garantendosi un posto fra le tecniche più utilizzate in questo campo.

4.4.1 – Principio di funzionamento e applicazioni

La tomografia computerizzata (CT, dall'inglese computed tomography) è anche conosciuta comunemente come tomografia assiale computerizzata (TAC) seppur questo acronimo sia caduto in disuso con l'evoluzione del tipo di acquisizione utilizzata. È una tecnica di diagnostica per immagini utile all'esame radiologico di qualsiasi parte del corpo umano. Un macchinario di questo tipo si compone di:

- **Gantry**, di forma circolare. Esso può essere visto come una struttura cilindrica che circonda il paziente e al suo interno ruota il tubo radiogeno, fonte effettiva del fascio di raggi X.
- **Blocco di acquisizione ed elaborazione dati**. Qui è possibile osservare direttamente le immagini rilevate durante l'esame.
- **Console di comando**. Utile al controllo di tutte le funzionalità del macchinario.
- **Supporto per il paziente**. Solitamente è un lettino su cui lo si fa stendere, capace di scorrere all'interno del gantry.

Il fascio di raggi X per mezzo di collimatori viene emesso dal tubo radiogeno, in rotazione attorno al paziente e attraversandolo incide l'immagine su un sistema di acquisizione (composto da detettori) che si trova sempre in posizione opposta alla fonte del fascio della radiazione (si veda figura 20). In seguito, un elaboratore connesso al sistema di acquisizione trasformerà i dati acquisiti in una immagine in scala di grigi le cui tonalità sono direttamente proporzionali all'attenuazione che i tessuti della porzione di corpo effettuano sui fotoni emessi. Il risultato sarà infine osservabile su un monitor. I dati raccolti durante una rotazione completa del tubo radiogeno riguardano l'attenuazione dei fotoni da parte dei tessuti del paziente in funzione delle varie posizioni angolari del tubo.

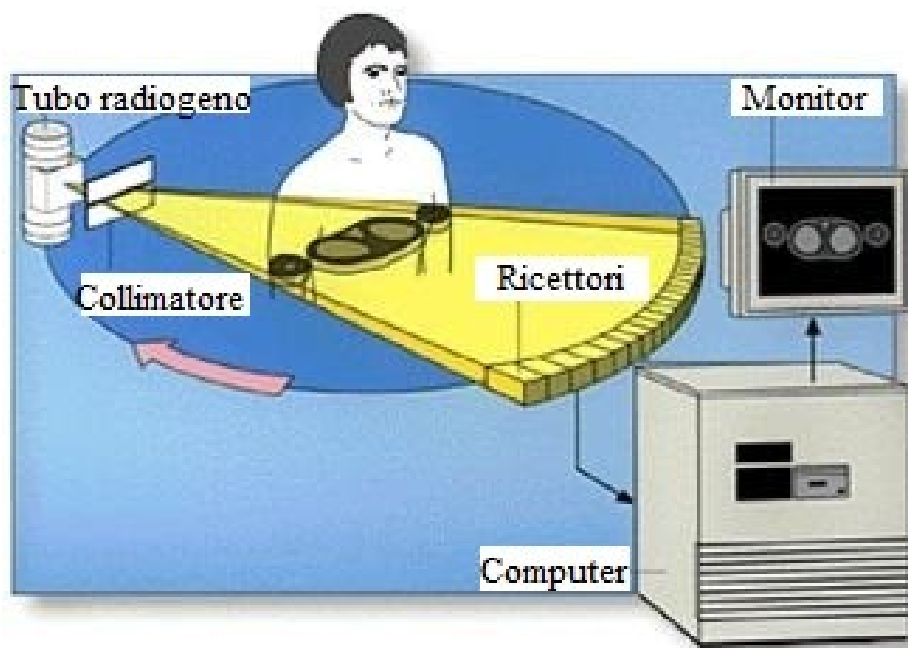


Figura 20: schema di funzionamento macchinario TC.

Mediante l'utilizzo del mezzo di contrasto (una sostanza a base di iodio somministrabile per via orale o venosa) è possibile aumentare l'efficacia di questo metodo di imaging garantendo una ottima visualizzazione di arterie e vene. Nei più moderni macchinari è possibile settare lo spessore delle scansioni in modo tale da ottenere delle immagini più o meno raffinate in funzione del tessuto in studio. Partendo da uno spessore minimo di 0.5 mm è infatti possibile far variare questo parametro in modo da influenzare il numero di scansioni effettuate sul paziente e di conseguenza la dose di radiazione a cui si sottopone l'organo in studio.

A tutti gli effetti quindi, questo tipo di macchinario basa il suo principio di funzionamento sull'assorbimento dei raggi X (regolato secondo l'equazione (5)) per cui emettendo il fascio di raggi con una certa densità iniziale (I_0 che indica la densità d'emissione) su di un corpo questo viene attenuato in modo esponenzialmente decrescente in funzione di due particolari parametri: il coefficiente di attenuazione di massa (μ , strettamente legato alla densità del materiale attraversato dalla radiazione ionizzante e dall'intensità del fascio della stessa) e il cammino percorso nel mezzo (t). In tal modo sarà riscontrabile un campo con una certa densità finale generalmente differente da quella iniziale ($I(t)$).

$$I(t) = I_0 e^{-\mu t} \quad (5)$$

Da questa relazione è quindi possibile intuire il perché, nelle vecchie radiografie analogiche, tessuti a più elevata densità risultavano in scale di colorazione più chiaro (la massima densità del materiale attraversato corrisponde a tutti gli effetti ad una colorazione tendente al bianco) mentre quelle a minore densità a colorazioni via via più scure (la minima densità del materiale attraversato corrisponde al nero). Grazie a queste sue proprietà la CT viene utilizzata per andare ad osservare l'integrità delle vie di trasporto del sangue nel cervello in maniera tale da poter identificare, qualora sia presente, una emorragia nel corpo calloso.

Nella CT l'algoritmo di acquisizione delle immagini segue un procedimento molto semplice: una volta impostato lo strato da visualizzare esso viene inizialmente suddiviso in modo bidimensionale per mezzo di una matrice di dimensione 512x512 composta da elementi di ugual misura detti pixel. Dopodiché, selezionando lo spessore dello strato, ogni pixel viene trasformato in un elemento di volume detto voxel. A questo punto, misurando l'attenuazione del fascio di raggi X su proiezioni differenti grazie alla gantry capace di compiere giri completi attorno al paziente steso sul lettino, le misurazioni vengono inviate al blocco di elaborazione che ricostruisce la sezione di paziente in osservazione.

4.4.2 – Software di analisi delle immagini della tomografia computerizzata

Essendo una delle prime tecniche elaborate per lo studio delle immagini del cervello CT presenta una moltitudine di software per i più svariati compiti (dalla visualizzazione al trasferimento di immagini). I più utilizzati sono:

- **AMIRA**, è un software per la visualizzazione, manipolazione e interpretazione di dati ottenuti mediante tecnica CT scritto in C++. Presenta una serie di funzioni come l'elaborazione di file raw (particolare formato di salvataggio delle immagini digitali che non subisce perdite di qualità durante il salvataggio rispetto ai normali formati di salvataggio delle immagini), filtraggio del segnale, esplorazione 3D e tecniche di ricostruzione superficiale [45]. Permette di analizzare mediante ulteriori tool le immagini per volume, superficie, densità e distribuzione dell'organo. Relativamente all'analisi cerebrale permette di eseguire delle scansioni mediante tracciamento dei neuroni e delle fibre cerebrali.
- **Olea Sphere**, software utile all'archiviazione, postprocessing e comunicazione delle immagini acquisite con tecniche CT. È eseguibile nella maggior parte dei sistemi operativi in uso ed è totalmente basato sulla compatibilità con gli standard DICOM (ente internazionale che gestisce la trasmissione, archiviazione, stampa e reperibilità delle immagini in ambito medico). Scritto in linguaggio Java permette una corretta gestione delle immagini mediante sette differenti applicazioni che riguardano testa, collo, prostata, seno, pelvi, cuore e cervello.
- **Analyze**, sviluppato dalla Biomedical Imaging Resource (BIR), permette una visualizzazione multidimensionale, processamento e misurazione del segnale CT. È ampiamente utilizzata nel campo della neuroimmagine funzionale. I file elaborati con questo standard sono inoltre eseguibili con ulteriori software più diffusi (come il precedentemente citato FreeSurfer). La particolarità di un elemento elaborato con software Analyze sta nel fatto che si compone di due elementi: uno effettivamente portante l'immagine acquisita e l'altro utilizzato come intestazione (header) che contiene tutte le informazioni relative alla dimensione, risoluzione e dati di acquisizione dell'immagine stessa.

4.4.3 – Varianti, vantaggi e svantaggi

Nel corso dell'evoluzione di questo macchinario si sono succedute vere e proprie “generazioni” differenti l'una dall'altra per il tipo di fascio utilizzato o per morfologia dei ricettori di attenuazione del raggio stesso. Nello specifico si può parlare di:

- **Prima generazione.** In questi modelli il fascio emesso era lineare (figura 21 3.a) e le modalità di acquisizione dell'immagine richiedevano molto tempo generando immagini a bassa risoluzione. Nello specifico, era necessario far ruotare il tubo radiogeno attorno al paziente di

un grado per volta fino a compiere uno spostamento di 180° totali (e non una rotazione completa di 360° in quanto il tubo radiogeno presentava cavi di collegamento che ne impedivano la completa rotazione). Includendo anche le operazioni di traslazione del tubo, da applicare in sinergia ai movimenti rotatori per caratterizzare il volume di corpo da osservare si arrivava ad elevatissimi numeri di acquisizioni. Il valore di attenuazione veniva invece rilevato da un singolo detettore che generava un segnale elettrico, il quale una volta rielaborato permetteva di ottenere l'immagine ricercata.

- **Seconda generazione.** In questa generazione è possibile osservare le prime migliorie sia per l'aspetto meccanico che del fascio di raggi X. Nello specifico dal singolo fascio si passò all'utilizzo di un "ventaglio" di raggi con angolazione di circa 20° - 30° . In tal modo venne meno la necessità di effettuare spostamenti traslatori per l'acquisizione del volume di interesse. Per quanto riguarda il sistema di acquisizione di attenuazione del fascio invece si passò in maniera congrua da un singolo detettore a blocchi da 20 detettori sempre contrapposti alla fonte di radiazione (figura 21 3.b).
- **Terza generazione.** In questa generazione aumenta il numero di detettori e l'ampiezza del ventaglio del fascio di raggi X. Questa generazione si contraddistingue dalle precedenti per la sua elevata velocità di acquisizione di immagini e dalla presenza di detettori posizionati su più strati in modo tale da garantire con un'unica ripresa più proiezioni della sezione in studio (figura 21 3.c). In questi è anche possibile osservare la nuova possibilità di effettuare misurazioni a 360° grazie alla rimozione dei cavi di alimentazione del tubo radiogeno (ora interni al macchinario).
- **Quarta generazione.** La quarta generazione eredita tutti i pregi della terza ma presenta detettori lungo tutto l'anello del gantry. Questo particolare modello è stato abbandonato nel corso degli anni causa l'elevato costo di manutenzione dell'anello di ricezione rispetto al classico sistema con detettori contrapposti alla sorgente della radiazione. (figura 21 3.d).

Nei modelli attuali, diretti discendenti della terza generazione, è possibile osservare un nuovo metodo di acquisizione delle immagini. Il lettino su cui viene posizionato il paziente, infatti, è in grado di traslare lungo una direzione, in tal modo il sistema tubo radiogeno – detettori ruota continuamente durante lo scorrimento del paziente attraverso il gantry garantendo una acquisizione "a spirale" (si veda figura 22). In tal modo è possibile ottenere immagini in modo continuo e sottoponendo il paziente solo una volta alla dose di radiazione ionizzante.

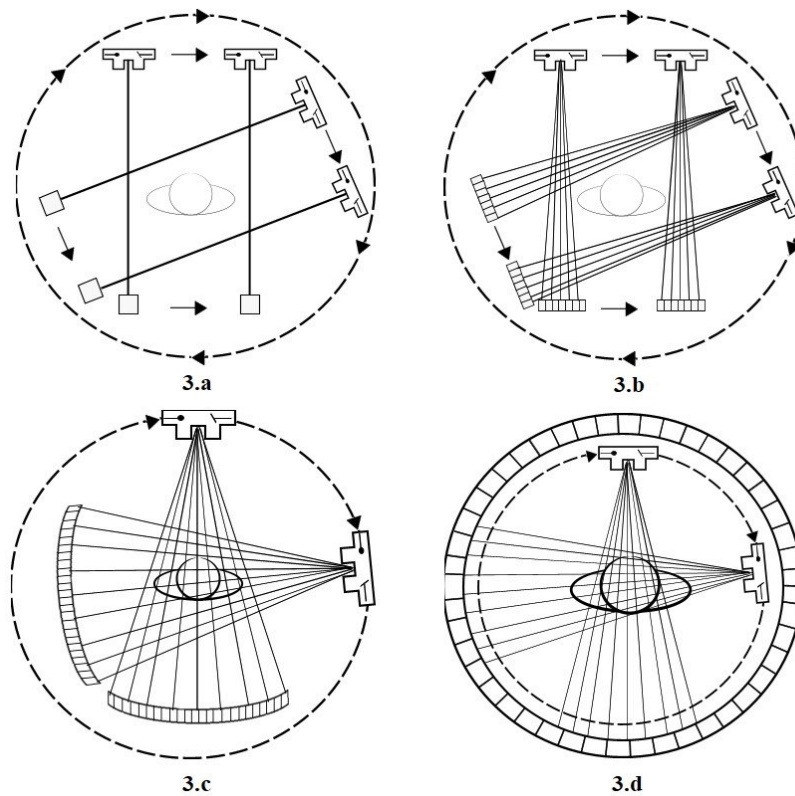


Figura 21: generazioni di macchinari per acquisizione mediante TC.

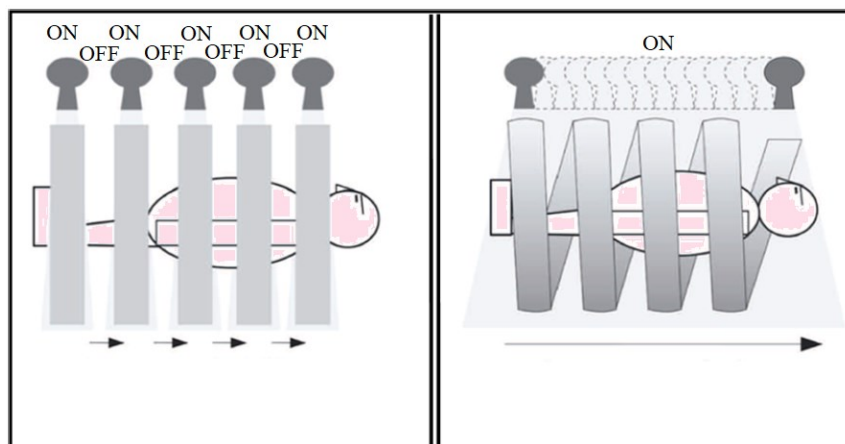


Figura 22: nel riquadro sinistro è possibile osservare la modalità di acquisizione classica (sequenziale). Ogni strato, in questo modo, è acquisito con il lettino fermo all'interno del gantry. L'avanzamento del paziente avviene solo quando è terminata la rotazione del tubo radiogeno. Nel riquadro destro è possibile osservare la modalità di acquisizione a spirale con ripresa continua e avanzamento continuo del lettino all'interno del gantry [46]. Ulteriore aiuto nella comprensione dell'immagine è dato dalle diciture on e off e dalle frecce

La CT non deve essere considerata uno strumento da utilizzare come check-up periodico perché la dose di radiazioni emessa dalla macchina può essere, in certi casi, discretamente alta. È inoltre necessaria una certa prudenza soprattutto nei bambini e nelle donne in età fertile [47]. Nonostante l'elevato incremento nella frequenza di utilizzo in ambito clinico negli ultimi 30 anni è bene sottolineare come una piccola parte dei pazienti sottoposti a CT (0.4 % negli Stati Uniti [48]) sviluppi il cancro a causa dell'esposizione ai raggi X. I rischi immediati della CT sono invece imputabili solamente all'iniezione endovenosa del mezzo di contrasto. È dunque doveroso evitare questo tipo di esame in combinazione con mezzo di contrasto in persone che ne presentano nota allergia o affetti da diabete, insufficienza renale o insufficienza epatica [49].

4.5 – Tomografia a emissione di fotone singolo

L'avvento dell'elettronica nella seconda metà del secolo scorso ha portato allo sviluppo di nuove tecnologie d'immagine. Una di queste fu quella relativa alle apparecchiature di acquisizione di immagini scintigrafiche (ovvero per rilevazione di raggi gamma emessi da radiofarmaci introdotti nel soggetto in studio). Queste tecnologie permisero di generare immagini numeriche da indirizzare poi in opportuni elaboratori e comportarono un importante salto in avanti rispetto alle normali tecniche radiologiche che necessitavano di strumentazione per la stampa di immagini analogiche. Una di queste, la tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT, dall'inglese Single Photon Emission Computed Tomography), venne elaborata come sistema di imaging di supporto per lo studio delle condizioni di epilessia dei pazienti. Essa venne quindi usata non come tecnica principale di osservazione dello stato di split brain ma come esame di accertamento dell'attività cerebrale nelle fasi che precedono l'eventuale resezione del corpo calloso o l'avvio di un trattamento farmacologico. Adoperando una particolare camera si procede all'acquisizione di svariate proiezioni bidimensionali della fetta di corpo di interesse da differenti angolazioni (a seguito della somministrazione del radiofarmaco). Tale camera (si veda gamma camera capitolo 4.5.1) viene fatta ruotare attorno al paziente e l'acquisizione dell'immagine avviene ogni 3° - 6°. In molti casi è inoltre necessario procedere con delle acquisizioni a 360° per garantire il miglior risultato possibile ed una ricostruzione tridimensionale ottimale. In questi casi l'esame di acquisizione si prolunga notevolmente fino ad una durata approssimativa di 20 minuti. In seguito all'acquisizione delle immagini è possibile procedere con la ricostruzione tomografica generando quella che poi sarà a tutti gli effetti l'immagine tridimensionale finale. Tale ricostruzione 3D è

spesso utilizzata per osservare nel dettaglio variazioni nelle continuità dei tessuti in studio lungo qualsiasi asse del corpo.

4.5.1 – Principio di funzionamento

La SPECT è un esame di medicina nucleare che si basa sulla somministrazione di un radiofarmaco e sulla successiva rilevazione dei fotoni gamma emessi, a seguito del decadimento, dalla sostanza radioattiva che è parte del radiofarmaco [50]. Elemento fondamentale di questo apparecchio è la **gamma camera**, parte principale di una macchina per esame SPECT che ruota intorno alla persona sottoposta all'esame (contenente il collimatore, il cristallo rivelatore, fotomoltiplicatore e preamplificatori). Elaborando tali segnali elettrici si ottengono le immagini tomografiche, vere e proprie fotografie della distribuzione del radiofarmaco su strati virtuali del corpo della persona (si veda figura 22). Essa è composta dalle seguenti componenti:

- **Collimatore**, è una particolare struttura di metallo con elevato potere schermante. In esso è possibile osservare dei setti (veri e propri fori) che vengono attraversati dalla radiazione. Essendo posizionato tra la fonte della radiazione (il paziente) e l'elemento di acquisizione della stessa si può ben capire che il suo compito è quello di convogliare il segnale ed evitarne la dispersione verso altre direzioni.
- **Cristallo rivelatore**, generalmente circolare o cilindrico permette di assorbire la radiazione che poi viene trasformata in fotoni luminosi ("scintille"). È a tutti gli effetti un "rivelatore di scintillazione". È rinchiuso in un contenitore protettivo contro l'umidità (causa principale della sua degradazione).
- **Fotomoltiplicatori e i preamplificatori**, collegati direttamente al blocco con il cristallo piezoelettrico mediante connessione ottica fungono da rilevatori di fotoni trasformando la loro energia in segnale elettrico.
- **Blocco di elaborazione**, in cui risiedono i principali elementi di traduzione e trasformazione del segnale elettrico. Sono presenti, inoltre, amplificatori e filtri per garantire la migliore acquisizione possibile.
- **Computer**, dove vengono riorganizzate le immagini acquisite, salvate su dispositivi di memorizzazione ed eventualmente stampate su cartaceo quando necessario (figura 23).

A seguito della perfusione del radiofarmaco, i raggi gamma emessi dal paziente attraversano il collimatore. Raggiungendo il cristallo questi vengono convertiti in scintille di luce e formano una "immagine" con luminescenza proporzionale alla radioattività dell'organo in studio. A questo punto

entrano in gioco i fotomoltiplicatori. La scintilla viene infatti captata da ogni fotomoltiplicatore, convertita in segnale elettrico. Tutti i segnali vengono infine sommati e amplificati per produrne uno che viene digitalizzato nel blocco di elaborazione (previa operazione di filtraggio con cui si riescono a scernere i fotoni utili alla formazione dell'immagine da quelli di rumore). La capacità di questo macchinario di "riconoscere" dunque il particolare fotone in funzione del radiofarmaco utilizzato permette di impiegare più farmaci contemporaneamente garantendo l'esaltazione di particolari aree di un organo rispetto ad altre o ottenendo differenti immagini di un organo. Il principio di funzionamento, quindi, non è molto diverso da quello di una tomografia assiale computerizzata. La differenza principale sta nel fatto che nella SPECT la sorgente delle radiazioni è interna alla persona (il radiofarmaco) e le immagini sono legate al modo in cui l'organismo trasforma il radiofarmaco stesso. Di conseguenza è del tutto valida, anche in questo caso, l'equazione (4) con la sola differenza che l'attenuazione della sorgente emissiva avviene dall'interno del corpo verso l'esterno. La SPECT, inoltre, fornisce dettagli importanti sul funzionamento dei tessuti/organi in esame e permette anche di studiare malattie cerebrovascolari, epilessie, malattie neurodegenerative e tumori cerebrali (si veda figura 24). Garantendo una accurata localizzazione nello spazio viene molto utilizzata per la visualizzazione di organi interni e come facile immaginare viene spesso preferita nelle situazioni di visualizzazione della condizione di agenesia del corpo calloso. Per quanto riguarda i casi di epilessia, in campo neurologico tutti gli studi che hanno portato all'utilizzo di questa tecnica si basano su un concetto molto semplice: i neuroni, non hanno riserve energetiche. Di conseguenza un aumento delle richieste di ossigeno e metaboliti comporta un aumento del flusso sanguigno a livello della regione d'interesse. Quindi durante l'attività epilettica (che richiede grossi quantitativi di nutrienti) si osserva un elevato flusso sanguigno con conseguente metabolismo cerebrale. La somministrazione del radiofarmaco avviene in modo proporzionale al flusso sanguigno dell'area di interesse e le immagini tomografiche rappresentano la circolazione che avviene in tale area. Nel caso del cervello ci si concentra sulla distribuzione del segnale utile per ricavare informazioni relative all'entità del danno che riguarda il corpo calloso. Il radiofarmaco, in questo caso, si distribuisce nel sistema nervoso centrale in modo proporzionale al flusso sanguigno dell'area interessata e le immagini tomografiche rappresentano la circolazione regionale. Così, come per tutte le tecniche che prevedono l'utilizzo di mezzo di contrasto, si procede ad una visualizzazione delle immagini ottenute concentrandosi sulla distribuzione della fonte del segnale, la quale può essere più o meno presente nei due emisferi a seconda dell'importanza del danneggiamento del corpo calloso.

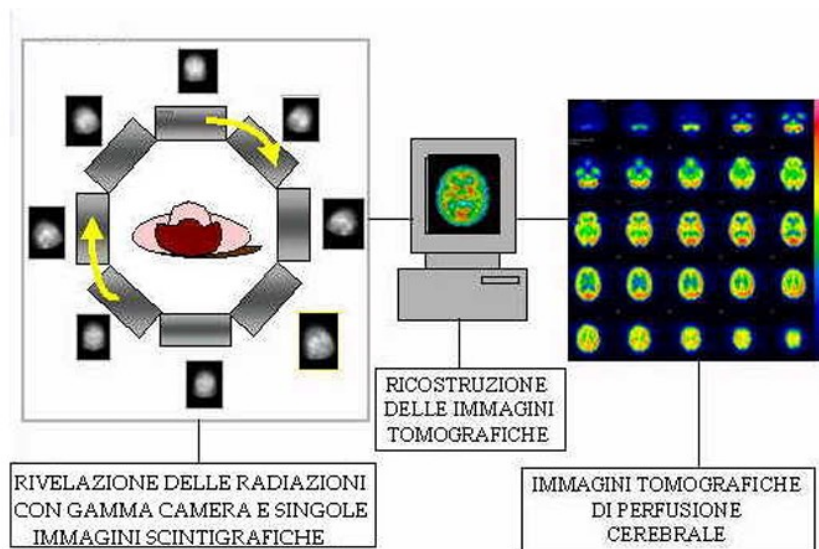


Figura 23: schema di funzionamento SPECT

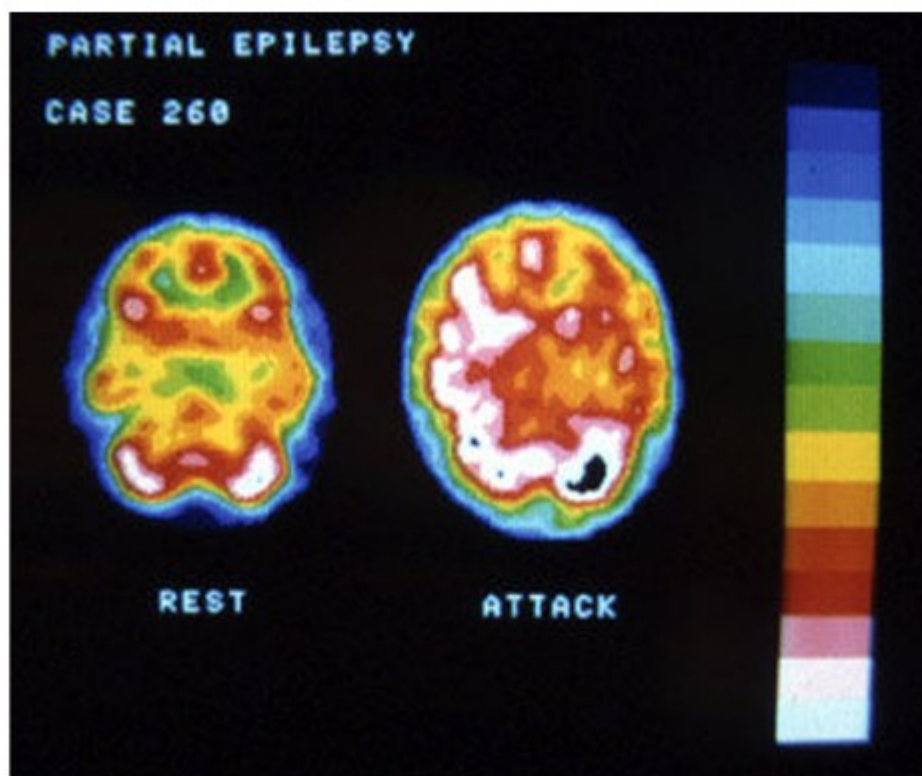


Figura 24: ripresa mediante SPECT di un paziente in fase riposo (rest) e in fase di attacco epilettico (attack). Si noti come a tutti gli effetti si riesca a osservare una maggiore intensità dell'attività cerebrale in funzione dell'emissione spettrale del cervello mediante il radiofarmaco (dal colore più scuro che indica poca attività, al più chiaro che invece indica elevata attività).

4.5.2 - Software di analisi delle immagini della tomografia a emissione di fotone singolo

- **Ictal-Interictal SPECT Analysis (ISAS)**, software utile all'analisi di dati acquisiti durante la comparsa di segnale epilettico. Scritto in MATLAB ed eseguibile su Windows, Unix e Mac OS X ha come scopo principale quello di elaborare e comparare segnali rilevati durante la fase ictale dell'attacco epilettico (cioè diretto risultato dell'attacco epilettico) e la fase interictale (in cui si hanno fluttuazioni nel segnale elettrico cerebrale). Incrociando i dati ottenuti e confrontandoli con acquisizioni precedenti relative a pazienti sani (contenute in un apposito database) si riesce a effettuare una corretta diagnosi dello stato del paziente.
- **Raw Informatics Tools and Resources Clearinghouse (NITRC)**, questo software più che sull'elaborazione punta ad una efficiente gestione delle immagini garantendone la reperibilità mediante cloud. Scritta in HTML e MySQL, lavora in ottima simbiosi con altri software relativi all'acquisizione dell'immagine.

4.5.3 – varianti, vantaggi e svantaggi

Il trattamento chirurgico mediante resezione (totale o parziale) del corpo calloso ha come obiettivo l'eliminazione delle crisi epilettiche del paziente. Di conseguenza è necessario riuscire ad ottenere dati altamente specifici prima di procedere nell'operazione. In generale in una zona lesionata del cervello è possibile osservare lo sviluppo di aree a loro volta coinvolte in crisi di questo tipo. Purtroppo, non sempre è valida questa correlazione. Non tutte le lesioni sono strettamente legate ad eventi di crisi epilettica. Quindi, quando viene rilevata una lesione è necessario procedere con esami di approfondimento. Ciò avviene sempre più spesso con una particolare tipologia di SPECT detta "con traccianti di perfusione cerebrale" (rCBF - SPECT). Mediante l'utilizzo di radiofarmaci distribuiti direttamente nel flusso ematico cerebrale si possono riconoscere diversi modelli riguardo i punti in cui originano gli attacchi epilettici sia per quanto riguarda la fase critica che intercritica. La SPECT di questo tipo, effettuata in fase intercritica, presenta meno accuratezza di altre tecniche di visualizzazione equivalenti e di conseguenza è raramente utilizzata come esame singolo. Spesso, infatti, viene impiegata come supporto alla SPECT in fase critica (che viene registrata in parallelo) come elemento di confronto. Riguardo la SPECT in fase critica, invece, si ha una più performante acquisizione dei dati. Con questa tecnica è possibile ottenere delle migliori immagini delle aree

cerebrali coinvolte nella crisi ma è necessario adottare degli accorgimenti in più poiché il radiofarmaco deve essere iniettato entro i 45 secondi dall'insorgenza della crisi epilettica. Di conseguenza la limitazione principale (e contemporaneamente il pregio) di questa tecnica è proprio la tempestività dell'operazione di perfusione che prevede l'assegnazione di personale ospedaliero pronto ad iniettare il farmaco ma purtroppo relegato al solo compito d'attesa della crisi epilettica. Di recente sono stati sviluppati sistemi di osservazione in grado di riconoscere l'avvio di una crisi. In tal modo si riesce ad automatizzare il processo di somministrazione del farmaco riducendo al minimo eventuali ritardi nell'iniezione. Altro svantaggio principale delle tecniche SPECT risiede negli eventuali tempi di evoluzione estremi di un fenomeno da osservare. Sono state riscontrate infatti grandi difficoltà nell'osservazione di fenomeni repentini o molto lenti in quanto non è possibile cogliere a pieno l'evoluzione del radiofarmaco nel cervello. Dato che la SPECT permette una accurata visualizzazione dello spazio 3D sta via via diventando sempre più comune utilizzarla per lo studio ed osservazione dello stato di organi interni relativamente alla funzionalità degli stessi e di conseguenza è sempre più utilizzata nell'imaging del cervello.

4.6 – Stimolazione Magnetica Transcranica

Nonostante questa sia una tecnica “recente” di studio dell'attività cerebrale, le sue radici affondano in scoperte risalenti al 1790 dove si notò come i nervi trasportassero a tutti gli effetti energia elettrica al sistema nervoso e viceversa. Durante un esperimento Luigi Galvani notò infatti che delle parti di corpo di rana si contraevano al passaggio di corrente (da qui il termine in fisiologia di galvanismo per la descrizione di questo fenomeno). In seguito, nel 1830, Michael Faraday introdusse il concetto di campo elettromagnetico dove si mettevano in relazione campo elettrico e magnetico. Nel 1870 si arrivò per la prima volta a osservare come degli stimoli elettrici di bassa entità erano capaci di stimolare alcune aree del cervello con conseguente risposta motoria garantendo la formazione di una prima bozza di mappa che associava per ogni area un'opportuna azione. Fu solo negli anni Ottanta che fu elaborato il primo concetto di macchinario a stimolazione magnetica transcranica (TMS). Mediante questo macchinario il dottor Anthony Barker e il suo gruppo di collaboratori riuscirono ad indurre delle contrazioni in aree specifiche della mano di un paziente sveglio (applicando la TMS all'emisfero controlaterale che controllava quel particolare movimento muscolare). Dagli anni Novanta in poi questa tecnica ha assunto importante rilievo come strumento di valutazione per la condizione di disconnessione emisferica e come tecnica terapeutica per disturbi neurologici e psichiatrici (come, per esempio, il disturbo depressivo maggiore o il morbo di Parkinson).

4.6.1 – Principio di funzionamento e applicazioni

La TMS segue il principio fondamentale di induzione magnetica applicata al corpo umano. Questo particolare fenomeno ha un effetto duale per cui facendo scorrere una corrente in una bobina si produce un campo magnetico e viceversa un campo magnetico variabile produce una corrente nei conduttori vicini. Il principio, anche noto mediante la legge di Faraday-Neumann-Lenz (equazione (6)) permette di relazionare un campo magnetico esterno con l'attività elettrica del cervello da esso indotto. Sia *f.e.m.* la forza elettromotrice, $\frac{d}{dt}$ operatore di derivazione rispetto al tempo (che indica la variabilità nel tempo) e $\phi_\gamma(\mathbf{B})$ flusso del campo magnetico \mathbf{B} attraverso la superficie di contorno γ allora si può scrivere la seguente relazione:

$$f.e.m. = - \frac{d\phi_\gamma(\mathbf{B})}{dt} \quad (6)$$

Questa indica come la forza elettromotrice indotta in un circuito è proporzionale alla variazione del flusso del campo magnetico nel tempo attraverso una qualsiasi superficie di contorno γ .

Un comune apparato TMS può essere riassunto come composto dai seguenti elementi [51]:

- **blocco principale** (in cui sono presenti il sistema di carica, condensatori per l'accumulo di energia, circuiti per la definizione della forma degli impulsi, un interruttore di scarica, un sistema per il recupero di energia e funzioni di controllo).
- **Bobina per la stimolazione**, di numero e geometria differente in base alla tipologia di TMS in utilizzo.
- **Interruttore generale**, che gestisce l'alimentazione del macchinario.

Somministrando un impulso magnetico focalizzato in una porzione limitata di spazio, per mezzo di una o più bobine di stimolazione dette coil (di numero differente in base alla tecnica di TMS in uso) si generano delle correnti indotte nella scatola cranica garantendo la stimolazione (o inibizione) della corteccia cerebrale depolarizzando i neuroni in modo non invasivo [52] (si veda figura 26). La TMS può essere impiegata nell'analisi della funzione motoria volontaria in due modi: indagando l'eccitabilità del sistema nervoso centrale prima, durante e dopo i movimenti; interferendo con i movimenti per ottenere informazioni sul ruolo delle diverse aree corticali nelle varie fasi di un compito a seconda del tipo di obiettivo che si vuole ottenere si dovranno utilizzare protocolli

diversi. In genere se si vuole procedere con una inibizione della corteccia cerebrale si procede con una stimolazione a bassa frequenza mentre una stimolazione ad alta frequenza induce una eccitazione [53]. Nonostante sia incentrata sull'interazione tra campo magnetico e corteccia cerebrale, questa tecnica risulta utile per eventuali valutazioni di disconnessione emisferica. Studiando infatti i tempi di risposta (o una effettiva mancanza di questa) è possibile risalire a eventuali danneggiamenti del corpo calloso che non permettono la corretta propagazione dello stimolo indotto. Riducendo all'essenziale il funzionamento del macchinario, esso può essere interpretato come un semplice circuito composto da interruttore, condensatore e induttore (si veda figura 25).

Passando alla fase operativa si procede in tale modo: inizialmente si caricano i condensatori mentre il circuito è aperto (l'interruttore è aperto). La corrente in riferimento alla bobina, in questa fase di carica è considerata a 0. Successivamente, una volta chiuso l'interruttore, la corrente è libera di scorrere nel circuito e di conseguenza di attraversare la bobina. L'effetto di autoinduzione e la resistenza intrinseca del circuito causano a questo punto la scarica del condensatore e l'avvio del fenomeno di inibizione/eccitazione nel cervello. A fine operazione si può scegliere se spegnere il dispositivo o ricaricarlo per un nuovo impulso.

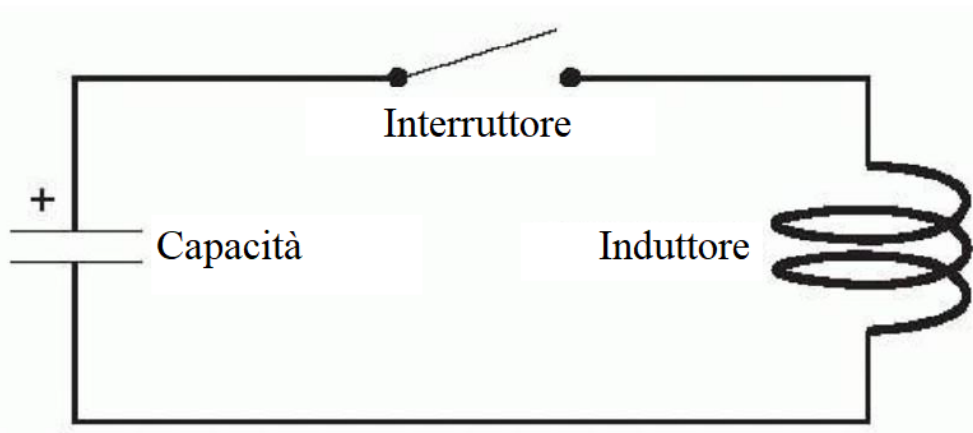


Figura 23: Schematizzazione del principio di funzionamento mediante circuito composto da capacità, induttore e interruttore. Il condensatore oltre ad accumulare corrente per l'impulso ha anche il ruolo di garantire un certo livello di sicurezza

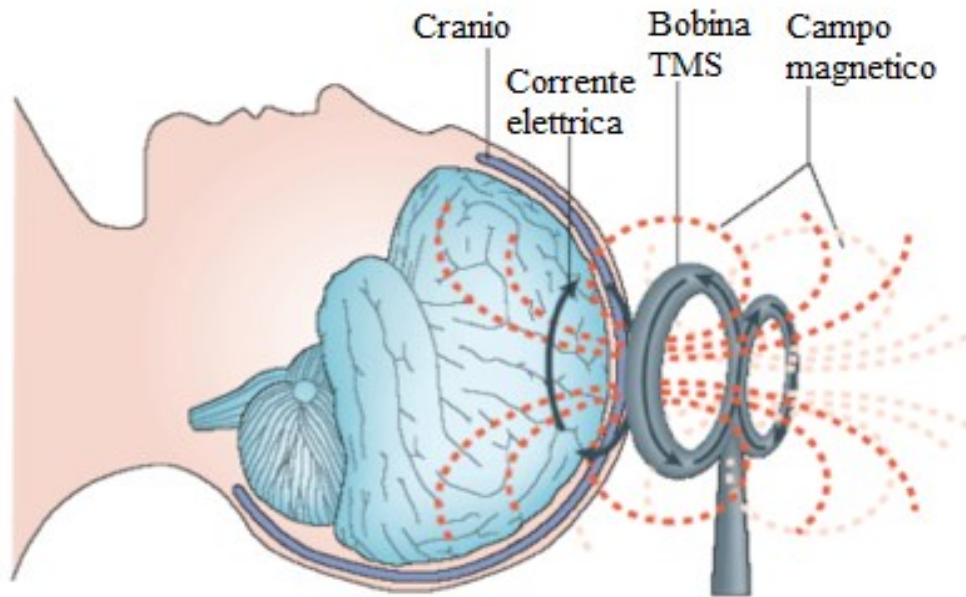


Figura 24: schema dell'interazione del campo magnetico emesso dal coil e relativo campo elettrico indotto nel cervello

4.6.2 – Software di analisi delle immagini della stimolazione magnetica transcranica

Questa nuova tecnica di studio del cervello sta riscontrando popolarità per quanto riguarda la mappatura della corteccia motoria in sinergia con la tecnica di MRI. Di conseguenza molti dei software recentemente sviluppati tendono ad avere funzionalità che vanno a supporto di questo metodo di analisi. I più utilizzati sono:

- **NeuroMeasure**, software open source strettamente sviluppato per l'analisi di dati acquisiti da sistemi Nexstim e BrainSight [54] (due delle maggiori piattaforme utilizzate per questo strumento). Questo software prevede la possibilità di misurare e comparare l'acquisizione ed elaborazione della particolare mappa della corteccia motoria con altre memorizzate garantendo

quindi l'eventuale confronto tra modelli di pazienti sani ed affetti da disconnessione interemisferica [54].

- **QtracW Threshold Tracking Software**, è un programma di acquisizione dati basato sulle relazioni di causa effetto tra stimolo emesso e risposta ricevuta. Inizialmente ideato per lo studio di nervi in vivo è stato adottato nel tempo anche come strumento per la valutazione della corteccia motoria per mezzo di apparecchiature TMS. In esso è possibile trovare ulteriori programmi utili alla stimolazione (**QtracS**, dove S sta per “stimulation” ovvero stimolazione) e al tracciamento di grafici (**QtracP** dove P sta per “plotting”, letteralmente “graficare”) [55]. Permette inoltre la registrazione dei segnali acquisiti e la valutazione del segnale mediante dei parametri principali come soglia, ampiezza.
- **BrainSight TMS Navigation**, software leader nel mondo della TMS permette, collegandosi direttamente alla ripresa mediante risonanza magnetica del cervello del paziente, di localizzare le aree della corteccia cerebrale di interesse. In tal modo non si procede più ad una valutazione di stimoli per tentativi ma si può procedere direttamente con l'applicazione del coil dove necessario. Seguendo questo principio di funzionamento, il software permette di impostare l'area target da stimolare mediante delle ricostruzioni 3D della zona cerebrale (garantendo una corretta individuazione della traiettoria del campo magnetico prodotto mediante i parametri di inclinazione, imbardata e beccheggio) [56].

4.6.3 – Varianti, vantaggi e svantaggi

Ideata inizialmente come alternativa al metodo della stimolazione elettroconvulsivante mediante la quale si utilizza il passaggio di corrente elettrica attraverso il paziente per eccitare le cellule di interesse ed osservare la comunicazione intracellulare, questa tecnica di diagnostica non può comunque essere utilizzata da sola in quanto non fornisce al personale medico in procinto di operare abbastanza informazioni e di conseguenza si preferisce accoppiarla ad una tecnica di imaging (generalmente MRI) in maniera tale da affiancare alle immagini dei dati relativi all'attività cerebrale.

Importanti differenze si hanno in funzione dei coil utilizzati per la trasmissione del campo magnetico. Si possono trovare, tra i più comuni:

- **Coil circolare**, garantisce la massima profondità di induzione nel suo centro, con buona penetrazione (si veda figura 27). Se posizionato nelle aree di confine tra i due emisferi cerebrali

non garantisce però una equa distribuzione del campo magnetico (con il rischio di stimolare meno un emisfero rispetto all'altro).

- **Coil "a otto" ("a farfalla")**, il campo magnetico ha doppia "cima" ovviando al problema del circolare per quanto riguarda l'induzione sbilanciata del campo magnetico.
- **Caschetto**, negli ultimi tempi sta prendendo piede una particolare versione per cui si utilizza un vero e proprio caschetto in cui sono contenuti diversi coil attivabili in sinergia o singolarmente.

Per quanto riguarda le varianti di TMS elaborate fino ad oggi le più famose sono la Paired Pulse TMS (ppTMS) e la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS). Nel caso di ppTMS, le bobine utilizzate sono due (diversamente dalla tecnica classica che ne utilizza solo una) e identificabili come primaria e secondaria. Lo scorrimento di corrente che avviene nella prima bobina produce un campo magnetico variabile in essa. Come conseguenza dell'alterazione delle condizioni iniziali di questa si induce una variazione nel flusso del campo magnetico rispetto alla seconda bobina (che presenta direzione opposta alla prima). In tal modo, in questa fase di stimolazione, le variazioni di campo magnetico sono in grado di indurre nei tessuti nervosi delle correnti parassite che vanno ad eccitare (o interferire) la particolare zona del cervello in studio. Con la rTMS invece, si fa riferimento alla tecnica con cui vengono emessi treni d'impulso di rapida durata per la stimolazione delle aree di interesse. Si distinguono:

- **"rTMS veloce o ad alta frequenza"**, quando si utilizzano frequenze maggiori di un Hertz. In questo caso i treni d'impulso possono effettivamente essere sia di breve durata che treni caratterizzati da tempo di emissione differente (in questo caso avendo un occhio di riguardo alla durata di esposizione del paziente e al numero di impulsi emessi nella sessione d'esame).
- **"rTMS lenta o a bassa frequenza"** quando si utilizzano frequenze minori di un Hertz. Questa variante si predilige rispetto alla veloce quando invece si ha la necessità di una stimolazione prolungata e continua.

Per concludere è stato possibile osservare, in situazioni sperimentali, come la TMS possa essere impiegata anche con finalità terapeutica per attenuare gli effetti della depressione farmaco resistente e per alleviare diversi disturbi neurologici. Grazie alla capacità di raggiungere aree corticali profonde del cervello si riescono a raggiungere infatti le zone addette alle capacità motorie e di conseguenza migliorare la qualità di vita di pazienti, per esempio, affetti da morbo di Parkinson. Nonostante i suoi importanti pregi in ambito di sicurezza del paziente (la TMS risulta infatti una tecnica non invasiva, che non necessita di sedazione del paziente o utilizzo di particolari farmaci per evidenziare l'attività cerebrale), non è esente da effetti collaterali che si possono presentare in caso

di frequente esecuzione. Sono stati riscontrati irritazione ed arrossamento nelle zone dello scalpo dove si posiziona la bobina [57] in seguito a ripetute esecuzioni di TMS.

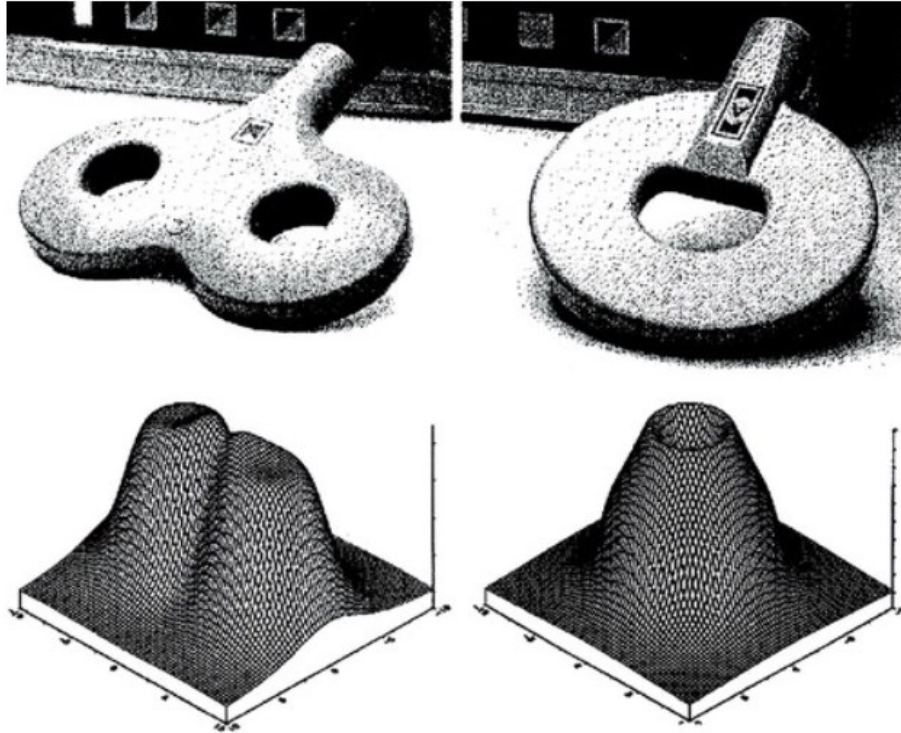


Figura 25: esempio di coil “a farfalla” a sinistra e circolare a destra. Come è possibile notare i picchi del campo magnetico prodotto sono nella zona in cui è presente il foro (o i fori) dello strumento. Utilizzando questo fenomeno dato dall’induzione magnetica della bobina circolare interna al coil è possibile elaborare geometrie di campo più complesse e utili al tipo di esame da effettuare.

Discussione e conclusioni

La sindrome da disconnessione interemisferica è una condizione seria e altamente invalidante per il paziente. L'insieme di tutti gli effetti che si presentano in seguito al danneggiamento del corpo calloso compromettono uno stile di vita normale e le persone colpite da questa patologia sono obbligate a convivere con tutti i disagi che essa comporta. Puntando sempre più verso tecniche a basso rischio per la salute del paziente che garantiscano la minor invasività possibile si stanno sviluppando nuovi approcci sia di tipo farmacologico per la risoluzione di crisi epilettiche sia per quanto riguarda nuove tecnologie da associare ai macchinari utilizzati per l'individuazione del danno cerebrale. Per esempio, l'avvento di nuove tecniche di imaging prevede l'utilizzo di metamateriali (particolari materiali artificiali con caratteristiche elettromagnetiche specifiche) i quali sono in grado di incrementare o migliorare lo spettro visivo dei macchinari. Questo nuovo approccio ha aperto la strada a nuovi e più performanti combinazioni tra strumenti e tecnologie utilizzate. In tal modo è sempre più semplice avere una chiara visione delle condizioni del paziente e decidere come agire per aiutarlo. Si punta sempre di più ad evitare interventi chirurgici di resezione optando per una precoce individuazione del problema e risoluzione dello stesso mediante mezzi alternativi (l'intervento chirurgico resta comunque diffuso in situazioni critiche per arginare eventi di epilessia altamente invalidanti). Nonostante l'elevata popolazione di macchinari disponibili per l'esame delle condizioni del cervello lo standard di riferimento però è spesso associato a macchinari per MRI in simbiosi con esame EEG. Di conseguenza anche la disponibilità di software risulta più orientata verso questo tipo di analisi. Detto questo, anche le altre opzioni valutate nel capitolo dei metodi di indagine restano valide ed applicabili in differenti situazioni. Per esempio, la SPECT è considerata un metodo di indagine supplementare a cui si ricorre per ottenere ulteriori dati che contribuiscono alla localizzazione della zona epilettogena (nel malaugurato caso in cui il paziente presenti tale condizione). Per quanto riguarda la TMS invece ci si sta dirigendo verso le sue note applicazioni in campo curativo piuttosto che per quelle di rilevazione di immagini (seppur resti un efficace strumento in ambito di ricerca). Nota di merito va alla tecnica per ultrasuoni invece, che sta prendendo sempre più piede soprattutto perché, sotto le dovute precauzioni, permette l'osservazione dell'eventuale stato di split brain senza implicazioni dovute ad eventuale irraggiamento da radiazione o necessità del posizionamento di elettrodi (di conseguenza viene preferita sull'analisi fetale e in quei casi in cui non è possibile essere certi dell'immobilità o cooperazione del paziente). Di pari passo vanno dunque ad essere sviluppati nuovi software. Oltre a quelli per l'elaborazione dell'imaging cerebrale e gestione dei macchinari continuano negli anni ad

essere sviluppati anche programmi e ambienti utili alla gestione e comparazione delle immagini ottenute nella fase di rilevazione. Tra questi spiccano gli ultimi elaborati per quanto riguarda l'elevato rendimento in ambito di categorizzazione e individuazione di immagini (soprattutto nel campo della ricerca): il Multi-image Analysis GUI (MANGO) o il Medical Image Processing Analysis and Visualization (MIPAV). Entrambi eseguibili sui più diffusi sistemi operativi e del tutto compatibili con gli standard più utilizzati (come ad esempio il DICOM). Da un lato si prospetta quindi una migliore qualità di vita del paziente grazie a questo graduale abbandono dell'invasività chirurgica e sviluppo di nuove tecnologie e software ad esse associate, dall'altro la mancanza di pazienti split brain (dovuta al graduale abbandono della tecnica chirurgica sopra citata) rallenta però la ricerca riguardo questa patologia. Purtroppo, i soggetti che hanno subito questo intervento scarseggiano sempre più e di conseguenza è sempre più difficile studiare in maniera più approfondita, grazie anche agli attuali mezzi sempre più performanti, l'evoluzione e adattamento delle funzionalità del cervello e i relativi effetti di una disconnessione interemisferica. Fortunatamente dal lato puramente medico vi sono archivi di dati (resoconti, foto, video e risultati di esami) raccolti negli anni dagli studiosi e tutt'ora validi come base di eventuali ricerche e studi. Tra i problemi tutt'ora irrisolti e ancora fonte di dibattito si trova inoltre l'aspetto della coscienza. Secondo una parte di ricercatori, infatti, è possibile che una divisione fra gli emisferi cerebrali possa comportare anche una formazione di due coscienze ben definite mentre per altri è indissolubile l'unicità della coscienza umana. In conclusione si può quindi affermare che, nonostante gli oltre sessant'anni di studi ormai a carico di questa patologia, la medicina e le tecniche di visualizzazione, non ancora riescono a risolvere a pieno le problematiche che possono interessare un organo tanto complesso quanto affascinante come il cervello e che solo in questi ultimi anni vi è stato un balzo in avanti nella ricerca grazie all'evoluzione dei macchinari, dell'utilizzo di nuovi farmaci impiegati e del costante impegno dei ricercatori.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] «Cervello, struttura e funzione (Treccani, enciclopedia online),» [Online]. Available: https://www.treccani.it/enciclopedia/struttura-e-funzione-del-cervello_%28Dizionario-di-Medicina%29/. [Consultato il giorno 28 07 2022].
- [2] M. F. Bear, B. W. Connors e M. A. Paradiso, *Neuroscienze, esplorando il cervello*, Masson, 2016.
- [3] G. Urbinati, «Liquor,» 2000. [Online]. Available: https://www.treccani.it/enciclopedia/liquor_%28Universo-del-Corpo%29/#:~:text=Il%20liquor%2C%20detto%20anche%20liquido,sacco%20durale%20del%20midollo%20spinale.. [Consultato il giorno 05 12 2022].
- [4] I. H. R. Hospital, «Cervello,» [Online]. Available: <https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/sistema-nervoso/sistema-nervoso-centrale/cervello/#:~:text=Il%20cervello%20controlla%20i%20pensieri,possono%20verificarsi%20nella%20vita%20quotidiana..> [Consultato il giorno 04 12 2022].
- [5] M. E. H. John E. Hall, «Guyton and Hall textbook of medical physiology,» in *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, Elsevier, 2020.
- [6] J. L. Hellier, «The Brain, the Nervous System, and Their Diseases,» in *The Brain, the Nervous System, and Their Diseases [3 volumes]*, Jennifer L. Hellier, 2014.
- [7] G. Pocock e C. D. Richards, in *Human physiology : the basis of medicine*, Oxford University Press, 2006.
- [8] L. Squire, in *Fundamental Neuroscience*, Elsevier, 2012.
- [9] K. H. Elaine N. Marieb, *Human Anatomy & Physiology*, 7^a ed., Pearson, 2022.
- [10] «Cervello (Treccani, enciclopedia on line),» [Online]. Available: <https://www.treccani.it/enciclopedia/cervello>. [Consultato il giorno 28 07 2022].
- [11] A. S, *Discovering the Brain*, National Academies Press (US), 1992.
]
- [12] G. Anastasi, G. Balboni e P. Motta, *Anatomia Umana*, Vol. 3, Edi. Ermes, 2000.
]
- [13] G. L. G., *Anatomia Umana*, Edi. Ermes, 1993.
]
- [14] G. C. Balboni, «Corpo calloso in Anatomia Umana,» in *Giuseppe C. Balboni, et al., Corpo calloso in Anatomia Umana*, Vol. 3, Edi. Ermes s.r.l., 2000.
- [15] M. Hong e R. Krauss, «Ethanol itself is a holoprosencephaly-inducing teratogen.,» Jia Luo, 2017.
]
- [16] J. Hofman, M. Hutny, K. Sztuba e J. Paprocka, «Corpus Callosum Agenesis: An Insight into the Etiology

-] and Spectrum of Symptoms,» 2020.
- [17 C. R., K. V. e C. T., *Le basi patologiche delle malattie*, Piccin, 2000.
]
- [18 F. Gaillard, «Dysgenesis of the corpus callosum,» 02 05 2008. [Online]. Available:
] <https://radiopaedia.org/articles/dysgenesis-of-the-corpus-callosum?lang=us>. [Consultato il giorno 12 12 2022].
- [19 «Lesions of the corpus callosum,» 12 07 2012. [Online]. Available:
] <https://radiopaedia.org/articles/lesions-of-the-corpus-callosum-1?lang=us>. [Consultato il giorno 12 12 2022].
- [20 D. Renard, G. Castelnovo, C. Campello, S. Bouly, A. L. Floch e E. Thouvenot, «Renard, D., Castelnovo, G., Campello, C., Bouly, S., Le Floch, A An MRI review of acquired corpus callosum lesions,» 2014.
- [21 K. DL, D. S e B. C, «Corpus callosum infarcts with atypical clinical and radiologic presentations.,»
] *American Journal of Neuroradiology*, 2000.
- [22 W. B. M. D. L. Stevens, *Cryptogenic Drop Attacks: An Affliction of Women*, BMJ, 1973.
]
- [23 P. Kwan, M. Brodie, W. A. Hauser, G. Mathern, S. Moshé, E. Perucca, S. Wiebe e J. French, «Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE,» *Pubmed.gov*, 2010.
- [24 A. Penzo e L. Scalini, «Psiclopedia.it,» 30 11 2001. [Online]. Available:
] <https://www.psiclopedia.it/index.php/psicologia-1/sezione-di-neuroscienze/46-neuro-disturbi-neuropsicologici/altre-sindromi-1/296-sindromi-da-disconnessione-interemisferica>. [Consultato il giorno 14 08 2022].
- [25 T. -. d. d. medicina, «Commissurotomia,» 2020. [Online]. Available:
] https://www.treccani.it/enciclopedia/commissurotomia_%28Dizionario-di-Medicina%29/. [Consultato il giorno 11 08 2022].
- [26 Medicinembbs, «Prosophenosia,» 16 12 2009. [Online]. Available:
] <https://www.medicinembbs.com/2009/12/prosophenosia.html>. [Consultato il giorno 11 08 2022].
- [27 R. Sand, «split-brain syndrome,» 14 02 2014. [Online]. Available:
] <https://www.britannica.com/science/split-brain-syndrome>. [Consultato il giorno 11 08 2022].
- [28 L. J. Volz, S. Hillyard, M. M.B. e M. Gazzaniga, Unifying control over the body: consciousness and cross-cueing in split-brain patients. *Brain.*, 2018.
- [29 «Agenesia del corpo calloso - neuropatia,» [Online]. Available: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=448&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=agenesia-del-corpo-calloso&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Malattia\(e\)/%20gruppo%20di%20malattie=Agenesia-del-corpo-calloso---neuropatia&](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=448&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=agenesia-del-corpo-calloso&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Malattia(e)/%20gruppo%20di%20malattie=Agenesia-del-corpo-calloso---neuropatia&). [Consultato il giorno 24 11 2022].
- [30 «Sindrome da ipoplasia della sostanza bianca - agenesia del corpo calloso - disabilità intellettiva,» [Online]. Available: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=3157&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=agenesia-del-

corpo-callosa---disabilita-
intellettiva&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Malattia(e)/%20gruppo%20di%20malattie=Sin
drome-da-i. [Consultato il giorno 24 11 2022].

- [31 «piezoelettricità,» [Online]. Available: <https://www.treccani.it/enciclopedia/piezoelettricit/>.
] [Consultato il giorno 24 11 2022].
- [32 A. Gomez, V. A. Zimmera, G. Wheelera, N. Toussainta, S. Denga, R. Wrighta, E. Skeltona, J. Matthewa,
] B. Kainzc, J. Hajnal e J. Schnabel, «PRETUS: A plug-in based platform for real-time ultrasound imaging
research,» *Software X*, vol. 17, 2021.
- [33 «3DView optional software,» TELEMED, 2022. [Online]. Available:
] https://www.pcultrasound.com/software/software_3dview/. [Consultato il giorno 13 12 2022].
- [34 C. Robba, A. Goffi, T. Geeraerts, D. Cardim, G. Via, M. Czosnyka, S. Park, A. Sarwal, L. Padayachy, F.
] Rasulo e G. Citerio, «Brain ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical
applications. A narrative review,» *Springer Nature*, 2019.
- [35 «setto pellucido,» [Online]. Available: [https://www.treccani.it/enciclopedia/setto-
pellucido_%28Dizionario-di-
Medicina%29/#:~:text=Sottile%20lamina%20di%20tessuto%20nervoso,fornice%20e%20il%20corpo%20calloso..](https://www.treccani.it/enciclopedia/setto-
pellucido_%28Dizionario-di-Medicina%29/#:~:text=Sottile%20lamina%20di%20tessuto%20nervoso,fornice%20e%20il%20corpo%20calloso..) [Consultato il giorno 28 11 2022].
- [36 «SICUREZZA NELL'UTILIZZO DEGLI ULTRASUONI,» [Online]. Available:
] <https://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/30>. [Consultato il giorno 24 11
2022].
- [37 I. S. d. Sanità, «RM - Risonanza magnetica (esami di accertamento),» 28 02 2018. [Online]. Available:
] [https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/r/rm-risonanza-magnetica-esami-di-
accertamento](https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/r/rm-risonanza-magnetica-esami-di-accertamento). [Consultato il giorno 02 08 2022].
- [38 «Fondazione I. R. C. C. S. Istituto Neurologico Carlo Besta,» 28 01 2019. [Online]. Available:
] [https://www.istituto-besta.it/risonanza-magnetica-cosa-e-e-come-funziona-la-risonanza-magnetica-
\[Consultato il giorno 04 08 2022\].](https://www.istituto-besta.it/risonanza-magnetica-cosa-e-e-come-funziona-la-risonanza-magnetica-)
- [39 Y. Behzadi, K. Restom, J. Liao e T. Liu, «A component based noise correction method (CompCor) for
] BOLD and perfusion based fMRI,» *Neuroimage*, 2007.
- [40 W. H. Shwe, S. D. Schlatterer, J. Williams, A. J. du Plessis e S. B. Mulkey, «Outcome of Agenesis of the
] Corpus Callosum Diagnosed by Fetal MRI,» *Pediatric Neurology*, vol. 135, 2022.
- [41 I. S. d. Sanità, «Elettroencefalogramma (esami di accertamento),» 26 07 2018. [Online]. Available:
] [https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/e/elettroencefalogramma-esami-di-
accertamento#tipi-di-elettroencefalogramma](https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/e/elettroencefalogramma-esami-di-accertamento#tipi-di-elettroencefalogramma). [Consultato il giorno 02 08 2022].
- [42 O. Mecarelli, G. Coppola, M. Elia, E. Franzoni, M. Mastrangelo, F. Monti, G. Muscas e S. Striano,
] «Elettroencefalografia Standard e Prove di Attivazione».
- [43 «BESA EEG/MEG Analysis,» 2018. [Online]. Available: [https://www.crs ltd.com/tools-for-functional-
imaging/analysis-and-visualisation-software/besa-ee-g-meg-analysis/nest/in-depth#npm](https://www.crs ltd.com/tools-for-functional-
imaging/analysis-and-visualisation-software/besa-ee-g-meg-analysis/nest/in-depth#npm). [Consultato il
giorno 12 12 2022].

- [44 W. Al-Salman, L. Yan, P. W. F. S. Miften e Y. O. Atheer, «Extracting epileptic features in EEGs using a dual-tree complex wavelet,» Elsevier, 2022.]
- [45 S. D., W. M. e H. H-C., «Amira: A Highly Interactive System for Visual Data Analysis. Visualization Handbook.,» *Zuse Institue Berlin*, vol. LXXVIII, 2005.]
- [46 C. D. e. al., « La dose al paziente in diagnostica per immagini,» Springer, 2012.]
- [47 I. S. d. Sanità, «TAC - Tomografia assiale computerizzata (esami di accertamento),» 28 02 2018. [Online]. Available: <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/t/tac-tomografia-assiale-computerizzata-esami-di-accertamento>. [Consultato il giorno 04 08 2022].]
- [48 D. Brenner e E. Hall, «Computed tomography--an increasing source of radiation exposure,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, 2007.]
- [49 AIRC, «TC (Tomografia computerizzata),» 10 07 2018. [Online]. Available: <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-agli-esami/tc-tomografia-computerizzata>. [Consultato il giorno 05 12 2022].]
- [50 I. S. d. Sanità, «SPECT - Tomoscintigrafia (esami di accertamento),» 16 02 2021. [Online]. Available: <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/s/spect-tomoscintigrafia-esami-di-accertamento#il-test>. [Consultato il giorno 09 08 2022].]
- [51 M. Szuba, J. O'Reardon e A. Rai, «S'Acute mood and Thyroid stimolatin hormone effects of trascranial magnetic stimulation in major depression',» *Biological Psychiatry*, 2001.]
- [52 T. U. V. I. Neuroscience Clinical Center, «TMS (Stimolazione Magnetica Transcranica),» [Online]. Available: <http://www.neuroscienzedipendenze.it/tms.html>. [Consultato il giorno 09 08 2022].]
- [53 F. Bricolo, P. Manganotti, G. Serpelloni e M. Mozzon, «La stimolazione magnetica transcranica: cenni storici, funzionamento e applicazioni nelle tossicodipendenze».]
- [54 M. B. Gerber¹, A. C. McLean, S. J. Stephen, A. G. Chalco, U. M. Arshad, G. W. Thickbroom, J. Silverstein, K. Z. Tsagaris, A. Kuceyeski, K. Friel, T. E. G. Santos e D. J. Edwards, «NeuroMeasure: A Software Package for Quantification of Cortical Motor Maps Using Frameless Stereotaxic Transcranial Magnetic Stimulation,» *Frontiers in Neuroinformatics*, 2019.]
- [55 «QtracW Threshold Tracking Software,» 07 2020. [Online]. Available: <https://www.digitimer.com/product/life-science-research/software/qtracw-threshold-tracking-software/>. [Consultato il giorno 19 12 2022].]
- [56 Brainbox, «BrainSight TMS Neuronavigation,» [Online]. Available: <https://brainbox-neuro.com/products/brainsight-tms-navigation>. [Consultato il giorno 19 12 2022].]
- [57 «Pros and Cons of TMS Therapy – Transcranial Magnetic Stimulation,» 04 01 2021. [Online]. Available: <https://lindnercenterofhope.org/blog/advantages-and-disadvantages-of-tms/>. [Consultato il giorno 01 12 2022].]
- [58 F. P. Branca, *Fondamenti di Ingegneria Clinica (Volume 1)*, Springer, 2005.]

- [59 J. Y. Chong, «Panoramica sull'ictus,» Aprile 2020. [Online]. Available: <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/malattie-neurologiche/ictus/panoramica-sull-ictus>. [Consultato il giorno 13 11 2022].
- [60 M. Rubin, «Panoramica sul sistema nervoso periferico,» Aprile 2022. [Online]. Available: <https://www.msdmanuals.com/it-it/casa/disturbi-di-cervello,-midollo-spinale-e-nervi/sistema-nervoso-periferico-e-disturbi-correlati/panoramica-sul-sistema-nervoso-periferico>. [Consultato il giorno 13 11 2022].
- [61 P. H. P. d. Aguiar, A. Bouthillier, I. A. Estevão e B. Camporeze, «Callosotomy: techniques, results and complications - Literature review,» *Rivista chilena de neurocirugia*, n. 46, 2016.

