



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di laurea triennale in ingegneria biomedica

**Confronto della connettività interemisferica tra un soggetto sano e un paziente split-brain
tramite software FSL**

**Comparison of interhemispheric connectivity between a healthy subject and a split-brain
patient by using the FSL software**

Relatrice:

Prof.ssa Laura Burattini

Rapporto finale di:

Matteo Baldoni

Correlatrici:

Prof.ssa Mara Fabri

Dott.ssa Ilaria Marcantoni

A.A. 2022/2023

ABSTRACT

La disconnessione interemisferica, condizione che provoca una compromissione sia della coordinazione che della comunicazione tra i due emisferi cerebrali, rappresenta ormai oggi un fenomeno di vasto interesse nel mondo della neuroscienza. Questo fenomeno è dovuto alla mancanza del corpo calloso che, situato nel sistema nervoso centrale, costituisce la commessura cerebrale di maggiore importanza nell'encefalo. Esso consiste in una fascia di fibre nervose posizionata al centro dei due emisferi che consente la lateralizzazione di questi ultimi e che, di conseguenza, permette ad entrambi gli emisferi di svolgere le loro funzioni motorie e sensoriali. Lo scopo di questa tesi è quello di andare ad analizzare quelle che sono le immagini di risonanza magnetica funzionale (fMRI) acquisite sia su un soggetto sano che su uno affetto da split-brain, rispettivamente un soggetto femmina di 31 anni ed un soggetto maschio di 42 anni, dove entrambi non sono stati sottoposti ad alcun tipo di stimoli. Per mezzo dell'utilizzo del software FSL, sarà possibile andare ad individuare poi quelle che sono le zone di attivazione cerebrali. La risonanza magnetica funzionale è basata sull'effetto BOLD, il quale descrive il livello di ossigenazione del sangue in risposta alle varie attività neuronali. Una volta effettuato il processo di analisi, le componenti ottenute sono state messe a confronto con le 10 network di Smith, le quali corrispondono alle zone di attivazione nelle diverse regioni dell'encefalo.

Indice

Introduzione	4
1. Il Cervello	5
1.1. Anatomia cerebrale	5
1.1.1. Neuroni	8
1.1.2. Neuroglia	11
1.1.3. Emisferi cerebrali	12
1.2. Fisiologia cerebrale	13
1.2.1. Generazione degli impulsi elettrici	13
1.2.2. Trasmissione degli impulsi elettrici	15
1.2.2.1. Le sinapsi	15
1.2.3. Connessione interemisferica	16
2. Il Corpo Calloso	17
2.1. Anatomia e fisiologia del corpo calloso	18
2.2. Agenesia del corpo calloso	20
2.3. Disconnessione interemisferica	20
2.4. Patologie correlate	22
3. Studio della connettività interemisferica in condizioni di resting state	23
3.1. Condizione di resting state	23
3.2. Risonanza magnetica nucleare	24
3.3. Le immagini nella risonanza magnetica nucleare	28
3.3.1. Tempo di rilassamento longitudinale	29
3.3.2. Tempo di rilassamento trasversale	30
4. Studio della condizione di resting state tramite fMRI	31
4.1. fMRI	31
4.2. Effetto Bold	32
4.2.1. Principio fisico del fenomeno BOLD	32
5. Analisi fMRI	33
5.1. FSL software	33
5.2. Pre-processing	34
5.3. Procedura di analisi del soggetto tramite FSL	35
5.3.1. BET	35

5.3.2. MELODIC	37
5.4. Metodi e risultati	42
5.4.1. Analisi soggetto sano	43
5.4.2. Analisi soggetto patologico	62
5.5. Discussione	69
Conclusioni	70
Bibliografia e Sitografia	71
Ringraziamenti	73

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, la risonanza magnetica funzionale (fMRI) si è affermata come una tecnica di imaging avanzata che consente di studiare l'attività cerebrale e di rivelare le connessioni funzionali tra diverse aree del cervello. Tra le molteplici connessioni cerebrali, la connessione interemisferica, che avviene attraverso il corpo calloso e altre strutture, riveste un ruolo fondamentale. Quest'ultima consente lo scambio di informazioni tra gli emisferi cerebrali e influisce su una vasta quantità di processi cognitivi e motori. Pertanto, l'analisi accurata e affidabile della connessione interemisferica assume un'importanza cruciale per comprendere le basi neurali di diverse patologie neurologiche, nonché per sviluppare nuovi approcci terapeutici. Con l'avvento di tecnologie sempre più sofisticate e complesse, l'analisi della connessione interemisferica tramite fMRI ha beneficiato dell'impiego di software specificamente progettati per l'elaborazione e l'interpretazione dei dati ottenuti da questa tecnica. Questi software offrono una grande quantità di strumenti per l'estrazione, la visualizzazione e l'analisi delle reti di connettività cerebrale, consentendo agli operatori di approfondire la comprensione della connessione interemisferica e delle sue alterazioni in condizioni fisiologiche e patologiche. L'obiettivo di questa tesi è quello di effettuare un confronto della connettività interemisferica tra un soggetto sano e un paziente split-brain attraverso una revisione accurata dell'anatomia e fisiologia del complesso cerebrale successivamente seguita dall'utilizzo del software FSL per effettuare nello specifico l'analisi necessaria su dati reali.

1. IL CERVELLO

Con circa 86 miliardi di neuroni e circa un trilione di sinapsi per centimetro cubo di corteccia, il cervello è senza dubbio il sistema più complesso del corpo umano, nonché sede di malattie e disturbi che colpiscono circa un miliardo di persone in tutto il mondo. Il cervello umano è un organo incredibilmente complesso e affascinante che svolge un ruolo fondamentale nel controllo e nella regolazione delle funzioni del corpo. Diviso in due emisferi, destro e sinistro, è l'organo centrale del sistema nervoso ed è costituito da miliardi di cellule nervose chiamate neuroni, che si connettono tra loro per formare reti intricate. Il cervello svolge molteplici funzioni, tra cui il controllo dei movimenti volontari e involontari, la percezione dei sensi, il pensiero, l'apprendimento, la memoria, l'elaborazione delle emozioni e il controllo di molte funzioni corporee vitali. Queste funzioni sono suddivise in diverse aree del cervello, ognuna con compiti specifici.

1.1 ANATOMIA DEL CERVELLO

L'encefalo, come detto in precedenza, è parte del sistema nervoso centrale (SNC) contenuto nella cavità cranica ed è composto dal tronco encefalico, dal cervelletto, dal diencefalo e dal telencefalo. Il tronco cerebrale (Figura 1) unisce il midollo spinale al resto dell'encefalo ed è l'area del sistema nervoso dove sono situati i centri responsabili della regolazione di molte funzioni essenziali costituito dal midollo allungato, dal ponte e dal mesencefalo. Il primo di questi si occupa del controllo del respiro, del ritmo del cuore, della deglutizione e della pressione sanguigna, mentre il ponte ha il compito di coordinare i movimenti di viso e occhi, l'udito, l'equilibrio e le sensazioni percepite dal volto a differenza del mesencefalo che svolge solamente la funzione del controllo del movimento degli occhi.

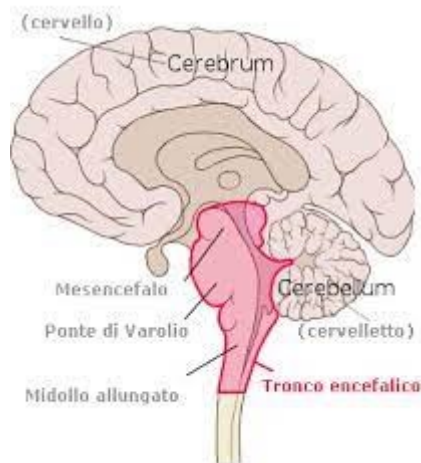


Figura 1: Posizione del tronco encefalico all'interno del cervello

Per quanto riguarda il diencefalo (Figura 2), invece, esso costituisce la parte del sistema nervoso localizzata tra il tronco cerebrale e gli emisferi cerebrali, agendo da stazione di elaborazione e smistamento di informazioni che intercorrono tra questi ultimi.

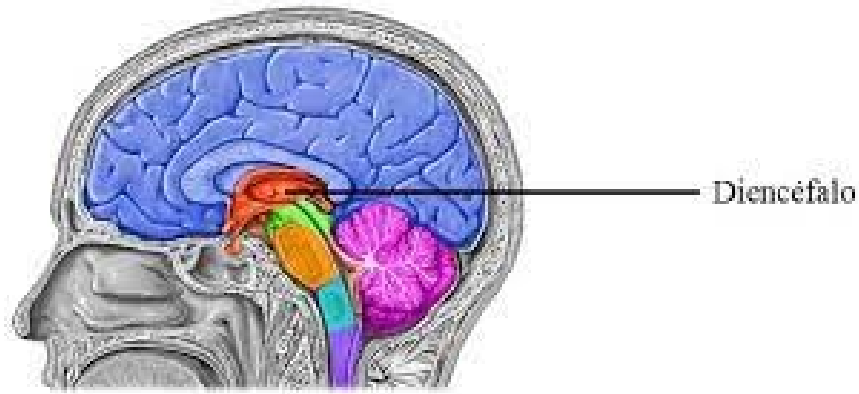


Figura 2: Posizione del diencefalo all'interno del cervello

Le sue parti principali sono il talamo, il subtalamo, l'epitalamo e l'ipotalamo (Figura 3). Il primo dei precedenti è la parte più estesa del diencefalo ed è un insieme di nuclei di forma ovoidale con due grandi porzioni laterali connesse al centro da una piccola formazione di sostanza grigia chiamata massa intermedia. Il talamo viene considerato come l'ingresso verso la corteccia nei cui confronti agisce da filtro selettivo per tutte le informazioni ricevute perché ne trasmette alla corteccia solo una minima parte. Il subtalamo è, invece, una piccola area grigia situata posteriormente ed inferiormente al talamo, la quale è nota come regione motoria del diencefalo, in quanto dirige le funzioni motorie involontarie come i riflessi, la locomozione ed il controllo posturale. A seguire, l'epitalamo è una piccola area localizzata superiormente e posteriormente al talamo che trasmette le informazioni sensoriali e partecipa al controllo dei movimenti e della memoria, a differenza dell'ipotalamo il quale occupa la parte infero-anteriore del diencefalo e contiene numerosi nuclei di piccole dimensioni coinvolti nei riflessi olfattivi e risposte emotive agli odori.

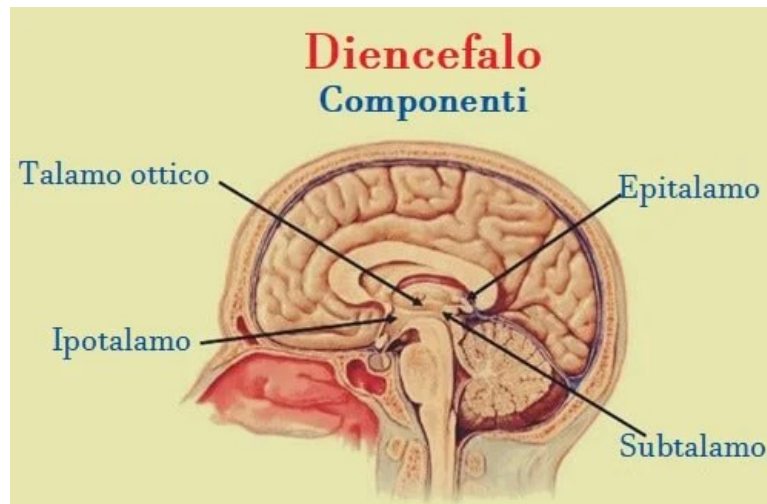


Figura 3: Struttura del diencefalo

Il telencefalo (Figura 4) è la parte del sistema nervoso devoto alla ricezione di stimoli esterni, alla memoria e alle capacità decisionali. Esso è diviso in due emisferi, destro e sinistro, i quali sono divisi in lobi che prendono il nome delle ossa craniche al di sotto delle quali sono localizzati. Il primo di questi è il lobo frontale, importante nella regolazione dei meccanismi di motivazione, dell'aggressività, dell'umore e della percezione della sensibilità olfattiva. Il lobo parietale, invece, è il centro per la ricezione e l'elaborazione della maggior parte delle informazioni sensitive (ad eccezione dell'olfatto, dell'udito e della vista). A differenza del precedente, il lobo occipitale riceve ed elabora le informazioni visive mentre il lobo temporale, infine, riceve ed elabora le informazioni uditive e, nelle sue parti infero-mediali, elabora informazioni uditive, in aggiunta al compito che svolge anche per quanto riguarda i processi di memorizzazione.

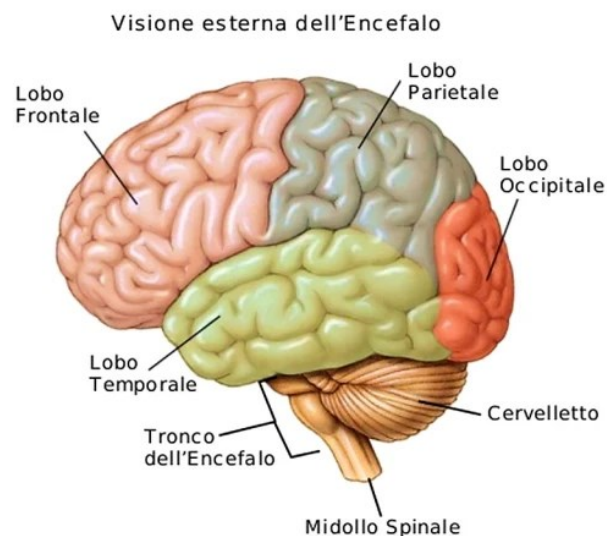


Figura 4: Visione esterna del telencefalo

Come ultima regione appartenente all'encefalo abbiamo il cervelletto (Figura 5), il quale è collegato al tronco cerebrale, posteriormente al ponte. È connesso alle altre parti del sistema nervoso centrale attraverso dei fasci di fibre nervose che connettono il cervelletto al mesencefalo, al ponte e al midollo allungato. Esso è molto importante per quanto riguarda la ricezione di informazioni degli organi di senso dal midollo spinale e da altre parti del cervello, con le quali coordina i movimenti volontari, la postura, l'equilibrio e la parola. Un'interessante particolarità del cervelletto sono le cellule nervose presenti in quest'ultimo chiamate cellule di Purkinje, le quali sono neuroni inibitori che impediscono di compiere movimenti troppo bruschi rendendoli fluidi e che regolano inoltre i movimenti complessi e coordinati.

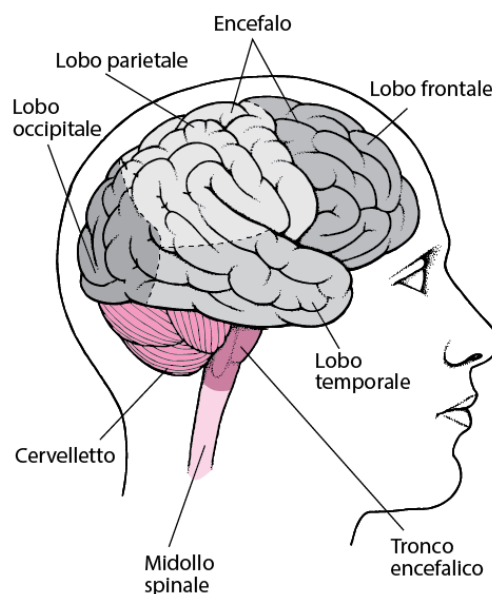


Figura 5: Posizione del cervelletto all'interno dell'encefalo

1.1.1 NEURONI

Il sistema nervoso è formato da cellule non nervose e cellule nervose. Queste ultime, chiamate neuroni, sono cellule specializzate nella ricezione di stimoli e nell'evocazione e conduzione dei potenziali d'azione verso altri neuroni o agli organi effettori. Le cellule non nervose, definite neuroglia o cellule gliali, costituiscono invece l'impalcatura del sistema nervoso, andando quindi a proteggere i neuroni stessi. Ogni neurone può essere visto come composizione di tre parti differenti: il corpo cellulare, i dendriti e l'assone (Figura 6). Il corpo cellulare è chiamato corpo della cellula nervosa (pirenoforo, perikarion o soma) ed il nucleo è circondato da un esteso reticolo endoplasmatico rugoso e da numerosi complessi di Golgi, i quali sono impiegati nella lavorazione finale o lo smistamento dei prodotti provenienti dal reticolo stesso. I dendriti, invece, sono corti prolungamenti

citoplasmatici, spesso molto ramificati, che si assottigliano dalla loro origine dal corpo cellulare verso le estremità. Quando questi vengono stimolati, generano potenziali elettrici locali che vengono poi condotti verso il corpo cellulare. L'assone costituisce invece il prolungamento principale della cellula nervosa che conduce gli impulsi nervosi in direzione centrifuga, ovvero dal corpo cellulare verso la periferia. Gli assoni di diversi neuroni possiedono la particolarità di essere rivestiti da una guaina mielinica, ovvero una membrana lipidica non continua, bensì interrotta a tratti in punti ben definiti nominati nodi di Ranvier. Questa caratteristica è molto importante in quanto aumenta la velocità di propagazione degli impulsi nervosi.

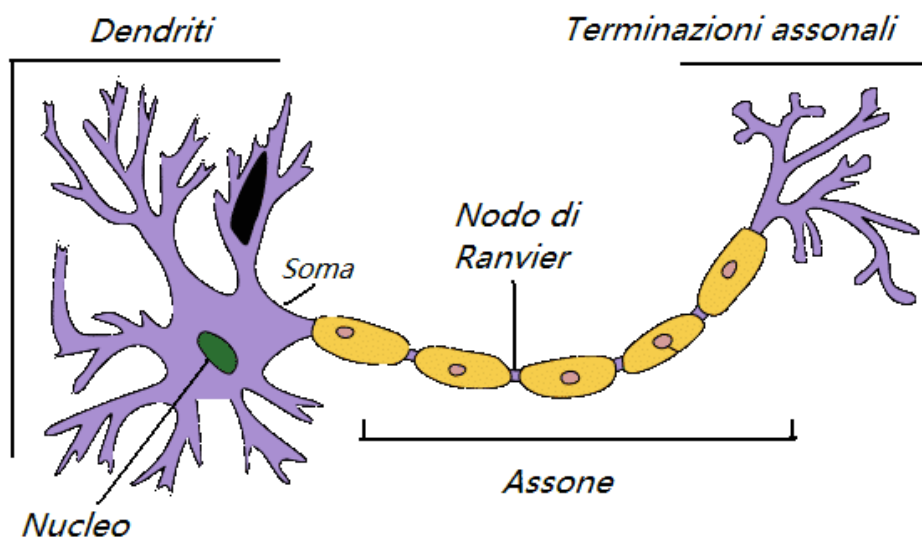


Figura 6: Struttura di un neurone

La funzione di un neurone è dettata dalla sua connettività ad altri ed è quindi strettamente legata alla sua struttura a livello macroscopico. Per questa ragione possiamo classificare diversi tipi di neuroni: unipolari, bipolari, pseudounipolari, multipolari (Figura 7). I neuroni unipolari sono provvisti del solo assone ed il corpo cellulare è l'unico sito di ricezione degli stimoli. I neuroni multipolari, oltre ad essere i tipi di neuroni che più costituiscono il SNC, hanno invece un solo assone e molti dendriti, i quali possono variare nel numero e nella ramificazione. I neuroni bipolari, invece, sono quei neuroni presenti in alcuni organi di senso come, per esempio, nella retina o la mucosa olfattiva, i quali a differenza dei precedenti sono costituiti da due prolungamenti: un assone e un dendrite. Quest'ultimo è spesso deputato a ricevere lo stimolo, mentre l'assone conduce il potenziale d'azione verso il SNC. Infine, i neuroni pseudounipolari sono così definiti per via del loro unico prolungamento che esce dal corpo cellulare andando poi a suddividersi in due branche a breve distanza dal corpo cellulare. Una

di queste si estende al SNC mentre l'altra va alla periferia e possiede recettori sensitivi simil-dendritici e, nonostante siano due, le branche funzionano come un singolo assone.

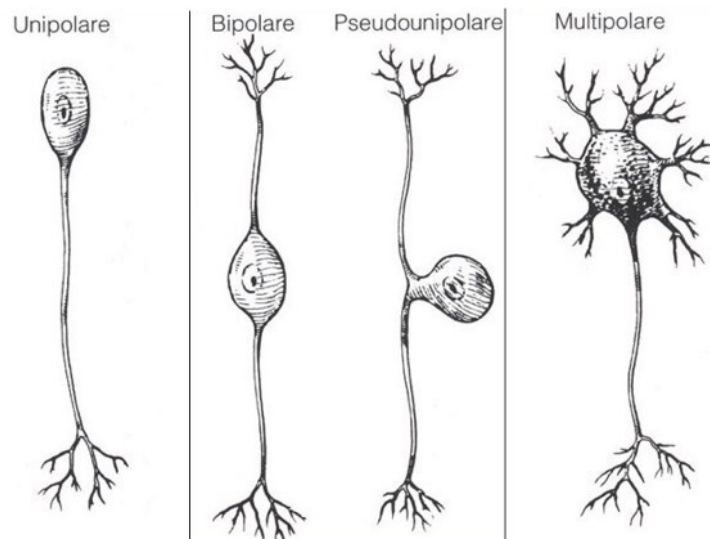


Figura 7: Tipologie di neurone secondo la loro struttura

Come detto all'inizio del paragrafo, possiamo andare a classificare i neuroni non soltanto dal punto di vista strutturale, bensì anche da quello funzionale. Possiamo così suddividere i neuroni in neuroni sensitivi (o afferenti), motoneuroni (o efferenti) e gli interneuroni (o associativi) (Figura 8). I neuroni afferenti si occupano della conduzione del potenziale d'azione verso il SNC, mentre i motoneuroni conducono il potenziale d'azione dal SNC verso i muscoli o le ghiandole. Gli interneuroni, infine, conducono il potenziale d'azione da un neurone all'altro all'interno del SNC.

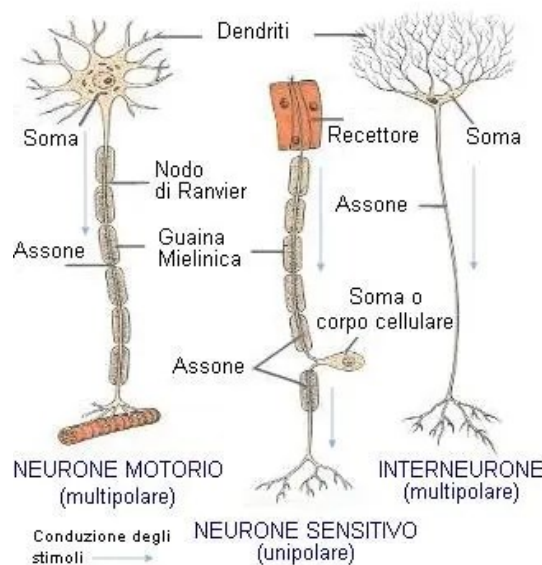


Figura 8: Classificazione dei neuroni secondo la loro funzione

1.1.2 NEUROGLIA

Come già citato in precedenza, il sistema nervoso è costituito anche da cellule non nervose, chiamate neuroglia.). Essa costituisce il più importante tessuto di sostegno del SNC, poiché contribuisce alla formazione della barriera ematoencefalica tra sangue e tessuto nervoso, fagocita le sostanze estranee, produce il liquido cerebrospinale e forma le guaine mieliniche attorno agli assoni. Sono presenti quattro tipi di cellule gliali, ognuna con specifiche caratteristiche strutturali e funzionali, ovvero gli oligodendrociti (Figura 9 a), gli astrociti (Figura 9 b), le cellule ependimali (Figura 9 c) e le cellule di microglia (Figura 9 d). I primi in questione corrispondono a quelle cellule con espansioni citoplasmatiche che possono andare a circondare gli assoni. Se tali espansioni si avvolgono parecchie volte attorno alle fibre nervose, esse originano le guaine mieliniche e, inoltre, un solo oligodendrocita può formare guaine mieliniche attorno a porzioni di più assoni. Gli astrociti, invece, sono cellule gliali dalla forma stellata, dovuta a numerosi processi citoplasmatici che si estendono dal corpo cellulare. Tali processi si allargano e si estendono fino a coprire la parete dei vasi sanguigni, i neuroni e la pia madre, ovvero una membrana che riveste la superficie dell'encefalo e del midollo spinale). Essi giocano un ruolo importante nella regolazione dei liquidi extracellulari del SNC, in quanto rilasciano molecole che promuovono la formazione di giunzioni serrate tra le cellule endoteliali dei capillari, le quali formano la barriera ematoencefalica, che si occupa di determinare quali sostanze possono passare dal sangue al tessuto nervoso del SNC. A differenza di questi ultimi, le cellule ependimali delimitano le cavità ventricolari dell'encefalo ed il canale centrale del midollo spinale andando così a costituire i plessi corioidei, strutture localizzate in regioni specializzate dai ventricoli che secernono il liquido cerebrospinale che circola nei ventricoli encefalici. Inoltre, le cellule ependimali hanno nella loro parte basale delle lunghe espansioni che si estendono in direzione perpendicolare alla parete ventricolare e si approfondano nel tessuto nervoso. Le cellule di microglia, invece, sono cellule gliali del SNC che diventano mobili e capaci di fagocitosi in risposta all'inflammatione. Un numero elevato di questo tipo di cellule migra verso aree interessate da possibili infiammazioni o traumi e vanno inoltre ad occuparsi del processo fagocitico.



Figura 9 a: Oligodendrociti

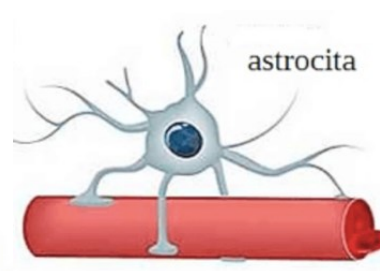


Figura 9 b: Astrocita

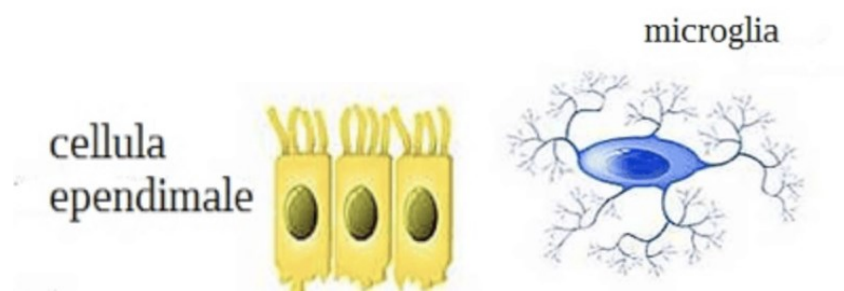


Figura 9 c: Cellula ependimale

Figura 9 d: Microglia

Una volta definita la neuroglia del SNC, possiamo quindi andare ad analizzare come si distingue invece la neuroglia nel SNP, cioè in cellule di Schwann e in cellule satelliti. Le cellule di Schwann sono cellule di glia che si avvolgono attorno agli assoni del SNP e, a differenza degli oligodendrociti, se si avvolgono numerose volte attorno ad un assone formano la guaina mielica. Le cellule satelliti, invece, circondano il corpo cellulare delle cellule gangliari, oltre che a fornire sostegno e nutrizione ai neuroni e alla protezione da avvelenamento da metalli pesanti assorbendoli e riducendo i loro accessi ai corpi cellulari neuronali.

1.1.3 EMISFERI CEREBRALI

Gli emisferi cerebrali, derivati dal telencefalo, formano la regione più estesa del cervello. Ogni emisfero cerebrale circonda un ventricolo laterale, il più grande di una serie di ventricoli che contengono liquido cerebrospinale utilizzato per attutire e fornire un equilibrio chimico per il cervello e il midollo spinale. In profondità all'interno di ciascuno degli emisferi cerebrali vi sono tre nuclei distinti: i gangli della base, la formazione dell'ippocampo e l'amigdala. I gangli della base si occupano alla regolazione delle prestazioni motorie, mentre l'ippocampo agli aspetti dell'immagazzinamento della memoria e l'amigdala a numerosi aspetti delle emozioni, tra i quali le risposte autonome ed endocrine agli stati emotivi. Le cortecce cerebrali dei due emisferi sono in comunicazione l'una con l'altra mediante le fibre del corpo calloso e della commessura, che vedremo meglio in seguito. Attraverso le fibre commessurali, numerose informazioni vengono trasferite da un emisfero all'altro, pertanto la memoria delle esperienze vissute viene depositata in ambo gli emisferi. Tra le caratteristiche dei due emisferi, ciò che più è interessante è la dominanza di ogni emisfero per certe funzioni, la quale analizzeremo più avanti.

1.2 FISILOGIA CEREBRALE

1.2.1 GENERAZIONE DEGLI IMPULSI ELETTRICI

Come spiegato in precedenza, i neuroni sono cellule che codificano tutte le informazioni sotto forma di segnali elettrici, avendo così la possibilità di propagarsi lungo la membrana cellulare dei loro assoni. La membrana cellulare consiste in un sottile involucro costituita dai fosfolipidi, particolari molecole disposte a formare un doppio strato. Queste ultime sono costituite da una porzione idrofila (solubile in acqua) e di una porzione idrofoba (affine a tutto ciò che è di natura lipidica). L'importanza della membrana cellulare consiste nel fatto che essa presenti particolari proteine che funzionano come canali, in modo che anche sostanze di natura idrofila possano passare all'interno della cellula. Tra questo tipo di sostanze vi sono gli ioni, ovvero atomi dotati di carica elettrica (positiva o negativa) che fungono da principali responsabili dell'attività elettrica delle cellule (Figura 10). Questo ruolo viene coperto da quattro ioni diversi:

- Lo ione sodio (Na^+), dotato di una carica positiva e concentrato per la maggior parte nello spazio extracellulare per far sì che tutti i canali che ne permettono l'entrata siano chiusi in condizioni di riposo e, inoltre, per la presenza di una particolare proteina chiamata "pompa sodio-potassio" che spende energia per trasportare contemporaneamente fuori sodio e dentro potassio.
- Lo ione potassio (K^+), dotato di una carica positiva come il precedente e concentrato nel citoplasma. A differenza di quanto succede per lo ione sodio, in condizioni di riposo lo ione potassio può muoversi attraverso canali che restano sempre aperti
- Lo ione cloro (Cl^-), dotato di una carica negativa e presente soprattutto al di fuori della cellula dal momento che i suoi canali, per quanto aperti in condizioni di riposo, sono poco numerosi e permettono quindi l'entrata soltanto a pochi atomi.
- Lo ione calcio (Ca^{2+}), dotato di due cariche positive e presso che assente dal citoplasma ed entra nella cellula attraverso i suoi canali soltanto in condizioni specifiche.

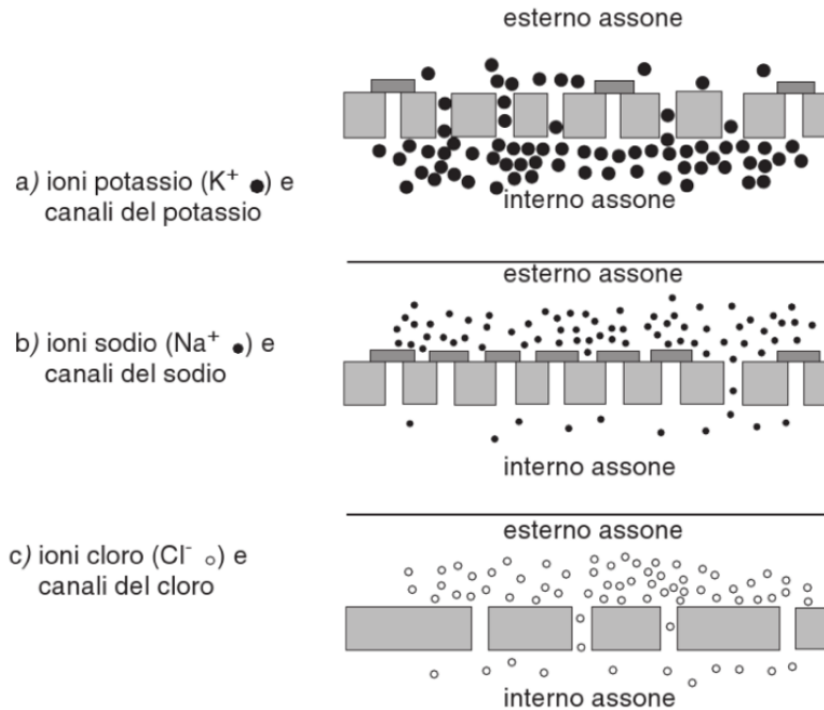


Figura 10: Distribuzione dei canali ionici sulla membrana cellulare

La risposta dei diversi neuroni agli stimoli a cui sono sottoposti si traduce successivamente in un cambiamento della permeabilità della membrana agli ioni rispetto alle condizioni di riposo. Questo avvenimento va a generare un flusso di corrente che si propaga lungo tutto l'assone per essere infine trasmesso alla cellula destinataria del segnale. Ognuna di queste variazioni, dovute all'apertura di quei canali per il sodio che sono chiusi in condizioni di riposo ma che si aprono poi per via di uno stimolo elettrico, è caratterizzata da un processo che inizia con l'entrata del sodio che genera il potenziale d'azione. Per questo motivo, si genera una temporanea inversione del potenziale di membrana che diventa più positivo all'interno rispetto all'esterno. Questo processo è denominato "depolarizzazione", che viene susseguito dal ripristino del valore del potenziale elettrico che viene ripristinato grazie all'apertura dei canali per il potassio. Successivamente, grazie all'attività della pompa sodio-potassio, verrà ristabilita la distribuzione degli ioni ai due lati della membrana, così da poter porre la membrana in una condizione tale per cui possa essere nuovamente pronto a recepire uno stimolo. possiamo visualizzare nella Figura 11 il comportamento dei diversi canali ionici e dei rispettivi ioni durante lo sviluppo di un potenziale d'azione.

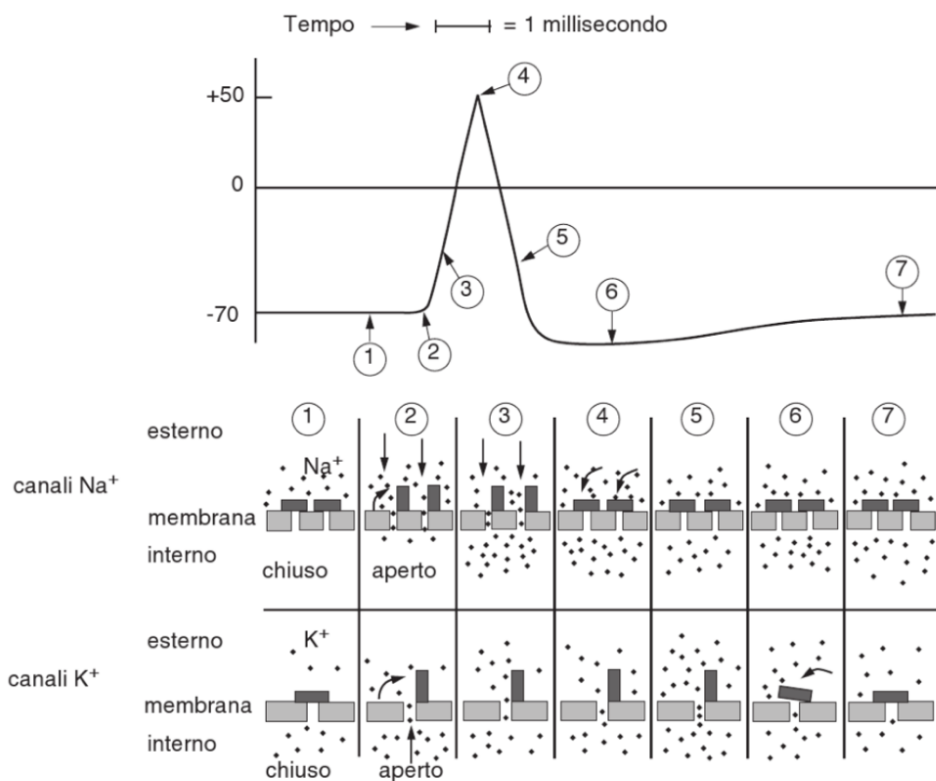


Figura 11: Comportamento dei diversi canali ionici e dei rispettivi ioni durante lo sviluppo di un potenziale d'azione.

1.2.2 TRASMISSIONE DEGLI IMPULSI ELETTRICI

Nel momento in cui il potenziale d'azione raggiunge la porzione terminale dell'assone entrano in gioco le vere e proprie artefici della trasmissione chimica del segnale dal neurone ad un'altra cellula, le sinapsi.

1.2.2.1 LE SINAPSI

Il fisiologo Charles Sterrington fu il primo ad utilizzare il termine "sinapsi" (Figura 12) per indicare la connessione tra due neuroni, un neurone ed una fibra muscolare o tra un neurone ed una cellula endocrina. Tuttavia, è necessario distinguere le sinapsi in sinapsi elettriche e sinapsi chimiche. Le prime consistono nel trasferimento diretto della corrente elettrica per mezzo di ioni che attraversano le membrane di due cellule contigue unite da canali proteici omologhi o eterologhi.

Questa trasmissione può avvenire in seguito alla depolarizzazione, associato all'aumento della concentrazione del calcio intracellulare. La sinapsi chimica, invece, si caratterizza per l'utilizzo di neurotrasmettitori, ovvero cellule del sistema nervoso che fungono da messaggeri per comunicazione fra le sinapsi stesse. Il meccanismo di azione delle sinapsi inizia con la ricezione di un segnale depolarizzante da parte di un neurone che va a raggiungere la soglia a livello del cono di emergenza, cioè una zona specifica di un neurone posta a livello del primo nodo di Ranvier in cui insorge il primo potenziale d'azione. In questo modo si forma il potenziale d'azione, che andrà a percorrere l'assone arrivando fino al complesso che include la membrana della cellula presinaptica, e post-sinaptica, definito come "bottono sinaptico". In quest' area, essendoci una notevole quantità di canali per Ca^{2+} voltaggio dipendenti, è possibile per il potenziale d'azione provocarne l'apertura, determinando così un aumento della concentrazione intracellulare del catione che innesca la fusione delle membrane vescicolari con quella presinaptica delle zone attive e la conseguente esocitosi delle vescicole di neurotrasmettitore nello spazio intersinaptico.

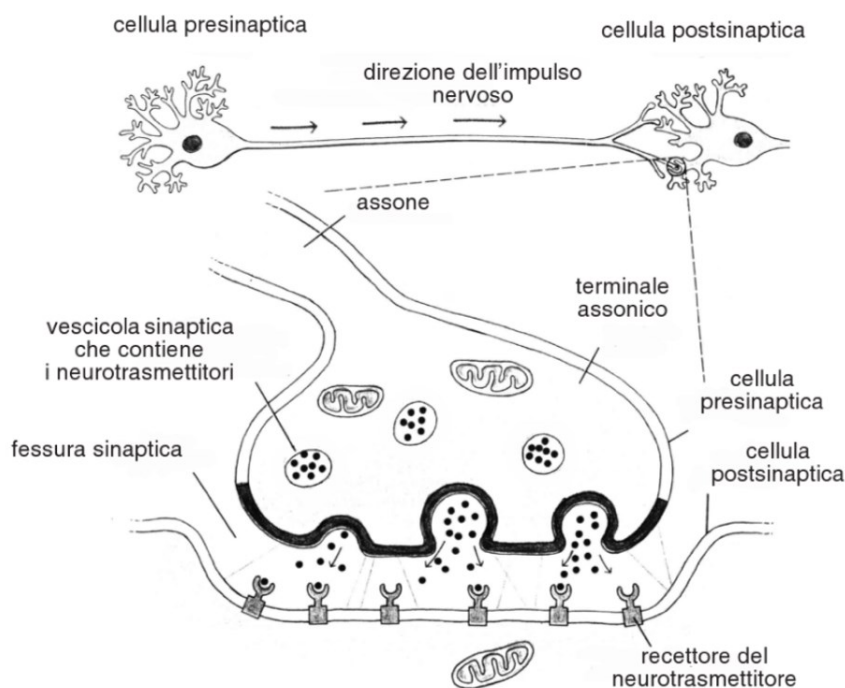


Figura 12: La sinapsi

1.2.3 CONNESSIONE INTEREMISFERICA

Come accennato precedentemente, i due emisferi interagiscono continuamente tra di loro. Se viene danneggiato uno dei due emisferi, l'altro continua a garantire le sue funzioni anche se solo per una metà del corpo. Tuttavia, sono presenti alcune funzioni complesse che risiedono solamente in un

emisfero come, ad esempio, il caso del centro del linguaggio, il quale è presente per una buona parte solo nell'emisfero sinistro e in piccola percentuale nell'emisfero destro. Da ciò, ne consegue che un'estesa lesione dell'emisfero sinistro comporta conseguenze ben più gravi rispetto ad una possibile lesione di quello destro, perché oltre ai deficit neurologici presenti in metà del corpo si avrebbe anche la totale compromissione del linguaggio (afasia). Per questa ragione, tra i due emisferi affermiamo che quello sinistro è il dominante. Nonostante ciò, la dominanza può essere posseduta da ambo gli emisferi in base alle specifiche funzioni di cui si ha necessità di svolgimento. Infatti, l'emisfero destro è dominante per quanto riguarda l'elaborazione di dati relativi allo spazio (riconoscimento, localizzazione e identificazione nello spazio di forme, oggetti e persone), la percezione della musica e delle emozioni e, infine, l'attività onirica. A differenza di quest'ultimo, l'emisfero sinistro è impiegato nell'elaborazione del linguaggio (comprensione e produzione del linguaggio orale e scritto) e della manualità motoria (Figura 13).

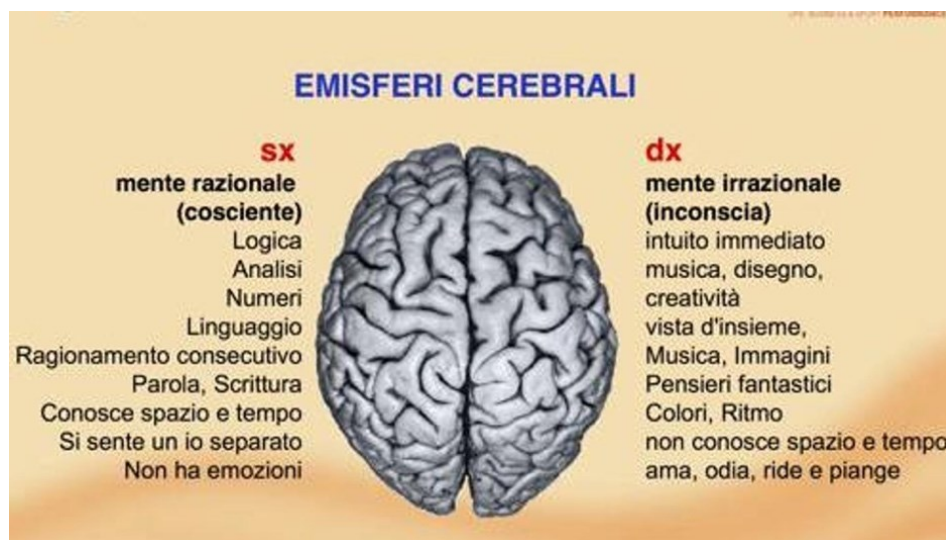


Figura 13: Funzioni degli emisferi cerebrali

2 IL CORPO CALLOSO

Per poter parlare di split cerebrale, è necessario introdurre il concetto di corpo calloso (Figura 14), ovvero la principale commessura interemisferica che si occupa di attuare ed integrare il trasferimento di informazioni.

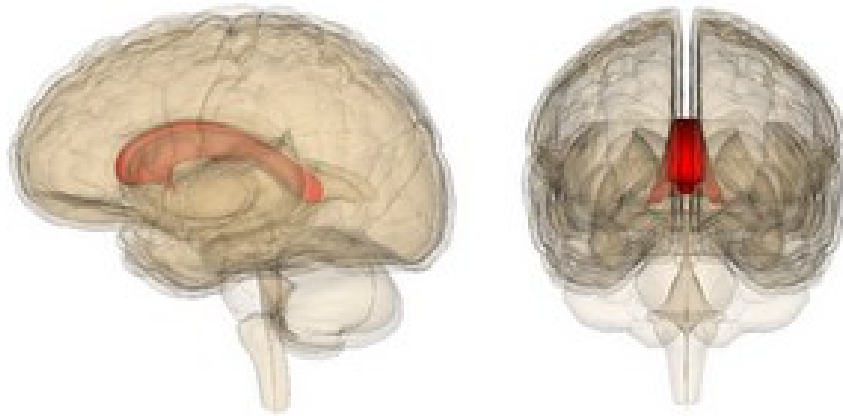


Figura 14: Posizione del corpo calloso nell'encefalo

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CORPO CALLOSO

Il corpo calloso (CC) copre l'essenziale funzione di connessione interemisferica, svolge ovvero il compito di congiungere i due emisferi cerebrali, permettendo così il continuo scambio di informazioni motorie, sensitive e cognitive tra le varie zone cerebrali. Il CC è formato da neuroni con assoni rivestiti dalla guaina mielinica, ovvero una struttura multi-lamellare con funzioni di avvolgimento degli assoni dei neuroni. Esso può essere diviso in quattro regioni: ginocchio, rostro, tronco e splenio (Figura 15). Il primo di questi ultimi, posto tra rostro e tronco, consiste in una curvatura ove risiedono le fibre che mettono in comunicazione le superfici mediale e laterale di ambo i lobi frontali. Il rostro, invece, corrisponde alla sede delle fibre commessurali, le quali, in questo caso, permettono la comunicazione tra la superficie inferiore dei due lobi frontali, posti nei due diversi emisferi cerebrali. A differenza dei precedenti, il tronco è situato tra ginocchio e splenio ed è la parte più ampia della struttura. Le fibre di quest'ultimo si occupano della connessione di lobo temporale destro e sinistro e di lobo occipitale sinistro con il lobo occipitale destro. Lo splenio, infine, consiste nella parte terminale del complesso e comprende le fibre commessurali che permettono le stesse comunicazioni di quelle di cui si occupano le fibre del tronco.

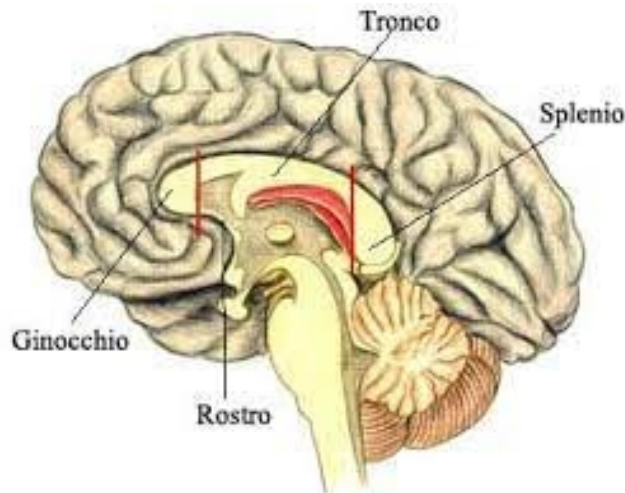


Figura 15: Componenti del corpo calloso

Oltre alla suddivisione, possiamo analizzare le tre zone con il quale confina il CC (Figura 16). Superiormente, esso si trova a contatto con la falce cerebrale, la quale consiste in un prolungamento della meninge dura madre (meninge a doppio strato il cui strato esterno ha il compito di rivestire la superficie interna del cranio) che si insinua all'interno del solco interemisferico. Sempre superiormente troviamo inoltre un rivestimento di sostanza grigia che costituisce la parte dorsale dell'ippocampo, detta "indusium griseum", la quale è disposta in modo da ricoprire il CC stesso. Ai due lati, invece, il CC confina con il solco calloso, ovvero una scanalatura che separa il corpo calloso stesso dalla circonvoluzione del lobo frontale. Inferiormente, infine, esso si trova a contatto con il talamo ed il setto pellucido, ovvero una lamina di sostanza bianca che aiuta la formazione del ventricolo laterale.

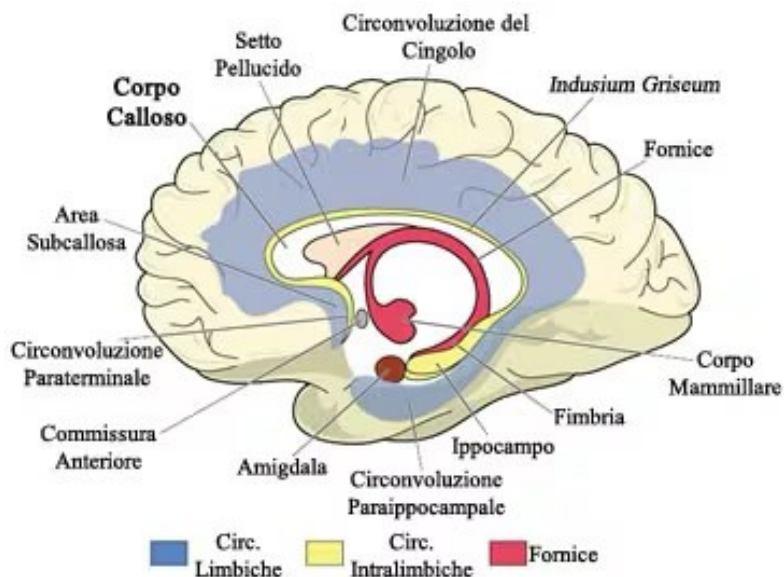


Figura 16: Zone confinanti con il corpo calloso

2.2 AGENESIA DEL CORPO CALLOSO

Il CC può essere parzialmente o totalmente assente (Figura 17) per via di una anomalia congenita relativamente comune nello sviluppo dell'encefalo. Lo sviluppo del CC ha inizio circa durante la ottava settimana di gestazione in modo che qualsiasi lesione che ne possa alterare lo sviluppo in una fase così precoce della vita embrionaria può contemporaneamente coinvolgere strutture cerebrali fondamentali. Tuttavia, la agenesia del CC comporta comunque delle alterazioni secondarie, in particolare a carico del sistema limbico e della sostanza bianca. Queste ultime possono svolgere un ruolo importante nella genesi della sintomatologia che si incontra con più frequenza nel caso di crisi epilettiche e ritardo mentale. I pazienti affetti da tale malformazione possono presentare alcune difficoltà, tra le quali la coordinazione motoria, scarsa percezione del dolore, deterioramento cognitivo, difficoltà nella deglutizione e possibili convulsioni. Possono verificarsi due casi distinti di agenesia del CC, la prima di queste è la agenesia primaria, ovvero il caso in cui il CC non si sviluppa, mentre la seconda viene definita come disgenesia secondaria, dove il CC si sviluppa normalmente ma viene successivamente distrutto.

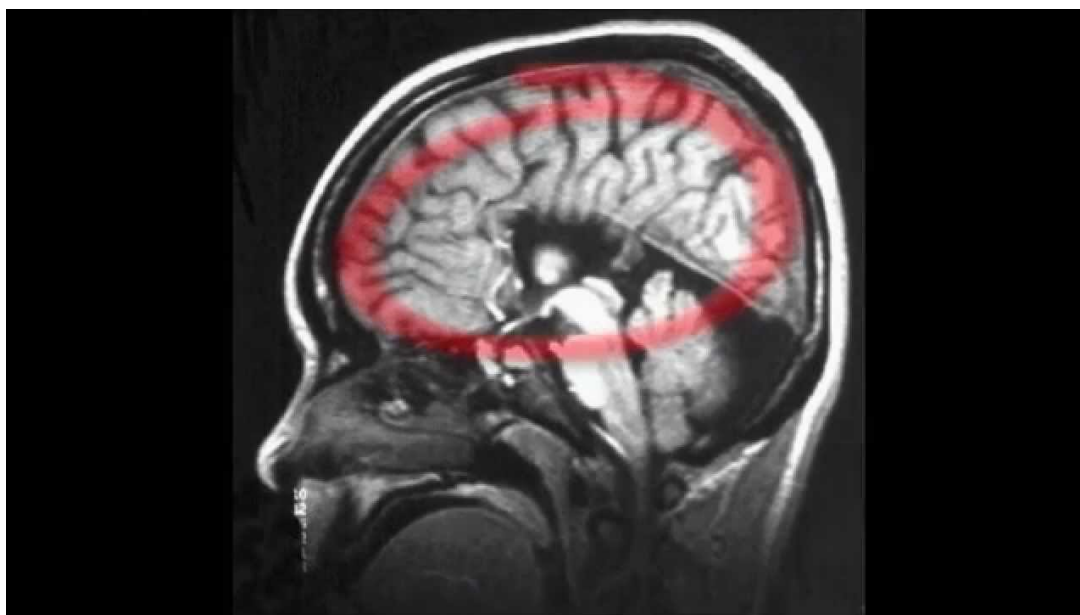


Figura 17: Agenesia del corpo calloso

2.3 DISCONNESSIONE INTEREMISFERICA

Quando parliamo di sindrome da disconnessione interemisferica (SDI), ci riferiamo alla disconnessione che avviene tra i due emisferi cerebrali per via di possibili lesioni delle aree di interconnessione che possono essere di natura vascolare, tumorale o traumatica. Questo tipo di

sindrome dà origine ad una serie di alterazioni o deficit che possono ripercuotersi a livello, visivo, uditivo, olfattivo, somestesico, attenzionale e motorio. Per i pazienti con deficit di funzione visiva, si è rilevata una emianomia ed una emialessia del campo visivo sinistro. Per quanto riguarda il primo caso, i pazienti sono in grado di riconoscere ma non di denominare gli stimoli presentati nell'emicampo visivo sinistro per via della disconnessione tra le aree visive dell'emisfero destro e le aree linguistiche dell'emisfero sinistro. Quando parliamo di emialessia, invece, ci riferiamo ad una condizione tale per 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 deputate all'analisi visiva della parola scritta e le aree linguistiche dell'emisfero sinistro, deputate al riconoscimento della parola e del suo significato. Oltre a queste due condizioni, possiamo riscontrare anche una equivalenza viso percettiva fra i due emisferi, per il quale il paziente è in grado di denominare l'emi volto dell'emicampo destro ma non di quello sinistro e, al contrario, sarà in grado di riconoscere tra un insieme di volti quello presentatogli nell'emicampo sinistro e non del destro. Abbiamo, infine, una possibile esistenza di vie extra callosali che rendono possibile una interazione emisferica che si manifesta nella capacità di descrivere verbalmente l'orientamento, la posizione e la direzione di barre presentate nell'emi campo visivo sinistro ed anche le relazioni dello spazio fra questi stimoli e simili. A livello uditivo, invece, si osserva una grave compromissione della capacità di ripetere gli stimoli presentati all'orecchio sinistro, oltre che a dei deficit nella descrizione verbale di sequenze di toni presentati da ambo gli orecchi. L'identificazione dei toni della sequenza è mediata dall'emisfero destro, mentre quella verbale dall'emisfero sinistro. Nei pazienti che invece riscontrano deficit a livello olfattivo, si può osservare una emianomia olfattiva destra, la quale consiste nell'impossibilità di denominare gli odori percepiti tramite la narice destra. Questo avviene a causa della mancanza del trasferimento delle informazioni dai recettori della narice destra ai centri di linguaggio situati nell'emisfero sinistro per via della lesione delle commessure anteriore e ippocampale. Oltre a ciò, i danni causati a queste ultime provocano anche la perdita della equivalenza percettiva fra le narici, perciò tali pazienti non sono in grado di poter confrontare odori percepiti attraverso ambo le narici. Parlando invece di sensazioni somestesiche, i pazienti commissurotomizzati presentano le seguenti caratteristiche:

- Anomia stereognostica sinistra, la quale costituisce il sintomo più evidente nei pazienti che hanno subito una commissurotomia totale e che consiste nell'incapacità di denominare oggetti palpato con la mano sinistra.
- Perdita dell'equivalenza percettiva stereognostica dovuta all'impossibilità di integrare delle informazioni tattili provenienti da ambo le mani per cui, ad esempio, il soggetto non è in grado di individuare con una mano lo stesso oggetto presentatogli precedentemente nell'altra.

- Compromissione della capacità di denominare verbalmente la sede della stimolazione tattile applicata alla parte destra del corpo e quella applicati alle estremità distali della parte sinistra come le dita. Tuttavia, la localizzazione di stimoli tattili a livello delle dita della mano sinistra risulta corretta se viene richiesta una risposta non verbale. Tale fenomeno è dovuto al fatto che la rappresentazione delle dita della mano sinistra nell'emisfero sinistro non è abbastanza dettagliata da poter consentire localizzazioni tattili fini e al fatto che la commissurotomia interrompe la connessione tra le rappresentazioni tattili di destra e le aree del linguaggio dell'emisfero sinistro.
- Incapacità di attuare localizzazioni intermanuali di stimoli tattili, come quando si richiede al paziente di opporre il pollice della mano non stimolata dal dito corrispondente a quello stimolato dell'altra mano.

Interessanti osservazioni possono essere attuate quando si parla di SDI sull'attenzione, in quanto l'esecuzione simultanea di due compiti, ciascuno dei quali impegni uno dei due emisferi, è migliore nei soggetti commissurotomizzati rispetto ai soggetti normali. Ciò deriva dal fatto che nei pazienti normali, a causa della presenza delle connessioni interemisferiche, si verifica una interferenza tra le informazioni competitive giunte ai due emisferi, ciò che nei pazienti commissurotomizzati non può verificarsi. Infine, a livello motorio i pazienti possono presentare i seguenti disturbi:

- Deficit di coordinazione manuale bilaterale per i movimenti non consolidati ma non per quelli ben consolidati.
- Compromissione della riproduzione di sequenze complesse degli arti facciali e dell'arto superiore.
- Disprassia ideomotoria di sinistra, ovvero una condizione che causa difficoltà nelle capacità di coordinazione. Da essa ne deriva una consistente difficoltà ad usare gli arti di sinistra per eseguire movimenti su comando scritto o verbale.

2.4 PATOLOGIE CORRELATE

È stato dimostrato da numerosi studi che la SDI può essere collegata ad una serie di patologie, in particolare il morbo di Alzheimer e la sindrome di Marchiafava Bignami. La demenza da Alzheimer (ALZ) è particolarmente nota per i suoi effetti deleteri sulle funzioni intellettuali e della memoria, tanto che, infatti, studi neuropatologici hanno confermato che queste manifestazioni comportamentali anomale sono correlate alle sedi delle anomalie cerebrali associate alla demenza. Infatti, le anomalie anatomiche si riscontrano generalmente nell'ippocampo (struttura coinvolta nei processi di memoria)

e nelle aree corticali associative (regioni ritenute essenziali per il funzionamento cognitivo di livello superiore). Si è segnalato inoltre un nuovo insieme di deficit cognitivi compatibili con una disfunzione del CC. I sintomi di disconnessione possono derivare dal fatto che le anomalie anatomiche riscontrate nella corteccia dei pazienti con ALZ colpiscono principalmente i neuroni piramidali, da cui originano le fibre callose. Questi neuroni sono anche i principali destinatari di input dall'emisfero controlaterale; perciò, la distribuzione delle anomalie è coincidente con i neuroni che formano i CC. La sindrome di Marchiafava Bignami (MBD), così denominata perché scoperta nel 1903 dai patologi Ettore Marchiafava e Amico Bignami, invece, è una malattia molto rara della demielinizzazione/necrosi del corpo calloso per via della rottura della barriera ematoencefalica con conseguente demielinizzazione delle fibre nervose e della materia bianca quasi sottocorticale che è particolarmente predominante negli alcolisti mal nutriti. Questi sintomi includono demenza, stato mentale alterato, spasticità, disartria, atassia, anomalie dell'andatura e convulsioni, oltre che alla desincronizzazione dei movimenti simmetrici bilaterali e segni unilaterali di agrafia, aprassia, disprassia e anomia.

3. STUDIO DELLA CONNETTIVITÀ INTEREMISFERICA IN CONDIZIONI DI RESTING STATE

La risonanza magnetica funzionale (fMRI) a riposo (rsfMRI) si riferisce alle scansioni fMRI di soggetti che vengono istruiti a lasciare vagare la loro mente, in quanto non viene richiesto nessun altro tipo di processo motorio, cognitivo o percettivo. Questa tecnica di semplicità sperimentale viene usata in modo tale da poter rendere facile la raccolta dati e la loro condivisione.

3.1 CONDIZIONE DI RESTING STATE

Il primo passo per permettere un costante avanzamento della concezione delle dinamiche dei dati rsfMRI è quello di riconoscere esplicitamente che la condizione di resting state non è solo uno stato mentale, bensì una successione di processi cognitivi, emotivi, percettivi e motori, sia coscienti che inconsci, unici per ogni scansione. In altre parole, i ricercatori non dovrebbero presumere che le dinamiche neurali non possano corrispondere con esperienze significative in assenza di stimolazione sensoriale. Gli scanner difficilmente assomigliano agli ambienti sensoriali, per questo generano forti rumori acustici pulsati durante l'acquisizione dei dati, che possono influire sulla connettività funzionale. Un altro ruolo importante viene ricoperto dalle condizioni di illuminazione della stanza in cui vi è situato lo scanner stesso che, generalmente, sono spesso sufficientemente illuminate così

che i soggetti siano in grado di dirigere la loro attenzione su diverse aree all'interno del loro ristretto campo visivo. In terzo luogo, oltre a muovere la testa, i soggetti spesso si riposizionano e muovono volontariamente gli arti. I soggetti, inoltre, riportano spesso periodi di sensazione accresciuta tra cui impulsi fisiologici e disagio muscolare, oltre che ad impegnarsi in più processi cognitivi spontanei e orientati agli obiettivi. Il secondo pilastro del presente argomento è descritto da recenti ricerche, le quali dimostrano che la connettività rsfMRI è variabile nel tempo e le reti funzionali possono subire diverse riconfigurazioni durante la scansione individuale rsfMRI, che può richiedere un intervallo di tempo che va dai 5 ai 15 minuti. Sebbene questi eventi di coattivazione costituiscano circa il 10% dei dati, sono sufficienti per riprodurre fedelmente i modelli di connettività funzionale stimati utilizzando serie a tempo pieno in individui sani, e per riprodurre le interruzioni della connettività funzionale associate al sonno e alla malattia. Ulteriori osservazioni sottolineano il ruolo di primo piano degli eventi di coattivazione nei dati rsfMRI. Innanzitutto, gli eventi di coattivazione seguono la forma temporale degli eventi emodinamici indotti dal tipo neuronale. Inoltre, le registrazioni emodinamiche ed elettrofisiologiche dimostrano una elevata corrispondenza tra eventi di coattivazione emodinamica e neuronale. Un altro aspetto importante riguarda la rimozione degli eventi di coattivazione dai dati rsfMRI che riduce significativamente la rilevabilità delle reti di connettività funzionale intrinseca. Queste osservazioni indicano nel complesso che gli eventi di coattivazione rsfMRI non sono guidati solamente dal punto di vista neuronale, bensì anche a comportamenti osservabili come, ad esempio, il movimento umano.

3.2 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

La risonanza magnetica nucleare (RMN) costituisce un elemento fondamentale per quanto riguarda l'analisi immagini, in quanto consentono di ottenere queste ultime con eccellente qualità senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti. Scoperto nel 1946, il fenomeno della RMN è stato applicato inoltre come strumento analitico sia in chimica che in fisica. Inizialmente, nel 1973, la RMN venne utilizzata per la produzione di immagini di strutture interne e, da allora, sono state successivamente state esplorate le applicazioni di questo strumento nelle applicazioni mediche. Per applicare la risonanza magnetica è necessario sottoporre il soggetto in esame ad un campo magnetico uniforme e statico B_0 , il quale genererà una magnetizzazione nella direzione del campo stesso, accompagnato da un campo oscillante debole B_1 perpendicolare al precedente, con frequenza tale da poter indurre transizioni tra i livelli di spin. Una volta che viene rispettata la condizione di risonanza, il campo oscillante genererà una magnetizzazione trasversale a B_0 e oscillante alla medesima frequenza del campo B_1 .

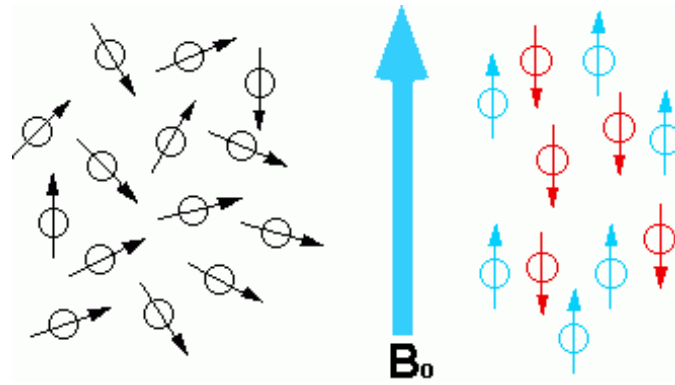


Figura 18: Campo magnetico nella RMN

Una volta che i singoli momenti magnetici dei nuclei atomici sono orientati nella direzione del campo B_0 , quest'ultimo presenterà una magnetizzazione M_0 nella direzione del campo magnetico esterno (Figura 19).

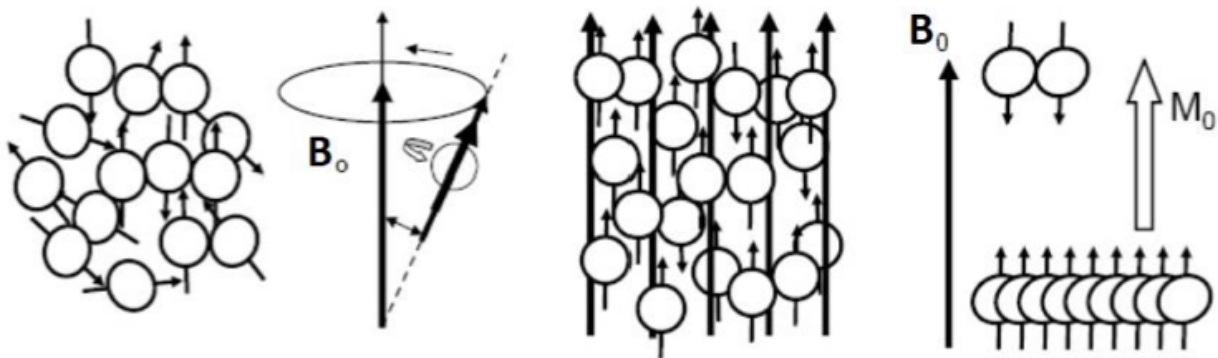


Figura 19: Momenti magnetici in assenza di campo magnetico e a seguito dell'applicazione di quest'ultimo

Il fenomeno di risonanza magnetica nucleare consiste nell'assorbimento o nell'emissione di fotoni ad una certa frequenza di risonanza, la quale dipende dagli atomi che vengono presi in considerazione, da come essi interagiscono con ciò che li circondano e dal campo magnetico esterno. I nuclei atomici presentano un momento magnetico μ proporzionale al momento angolare di spin intrinseco I secondo la relazione (1):

$$\mu = \gamma I \quad (1)$$

Il termine γ è definito come rapporto giromagnetico nucleare definito come (2):

$$\gamma = \frac{|\vec{\mu}|}{|I|} \quad (2)$$

mentre il modulo del momento angolare di spin intrinseco I è (3):

$$|I| = \frac{h}{2\pi} \sqrt{I(I+1)} \quad (3)$$

dove h è la costante di Planck.

I numeri quantici di spin nucleare (Figura 20) possono avere valori di zero, un numero intero o frazionato come, ad esempio, l'idrogeno, il quale ha come numero di spin (4):

$$I = \pm \frac{1}{2} \quad (4)$$

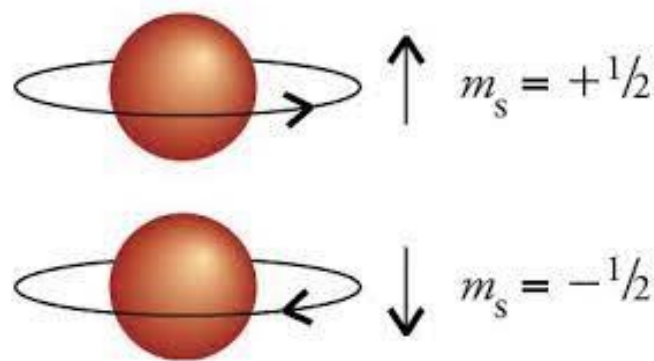


Figura 20: Spin del protone

Una volta che viene posto in un campo magnetico costante dal numero di spin è possibile determinare il numero di stati energetici possibili del nucleo. Poiché i nuclei possiedono momento angolare, quelli orientati in un campo magnetico non sono statici e si comportano come trottole orientate secondo il campo gravitazionale terrestre. Essi oscillano o “processano” intorno all’asse del campo principale (Figura 21).

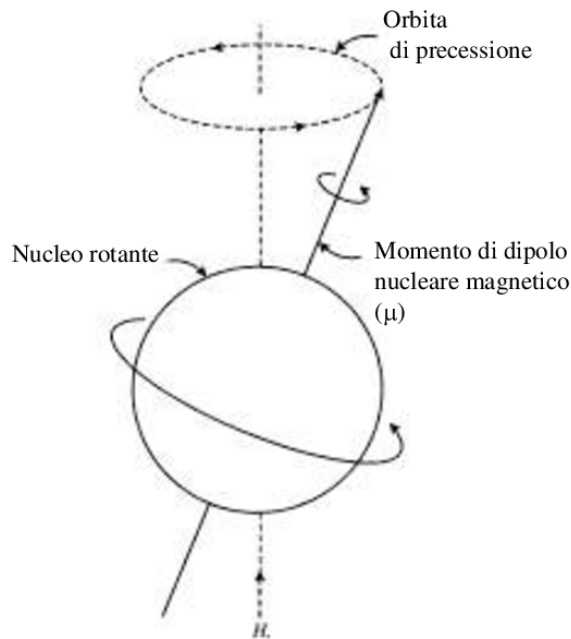


Figura 21: Comportamento di un nucleo con momento magnetico posto in un campo magnetico

La frequenza di precessione dipende dall'intensità del campo magnetico H e può essere facilmente determinata attraverso il teorema di Larmor (5):

$$\nu = \left(\frac{\gamma}{2\pi}\right) H \quad (5)$$

Poiché il rapporto giromagnetico γ è costante, la frequenza di precessione ν varia direttamente con l'intensità del campo magnetico H . Ciò significa che maggiore è l'intensità del campo e più sarà elevata la frequenza di precessione. Sebbene si possa creare un campo magnetico rotante per fornire una forza costante ad un oggetto in precessione, la forza deve oscillare alla stessa frequenza con cui l'oggetto precessa. Una volta che un dipolo μ viene immerso in un campo magnetico esterno B_0 , il dipolo sarà sottoposto ad un momento torcente che allineerà i due vettori B_0 e μ quando fra questi vi è un angolo diverso da zero secondo la seguente relazione (6):

$$\tau = \mu \times B_0 \quad (6)$$

Il quale andrà ad indurre il moto di precessione (Figura 22) precedentemente descritto attorno alla direzione del campo magnetico B_0 con una frequenza pari a quella di Larmor, la quale si calcola come segue come prodotto scalare tra il rapporto giromagnetico ed il campo magnetico (7): ω_0

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (7)$$

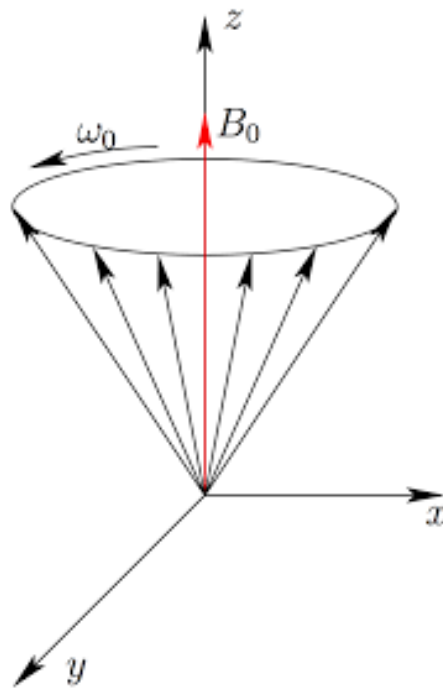


Figura 22: Moto di precessione

3.3 IMMAGINI NELLA RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

Una delle caratteristiche più interessanti della RMN è la possibilità di manipolare i parametri di acquisizione per ottenere uno spettro quasi infinito di diversi contrasti d'immagine, i quali andranno a riflettere le caratteristiche chimiche e fisiche del tessuto in esame. L'espressione RMN è spesso utilizzata in modo da poter distinguere tali applicazioni avanzate, per la maggior parte ancora confinate alla ricerca clinica, dalla diagnostica per immagini, dove la RMN viene usata per produrre immagini dettagliate degli organi in esame. Generalmente, la RMN quantitativa si basa sullo sviluppo di un modello che riesca a spiegare la dipendenza del segnale RMN da un processo fisico. Per poter ottenere delle immagini tramite RMN, è necessaria la quantificazione dei tempi di rilassamento, definiti come T1 (tempo di rilassamento longitudinale) e T2 (tempo di rilassamento trasversale), i quali caratterizzano il tempo richiesto dagli spin in un particolare tessuto per ritornare all'equilibrio dopo una perturbazione del campo magnetico e dipendono dalle caratteristiche microscopiche del tessuto in esame.

3.3.1 TEMPO DI RILASSAMENTO LONGITUDINALE

Il rilassamento longitudinale è quel fenomeno dovuto alla cessione dell'energia accumulata dagli spin nucleari durante l'irradiazione a radiofrequenza ed è principalmente causato dai campi magnetici generati dalle molecole attorno a ogni spin. Quindi, T_1 riflette indirettamente la mobilità e l'interazione delle molecole d'acqua e altre molecole presenti nel tessuto. Vediamo adesso la differenza tra le immagini pesate in T_1 e in T_2 . In un'immagine pesata in T_1 , il segnale e il contrasto sono influenzati dalla costante di rilassamento T_1 , ma dipendono anche da altri fattori come la densità protonica ρ e il rilassamento T_2 . L'operatore si prende carico di scegliere i parametri di acquisizione che andranno a controllare il contributo relativo di ogni fattore. Di conseguenza, l'intensità di ogni pixel non è una misura riproducibile e quantitativa di una proprietà intrinseca del tessuto, bensì semplicemente un numero che rappresenta l'intensità di segnale in scala arbitraria. Al contrario, con il termine "mappa" si intende un'immagine ottenuta come il risultato di un'elaborazione di più immagini di partenza, in cui ogni pixel rappresenta una grandezza con un preciso significato fisico o biologico, espressa in ms. Il valore della costante T_1 è influenzato dalla concentrazione di macromolecole e dal contenuto d'acqua nei tessuti, ciò rende la sua misura utile per la caratterizzazione di alcuni stati patologici. In presenza di alterazioni patologiche tissutali, sono osservabili variazioni dei tempi di rilassamento longitudinali. Si può misurare T_1 indirettamente effettuando gli esperimenti del processo di ricostruzione nucleare, a partire da qualche posizione nota di non equilibrio. Così i parametri RMN sono comunemente misurati per mezzo di una sequenza di operazioni, in questo caso l'applicazione di due impulsi di radio frequenza per inclinare il campo magnetico nucleare risultante e l'osservazione di almeno un free induction decay (FID), ovvero il voltaggio di radio frequenza osservato indotto dalla porzione di campo magnetico nucleare che è nel piano della spirale quando il campo viene rimosso. Una sequenza di due FID può, ad esempio, può essere usata per determinare T_1 come segue: il campo magnetico nucleare viene dapprima inclinato nel piano della spirale di radio frequenza; quindi il FID viene registrato e dopo un intervallo t_1 (misurato in secondi) la procedura viene ripetuta. Se questo intervallo di tempo è inferiore a circa 4 volte T_1 del campione, non tutti i nuclei raggiungeranno l'equilibrio. Di conseguenza, il segnale del secondo FID è ridotto di $1 - e^{-\frac{t_1}{T_1}}$, che sarà il rapporto il rapporto dei livelli iniziati dei due FID registrati in precedenza. Nominando i due FID come FID_1 e FID_2 , un operatore può infine calcolare T_1 mediante la seguente equazione (8):

$$T_1 = \frac{t_1}{\log_{10} \frac{FID_1}{FID_1 - FID_2}} \quad (8)$$

3.3.2 TEMPO DI RILASSAMENTO TRASVERSALE

Il concetto di rilassamento trasversale, invece, è meno intuitivo del concetto di rilassamento longitudinale. Nonostante entrambi costituiscano meccanismi di dispersione dell'energia accumulata dagli spin, il rilassamento longitudinale è esclusivamente legato alla ridistribuzione energetica verso il lattice molecolare, cioè la riserva energetica costituita dagli stati energetici associati con le vibrazioni e rotazioni molecolari, mentre al rilassamento trasversale contribuisce anche la cessione di energia degli altri momenti magnetici elettronici e nucleari. L'interazione con questi dipoli magnetici tende a distruggere la coerenza di fase fra spin, causa cioè l'accumulo di ritardi casuali nel moto di precessione che risultano nell'annullamento della componente trasversale della magnetizzazione M . Oltre ai momenti magnetici microscopici, il decadimento della componente trasversale della magnetizzazione è accelerato dalla presenza di disomogeneità e perturbazioni del campo magnetico statico B_0 , facendo sì che gli spin perdano coerenza di fase con una costante di tempo T_2^* , più breve di T_2 . Immediatamente dopo l'avvento di un impulso a 90° , tutti gli spin si trovano in fase, e la componente trasversale della magnetizzazione è massima. Poiché la velocità di precessione di ogni spin è proporzionale al campo magnetico da esso avvertito, le piccole disomogeneità di campo causano un progressivo sfasamento, che può essere recuperato con l'introduzione di un impulso di inversione (a 180°). L'effetto di questo impulso è quello di invertire la fase dei singoli spin, facendo sì che quelli in 'anticipo', perché caratterizzati da frequenza angolare superiore agli altri, si trovino in posizione arretrata, mentre quelli in 'ritardo' si trovino in posizione avanzata. Grazie a questo accorgimento, dopo un intervallo di tempo identico a quello intercorso tra l'impulso a 90° e quello a 180° , gli spin si trovano nuovamente in fase e si assiste alla produzione di una 'eco', cioè alla formazione di una nuova componente di magnetizzazione trasversale, la quale può essere riformata più volte tramite una successione di impulsi a 180° ripetuti a intervalli regolari. A differenza di T_1 , la componente T_2 può essere calcolata invece registrando il FID e adattando le ampiezze del segnale all'equazione di seguito (9):

$$T_2 = \frac{2nt_2}{\log_{10} \frac{A(o)}{A(2nt_2)}} \quad (9)$$

dove $A(2nt_2)$ e $A(o)$ rappresentano rispettivamente le altezze del picco dello spin echo e del picco del FID, con $n=1,2,3\dots$

4 STUDIO DELLA CONDIZIONE DI RESTING STATE TRAMITE fMRI

4.1 fMRI

Oggigiorno, la risonanza magnetica funzionale (fMRI) rappresenta il cardine del neuroimaging nelle neuroscienze cognitive. In medicina, essa viene utilizzata principalmente per produrre immagini strutturali di organi (sistema nervoso centrale compreso), oltre che per fornire informazioni sullo stato fisico-chimico dei tessuti, sulla loro perfusione e vascolarizzazione. L'fMRI non viene utilizzata solamente per lo studio dell'elaborazione sensoriale o del controllo azionario, bensì anche per i meccanismi neurali delle capacità cognitive, le quali possono andare dalla memoria e riconoscimento fino alla ponderazione di dilemmi etici. Per l'applicazione dell'fMRI nei soggetti, si parte sempre dal presupposto di considerare la mente come una struttura suddivisibile in parti le cui attività possono essere successivamente studiate con la medesima tecnica. Una particolare sfida di tale applicazione, infatti, sta nel riuscire a comprendere quali siano le corrette scomposizioni da operare, in ognuna delle quali ogni capacità cognitiva può essere divisa in unità funzionali sempre più piccole localizzate in specifiche aree cerebrali. La presente tecnica di neuroimaging possiede, come nella maggior parte dei casi, vantaggi e svantaggi. I principali vantaggi che possiamo ricavare da essa risiedono nella sua natura invasiva, nella risoluzione spaziotemporale relativamente elevata, nella disponibilità esponenzialmente crescente e nella capacità di dimostrare l'intera connessione di aree cerebrali impegnate quando i soggetti sono sottoposti ad uno svolgimento di particolari attività. Uno svantaggio sta nel fatto che essa misura un segnale surrogato che riflette l'attività della massa neuronale, la cui risposta temporale e specificità spaziale sono soggette a vincoli fisici e biologici. Vi è, inoltre, la possibilità di rilevare l'attivazione funzionale del cervello con la fMRI tramite misurazioni dirette della perfusione tissutale, variazioni del volume sanguigno o variazioni della concentrazione di ossigeno. Altri fattori critici che determinano l'utilità della fMRI per trarre conclusioni nella ricerca sul cervello sono la specificità del segnale, la quale garantisce che le mappe generate riflettano i cambiamenti neurali effettivi e la risoluzione spaziale e temporale. Queste ultime determinano rispettivamente la nostra capacità di discernere rispettivamente le unità elementari delle reti attivate e il corso temporale dei vari eventi. In breve, la specificità spaziale aumenta con l'aumentare dell'intensità del campo magnetico e per un dato campo magnetico può essere ottimizzata utilizzando sequenze di impulsi che sono meno sensibili ai segnali dall'interno e intorno ai grandi vasi.

4.2 EFFETTO BOLD

Negli ultimi 20 anni, la Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) fMRI è maturata fino a diventare oggi la migliore modalità per lo studio delle immagini in vivo delle funzioni cerebrali umane nelle ricerche di neuroscienza, per via della sua non invasività e per la sua capacità di offrire un ottimo compromesso tra quelle che sono le risoluzioni temporali e spaziali. Inoltre, la BOLD fMRI si occupa di eliminare l'esposizione alle radiazioni associata alle tecniche di tracciante radioattivo e di acquisire le serie di immagini cerebrali sani o patologici con un tempo relativamente breve, in modo da poter rilevare le particolari aree sensibili a specifici compiti di interesse e le possibili relazioni funzionali tra le varie regioni.

4.2.1 PRINCIPIO FISICO DEL FENOMENO BOLD

La base fisica del fenomeno BOLD risiede nelle proprietà magnetiche dell'emoglobina, la quale si occupa del trasporto di ossigeno nei globuli rossi. Poiché l'emoglobina deossigenata è paramagnetica (assume un'intensità di magnetizzazione proporzionale a quella del campo inducente in cui viene immersa avente lo stesso verso), riduce il segnale di risonanza magnetica nelle sue vicinanze. Gli aumenti del flusso sanguigno cerebrale (CBF) determinano una ridotta estrazione di ossigeno (cioè, diluizione di emoglobina deossigenata) e segnali BOLD più grandi; gli aumenti di volume sanguigno cerebrale (CBV, cioè deposito venoso di emoglobina deossigenata) e il tasso metabolico di ossigeno nel cervello ($CMRO_2$, cioè produzione di emoglobina deossigenata) riducono il segnale (Figura 23). Come affermato in precedenza, l'eccesso di offerta di CBF (fornitura di ossigeno) rispetto alle richieste di $CMRO_2$ (consumo di ossigeno) riduce la frazione di O_2 estratta dal sangue. Il conseguente aumento dell'ossigenazione del sangue crea un contrasto BOLD positivo associato a un'elevata attività neurale. Sebbene questi cambiamenti di segnale BOLD siano piccoli, essi possono essere misurati attraverso il cervello ad una rapida velocità, accompagnata da un elevato rapporto contrasto-rumore (CNR) e risoluzione spaziale. Poiché le vene sono i vasi meno ossigenati a riposo, subiscono i maggiori cambiamenti frazionari nell'ossigenazione all'attivazione e quindi dominano il contrasto BOLD alle tipiche intensità del campo magnetico. Le origini del segnale BOLD provengono dal cambiamento dell'ossigenazione del sangue in seguito all'attivazione neurale, la quale provoca un aumento del flusso sanguigno arterioso cerebrale fornisce O_2 in eccesso rispetto alla quantità estratta a livello capillare per soddisfare le effettive esigenze tissutali, portando ad una maggiore ossigenazione del sangue venoso, come mostrato da più ossiemoglobina e meno deossioglobina.

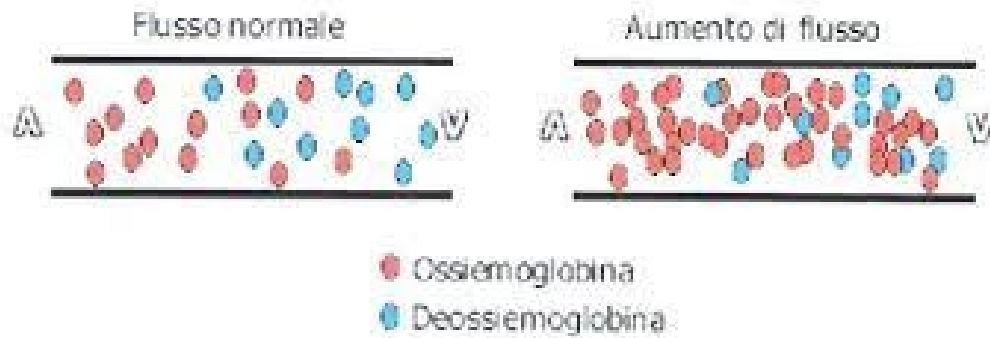


Figura 23: Cambiamento di ossiemoglobina e deossiemoglobina all'aumentare del flusso sanguigno

5 ANALISI fMRI

5.1 FSL SOFTWARE

Il software utilizzato per questo studio è FSL, una libreria di tool programmati e suddivisi in tre aree di neuroimaging, ovvero analisi funzionale, strutturale e diffusiva. Ciò che rende il programma ben interpretabile è la presenza di una adeguata GUI (Graphical User Interface, Figura 24), la quale fornisce una interfaccia ed una pipeline semplici per i vari strumenti della linea di comando sottostanti. Il software utilizzato per questo studio può liberamente essere scaricato su più sistemi operativi, tra i quali MacOS, Windows e Linux.

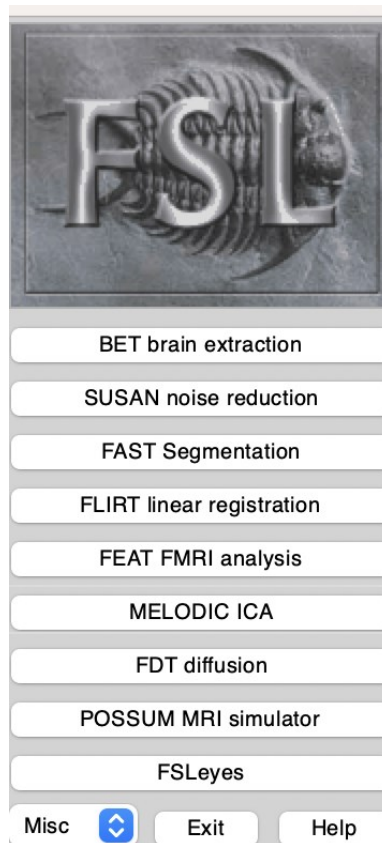


Figura 24: Interfaccia grafica del software FSL

5.2 PRE-PROCESSING

Prima di iniziare con l'analisi di un qualsiasi soggetto, è necessario passare per la fase di pre-processing, ovvero il processo secondo la quale si riescono ad ottimizzare i dettagli delle immagini così da poter effettuare uno studio corretto e adeguato. Il primo step, nonché il più critico, comprende il corretto esame dei dati dell'immagine in stato grezzo andando ad utilizzare quelli che sono gli strumenti di visualizzazione e rilievo. L'esecuzione di questo primo controllo qualità è fondamentale per evitare di conseguire un'analisi dati su dati di scarsa qualità. Sfortunatamente, dato che i volumi delle immagini tridimensionali acquisite tramite fMRI vengono raccolti generalmente una porzione di immagine bidimensionale alla volta, possono essere suscettibili a possibili artefatti dovuti ad errori di temporizzazione e picchi di radiofrequenza. Per via delle migliaia di sezioni di cui si potrebbe aver bisogno di disporre per essere visualizzate, i principali pacchetti di software hanno tutti implementato dei visualizzatori cinematici che rendono possibile la rapida revisione di molte sezioni utilizzando la sensibilità oculare ai cambiamenti dinamici per rilevare delle sezioni anomale. Un approccio alternativo, invece, prevede l'utilizzo dell'analisi delle componenti principali (PCA: Principal Component Analysis) o delle componenti individuali (ICA: Individual Component Analysis). Un

altro problema del controllo qualità consiste nell'orientamento dell'immagine, più specificamente l'assoluta identificazione dell'emisfero destro e sinistro dell'encefalo in un volume di immagine fMRI. Questo problema però, sfortunatamente, è quasi impossibile da gestire data l'asimmetria dei cervelli normali; perciò, ogni volta che si imposta una nuova pipeline di elaborazione fMRI o vi si attua qualsiasi tipo di modifica è necessario che la pipeline venga nuovamente testata con un'immagine contenente etichette assolute sinistra-destra.

5.3 PROCEDURA DI ANALISI DEL SOGGETTO TRAMITE FSL

Nella seguente analisi è stato conseguito un primo studio su un soggetto sano, ovvero che non presenta la mancanza del corpo calloso.... L'obiettivo di questa analisi è di andare a confrontare una risonanza magnetica cerebrale di un soggetto sano con le 10 componenti di attivazione di Smith, che vedremo di seguito.

5.3.1 BET

Il primo passo di questa analisi consiste nell'utilizzo di BET (Brain Extraction Tool), il quale consente di ottenere le componenti cerebrali ben dettagliate, orientate e simmetriche. Possiamo di seguito notare l'immagine (Figura 25) all'inizio dell'analisi senza il pre-processing dovuto al BET.

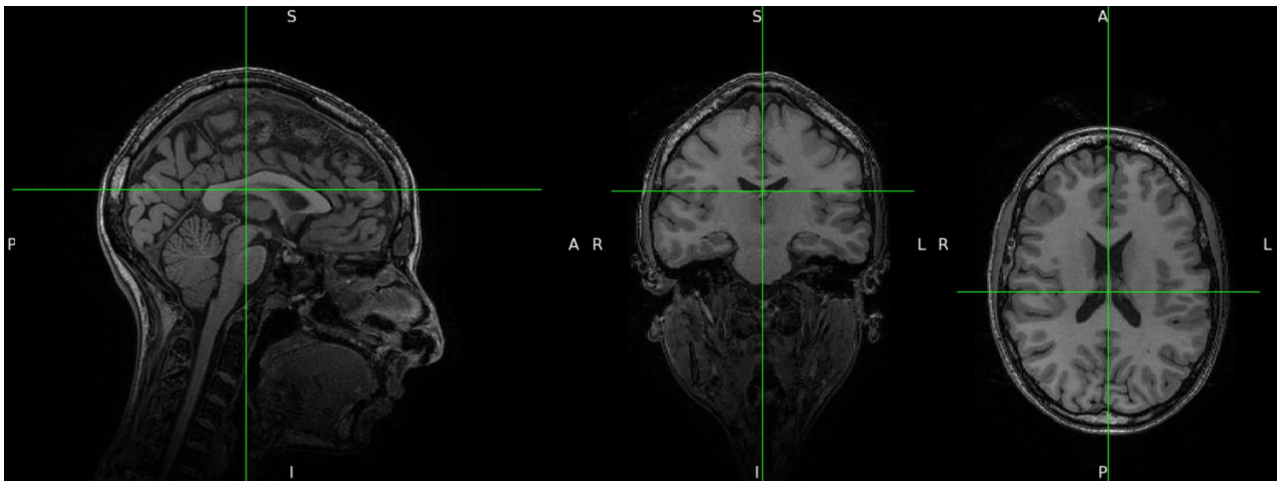


Figura 25: Immagine di risonanza magnetica prima del pre-processing

Dopo aver utilizzato il tool descritto in precedenza, riusciremo ad ottenere un'immagine che ci consente di osservare esclusivamente la componente cerebrale isolata dal cranio (Figura 26):

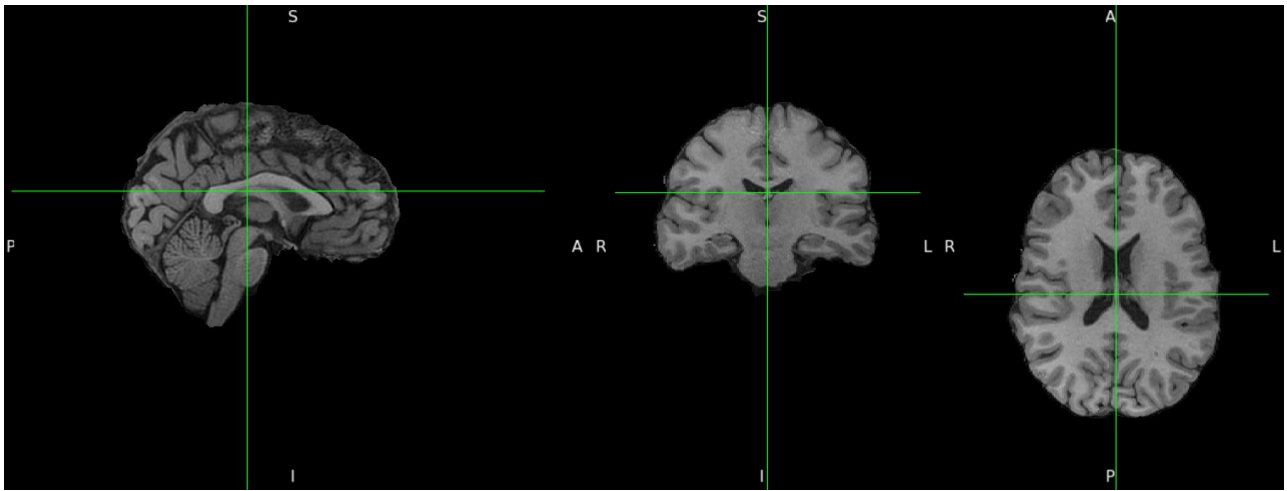


Figura 26: Componenti cerebrali estratte con l'utilizzo di BET

Questa analisi è stata conseguita ponendo una soglia di intensità frazionaria pari a 0,2 in quanto valori più elevati (come ad esempio 0,5) possono andare ad occludere troppe informazioni necessarie. Di seguito, possiamo andare a notare le differenze tra la Figura 26 e l'immagine di risonanza una volta che analizzata con la componente frazionaria di soglia pari a 0,5 (Figura 27):

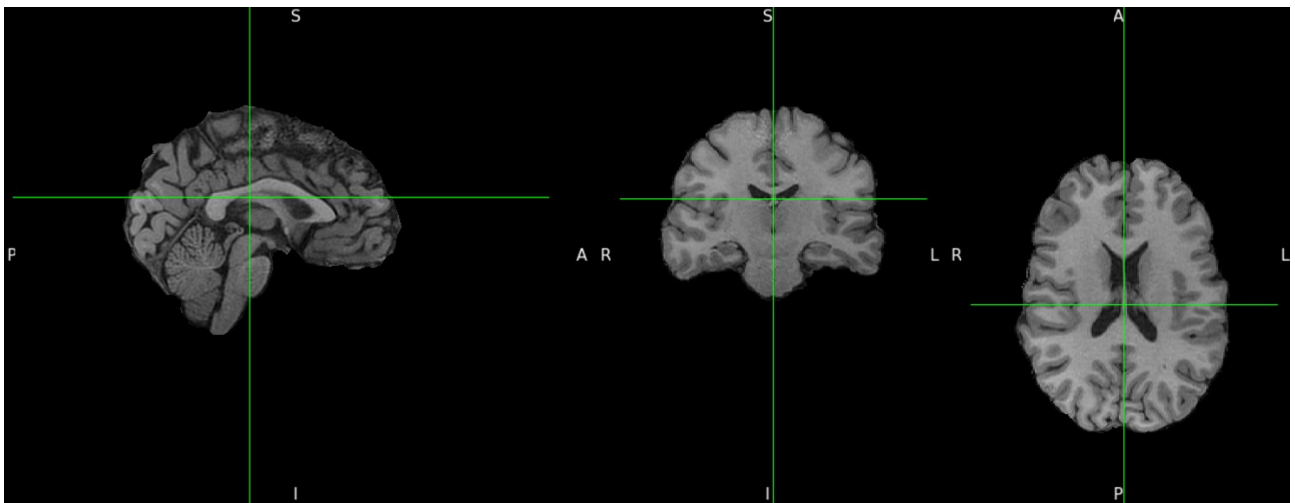


Figura 27 a: Immagine di risonanza estratta con l'utilizzo di BET con componente frazionaria di soglia pari a 0,5

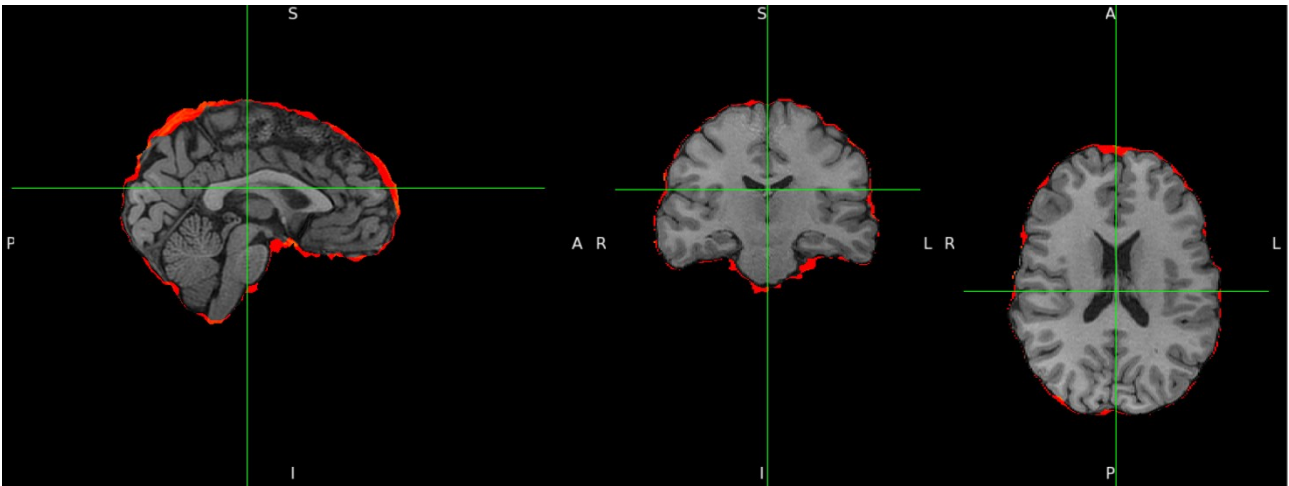


Figura 27 b: Immagine rappresentante le differenze tra le due analisi conseguite con diversi valori frazionari di soglia attraverso scala di colori

Com'è possibile notare dalla Figura 27 b, vi è una significativa differenza tra le due analisi proposte che può essere ben visualizzata attraverso l'utilizzo di una scala a colori come riportato. Possiamo quindi adesso andare a visionare la componente encefalica estratta dal cranio (Figura 28) sempre attraverso l'utilizzo di una scala a colori, così da poter avere la possibilità di notare con più precisione l'acquisizione.

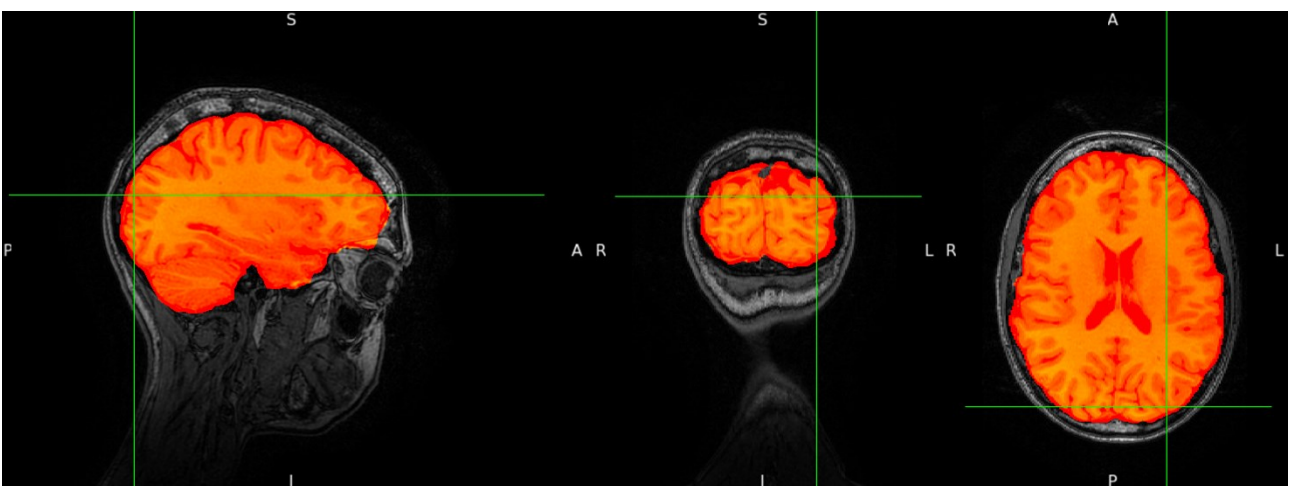


Figura 28: Componente encefalica estratta dal cranio con l'utilizzo di BET visionata con scala a colori

5.3.2 MELODIC

Una volta conseguita e verificata per ispezione visiva la segmentazione dell'area cerebrale, possiamo passare all'analisi vera e propria di questo studio, ovvero la comparazione delle aree di attivazione

del cervello del paziente in esame con delle immagini funzionali corrispondenti alle 10 reti identificate da Smith (Figura 29) attraverso l'utilizzo del tool MELODIC.

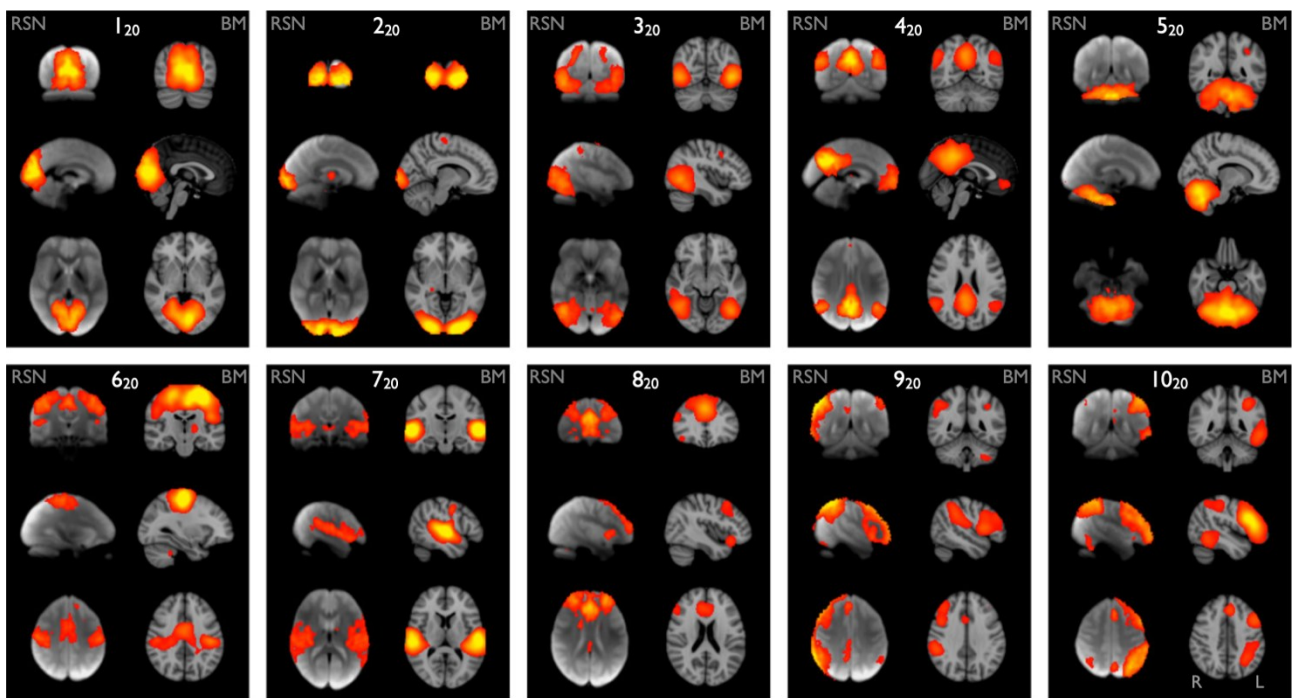


Figura 29: 10 Componenti di Smith

La classificazione di un componente in segnale o rumore beneficia dell'utilizzo di tre informazioni complementari: la mappa spaziale IC, le sue serie temporali e la sua densità spettrale di potenza (magnitudo della trasformata di Fourier delle serie temporali). Per effettuare l'analisi manualmente è stato preso in considerazione lo studio di Griffanti, secondo il quale le mappe spaziali delle componenti del segnale dovrebbero contenere un basso numero di cluster relativamente grandi, mentre la presenza di cluster piccoli e sparsi suggerisce la presenza di una componente di rumore. È importante ricordare che il livellamento spaziale influenza questa caratteristica: se durante la preelaborazione dei dati non viene applicato alcuno o poco livellamento, le mappe spaziali conteranno cluster sparsi più piccoli, senza necessariamente implicare che contengano più rumore. La localizzazione dei cluster (e dei loro picchi) nella materia grigia suggerisce l'origine neurale del componente, mentre i cluster situati principalmente nella sostanza bianca, nel liquido cerebrospinale e nei vasi sanguigni (in particolare le arterie) sono solitamente correlati al rumore fisiologico (respirazione, pulsazione). La presenza di ammassi vicino ai bordi del cervello suggerisce la presenza di artefatti legati al movimento o artefatti di suscettibilità in aree con aria interfaccia tissutale. La presenza di pattern non fisiologici, come strisce o cluster positivi/negativi visibili solo in una singola sezione o sezioni alternate, o strisce che vanno nella direzione della codifica di fase, sono

generalmente correlate alla sequenza MRI o artefatti hardware o interazioni dell'acquisizione con il movimento della testa. Il tool invierà in output tutte le zone di attivazioni presenti nelle diverse “fette” del cervello, ponendone inoltre il corrispondente diagramma temporale e spettrale (Figura 30):

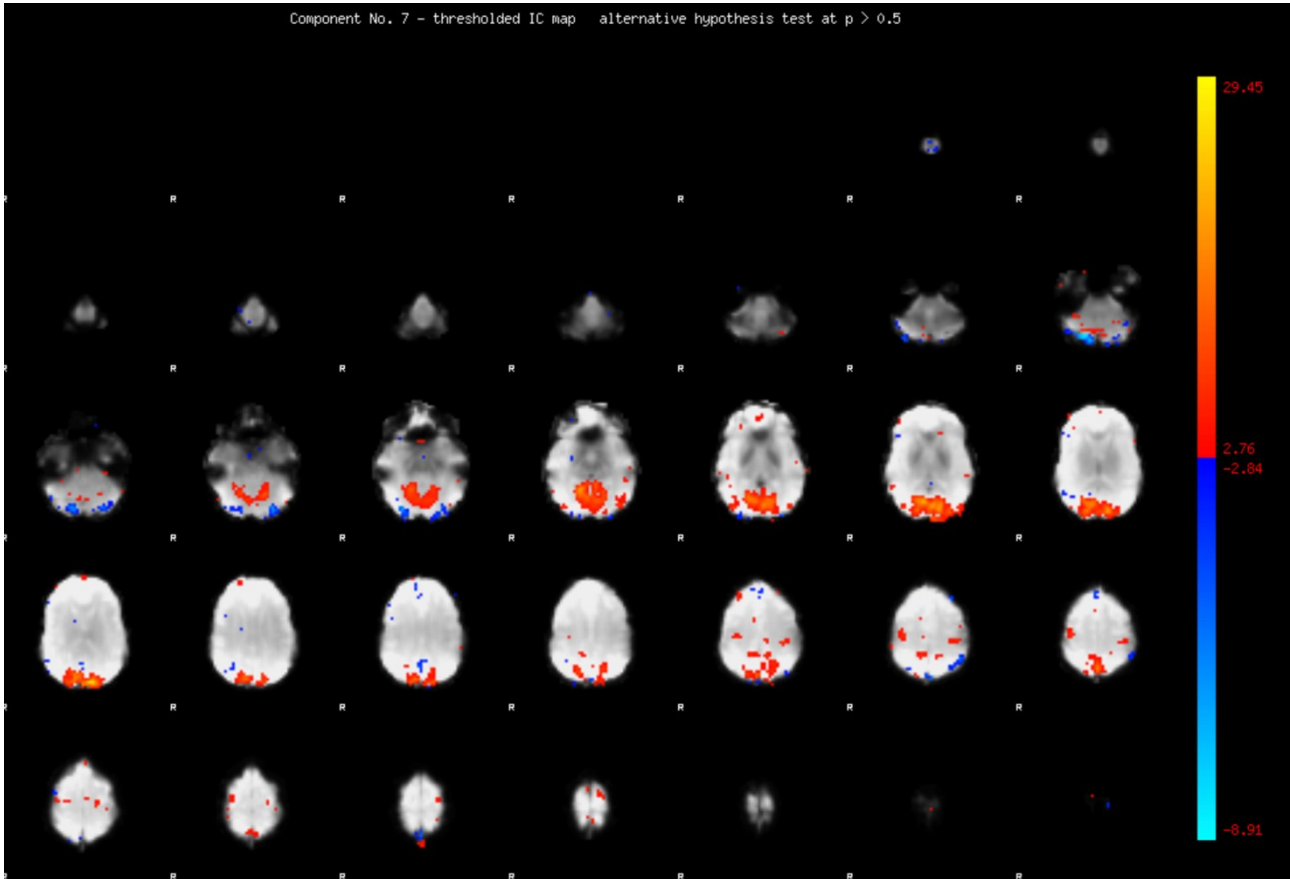


Figura 30 a: Esempio di zone di attivazione registrate dal tool MELODIC della componente No.7

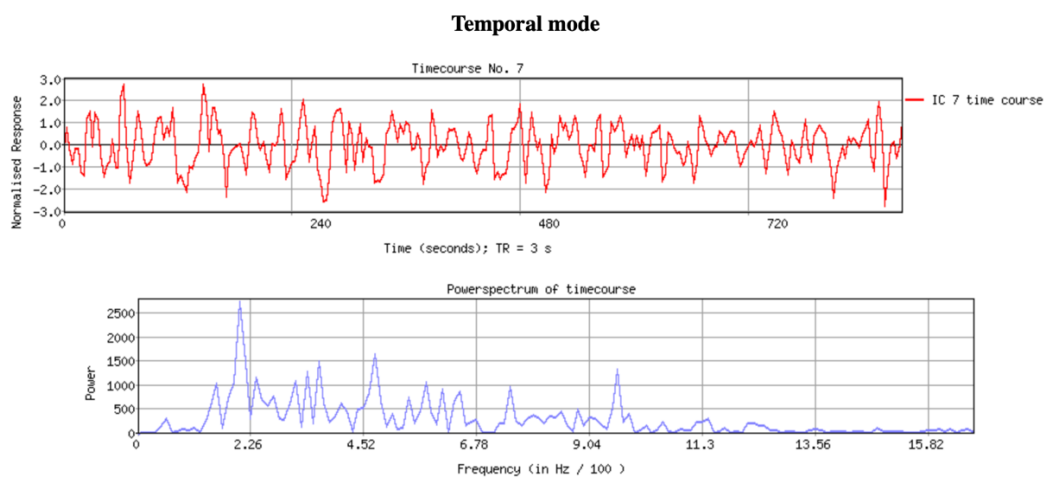


Figura 30 b: Esempio di diagrammi temporali e spettrali acquisiti dal tool MELODIC della componente No.7

È possibile andare a visualizzare le zone di attivazione analizzate con i rispettivi diagrammi temporali e spettrali andando ad usufruire del tool “MELODIC view” (Figura 32):

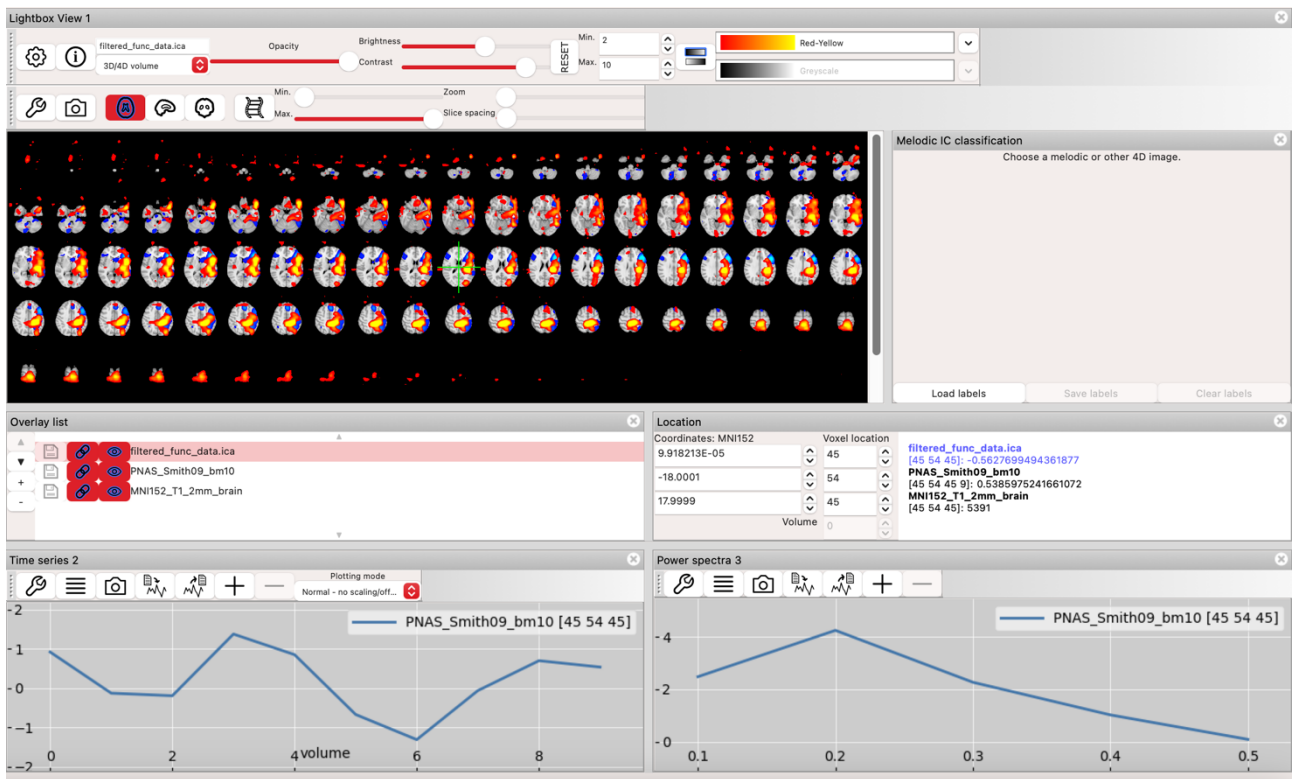


Figura 31: Modalità di visualizzazione delle zone di attivazione con i rispettivi diagrammi temporali e spettrali tramite “MELODIC view” tool disponibile su FSL eyes

Una volta conseguita l’analisi appena effettuata, è necessario allineare le componenti con il template attraverso il FLIRT tool, in modo da poter visualizzare le varie zone di attivazione e rumore nei punti esatti dell’encefalo. Quest’ultimo è un processo di normalizzazione, il quale serve per generalizzare i risultati inserendoli in un sistema di riferimento comune consentendo la confrontabilità tra dati e soggetti diversi. Possiamo accorgerci dell’errore nell’allineamento tramite un avviso da parte del tool FSLeyes nella parte destra inferiore (Figura 33) “Displaying images with different orientations/fields of view!”.

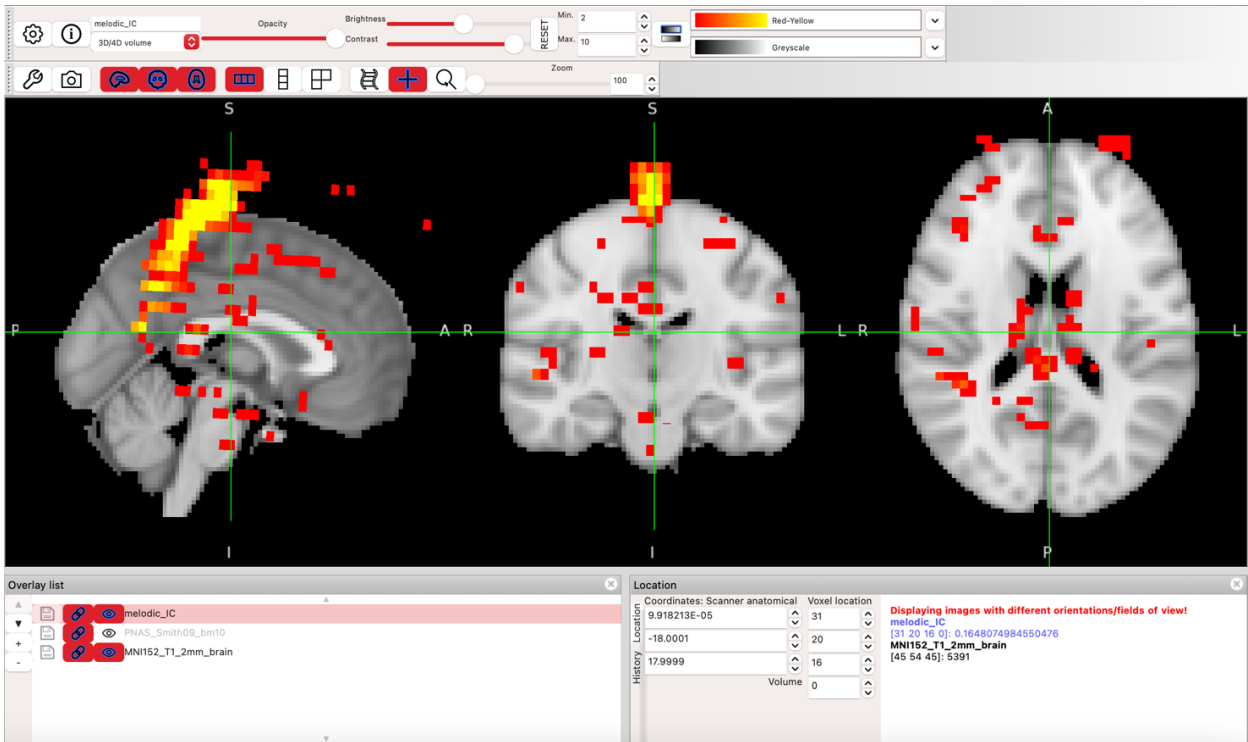


Figura 32: Esempio di visualizzazione asimmetrica delle componenti analizzate sul template

Se eseguito correttamente l'allineamento tramite FLIRT tool, sarà possibile andare a visualizzare le componenti nel seguente modo (Figura 34):

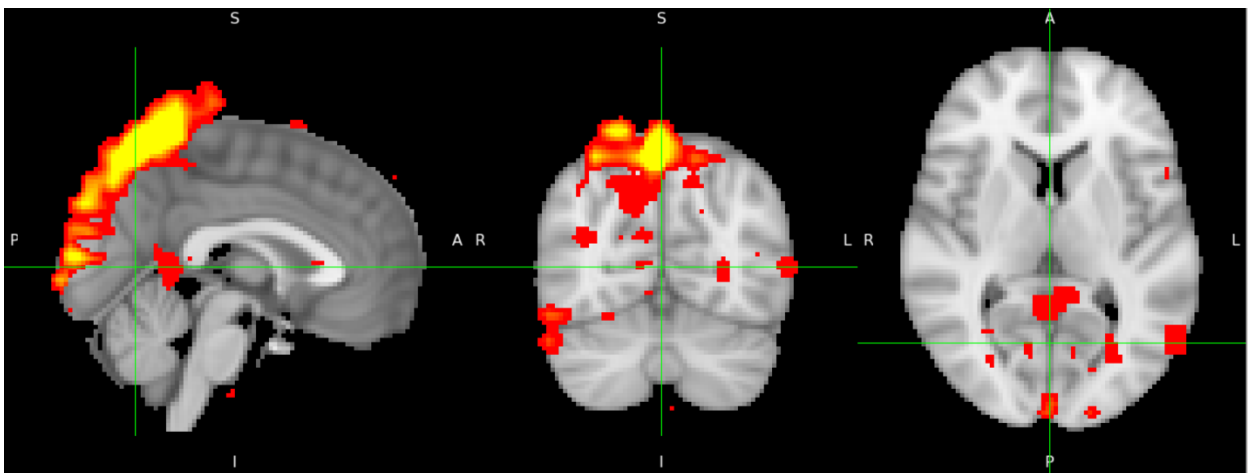


Figura 33: Esempio di visualizzazione simmetrica delle componenti analizzate sul template

5.4 METODI E RISULTATI

Una volta essersi accertati del corretto allineamento delle componenti analizzate sul template, si può procedere proiettando su FSLeyes il template a cui andranno sovrapposte le zone di attivazione date da MELODIC e le zone di attivazione di Smith (Figura 35), in modo da andare a confrontare manualmente le varie zone così da poter trovare sovrapposizioni tra queste ultime.

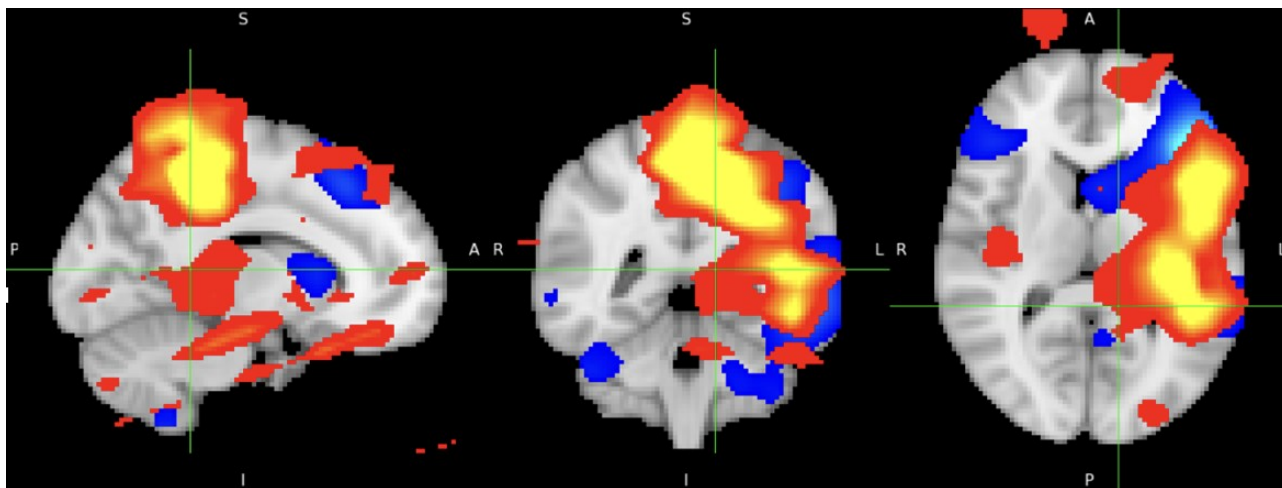


Figura 34: Visualizzazione delle zone di attivazione di Smith (rappresentate in blu) e quelle del soggetto estratte con MELODIC (rappresentate in rosso) sul template

Una volta proiettate le varie componenti ed essersi accertati del loro giusto allineamento, è possibile procedere con l'analisi finale di questo studio andando a scorrere le 10 componenti di Smith e muoversi lungo gli assi delle zone estratte con il MELODIC così da poter cercare le corrispondenze. Di certo non potremo aspettarci una perfetta sovrapposizione tra le varie componenti in quanto, nonostante il soggetto analizzato fosse in condizione di riposo, quest'ultimo è comunque stato soggetto a stimoli involontari durante la risonanza magnetica, oltre che ai segnali di interferenza e rumore che potrebbero sovrapporsi al segnale di interesse. Per questo motivo, ed essendo inoltre uno studio effettuato manualmente, ciò che si andrà a cercare saranno le sovrapposizioni che si avvicineranno di più alle corrispondenze desiderate. È inoltre importante sottolineare il fatto che se la procedura MELODIC dovesse essere di nuovo eseguita, l'analisi delle componenti indipendenti eseguita sugli stessi dati fornirà verosimilmente componenti essenzialmente uguali, ma in ordine diverso.

5.4.1 ANALISI SOGGETTO SANO

L'immagine anatomica utilizzata per il soggetto sano è stato il template MNI fornito da FSL. Quando vengono visualizzate le immagini cerebrali all'interno di software di questo tipo, è convenzione comune visualizzare il lato destro del cervello a sinistra e viceversa. È infatti possibile notare in Figura 35a come la "R" di "Right" e la "L" di "Left" siano invertite, questo perché le immagini cerebrali vengono rappresentate con la parte superiore che corrisponde alla parte superiore del cervello e quella inferiore che corrisponde a quest'ultima. Vengono quindi visualizzate le immagini in questo modo affinché si possa avere una visione più interna del cervello. Il colore rosso rappresenta le zone di attivazione mentre il blu rappresenta le network di Smith. È importante sottolineare che il colore rosso non rappresenta un'uniformità nella sua intensità, in quanto più è forte l'attivazione e più il colore tende verso il giallo. Per questo motivo, il cursore (rappresentato dall'intersezione dei due assi di colore verde) è stato sempre posto all'interno delle attivazioni più intense, così da poter ottenere risultati più evidenti.

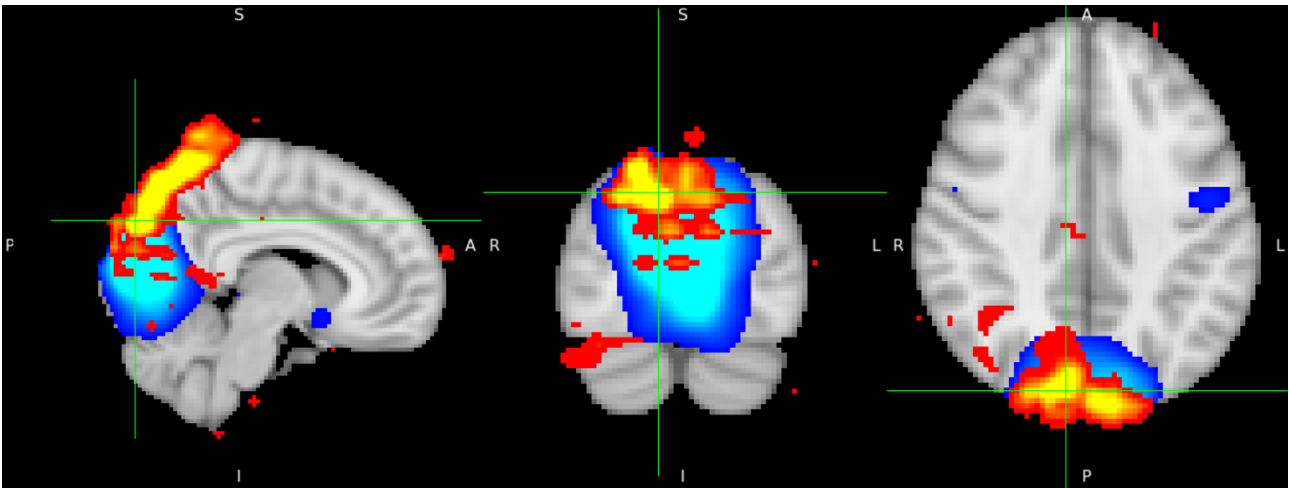


Figura 35a: Corrispondenza della componente no.1 con la medial visual area (9, -84, 37)

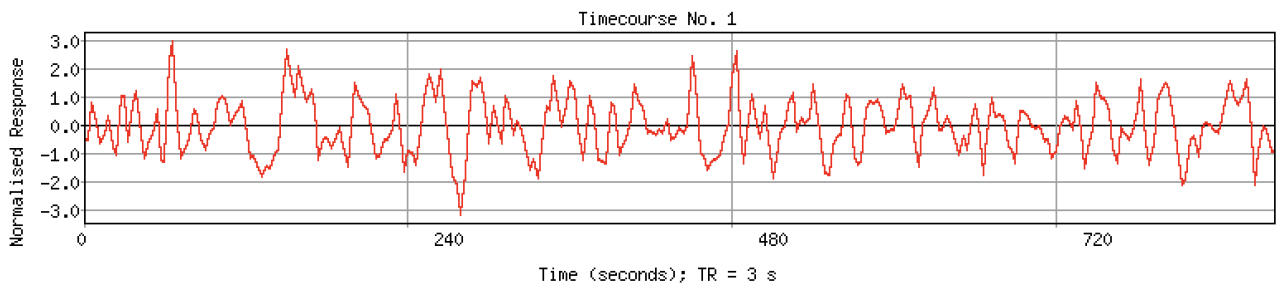


Figura 35b: Diagramma temporale della componente no.1

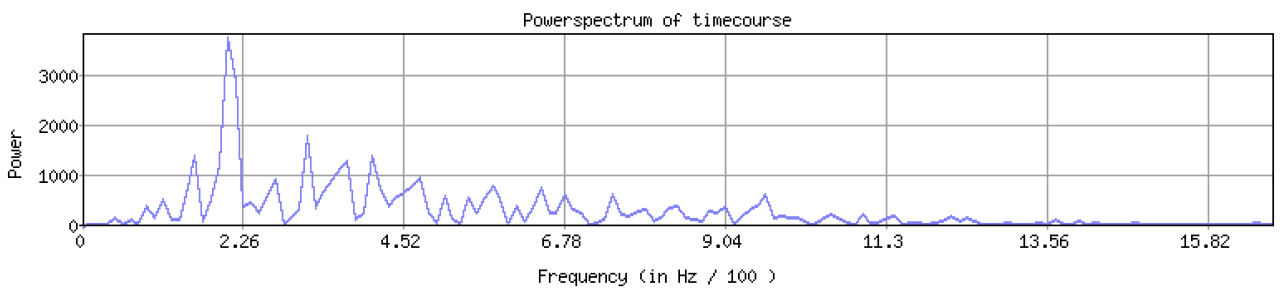


Figura 35c: Diagramma spettrale della componente no.1

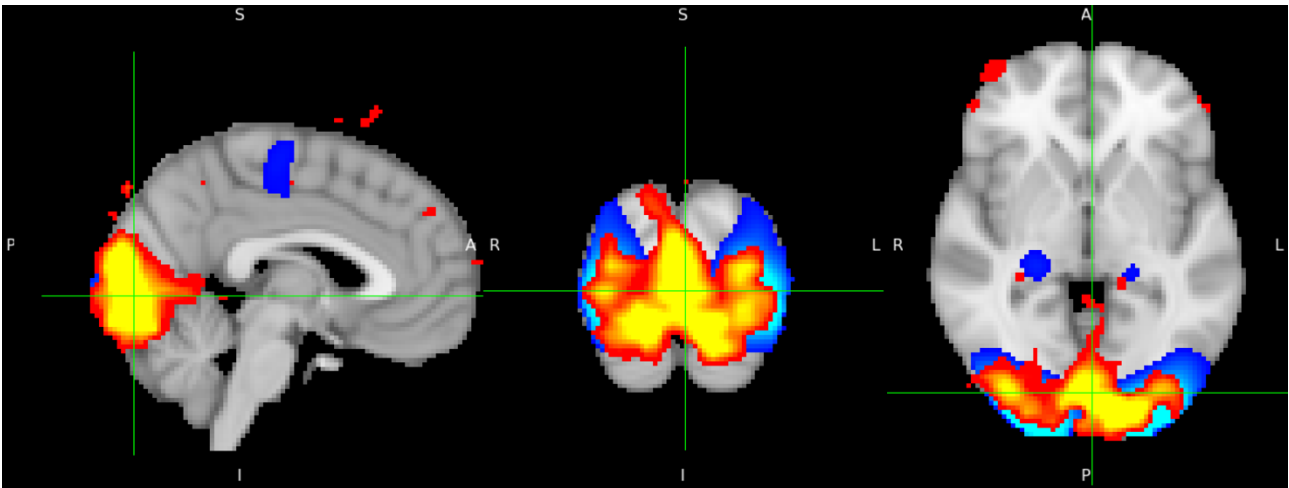


Figura 36a: Corrispondenza della componente no.2 con l'occipital pole area (-2, -85, -1)

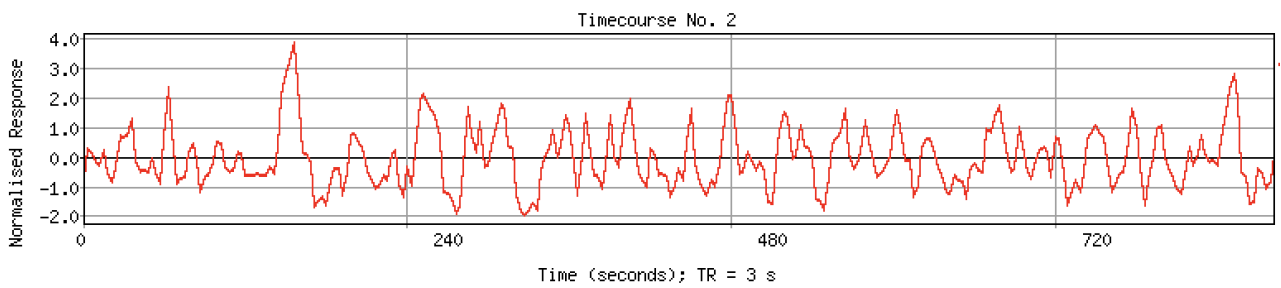


Figura 36b: Diagramma temporale della componente no.2

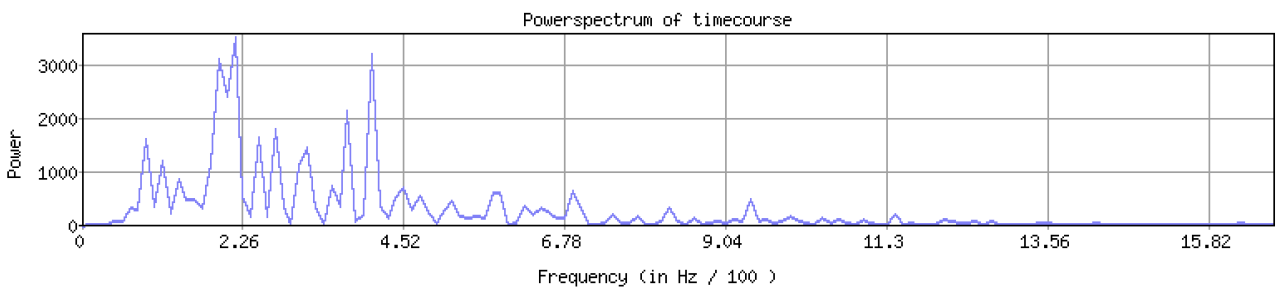


Figura 36c: Diagramma spettrale della componente no.2

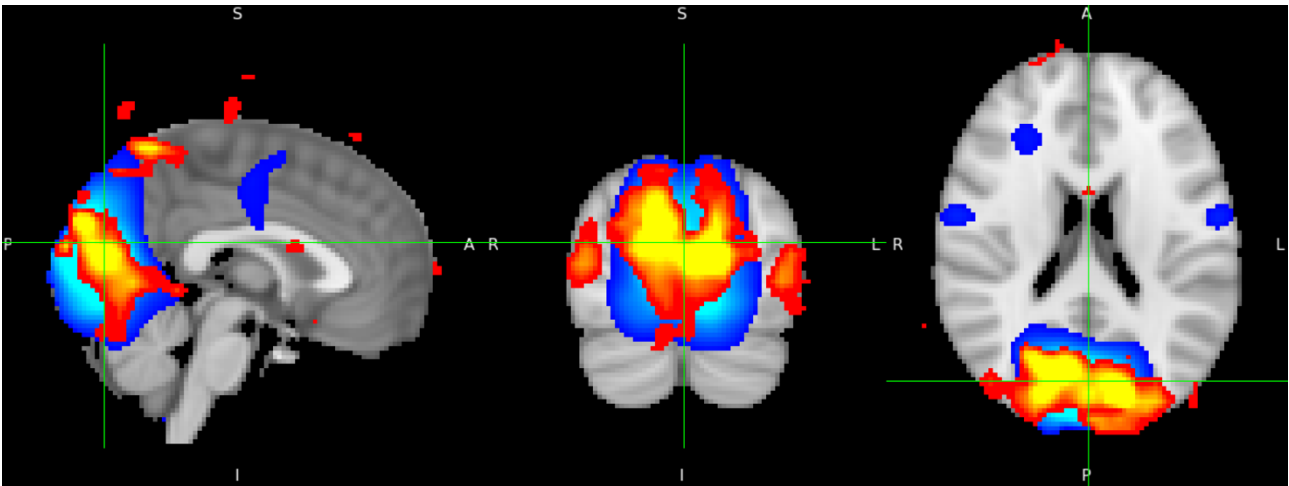


Figura 37a: Corrispondenza della componente no.3 con la medial visual area (0, -79, 20)

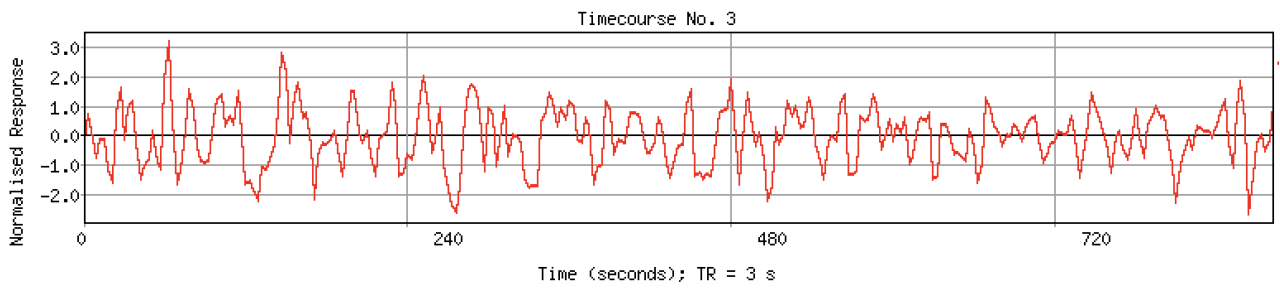


Figura 37b: Diagramma temporale della componente no.3

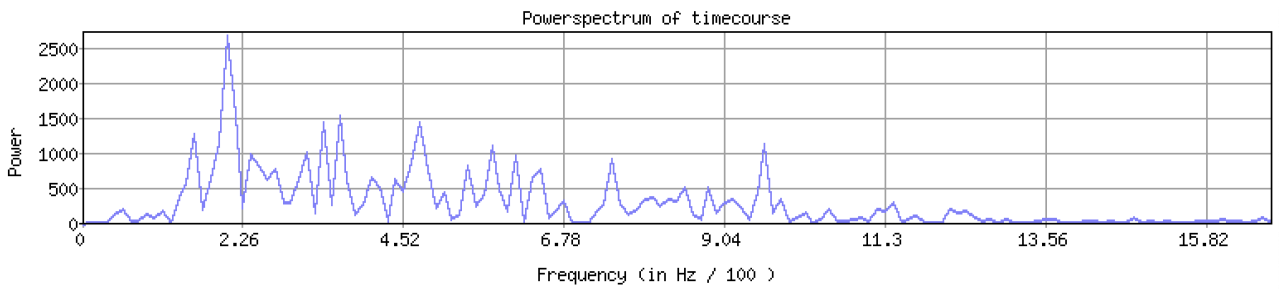


Figura 37c: Diagramma spettrale della componente no.3

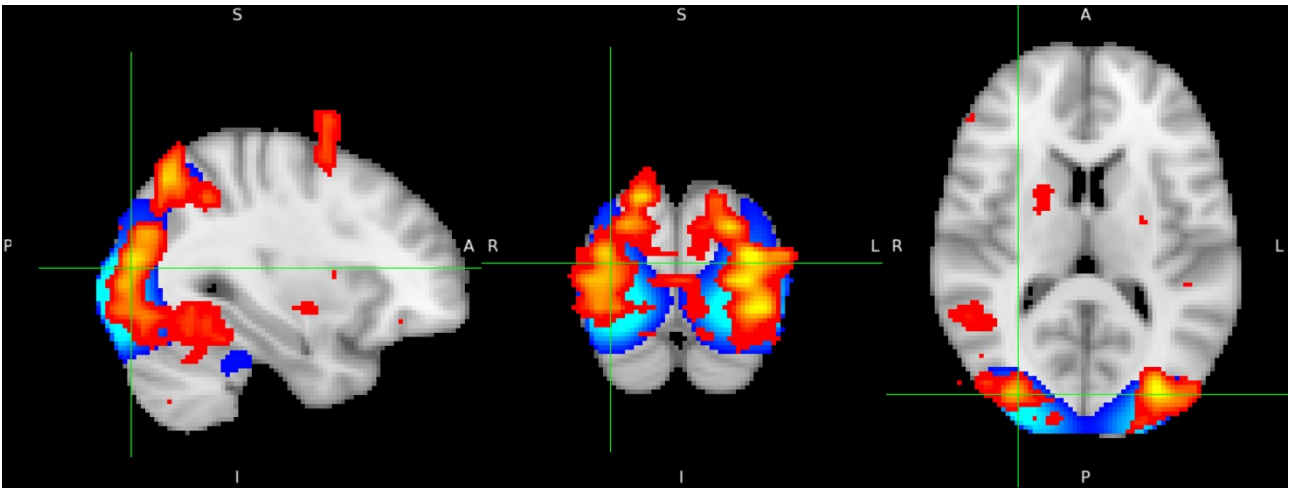


Figura 38a: Corrispondenza della componente no.4 con l'occipital pole area (32, -85, 12)

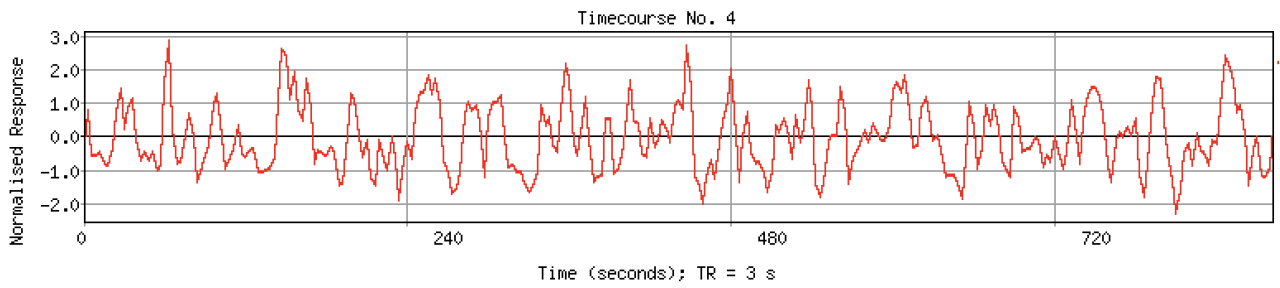


Figura 38b: Diagramma temporale della componente no.4

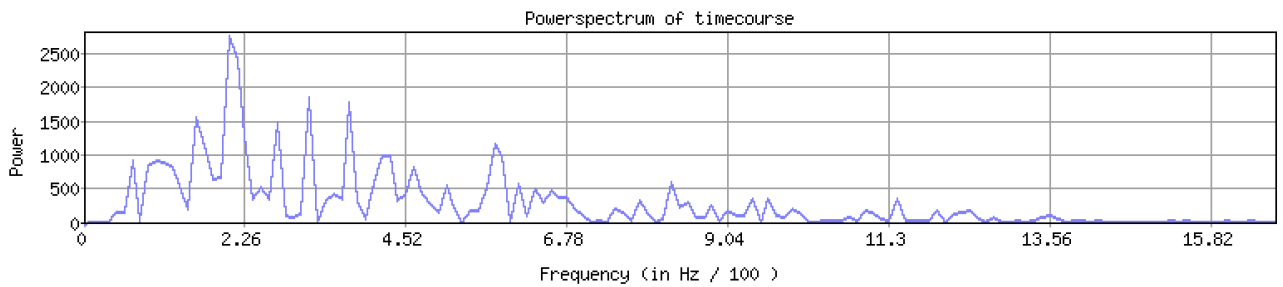


Figura 38c: Diagramma spettrale della componente no.4

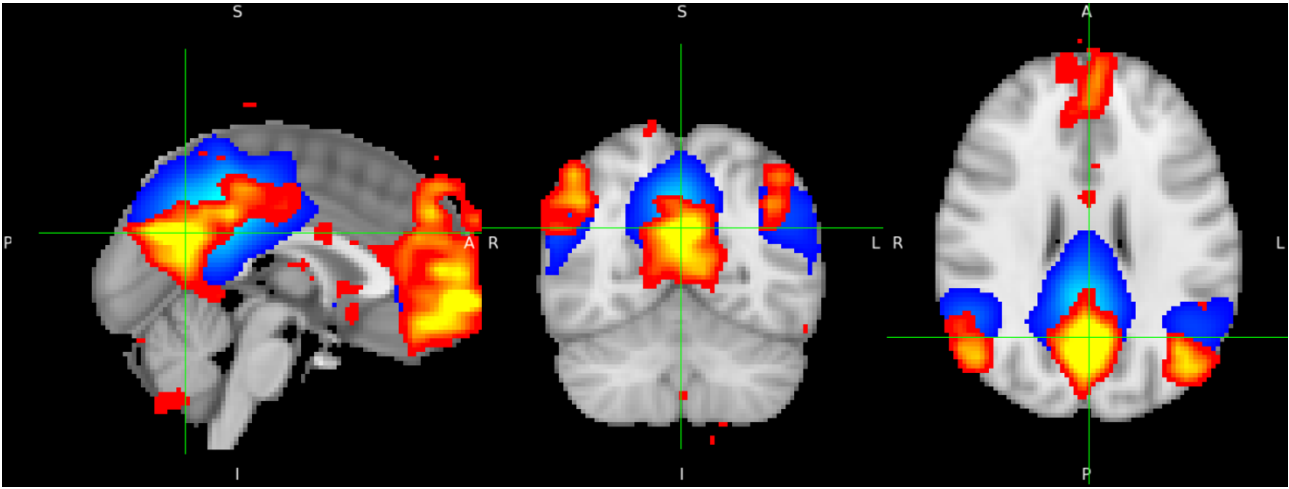


Figura 39a: Corrispondenza della componente no.5 con la default mode area (0, -60, 26)

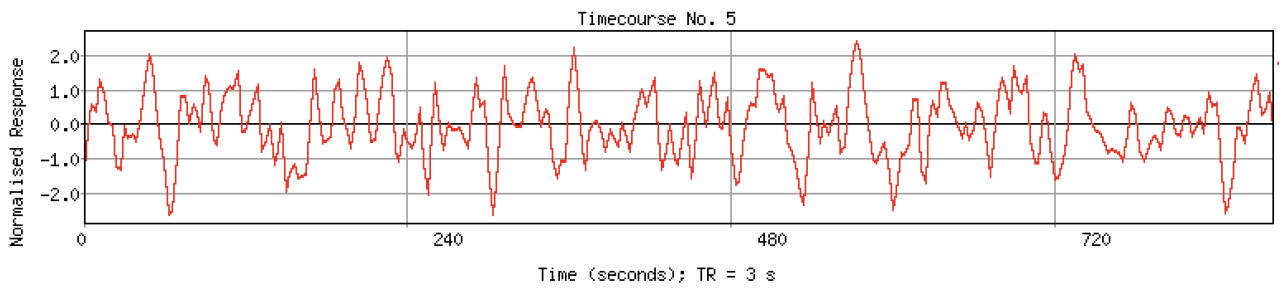


Figura 39b: Diagramma temporale della componente no.5

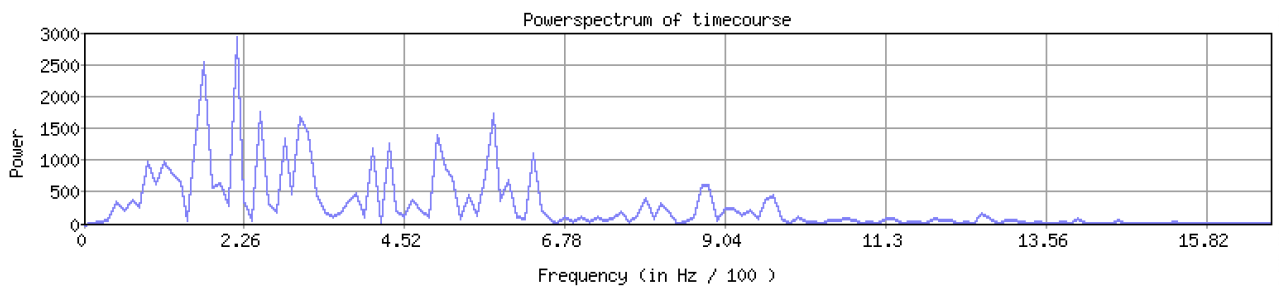


Figura 39c: Diagramma spettrale della componente no.5

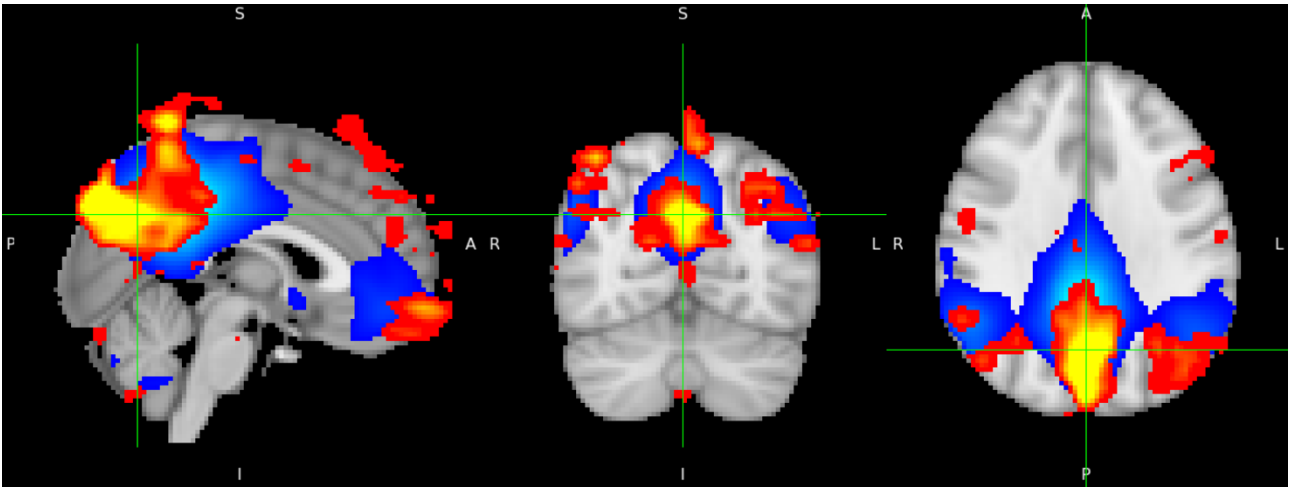


Figura 40a: Corrispondenza della componente no.8 con la default mode area (-2, -72, 31)

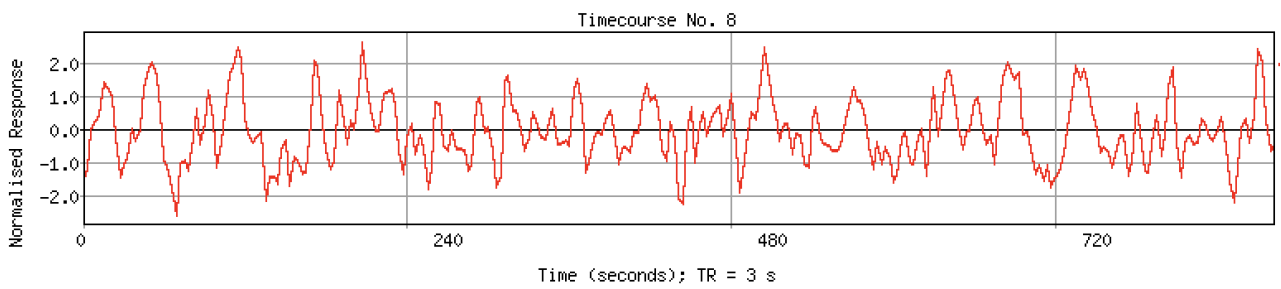


Figura 40b: Diagramma temporale della componente no.8

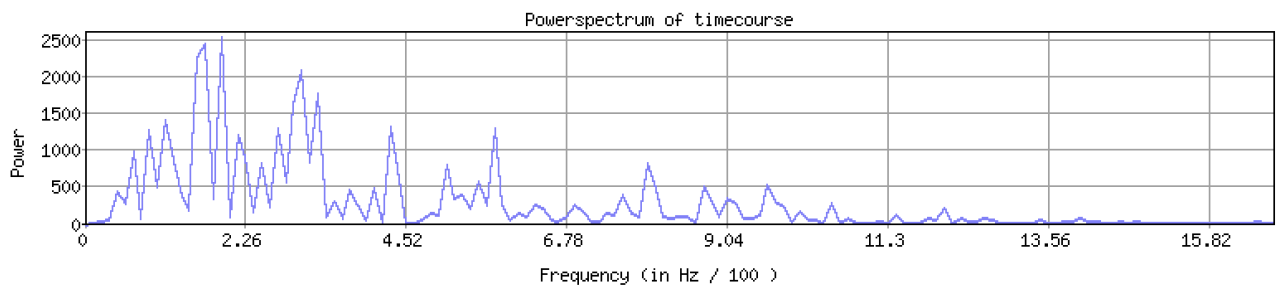


Figura 40c: Diagramma spettrale della componente no.8

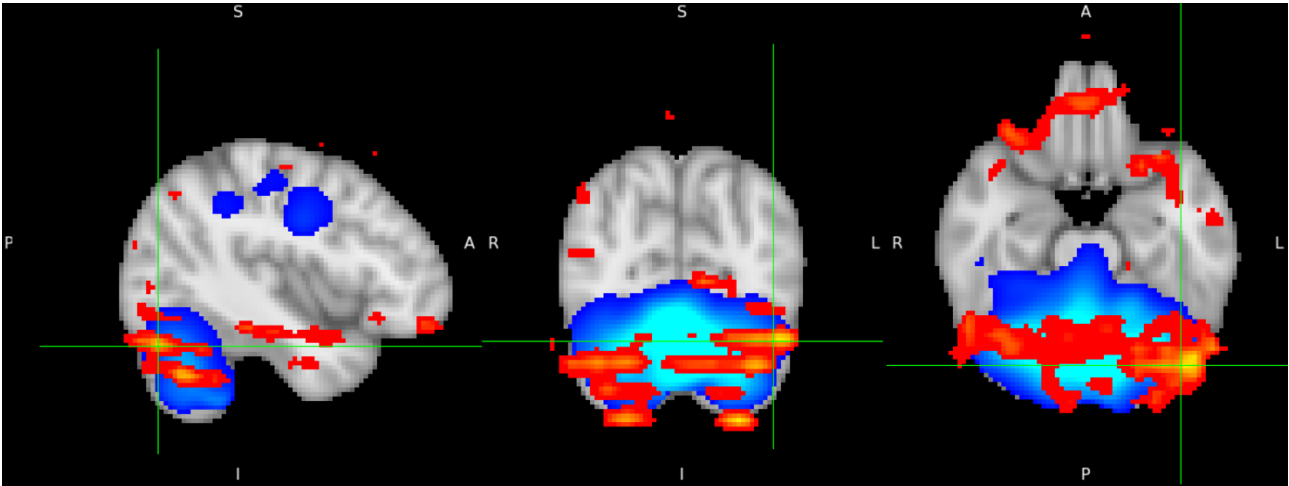


Figura 41a: Corrispondenza della componente no.11 con la cerebellum area (-42, -74, -25)

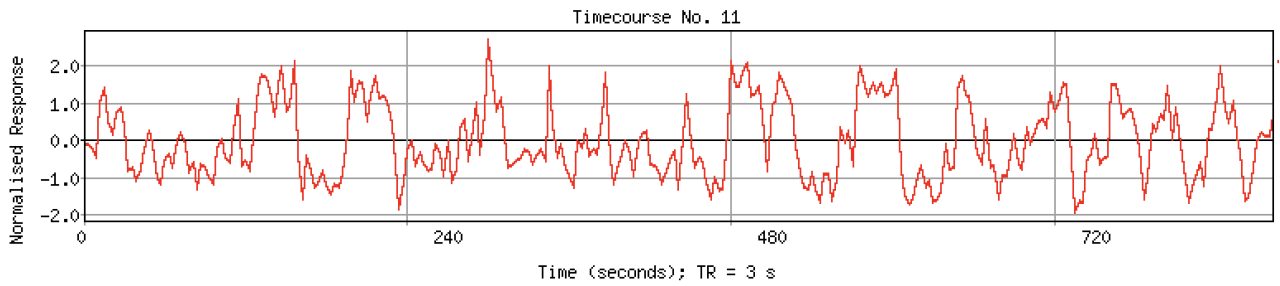


Figura 41b: Diagramma temporale della componente no.11

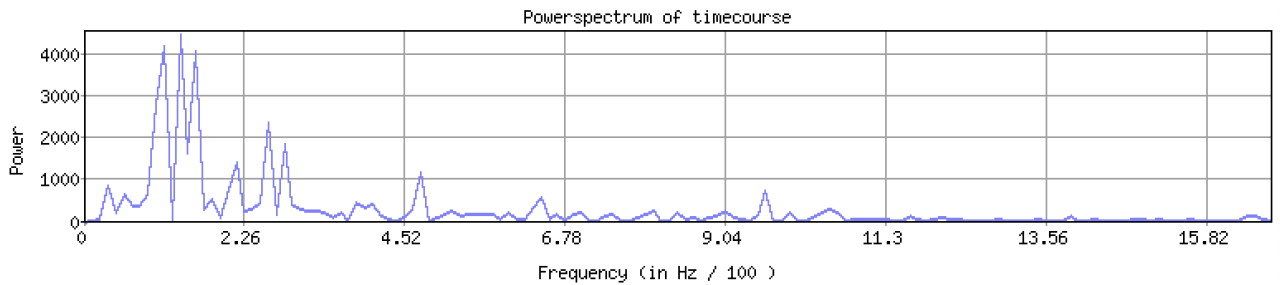


Figura 41c: Diagramma spettrale della componente no.11

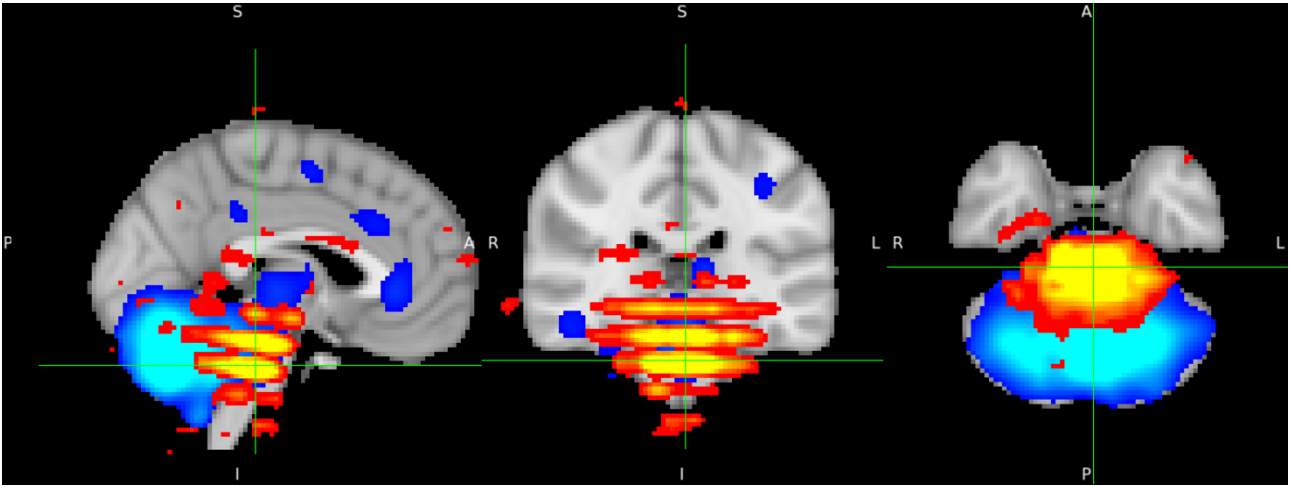


Figura 42a: Corrispondenza della componente no.14 con la cerebellum area (-2, -29, -33)

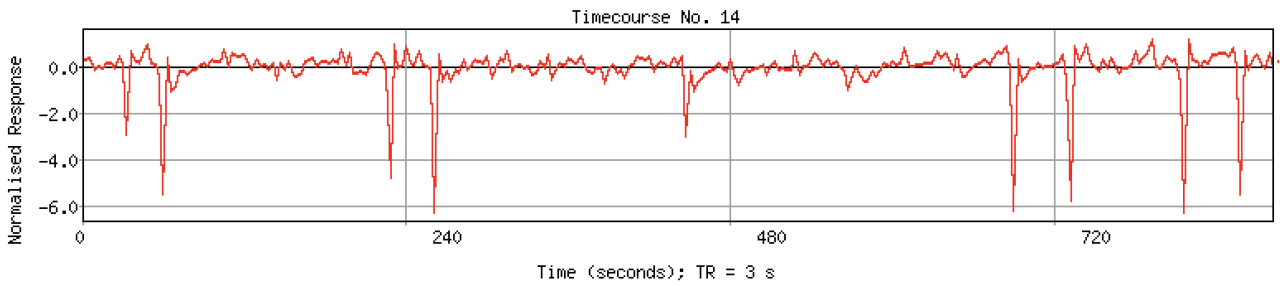


Figura 42b: Diagramma temporale della componente no.14

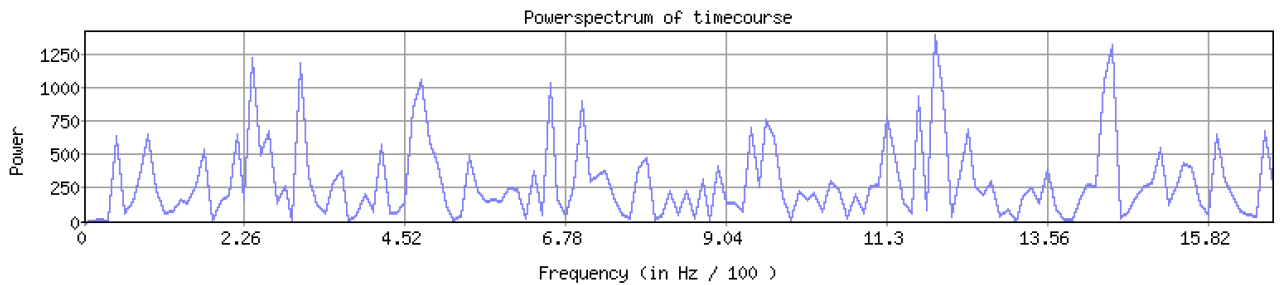


Figura 42c: Diagramma spettrale della componente no.14

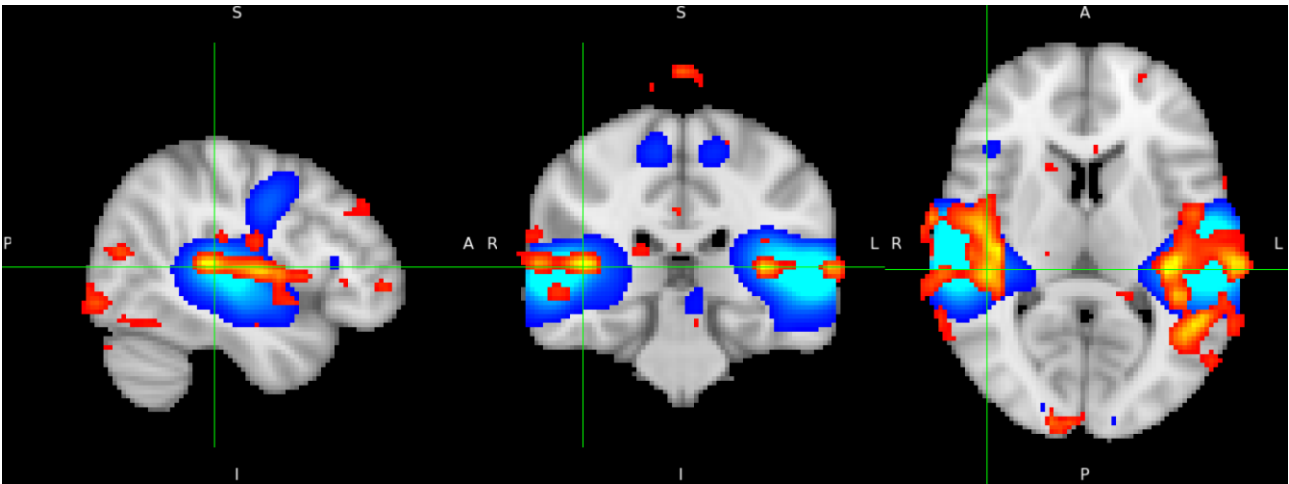


Figura 43a: Corrispondenza della componente no.18 con l'auditory area (45, -29, 8)

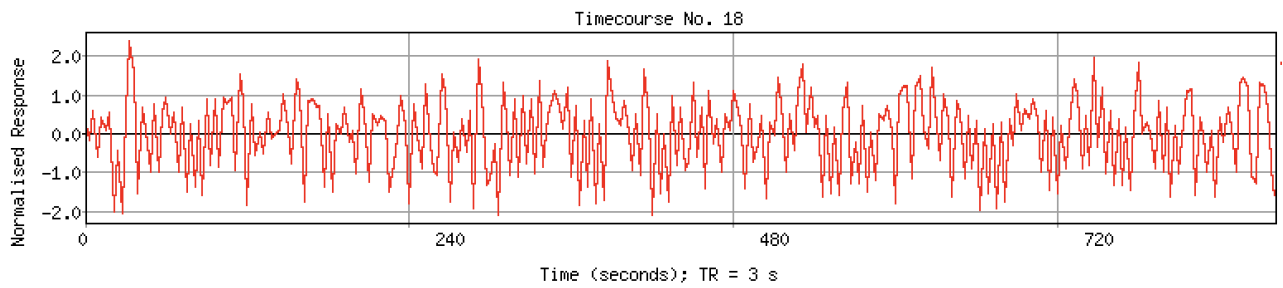


Figura 43b: Diagramma temporale della componente no.18

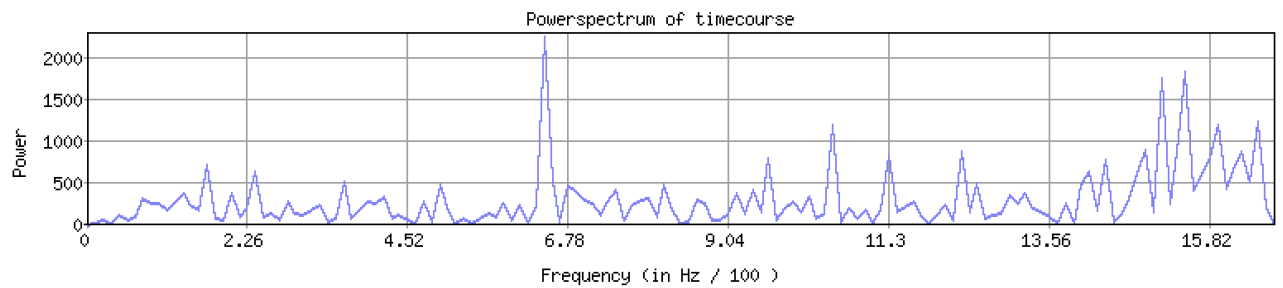


Figura 43c: Diagramma spettrale della componente no.18

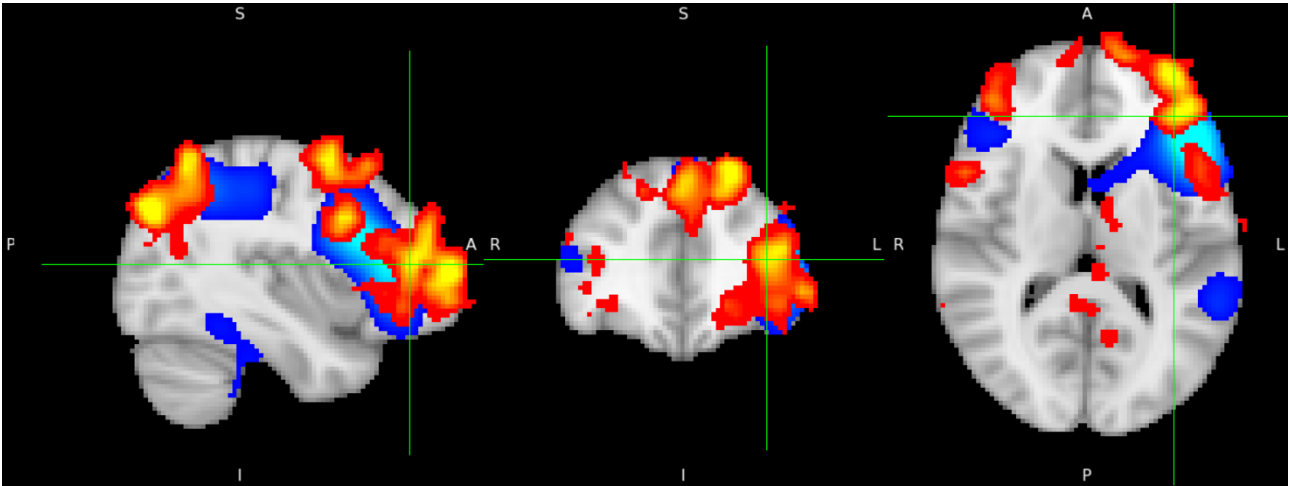


Figura 44a: Corrispondenza della componente no.19 con la left frontoparietal area (-38, 39, 13)

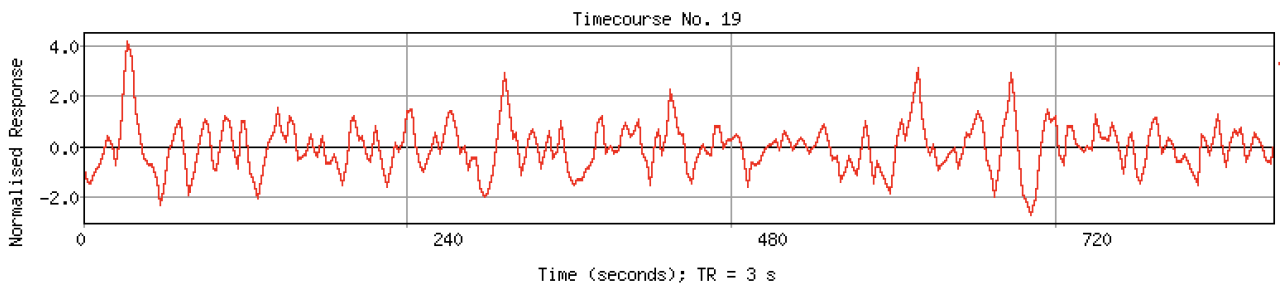


Figura 44b: Diagramma temporale della componente no.19

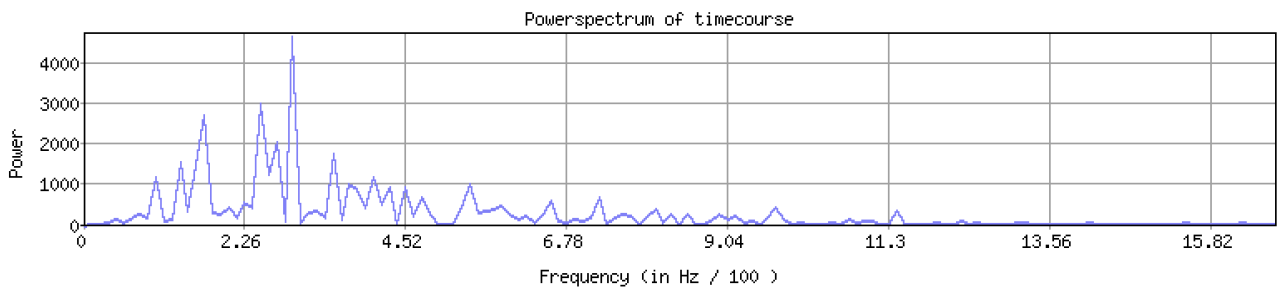


Figura 44c: Diagramma spettrale della componente no.19

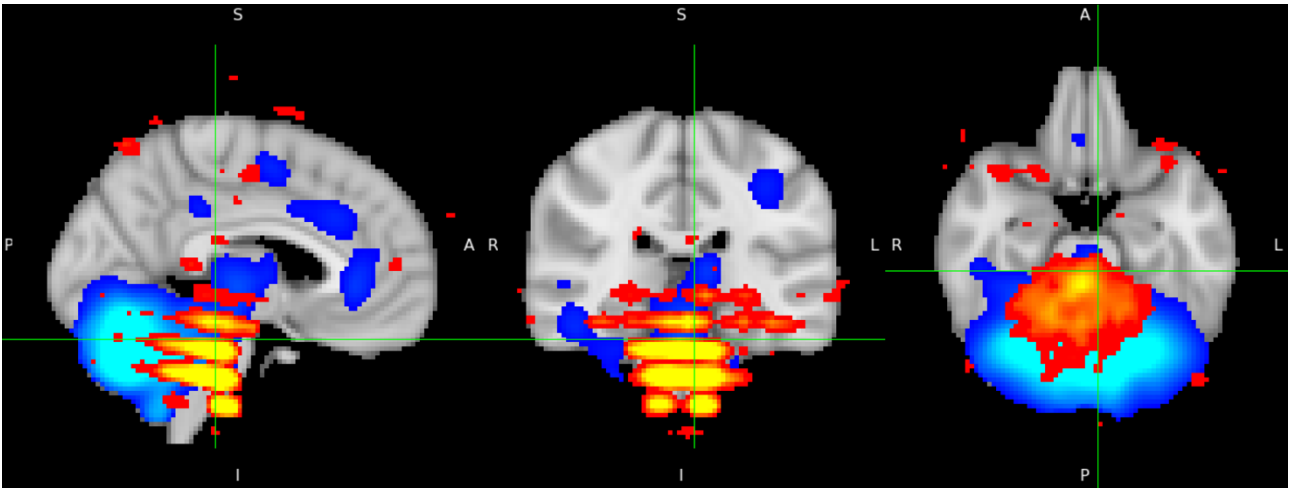


Figura 45a: Corrispondenza della componente no.20 con la cerebellum area (-5, -29, -24)

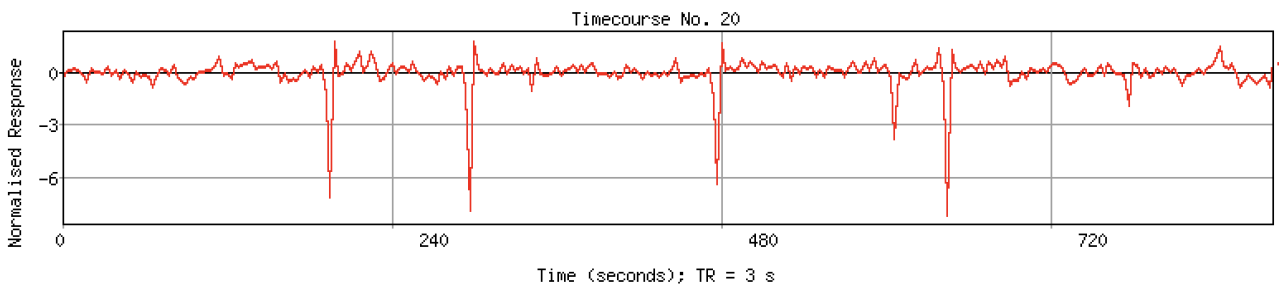


Figura 45b: Diagramma temporale della componente no.20

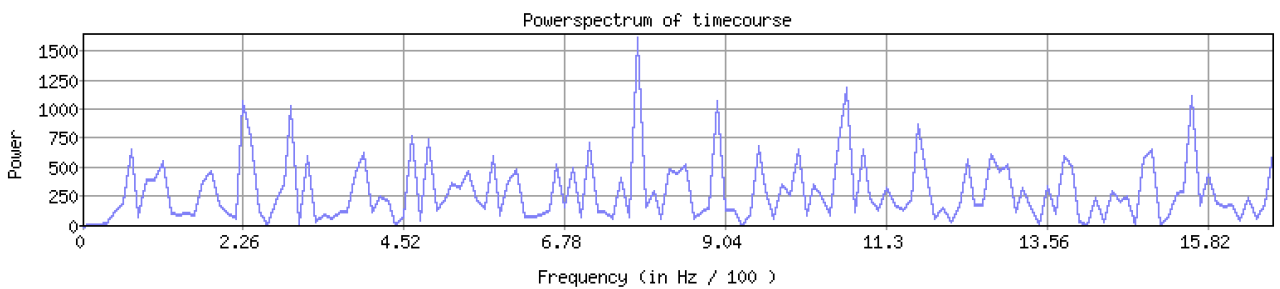


Figura 45c: Diagramma spettrale della componente no.20

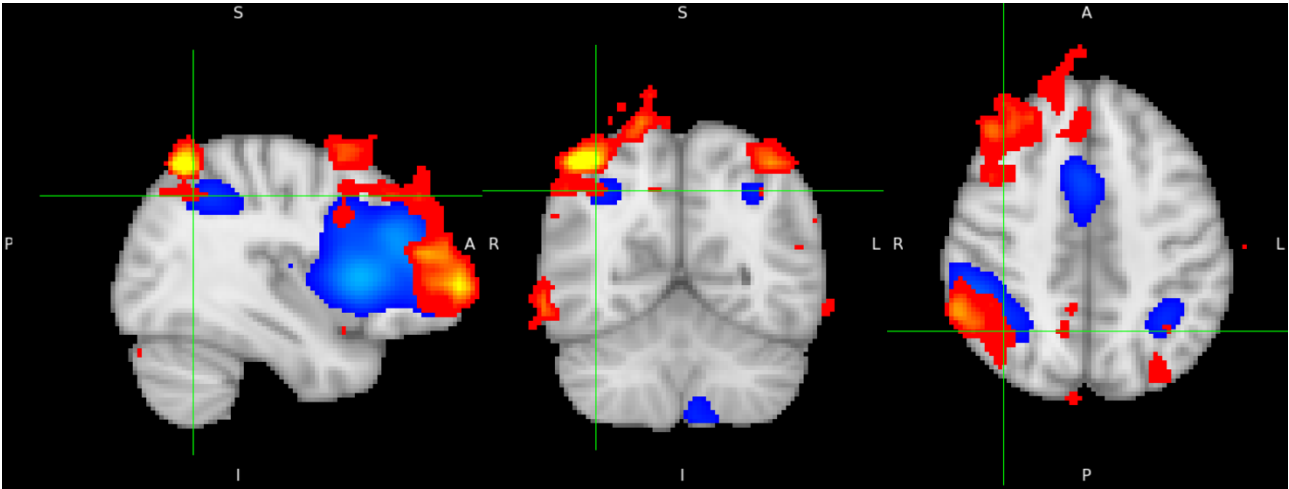


Figura 46a: Corrispondenza della componente no.24 con la right frontoparietal area (38, -58, 43)

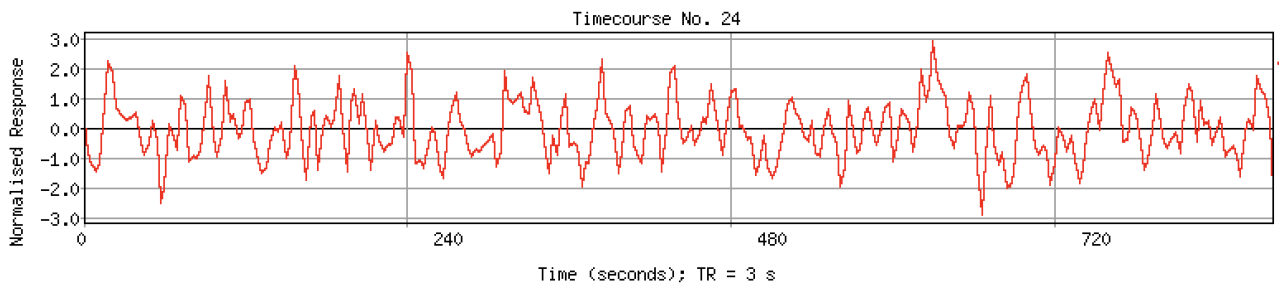


Figura 46b: Diagramma temporale della componente no.24

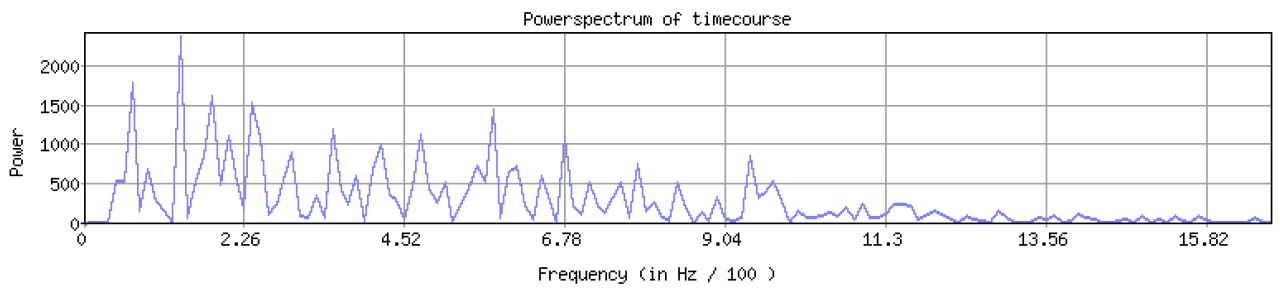


Figura 46c: Diagramma spettrale della componente no.24

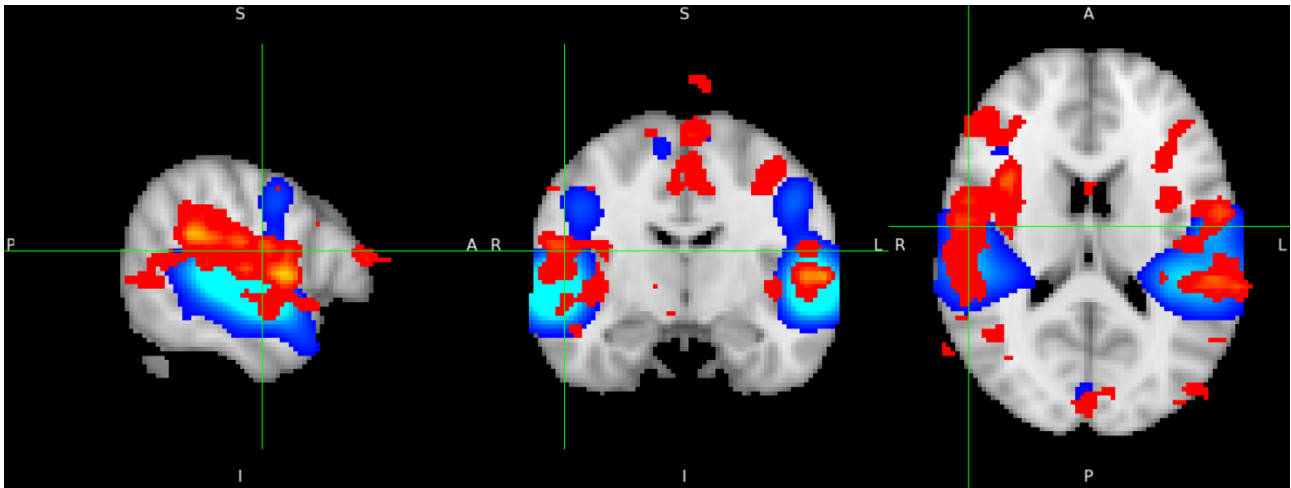


Figura 47a: Corrispondenza della componente no.27 con l'auditory area (56, 5, 7)

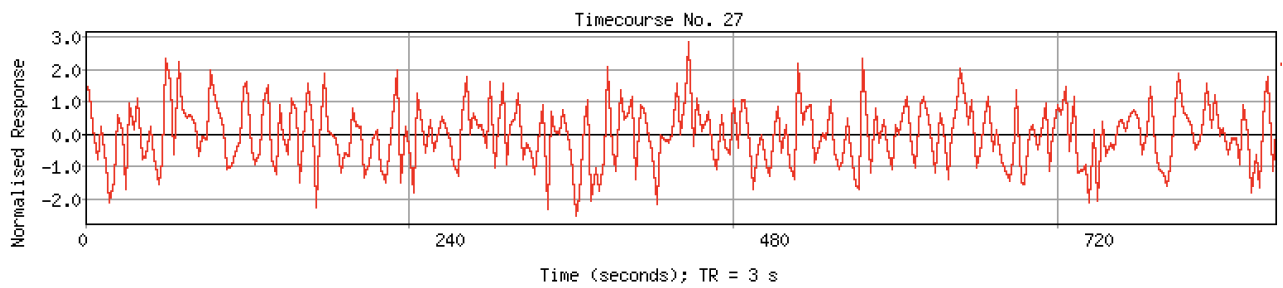


Figura 47b: Diagramma temporale della componente no.27

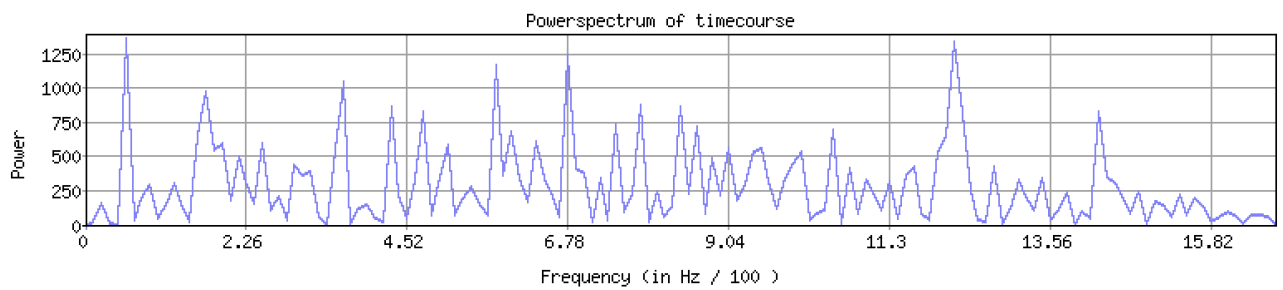


Figura 47c: Diagramma spettrale della componente no.27

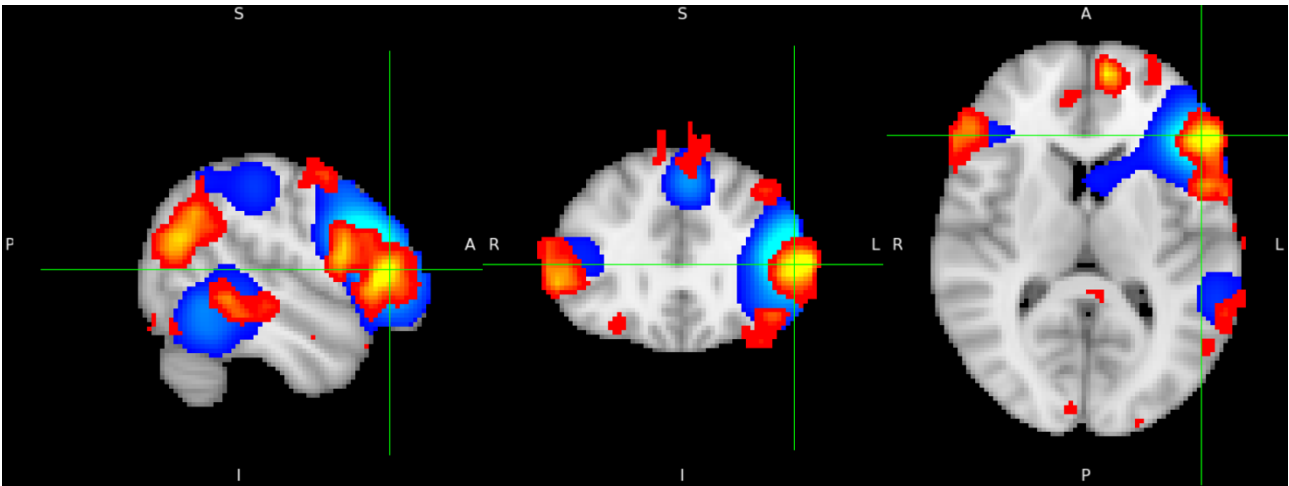


Figura 48a: Corrispondenza della componente no.30 con la left frontoparietal area (-51, 31, 11)

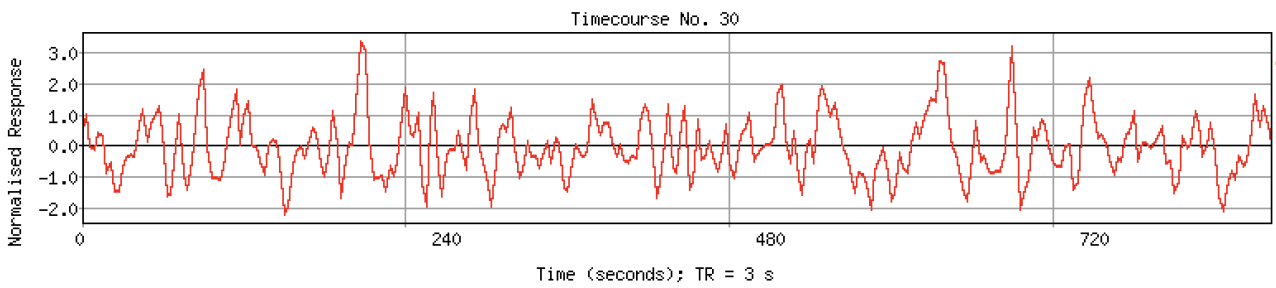


Figura 48b: Diagramma temporale della componente no.30

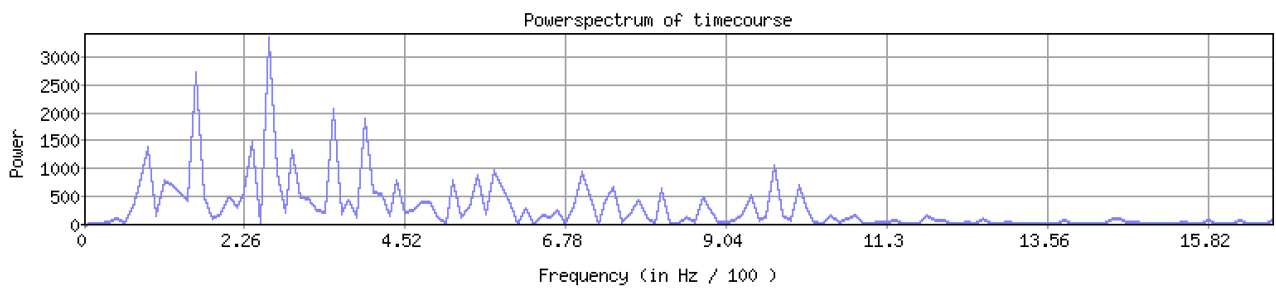


Figura 48c: Diagramma spettrale della componente no.30

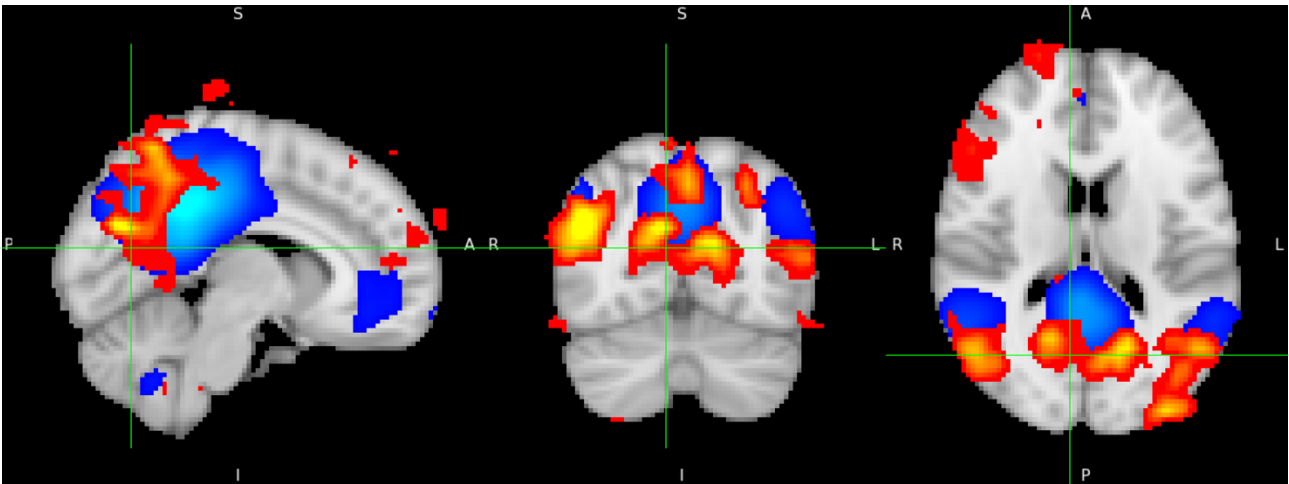


Figura 49a: Corrispondenza della componente no.31 con la default mode area (8, -67, 17)

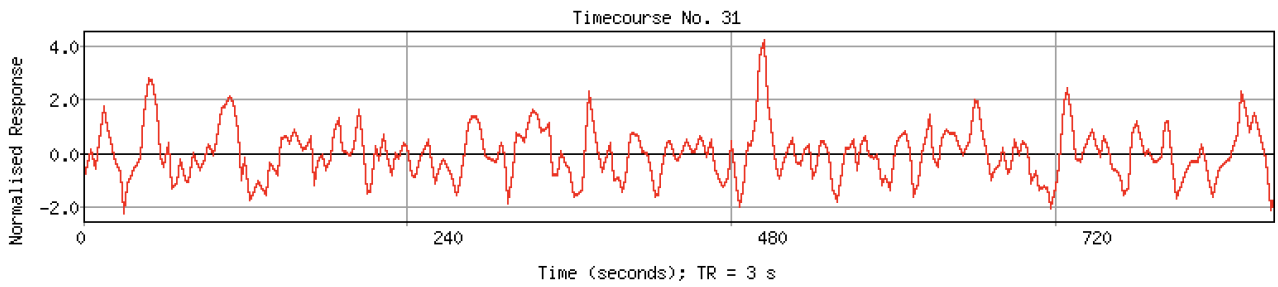


Figura 49b: Diagramma temporale della componente no.31

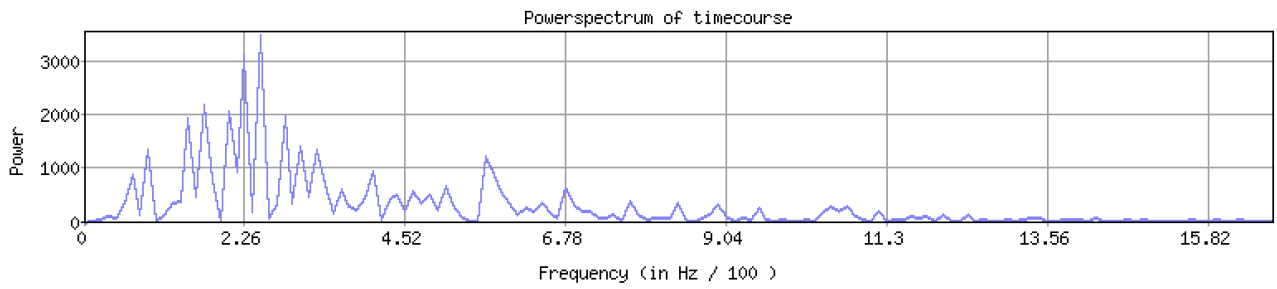


Figura 49c: Diagramma spettrale della componente no.31

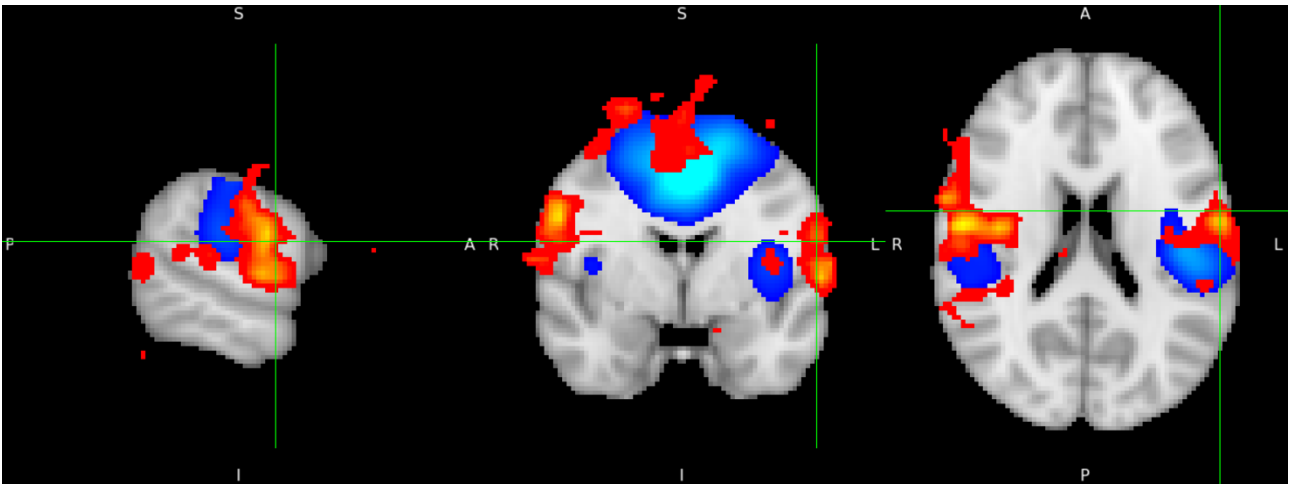


Figura 50a: Corrispondenza della componente no.37 con la sensorimotor area (-60, -2, 20)

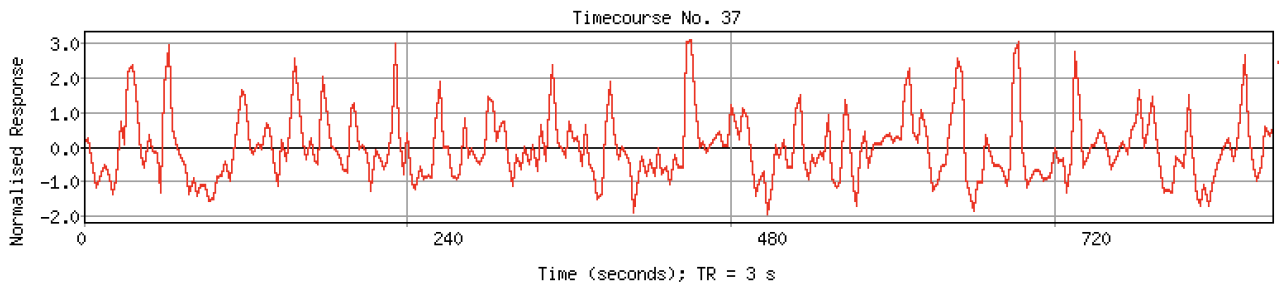


Figura 50b: Diagramma temporale della componente no.37

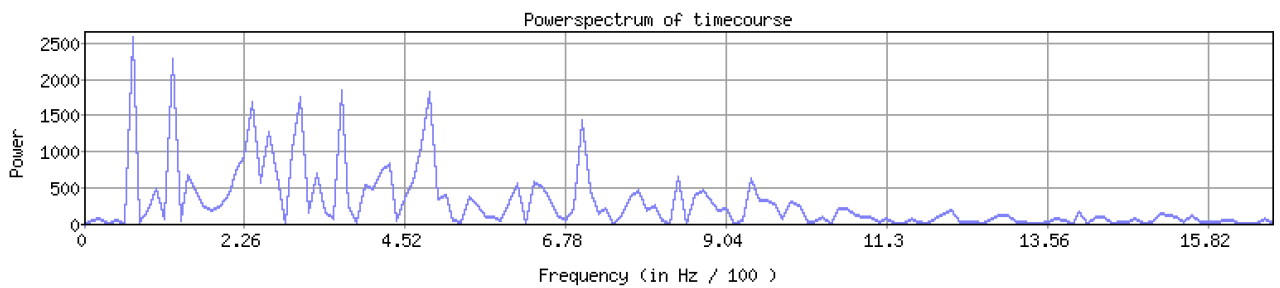


Figura 50c: Diagramma spettrale della componente no.37

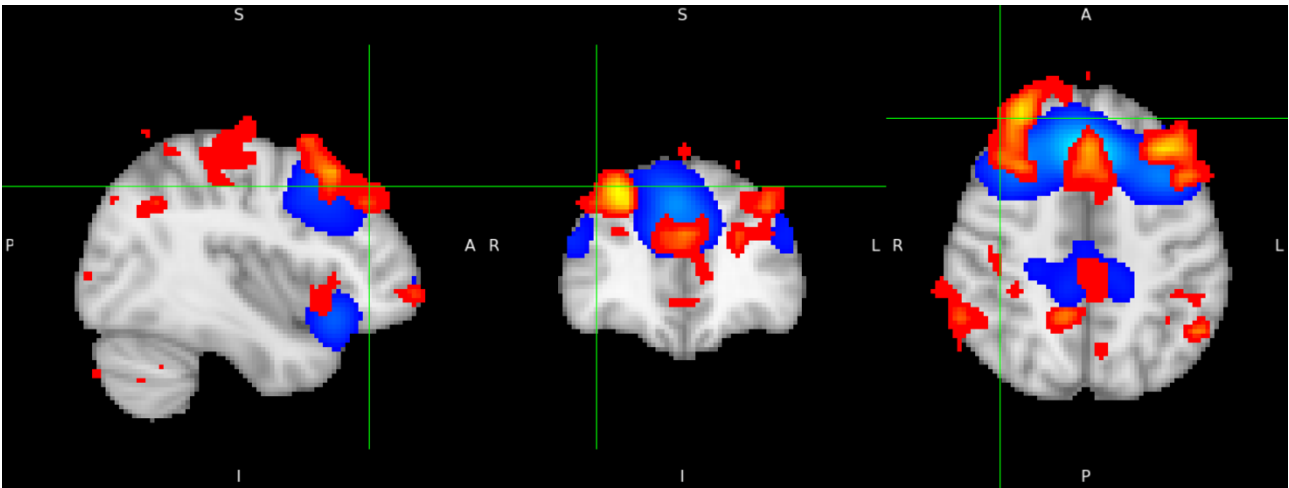


Figura 51a: Corrispondenza della componente no.45 con l'executive control area (40, 40, 45)

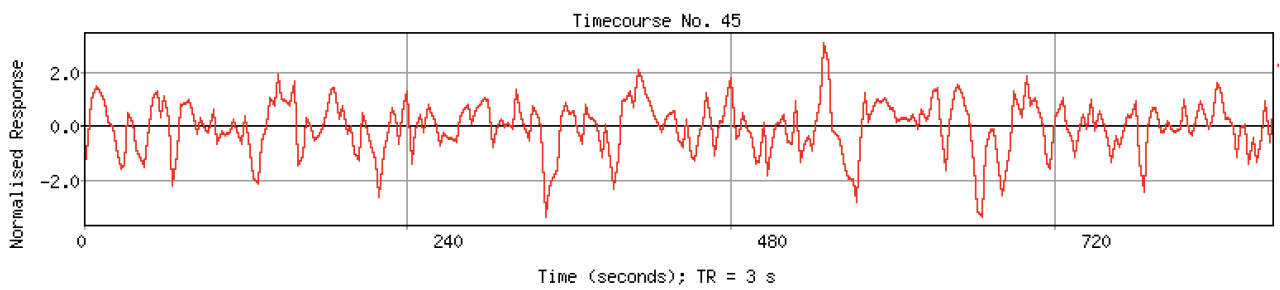


Figura 51b: Diagramma temporale della componente no.45

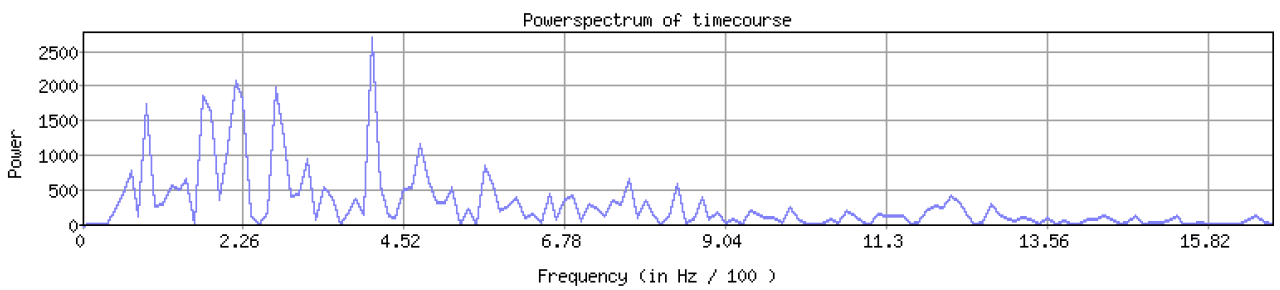


Figura 51c: Diagramma spettrale della componente no.45

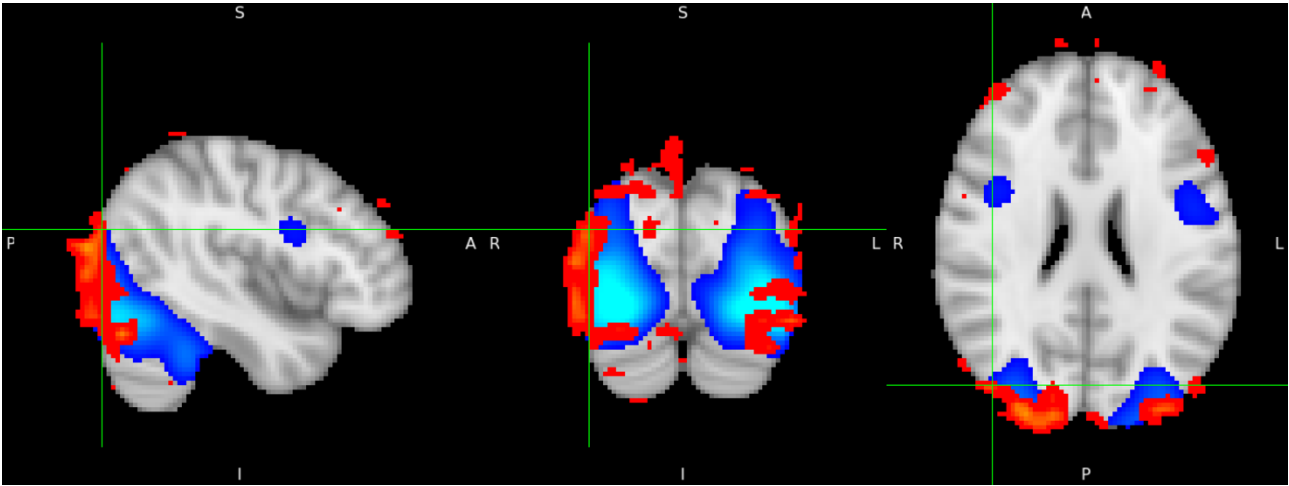


Figura 52a: Corrispondenza della componente no.51 con l'occipital pole area (43, -81, 25)

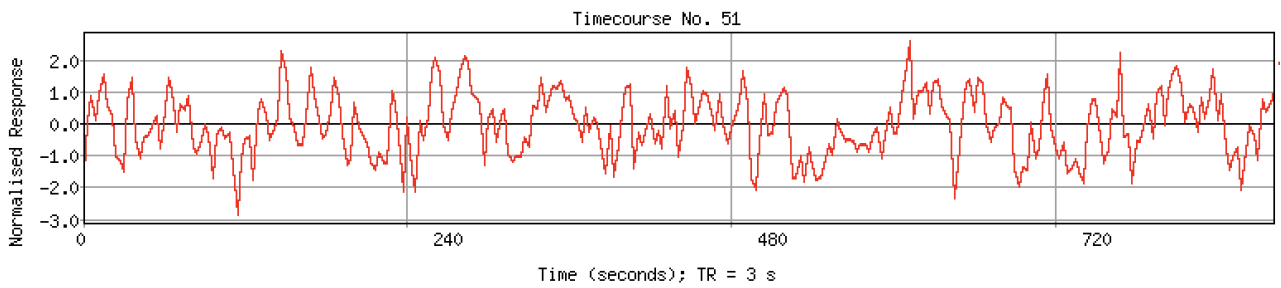


Figura 52b: Diagramma temporale della componente no.51

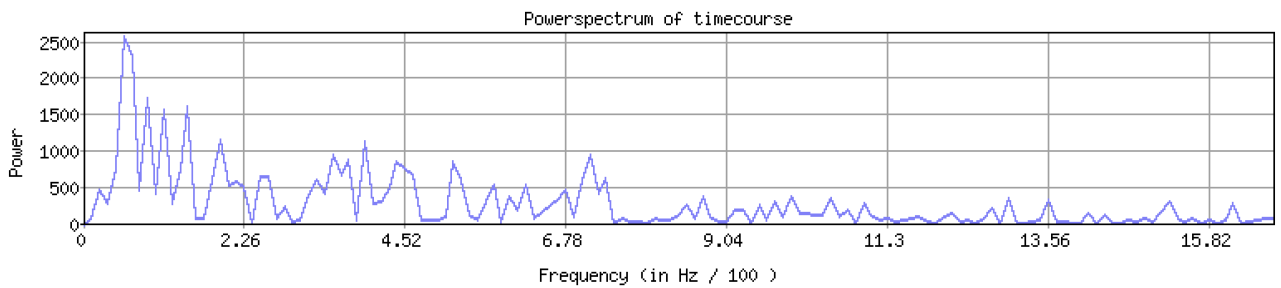


Figura 52c: Diagramma spettrale della componente no.51

5.4.2 ANALISI SOGGETTO PATOLOGICO

A differenza del soggetto sano, l'immagine anatomica utilizzata per il paziente affetto da split-brain è stata quella ad alta risoluzione (highres2standard) fornita anch'essa da FSL, così da poter effettuare inoltre un confronto su quale delle due immagini sia meglio utilizzare per avere più chiarezza sui risultati. Come in precedenza, i colori rosso e blu descrivono rispettivamente le zone di attivazione del paziente e le network di Smith.

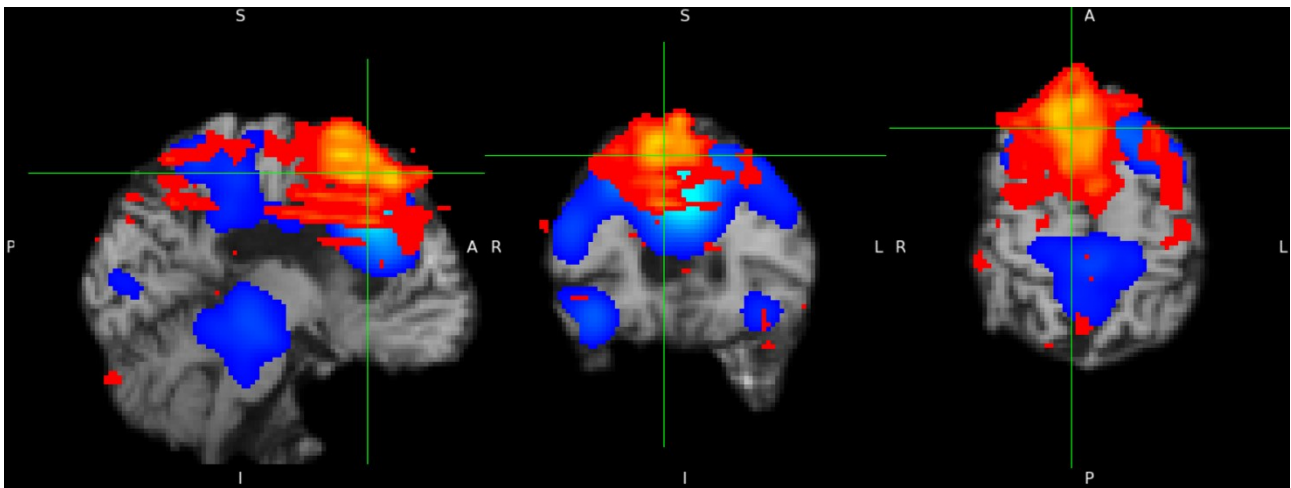


Figura 53a: Corrispondenza della componente no.4 con l'executive control area (9, 26, 58)

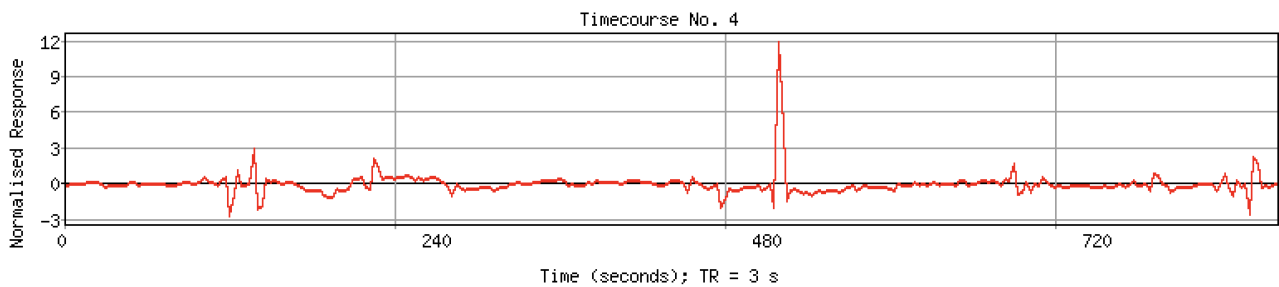


Figura 53b: Diagramma temporale della componente no. 4

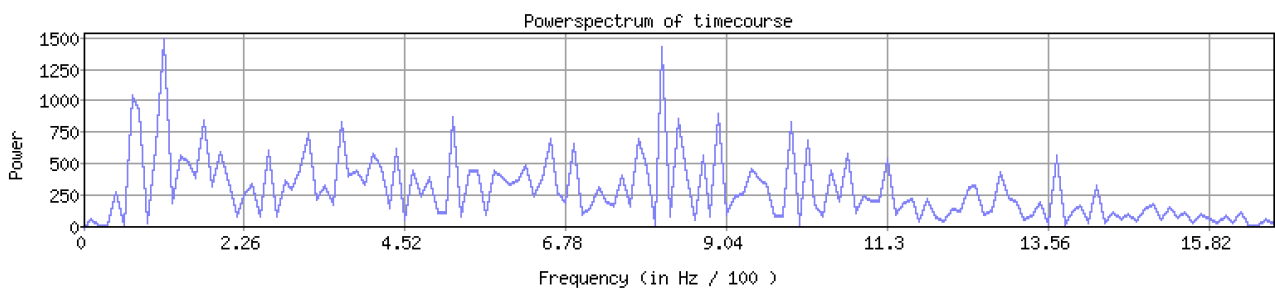


Figura 53c: Diagramma spettrale della componente no.4

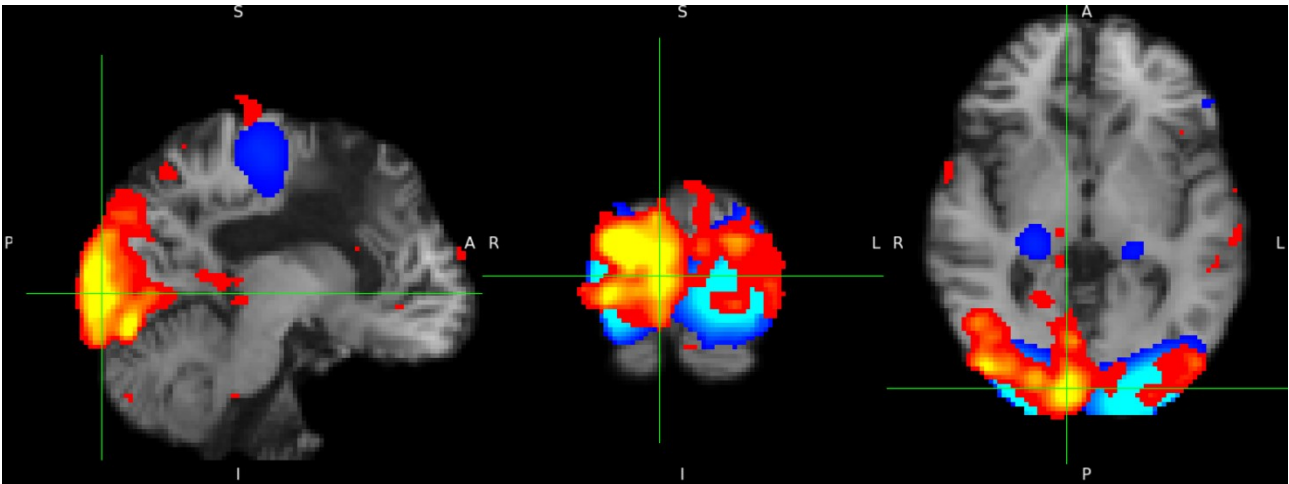


Figura 54a: Corrispondenza della componente no.8 con l'occipital pole area (8, -93, 2)

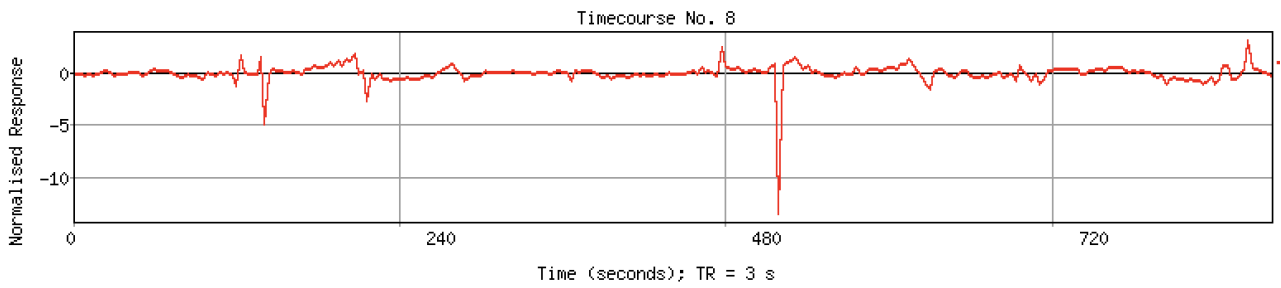


Figura 54b: Diagramma temporale della componente no.8

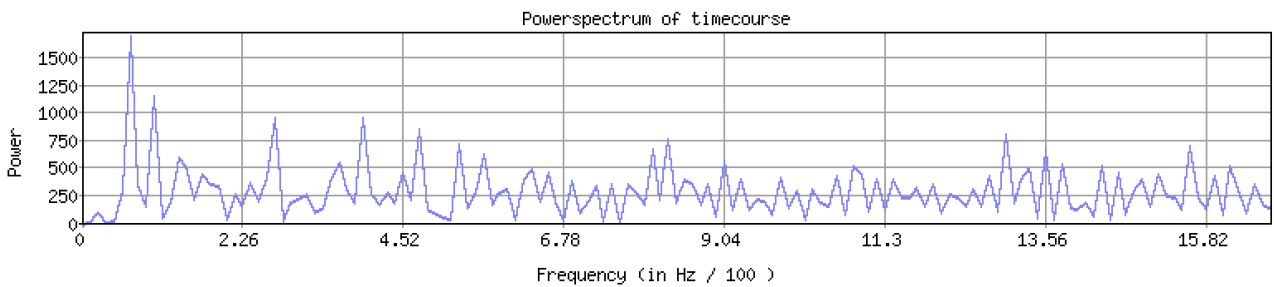


Figura 54c: Diagramma spettrale della componente no.8

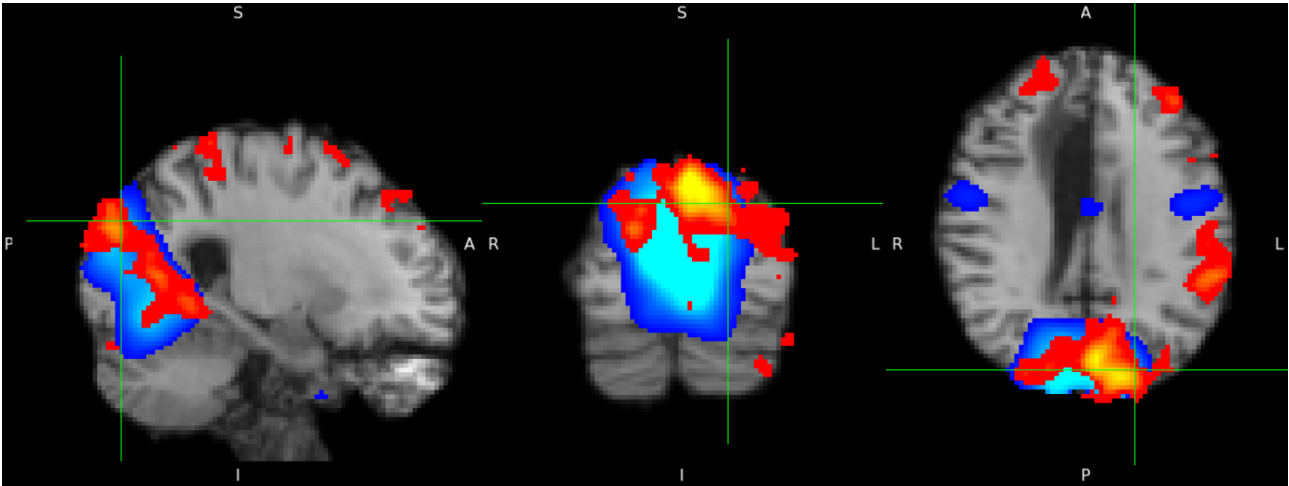


Figura 55a: Corrispondenza della componente no.21 con la medial visual area (-33, -91, 22)

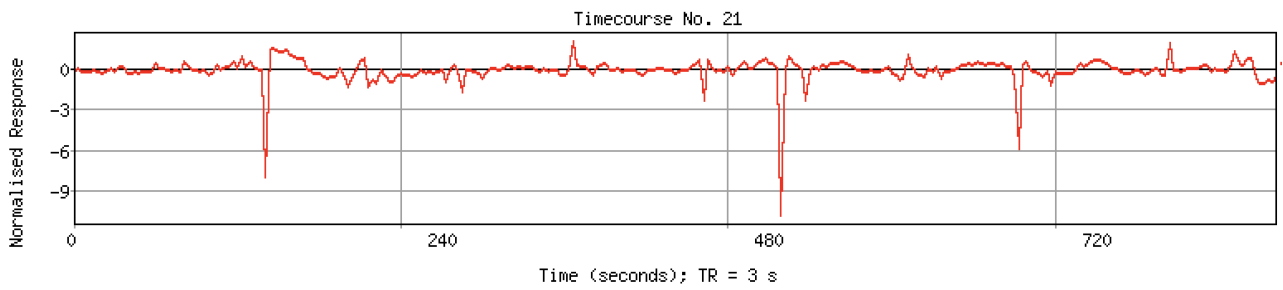


Figura 55b: Diagramma temporale della componente no.21

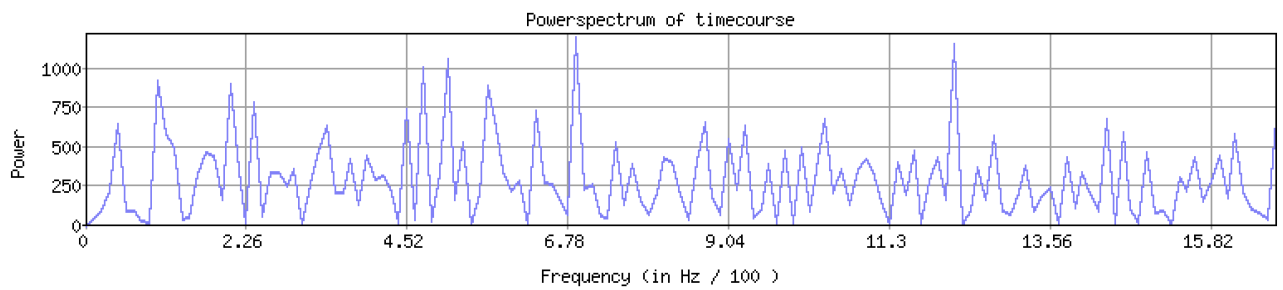


Figura 55c: Diagramma spettrale della componente no.21

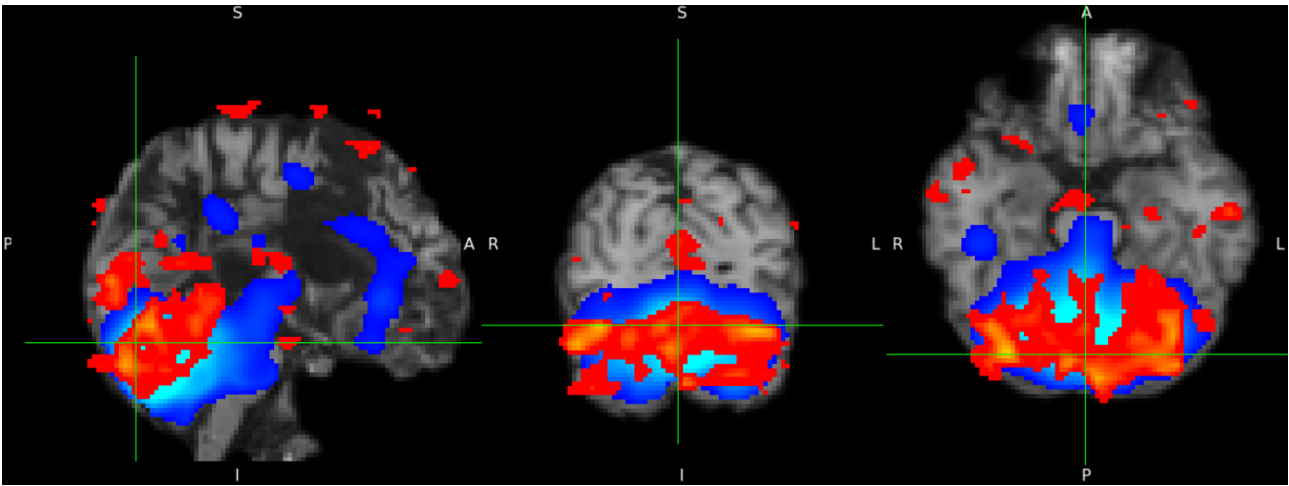


Figura 56a: Corrispondenza della componente no.23 con la cerebellum area (1, -77, -19)

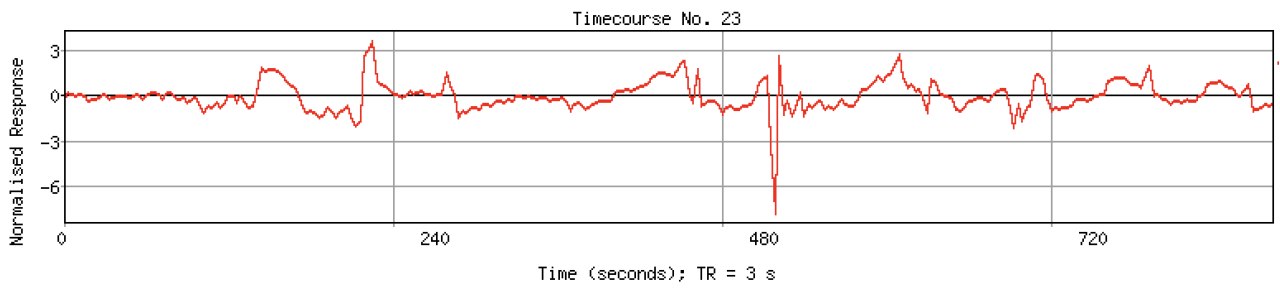


Figura 56b: Diagramma temporale della componente no.23

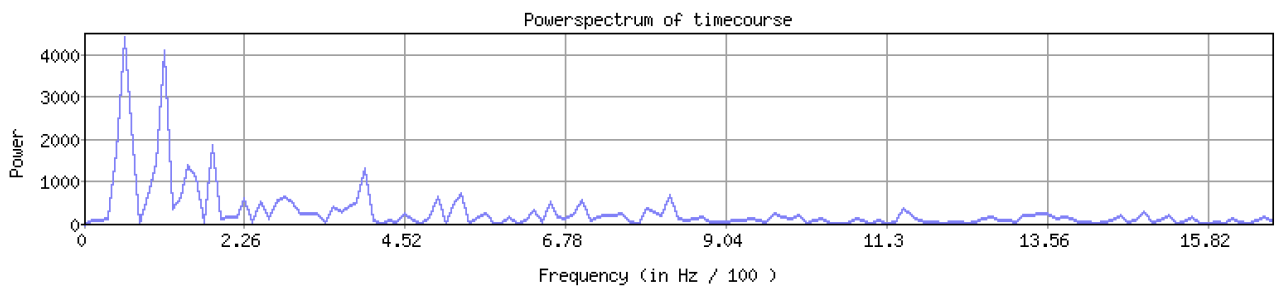


Figura 56c: Diagramma spettrale della componente no.23

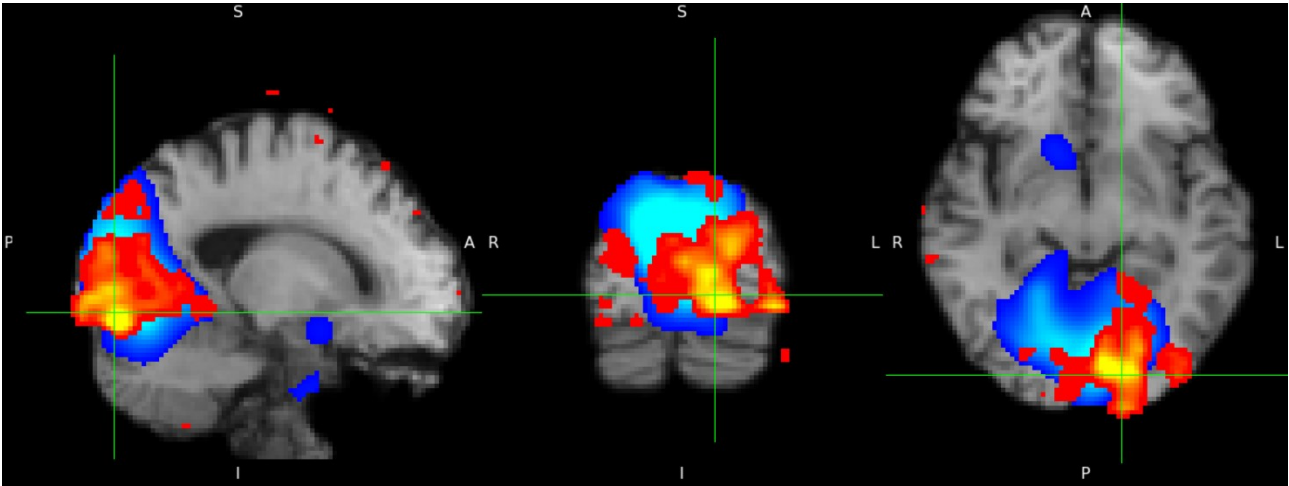


Figura 57a: Corrispondenza della componente no.43 con la medial visual area (-15, -87, 7)

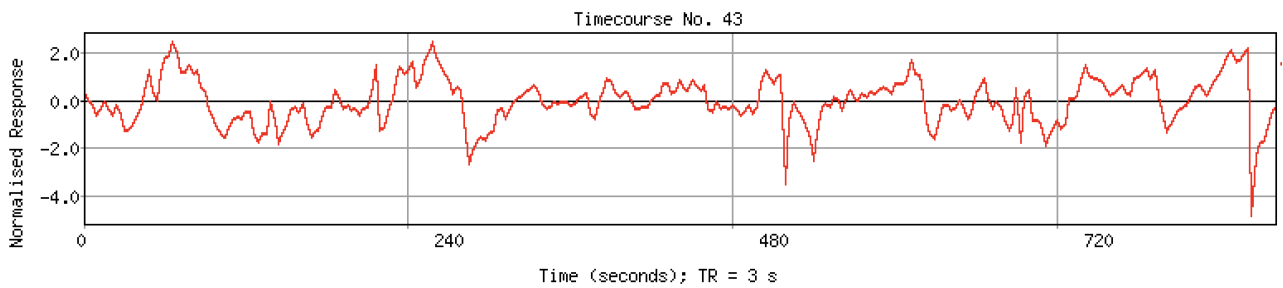


Figura 57b: Diagramma temporale della componente no.43

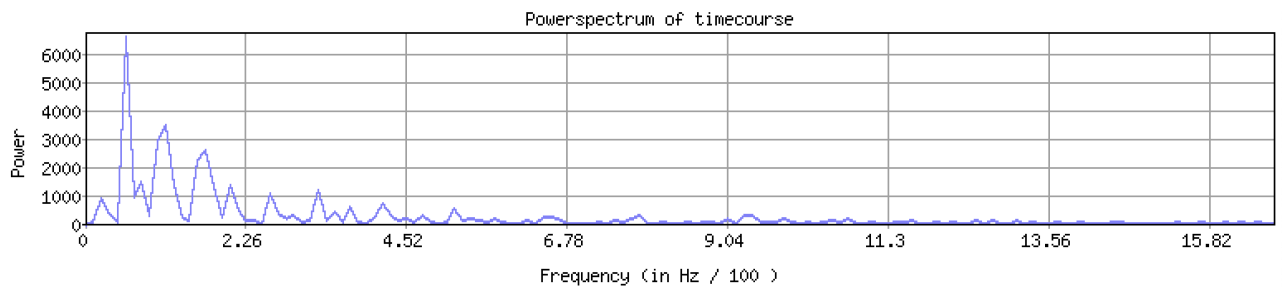


Figura 57c: Diagramma spettrale della componente no.43

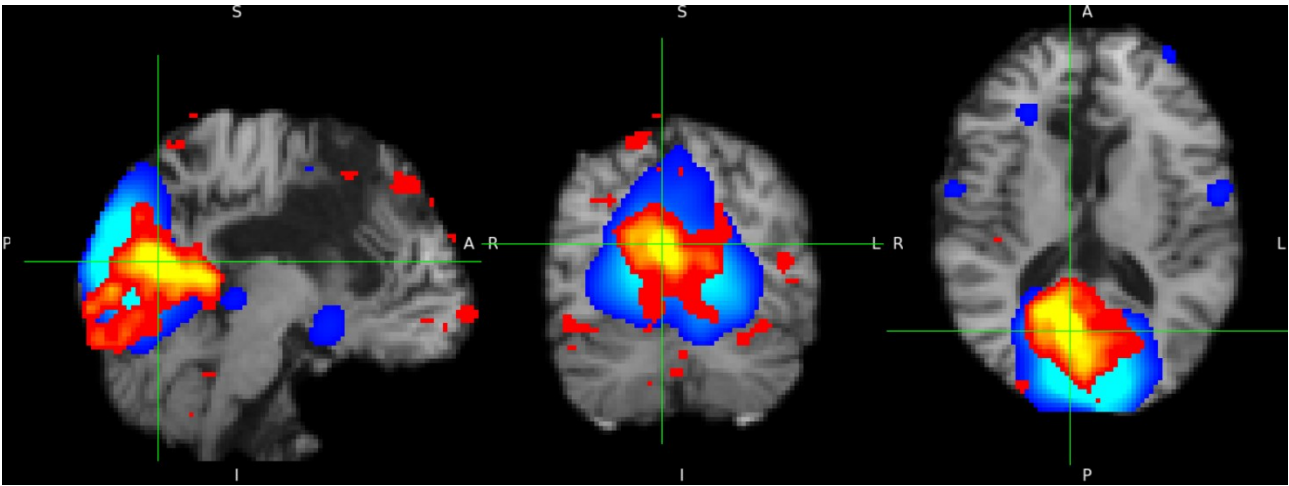


Figura 58a: Corrispondenza della componente no.46 con la medial visual area (8, -67, 17)

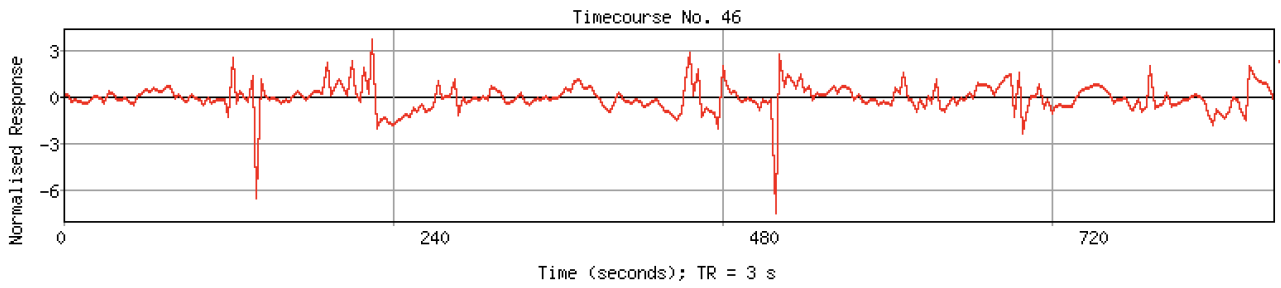


Figura 58b: Diagramma temporale della componente no.46

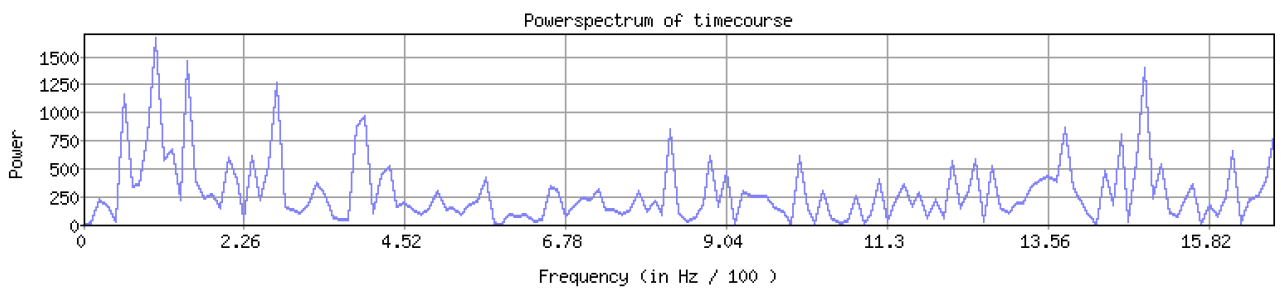


Figura 58c: Diagramma spettrale della componente no.46

Una volta terminata la procedura di analisi delle varie componenti, è stato possibile classificare quelle che sono state le network individuate, come riportato nella seguente tabella (Tabella 1):

NETWORK	SANO	PATOLOGICO
Medial visual area	X	X
Occipital pole area	X	X
Lateral visual area		
Default mode area	X	
Cerebellum area	X	X
Sensorimotor area	X	
Auditory area	X	
Executive area	X	X
Right Frontoparietal area	X	
Left Frontoparietal area	X	

Tabella 1: Tabella di confronto delle network individuate nel soggetto sano e nel soggetto patologico

5.5 DISCUSSIONE

Attraverso le analisi effettuate è stato possibile osservare in che modo avviene la comunicazione interemisferica sia in un soggetto sano che in un soggetto privo di corpo calloso in condizioni di riposo. Mediante l'utilizzo del BET è stato possibile ricavare la porzione di encefalo di maggiore interesse, affinché i risultati finali potessero essere sovrapposti a delle immagini con le giuste porzioni di cervello. In MELODIC, invece, sono stati eliminati 5 volumi per via della vasta presenza di rumore nei primi che possono quindi andare a coprire l'acquisizione. Nel soggetto sano sono state analizzate 50 componenti e sono state identificate più network rispetto alle 70 componenti analizzate del soggetto patologico per via della ridotta quantità di segnali rumorosi e per via della presenza di zone di attivazione più precise. Consultando la Tabella 1, risulta evidente come le network ricavate dalle immagini del soggetto sano siano in netta maggioranza rispetto a quelle ricavate dal soggetto patologico (tutte tranne la lateral visual area) nonostante le componenti ricavate da quest'ultimo fossero presenti in maggiore quantità, questo per via della presenza del corpo calloso che facilita le connessioni tra i neuroni e che permette di percorrere più vie. Oltre che alla maggioranza di network individuate, è importante sottolineare anche come le attivazioni del soggetto sano siano più definite e più ampie, in quanto quelle del paziente affetto da split-brain presentano vari segnali di rumore, rendendo le attivazioni meno uniformi e meno intense. Dai grafici illustrati precedentemente, infatti, è possibile notare come i diagrammi di frequenza del soggetto sano abbiano un andamento più lineare e più a bassa frequenza (figura 59):

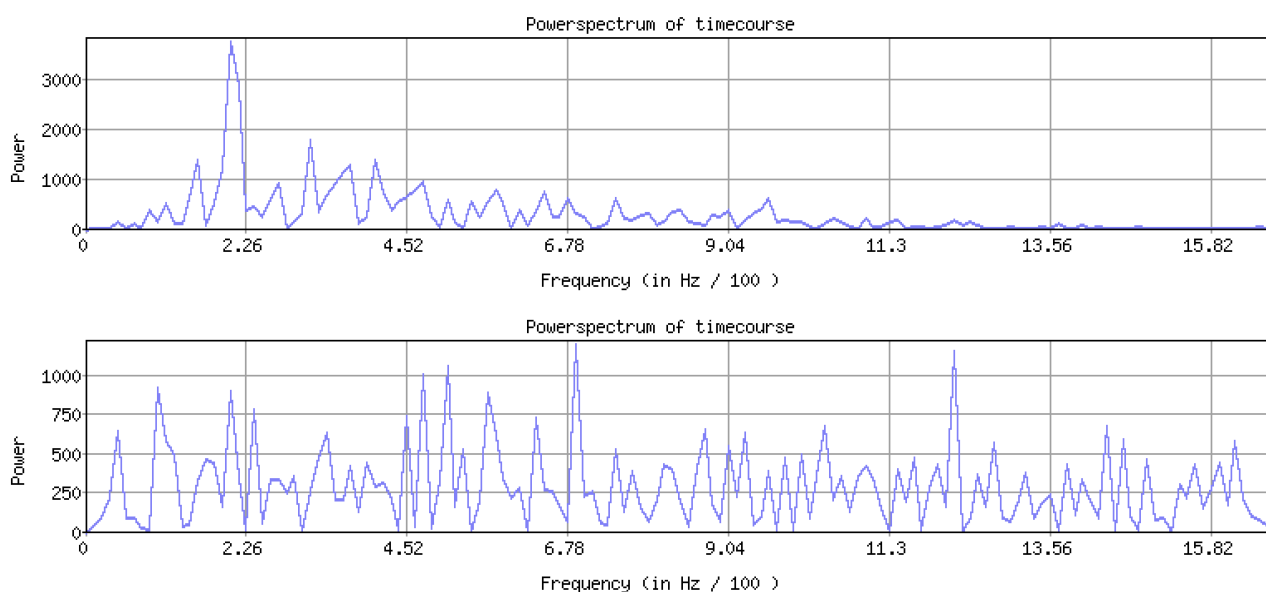


Figura 59: Confronto tra i diagrammi spettrali della componente no.1 del soggetto sano e della componente no.21 del soggetto patologico

CONCLUSIONI

Lo scopo di questa tesi è stato quello di studiare come avvengono le connessioni interemisferiche sia in un soggetto sano che in un soggetto privo di corpo calloso. Si può concludere come quest'ultimo sia un elemento fondamentale nella trasmissione degli impulsi nervosi, in quanto facilita la connessione tra i due emisferi. Ciò potrebbe portare a pensare che, in assenza del corpo calloso, le vie principali percorse dai segnali neuronali possano essere subcorticali, anziché essere quelle percorse solitamente in soggetti che non manifestano una patologia di questo tipo.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] Ball, Sara, Terri L. Gilbert, and Caroline C. Overly. "The human brain online: an open resource for advancing brain research." *PLoS biology* 10.12 (2012): e1001453.
- [2] Carol A. Tamminga, "The Human Brain", 1 Luglio 2014:
- [3] Seeley, "ANATOMIA", Vanputte – Regan – Russo, III edizione
- [4] Miller, John P., and Gwen A. Jacobs. "Relationships between neuronal structure and function." *Journal of experimental biology* 112.1 (1984): 129-145.
- [5] Frunze, Crina. "Analisi di immagini fMRI per lo studio della connettività interemisferica nei soggetti sottoposti a resezione callosale." (2022).
- [6] Sh Daroff, Robert B., and Michael J. Aminoff. *Encyclopedia of the neurological sciences*. Academic press, 2014.
- [7] S. Menna, Stefano, and Anna Maria Zaccheddu. *Il cervello*. Vol. 154. Alpha Test, 2007.
- [8] "FISIOLOGIA DELL'UOMO", edi ermes
- [9] "ANATOMIA DELL'UOMO", edi ermes
- [10] Lakmache, Yamina, et al. "Interhemispheric disconnection syndrome in Alzheimer's disease." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95.15 (1998): 9042-9046.
- [11] F Triulzi, F., et al. "L'agenesia del corpo calloso: Valutazione mediante risonanza magnetica e correlazioni cliniche." *Rivista di Neuroradiologia* 2.2 (1989): 113-124.
- [12] P PITUCCI, DAVIDE. "Panoramica delle principali tecniche di indagine della sindrome da disconnessione interemisferica." (2021).
- [13] Tian, Terrence Y., et al. "Marchiafava Bignami Disease." (2018).

- [14] Smith, Stephen M., et al. "Functional connectomics from resting-state fMRI." *Trends in cognitive sciences* 17.12 (2013): 666-682.
- [15] Gonzalez-Castillo, Javier, et al. "How to interpret resting-state fMRI: ask your participants." *Journal of Neuroscience* 41.6 (2021): 1130-1141.
- [16] Prof. Cesare Ruffato, Dott.ssa Liliana Buttazzoni, "Risonanza Magnetica Nucleare per Immagini in Medicina", 1983
- [17] Cercignani, Mara. "Risonanza magnetica nucleare: applicazioni biochimiche e biologiche."
- [18] L.D. Hall, "Nuclear Magnetic Resonance", Department of Chemistry, The University, Ottawa, Canada, 1964
- [19] Mlynárik, Vladimír. "Introduction to nuclear magnetic resonance." *Analytical Biochemistry* 529 (2017): 4-9.
- [20] Amaro Jr, Edson, and Gareth J. Barker. "Study design in fMRI: basic principles." *Brain and cognition* 60.3 (2006): 220-232.
- [21] Logothetis, Nikos K. "What we can do and what we cannot do with fMRI." *Nature* 453.7197 (2008): 869-878.
- [22] Jenkinson, Mark, et al. "Fsl." *Neuroimage* 62.2 (2012): 782-790.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio innanzitutto i ricercatori che hanno provveduto all'acquisizione delle immagini utilizzate e che, di conseguenza, mi hanno permesso di svolgere questo lavoro di tesi, ovvero Prof. Gabriele Polonara, direttore Neuroradiologia; Dott.sse Mojgan Ghoushi, Nathalie Herbert, dirigenti medici Neuroradiologia; Marco Valenti, Luca Reversi e Francesco Mariotti, fisici Neuroradiologia; Luigi Imperiale, Lucio Montesi, Simone Marinelli e Alessio Canari, Tecnici Neuroradiologia (acquisizione e salvataggio dati); Dott.ssa Nicoletta Foschi, dirigente medico Neurologia, referente pazienti epilettici; Dott.ssa Simona Lattanzi, professore associato Clinica Neurologica, referente pazienti epilettici; Giusi Piccolantonio, per il lavoro pionieristico. Ringrazio inoltre la mia correlatrice, ovvero la Prof.ssa Laura Burattini, la quale mi ha consentito di poter scegliere questo tipo di percorso di tesi. Un ringraziamento anche alle mie due correlatrici, la Prof.ssa Mara Fabri e la Dott.ssa Ilaria Marcantoni che mi hanno seguito pazientemente durante tutto il lavoro svolto.

Sono giunto alla fine di questo lungo ed entusiasmante viaggio non solo grazie alla determinazione e all'impegno, ma anche grazie a tutti coloro che ne hanno fatto parte. C'è chi è a bordo di questo mio treno da sempre, la mia famiglia, il mio motore, senza i quali non avrei avuto la convinzione e lo stimolo di scegliere questo percorso. Vi ringrazio per aver supportato tutte le scelte da me prese, a partire da quelle sbagliate, e per tutte le volte che avete saputo aiutarmi a rialzarmi quando sono inciampato su ostacoli che, al tempo, erano troppo alti da saltare. A bordo di questo treno c'è da sempre anche il resto della famiglia che, nonostante viva lontano da me nella mia amata Grecia, ha contribuito a far parte della mia crescita sin dall'inizio, regalandomi la riconoscenza di vivere i momenti con chi si ama di più con il maggior entusiasmo possibile.

Oltre che alla famiglia non bisogna mai dimenticare dell'importanza di un altro motore fondamentale, l'amicizia. Leonardo, Matteo, Emanuele, Filippo, Gianluca, Federico, Daniele, Pierfrancesco, Davide, Simone, Samuel, Giulia, Benedetta, Andrea, Francesco, Jacopo, Giuseppe, grazie per avermi dato la possibilità di avervi fatti salire a bordo quando più ne avevo bisogno. Se questo treno ha aumentato la sua velocità, lo devo soprattutto a voi che, nonostante stiamo percorrendo nuove strade e nuove avventure, sarete sempre miei passeggeri. State sicuri che, in un modo o nell'altro, vi tornerò sempre a prendere.

Sono stato inoltre fiero di aver fatto sosta anche per far accomodare nel mio viaggio i miei compagni di università, con i quali ho vissuto nell'arco di un solo anno esperienze che valgono per una vita. Lorenzo, Alessio, Vincenzo, Adriano, Andrea, Mattia, Lucrezia, grazie per avermi accolto nel vostro meraviglioso gruppo, ve ne sarò eternamente grato.

Ho avuto la fortuna, anche se per un breve periodo, di percorrere un binario diretto verso Barcellona, nella quale sono riuscito a vivere un'esperienza di studi all'estero nel miglior modo possibile. Anche qui, tutto questo è stato grazie a delle persone che mi hanno fatto crescere in maniera esponenziale, senza le quali non avrei un ricordo così meraviglioso di questo breve sogno. Francesco, Mirko, Lorenzo, Samuele, Giulia, sappiamo tutti quanti che, nonostante la distanza che ci separa, in un modo o nell'altro troveremo sempre il modo di passare i nostri memorabili momenti insieme. Cercherò di fare più soste possibili da voi, così da potervi fare salire tutti quanti.

Ringrazio inoltre tutti coloro che hanno fatto parte di questo viaggio anche se solo per un breve periodo, perché anche se ormai siete scesi, significa che mi avete comunque lasciato qualcosa di importante.

Nonna Silvana, purtroppo sei dovuta scendere da questo treno in anticipo, speravo con tutto il mio cuore di poter condividere insieme a te questo mio traguardo. Nonostante ciò, so che sarai sempre e comunque a bordo nel tuo posto, in silenzio, in punta di piedi, a cercare di portarmi nella migliore direzione possibile.