



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE**

**FACOLTA' DI INGEGNERIA**

---

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

Analisi di immagini fMRI per lo studio della connettività interemisferica nei soggetti sottoposti a resezione callosale

Analysis of fMRI images for the study of interhemispheric connectivity in subjects undergone callosal resection

Relatrice:

Prof.ssa Mara Fabri

Correlatrici:

Prof.ssa Laura Burattini

Dott.ssa Ilaria Marcantoni

Tesi di Laurea di:

Crina Frunze

A.A. 2021 / 2022

## Abstract

La connettività interemisferica è oggetto di studio da diverso tempo, ma solo negli ultimi decenni ha fatto degli importanti passi avanti grazie all'introduzione di tecniche di imaging sempre più all'avanguardia. Una di queste è la risonanza magnetica funzionale (fMRI), che permette di indagare le connessioni funzionali del cervello. La fMRI rappresenta un importante ausilio nelle ricerche effettuate su persone in cui viene reciso chirurgicamente il corpo calloso, che è una struttura posta sotto la corteccia cerebrale e funge da tramite tra le due metà del cervello.

Il cervello è un organo molto complesso, sia dal punto di vista anatomico che fisiologico. È, infatti, diviso in due emisferi ed è costituito da diverse strutture che si scambiano costantemente informazioni grazie alle cellule alla base del tessuto nervoso, i neuroni, i quali generano e ricevono impulsi elettrici. Il cervello è sede di molte funzioni, come quelle sensoriali e motorie, e ognuna viene controllata prevalentemente o dall'emisfero destro e da quello sinistro secondo il principio della lateralizzazione emisferica. Affinché il cervello possa svolgere le suddette funzioni è necessario che avvenga lo scambio di informazioni tra gli emisferi, e ciò è possibile grazie alle commessure cerebrali, delle quali la più grande e importante è il corpo calloso. Il taglio del corpo calloso è una tecnica chirurgica introdotta per tentare di curare le forme di epilessia grave, ma alcuni studi hanno dimostrato che oltre all'effetto benefico che si potrebbe ottenere, si possono riscontrare delle alterazioni nei soggetti coinvolti. Le varie regioni che costituiscono il corpo calloso concorrono a collegare precise zone del cervello per cui si avranno diversi effetti a seconda se la resezione è parziale o totale. Il modo in cui avviene lo scambio di informazioni può essere osservato mediante diverse tecniche come la risonanza magnetica funzionale, il cui principio di funzionamento si basa sulla risonanza magnetica nucleare. È un metodo non invasivo e con un'alta risoluzione spaziale che permette di ottenere immagini che mostrano l'attività cerebrale basandosi sul segnale BOLD, che dipende dal livello di ossigenazione del sangue in risposta all'attività neuronale. La risonanza magnetica funzionale è la tecnica di imaging che è stata utilizzata per ottenere i dati in assenza di qualunque stimolo del soggetto in esame in questa tesi, mentre per l'analisi dei dati si è utilizzato FSL, un software creato appositamente e dotato di vari strumenti utili allo scopo. Il paziente dal quale sono stati ricavati i dati è un uomo di 60 anni, che ha subito l'intervento circa 19 anni prima di effettuare le acquisizioni. In seguito al processo di analisi, grazie alla tecnica ICA sono state ottenute una serie di componenti indipendenti, tra le quali è stato possibile identificare visivamente le 10 resting state networks che caratterizzano l'attività cerebrale in condizione di riposo. Nel presente lavoro di tesi, quindi, il soggetto ha mantenuto una leggera bilateralità nelle reti dello stato

di riposo anche successivamente all'intervento di resezione callosale, come nel caso delle tre reti visive e della rete in modalità predefinita. Si avvalorava così l'ipotesi di una capacità di adattamento del cervello che sfrutta vie subcorticali.

# Indice

<b>Introduzione</b> .....	5
<b>1. Cervello</b> .....	5
1.1 Anatomia del cervello .....	8
1.1.1 Corteccia cerebrale .....	9
1.1.2 Sostanza bianca .....	13
1.1.3 Nuclei della base .....	14
1.1.4 Neuroni e neuroglia .....	15
1.2 Fisiologia del cervello .....	20
1.2.1 Generazione e trasmissione degli impulsi elettrici .....	20
1.2.2 Funzioni del cervello .....	22
1.2.3 Lateralizzazione emisferica .....	24
<b>2. Corpo calloso</b> .....	26
2.1 Anatomia e fisiologia del corpo calloso .....	26
2.2 Sindrome da disconnessione interemisferica .....	27
2.2.1 Patologie correlate .....	29
2.3 Resezione callosale .....	30
2.4 Ruolo nella ricerca dei neurobiologi Sperry e Gazzaniga .....	31
<b>3. Tecniche di visualizzazione dell'attività cerebrale: la risonanza magnetica funzionale</b> .....	34
3.1 Risonanza magnetica nucleare .....	35
3.2 Ottenimento dell'immagine nella risonanza magnetica nucleare .....	40
3.3 Principio di funzionamento della risonanza magnetica funzionale .....	43
<b>4. Analisi di un database reale</b> .....	45
4.1 Resting state .....	45
4.2 Descrizione del soggetto .....	51
4.3 Analisi del soggetto in esame in FMRIB Software Library .....	51
4.3.1 FMRIB Software Library .....	51
4.3.2 Procedura di analisi .....	52
BET .....	53
MELODIC .....	55
4.4 Metodi .....	58
4.5 Risultati .....	62
4.6 Discussione .....	67
<b>Conclusioni</b> .....	69
<b>Bibliografia e Sitografia</b> .....	70
<b>Ringraziamenti</b> .....	82

## **Introduzione**

Il corpo calloso è una struttura molto importante presente nella parte mediale del cervello e rappresenta la via di collegamento principale tra emisfero destro ed emisfero sinistro. La recisione chirurgica del corpo calloso è stata introdotta per tentare di curare forme molto gravi di epilessia, che non potevano essere trattate in altri modi. Questo tipo di intervento, però, ai giorni nostri è poco praticato per via dell'introduzione di farmaci in grado di tenere sotto controllo le crisi epilettiche, e perciò è caduto in disuso. I soggetti sottoposti a callosotomia, ancora in vita e giudicati come idonei, sono tuttora oggetto di studi che mirano a determinare come interagiscono tra loro le diverse zone cerebrali e se esistono altri meccanismi con cui le due metà del cervello comunicano senza che l'informazione passi attraverso il corpo calloso.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è quello di comprendere il modo in cui avviene il passaggio di informazioni tra i due emisferi cerebrali in pazienti in cui il corpo calloso viene reciso per via chirurgica. È un'occasione unica avere la possibilità di studiare pazienti con split brain, perché le ricerche in tal senso permettono di avere una panoramica più ampia e sempre più completa dei meccanismi che si instaurano tra le regioni cerebrali intra e interemisferiche.

Per avere chiara la finalità della presente tesi è opportuno comprendere l'anatomia e la fisiologia dell'organo in cui ha sede il corpo calloso: il cervello.

## **1. Cervello**

Il cervello è uno degli organi più grandi e complessi dell'organismo umano (Cervello, Humanitas Mater Domini) ed è contenuto all'interno della scatola cranica. Insieme al midollo spinale è parte del sistema nervoso centrale, il quale è una delle due suddivisioni del sistema nervoso, definito come quell'insieme di organi e strutture in grado di ricevere, trasmettere ed elaborare gli stimoli intra ed extracorporei (Sistema nervoso, Humanitas Research Hospital). Il sistema nervoso, quindi, può essere distinto in due parti: sistema nervoso centrale (SNC), detto nevrassa, che si compone di encefalo e midollo spinale, e sistema nervoso periferico (SNP), che è l'insieme dei nervi che originano dall'encefalo e dal midollo spinale.

Il sistema nervoso si genera a partire dalla terza settimana di sviluppo dell'embrione (Figura 1), all'interno del quale si forma una striscia dorsale, detta neuroectoderma, che si andrà ad ispessire

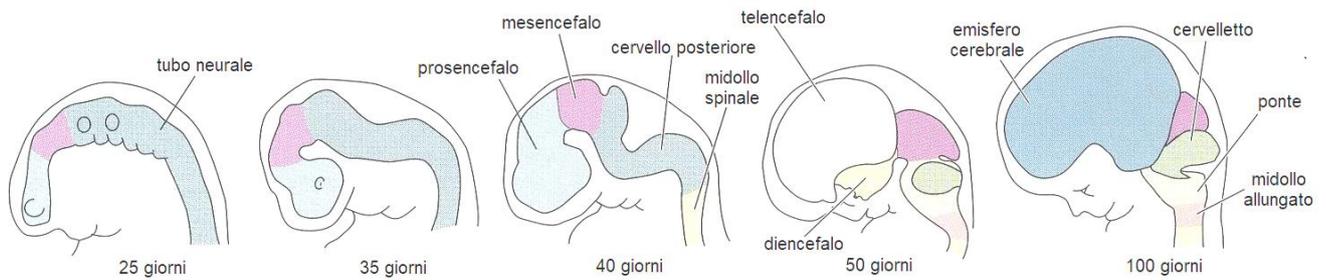


Figura 1: fasi dello sviluppo embrionale che portano alla formazioni delle diverse parti che compongono il sistema nervoso (da: Saladin, 2017)

per formare una placca neurale (Figura 2 a). Tale placca sprofonda e i suoi bordi formano un solco neurale con una piega neurale sollevata lungo ogni lato (Figura 2 b). Si ha poi un processo in cui tali pieghe si uniscono, lungo la linea mediana, a formare un canale detto tubo neurale, che diventerà in seguito il canale centrale del midollo spinale. In seguito alla chiusura del tubo, alcune

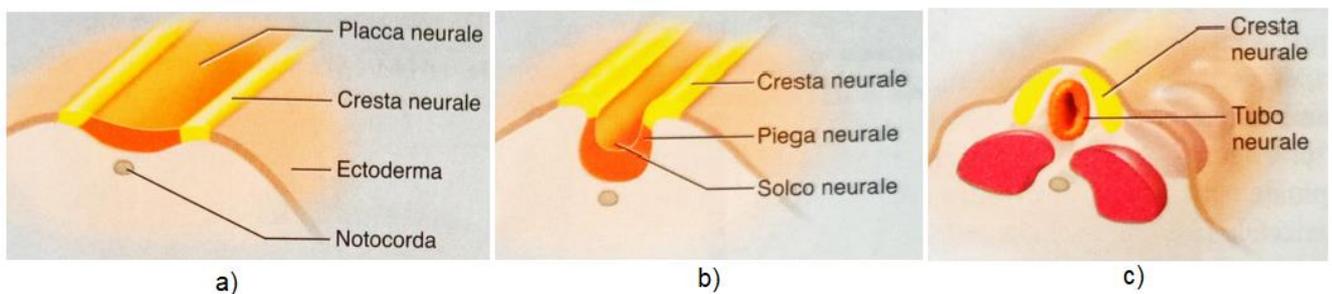


Figura 2: andamento dello sviluppo embrionale del sistema nervoso a 19 giorni (a), 20 giorni (b) e 26 giorni (c) (da: Saladin, 2017)

cellule presenti ai margini del solco neurale iniziano a formare, in senso longitudinale, una struttura detta cresta neurale (Figura 2 c). Già alla quarta settimana di sviluppo, il tubo neurale presenta tre vescicole primarie note come prosencefalo, mesencefalo, ossia la parte superiore del tronco encefalico, e romboencefalo (Figura 3).

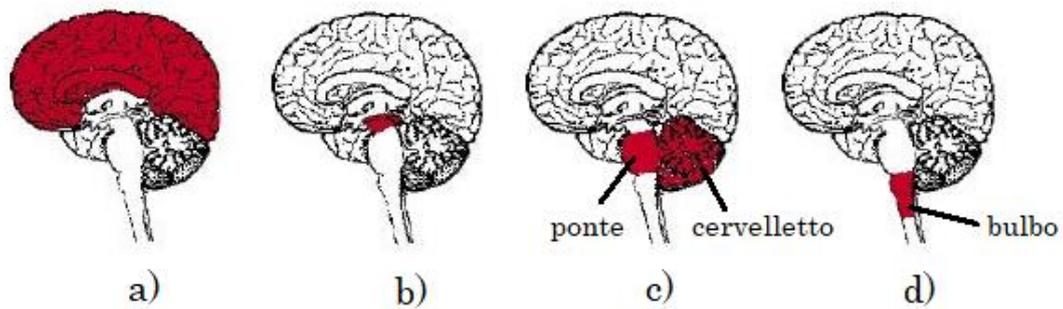


Figura 3: le tre vescicole primarie: prosencefalo (a), mesencefalo (b) e romboencefalo (ponte di Variolo e cervelletto (c), bulbo (d))

Nell'encefalo pienamente sviluppato, si può osservare che il prosencefalo si suddivide in due parti: il telencefalo, che si evolverà nei due emisferi cerebrali, e il diencefalo. Il mesencefalo rimane indiviso, mentre il romboencefalo si articola in tre parti: ponte, cervelletto e midollo allungato (Saladin, 2017) (Figura 4).

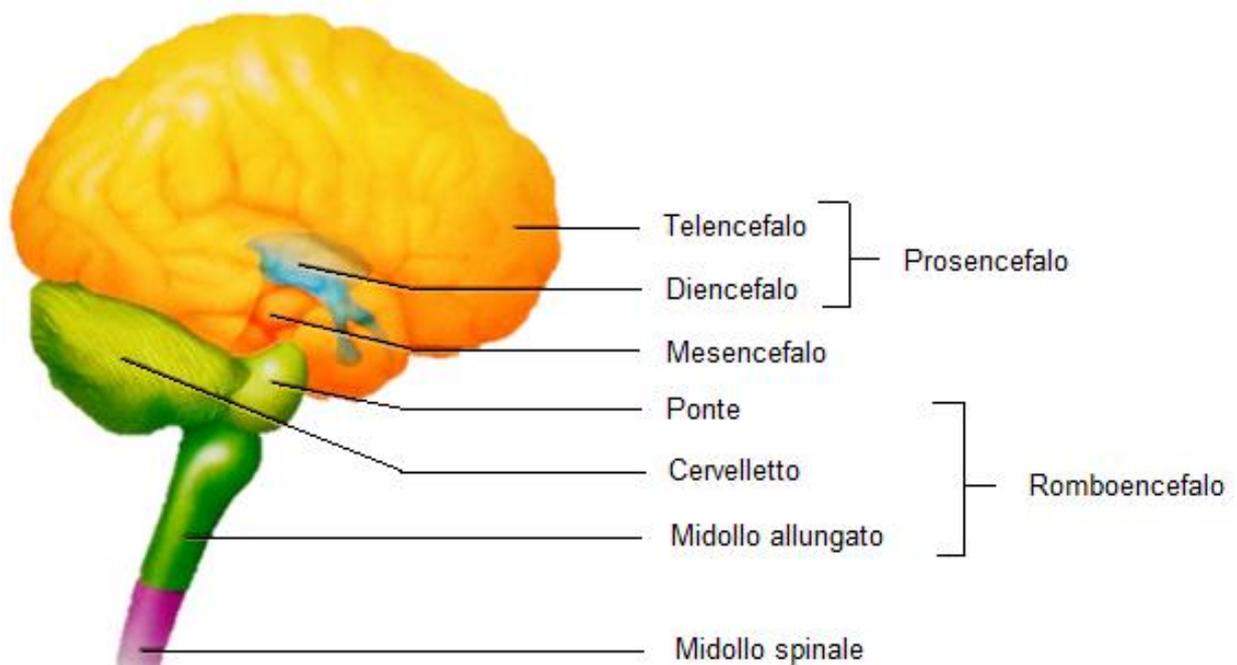


Figura 4: rappresentazione dell'encefalo completamente sviluppato (modificato da: Saladin, 2017)

Il cervello è una delle tre strutture che costituiscono l'encefalo, insieme al tronco encefalico e al cervelletto. Il cervello rappresenta la maggior parte della massa encefalica ed è costituito da

diencefalo e telencefalo. Il cervelletto è situato posteriormente nella scatola cranica, è formato da due emisferi cerebellari ed è connesso al tronco encefalico, composto da mesencefalo, ponte e midollo allungato o bulbo (Figura 5).

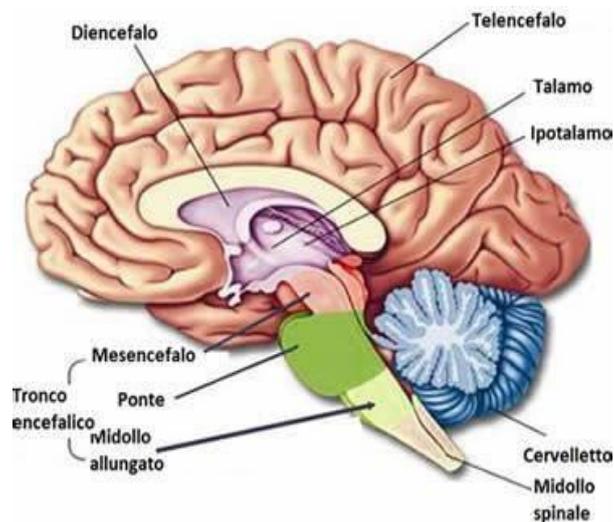
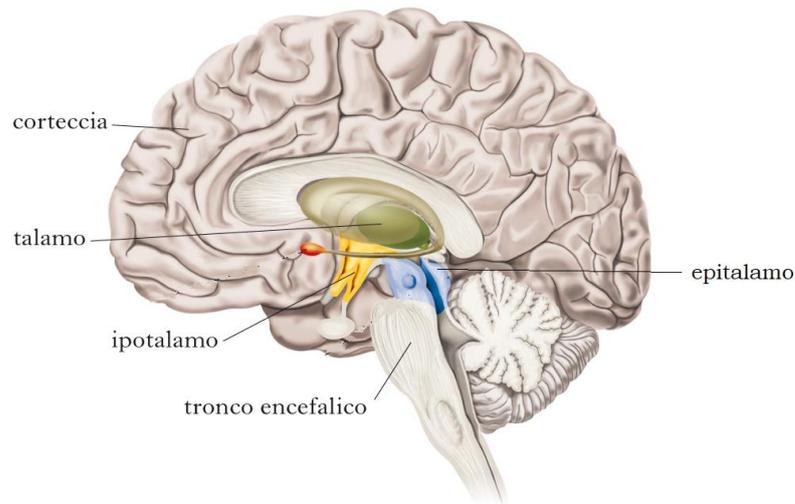


Figura 5: rappresentazione delle strutture che compongono l'encefalo (da: Griguolo, 2019)

## 1.1 Anatomia del cervello

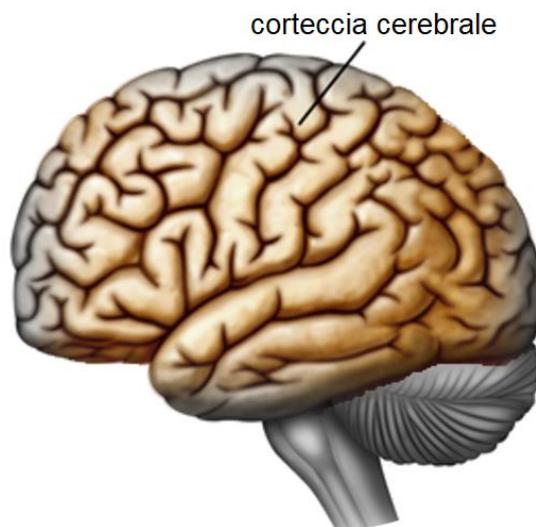
Come è stato accennato precedentemente, il cervello è composto da due parti: diencefalo e telencefalo. Il diencefalo si articola in tre strutture: talamo, che elabora le informazioni sensoriali e partecipa al controllo del movimento; ipotalamo, che controlla funzioni come appetito, sete e temperatura corporea; epitalamo (Figura 6) (Sistema nervoso centrale, Humanitas Research Hospital). Il telencefalo è la porzione più grande dell'encefalo, infatti occupa circa i due terzi del suo peso totale (Cervello, Britannica) e può essere suddiviso in tre strati: corteccia cerebrale, sostanza bianca e nuclei della base.



*Figura 6: posizione delle tre strutture che compongono il diencefalo: talamo, ipotalamo ed epitalamo (modificato da: Braschi, 2010)*

### **1.1.1 Corteccia cerebrale**

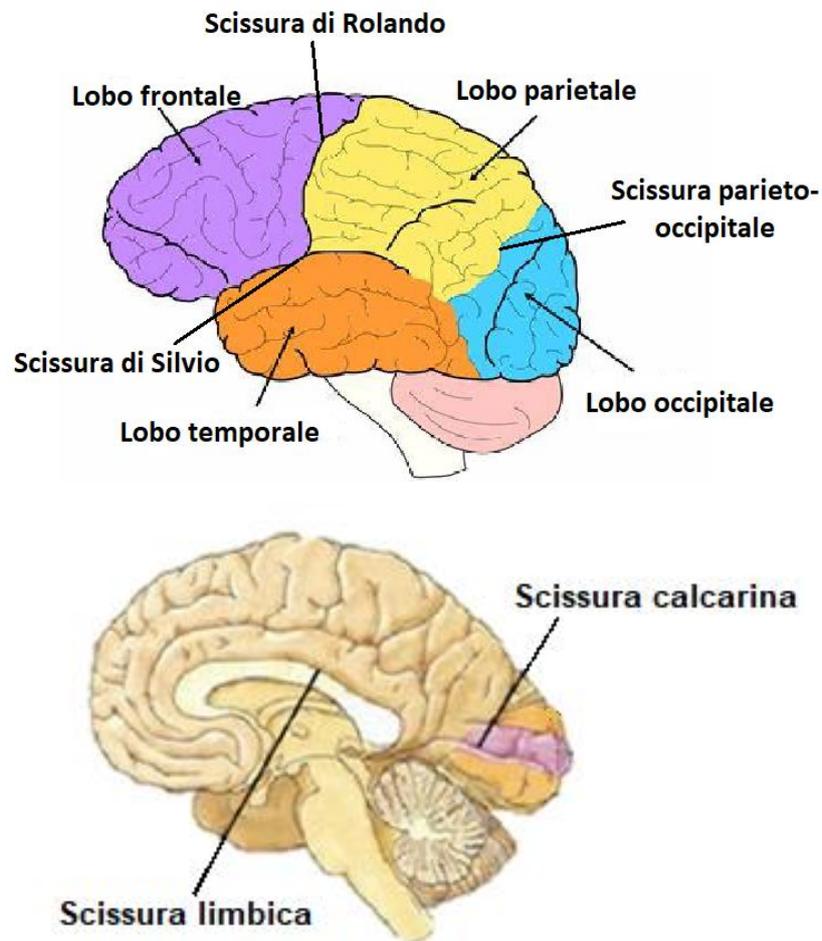
La corteccia cerebrale (Figura 7) è la parte del cervello umano di più recente formazione e ricopre la superficie degli emisferi. È costituita interamente da materia grigia, che forma un tessuto detto



*Figura 7: illustrazione della corteccia cerebrale (modificato da: Polgar, 2016)*

neocorteccia, mentre al di sotto di essa si può osservare una componente sottocorticale composta da materia bianca (Cervello, Britannica). La corteccia è dotata di un gran numero di creste e solchi che nel loro insieme aumentano la superficie telencefalica. Alcune di queste scanalature appaiono più accentuate di altre e prendono il nome di scissure, le quali rappresentano i confini tra i diversi lobi (Cervello, Treccani). Il telencefalo è caratterizzato, in direzione sagittale, da un solco ben visibile detto scissura interemisferica o fessura longitudinale, la quale lo divide in due parti chiamate

emisferi (Cervello, Treccani). Ogni emisfero è convenzionalmente diviso in quattro lobi principali, i cui nomi si riferiscono alle ossa del cranio corrispondenti: lobo frontale, lobo temporale, lobo parietale e lobo occipitale (Figura 8). A questi si aggiungono, non visibili dall'esterno, il lobo limbico



*Figura 8: i lobi in cui sono divisi gli emisferi cerebrali, le scissure che li delimitano (sopra) e le scissure interne (sotto) (modificato da: Eid, 2021)*

(Figura 9 b) e il lobo dell'insula (Figura 9 a), quest'ultimo situato internamente tra lobo frontale e lobo temporale. Il lobo frontale occupa la porzione frontale della corteccia cerebrale e confina con il lobo temporale, ossia la parte latero-inferiore della corteccia, e con il lobo parietale. Il lobo occipitale è situato nella parte posteriore della corteccia cerebrale, a contatto con il cervelletto.

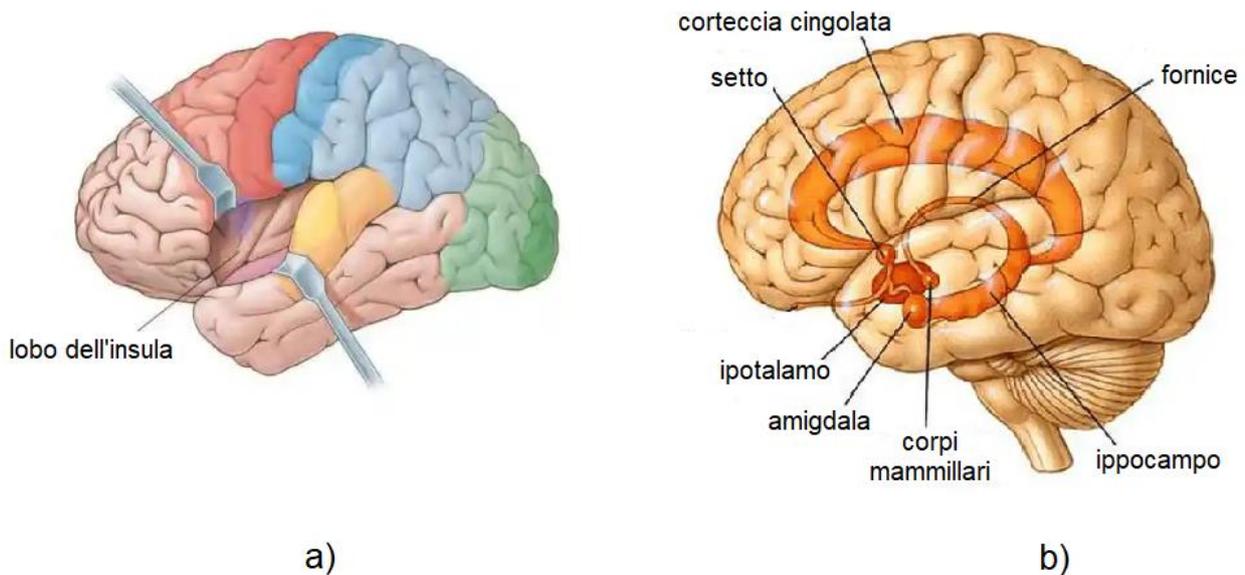
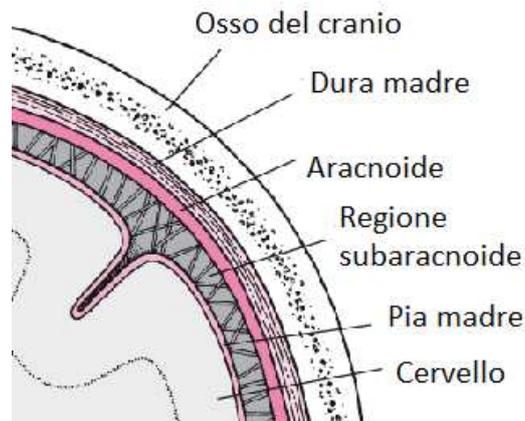


Figura 9: sezionando il cervello longitudinalmente, è possibile osservare la posizione del lobo dell'insula (a) (modificato da: *The human memory*, 2020) e quella del sistema limbico (b) (modificato da: *La mente è meravigliosa*)

Altre scissure che è possibile distinguere sono (Figura 8) (Lobi della corteccia cerebrale, Britannica):

- scissura di Rolando o centrale, che divide il lobo frontale dal lobo parietale;
- scissura di Silvio o laterale, che separa i lobi frontale e parietale dal lobo temporale;
- scissura parieto-occipitale, che origina nello stesso punto della scissura calcarina e divide il lobo parietale e il lobo occipitale;
- scissura calcarina, che a differenza delle altre scissure non funge da confine tra i lobi ed è una delle scissure della faccia mediale di ogni emisfero;
- scissura limbica, che divide i lobi frontale e parietale dal lobo limbico e circonda il corpo calloso.

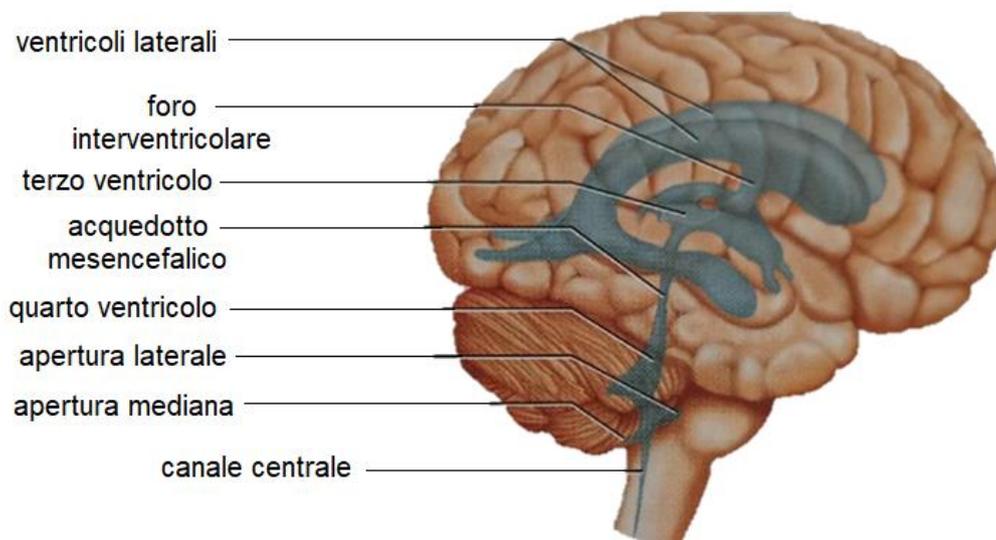
La corteccia cerebrale è separata dal tessuto osseo da tre membrane connettivali dette meningi, che avvolgono e proteggono l'encefalo e il midollo spinale (Britannica, meningi). Sono disposte in modo concentrico e, dall'esterno verso l'interno, sono la dura madre, l'aracnoide e la pia madre (Figura 10). La dura madre è formata da uno spesso doppio strato di tessuto fibroso; al di sotto di essa c'è l'aracnoide, una membrana trasparente e sottile anch'essa di tessuto fibroso; sotto ancora, ben aderente alla superficie del cervello e del midollo spinale, c'è la pia madre (Meninge, Treccani).



*Figura 10: suddivisione e disposizione delle meningi (modificato da: Palpicelli, 2019)*

Tra pia madre e aracnoide c'è una regione detta subaracnoide, al cui interno si raccoglie il liquido cefalorachidiano, anche detto liquor. Il liquor è un liquido chiaro e limpido che riempie le cavità dei ventricoli cerebrali e i canali del sistema nervoso centrale, con la funzione di mantenere l'equilibrio omeostatico del tessuto nervoso e di formare una sorta di cuscinetto per proteggere il cervello e midollo spinale.

I ventricoli sopra citati (Figura 11) sono quattro cavità poste internamente all'encefalo, dei quali i più grandi sono i due ventricoli laterali, uno per emisfero. Ogni ventricolo laterale comunica con il



*Figura 11: rappresentazione dei quattro ventricoli cerebrali (modificato da: Saladin, 2017)*

terzo ventricolo, posto al di sotto, attraverso il foro interventricolare. Dal terzo ventricolo si diparte un canale, l'acquedotto di Silvio o mesencefalico, così chiamato perché scende attraverso il

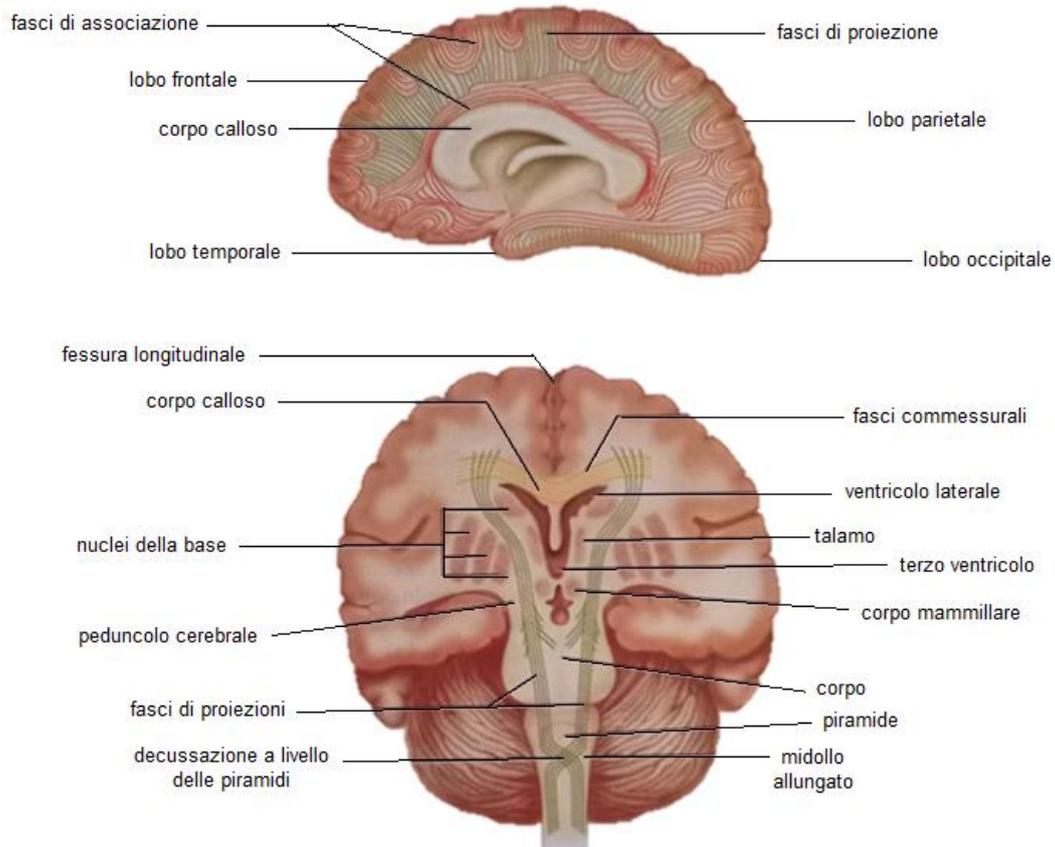
mesencefalo e si dirige verso il quarto ventricolo, che è a forma triangolare ed è situato tra ponte e cervelletto. Procedendo verso il basso, il quarto ventricolo si restringe a formare il canale centrale, che scende attraverso il midollo allungato fino a raggiungere il midollo spinale. Sulle pareti dei ventricoli si può osservare una rete di capillari ematici, nota come plesso corioideo. I plessi, insieme allo spazio subaracnoideo e ai tessuti che rivestono i ventricoli, producono il liquor (Saladin, 2017).

### **1.1.2 Sostanza bianca**

La sostanza bianca costituisce circa la metà del volume cerebrale ed è posta al di sotto della corteccia di ogni emisfero, formando una massa detta centro semiovale. È formata da fasci di fibre nervose e la sua funzione è quella di mettere in comunicazione tra loro le aree del cervello, ma anche il cervello stesso con il midollo spinale e il cervelletto. A questo proposito, infatti, le fibre che costituiscono la materia bianca possono essere classificate in tre categorie (Figura 12):

1. Fasci di proiezione, che hanno direzione verticale e connettono il cervello con il resto del corpo;
2. Fasci commessurali, che formano le commessure interemisferiche e connettono i due emisferi cerebrali;
3. Fasci di associazione, che connettono zone diverse della corteccia appartenenti allo stesso emisfero, e si distinguono in fibre di associazione lunghe, se mettono in comunicazione i lobi, e fibre di associazione corte, se mettono in comunicazione le creste di uno stesso lobo.

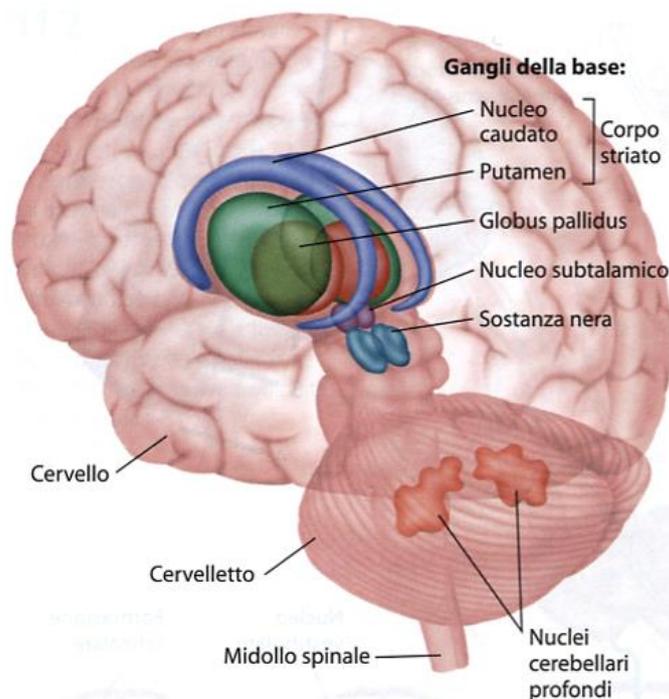
I fasci commessurali e quelli di associazione formano le connessioni intracorticali, che uniscono le diverse zone della corteccia cerebrale.



*Figura 12: rappresentazione della disposizione dei fasci di fibre nervose che formano la materia bianca vista in sezione sagittale (sopra) e trasversale (sotto) (modificato da: Saladin, 2017)*

### **1.1.3 Nuclei della base**

I nuclei della base (Figura 13), talvolta noti come gangli della base, sono gruppi di neuroni situati alla base del telencefalo, composti da materia grigia. Sono strutture che ricevono segnali dalla corteccia cerebrale, dal talamo e dal tronco encefalico e hanno un importante ruolo nel controllo motorio volontario. Essi comprendono il globo pallido e il corpo striato, a sua volta costituito da putamen e nucleo caudato (Saladin, 2017).



*Figura 13: posizione dei nuclei della base*

#### **1.1.4 Neuroni e neuroglia**

Il cervello umano contiene una quantità elevatissima di neuroni, nell'ordine dei miliardi. Il neurone è l'unità funzionale del sistema nervoso ed è una cellula altamente specializzata (Neurone, Treccani), in quanto dotata di particolari proprietà chimiche e fisiologiche, che consentono al neurone di trasmettere informazioni per mezzo di segnali chimici ed elettrici (impulsi nervosi). La struttura di un neurone è molto caratteristica e si compone di tre parti, ognuna con uno specifico compito: corpo cellulare, dendriti e assone (Figura 14). Il corpo cellulare, anche noto come soma, è la parte centrale del neurone e può assumere differenti forme. Contiene il nucleo e i vari organelli necessari alla sintesi proteica, per cui rappresenta il centro metabolico della cellula. Dal corpo cellulare si dipartono numerose ramificazioni, i dendriti, prolungamenti di natura citoplasmatica il cui ruolo è quello di ricevere gli impulsi nervosi provenienti dai neuroni limitrofi. I segnali elettrici viaggiano lungo l'assone, anch'esso un prolungamento citoplasmatico. A differenza dei dendriti, però, l'assone è in genere unico, nonostante possa presentare alcune ramificazioni distali rispetto al soma.

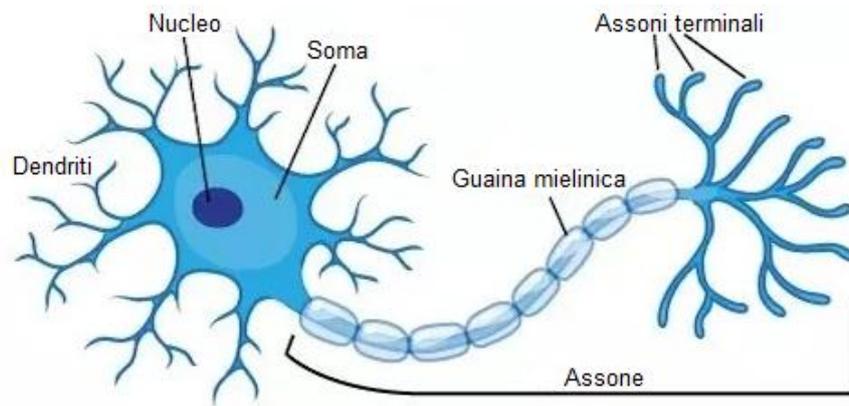


Figura 14: struttura di un neurone (modificato da: Philips)

L'assone di molti neuroni ha la peculiarità di essere rivestito da una guaina mielinica, che è una membrana lipidica. Questo involucro è formato, nel sistema nervoso centrale, dagli oligodendrociti, un tipo di cellule gliali, ed in quello periferico dalle cellule di Schwann; ha la funzione di proteggere l'assone, nonché di isolarlo elettricamente. Tale membrana non è continua, bensì interrotta a tratti in punti definiti nodi di Ranvier. Questa caratteristica è fondamentale, perché aumenta la velocità di propagazione degli impulsi nervosi, che sono costretti a saltare da un punto all'altro seguendo una condizione saltatoria.

Si possono evidenziare diversi tipi di cellule neuronali classificate sia dal punto di vista morfologico che da quello funzionale. Morfologicamente si possono distinguere (Figura 15):

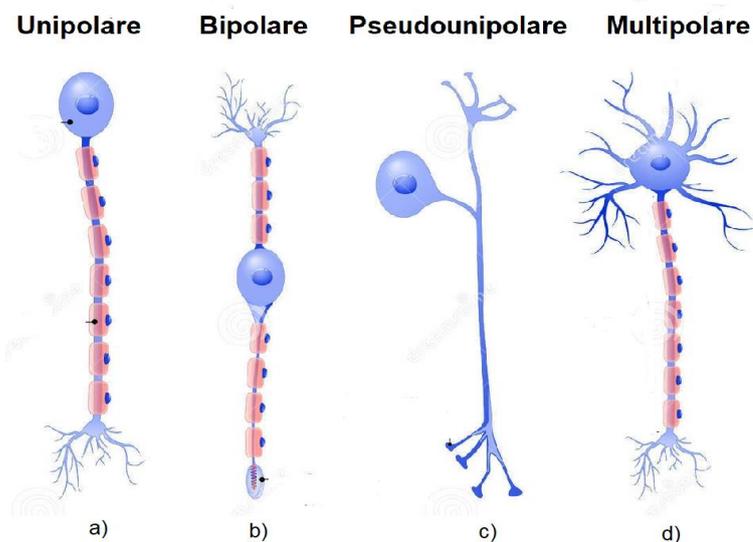


Figura 15: classificazione dei neuroni in base alla forma (modificato da: Humagain, 2018)

- neuroni unipolari (Figura 15 a), dotati di un unico prolungamento, come nel caso dei neuroni embrionali;
- neuroni bipolari (Figura 15 b), dotati di un dendrite e un assone;

- neuroni multipolari (Figura 15 d), dotati di un assone e numerosi dendriti;
- neuroni pseudounipolari (Figura 15 c), dotati di un singolo assone che si diparte in due ramificazioni, di cui una di esse assolve al ruolo di dendrite.

Dal punto di vista funzionale è possibile identificare tre tipi di neuroni (Figura 16) (Neurone, Treccani):

- motoneurone o efferente (Figura 16 a), localizzato all'interno del sistema nervoso centrale. L'impulso viaggia lungo l'assone verso gli organi periferici (Motoneurone, Treccani) e serve per controllare il movimento muscolare;
- neurone sensoriale o afferente (Figura 16 b), che trasporta gli stimoli provenienti dagli organi di senso verso il sistema nervoso centrale affinché possano essere elaborati;
- interneurone (Figura 16 c), integralmente contenuto nel sistema nervoso centrale. Analizza gli stimoli sensoriali e li trasmette ai motoneuroni, mediando le funzioni motorie (Interneurone, Treccani).

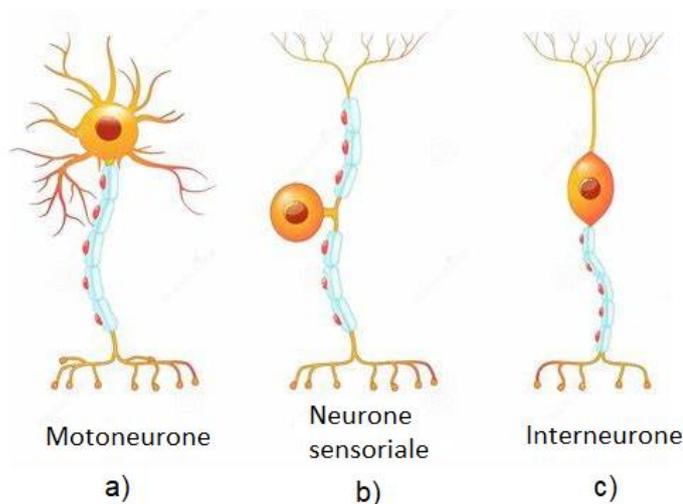
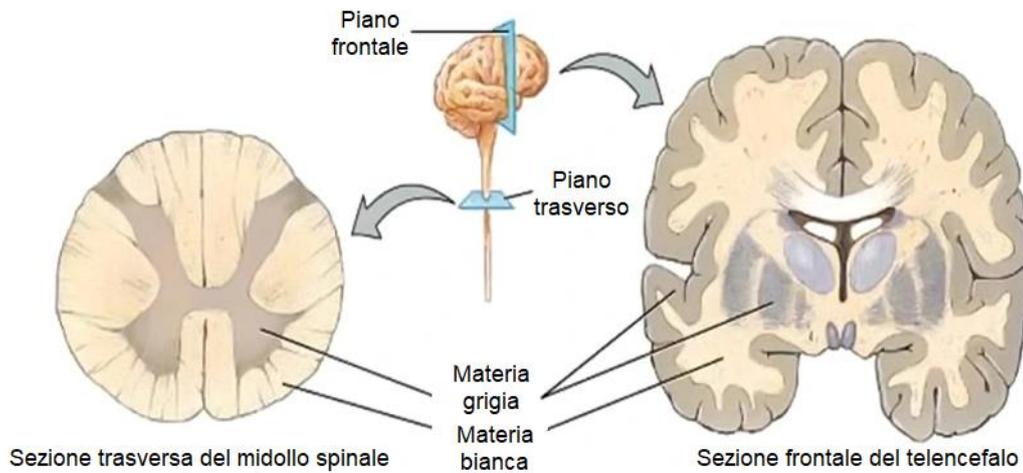


Figura 16: classificazione dei neuroni in base alla funzione (modificato da: Humagain, 2018)

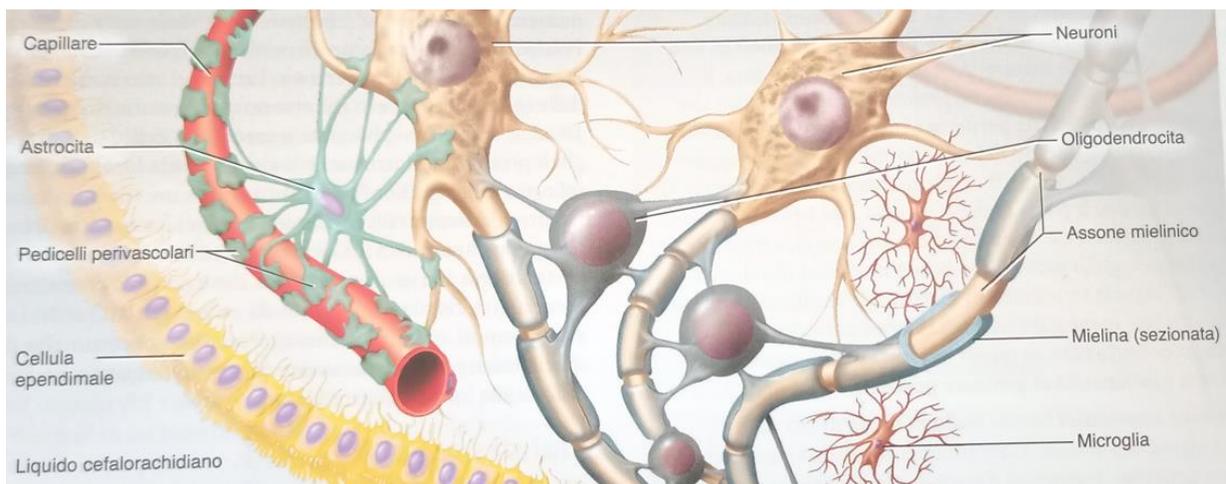
Il sistema nervoso centrale è formato da due componenti, la materia grigia e la materia bianca. La materia grigia è chiamata così perché ha un colore leggermente più scuro, contiene il corpo cellulare dei neuroni e quindi prevalentemente fibre nervose prive di guaina mielinica, mentre la materia bianca ha un colore rosaceo e contiene principalmente fibre nervose mieliniche. Nell'encefalo la materia grigia si trova principalmente nella corteccia cerebrale, ma si può trovare anche in alcune zone interne. Nel

midollo spinale la materia grigia è, invece, racchiusa dalla materia bianca a formare una H (Figura 17).



*Figura 17: disposizione della materia grigia e della materia bianca nelle strutture del SNC  
(modificato da: Loiacono, 2018)*

Oltre ai neuroni, il sistema nervoso contiene le cellule gliali, anche dette neuroglia, che proteggono i neuroni e li aiutano nello svolgimento delle loro funzioni. I neuroni che non sono in contatto sinaptico con altre cellule, ad esempio, sono ricoperte da cellule gliali e questo impedisce che i neuroni entrino in contatto tra loro in punti non deputati al trasferimento delle informazioni. Ci sono sei tipi di neuroglia (Figura 18), di cui quattro di essi si trovano solo nel SNC, e ognuno ha una precisa funzione (Saladin, 2017):



*Figura 18: cellule gliali (da: Saladin, 2017)*

- oligodendrociti, che sono le cellule responsabili della mielinizzazione degli assoni del sistema nervoso centrale e sono, perciò, fondamentali nella conduzione degli impulsi nervosi. Hanno

un corpo a forma di bulbo e sono dotati di processi che raggiungono le fibre nervose, vi si avvolgono e le rivestono a formare una guaina mielinica;

- cellule ependimali, che rivestono le cavità interne dell'encefalo e del midollo spinale, ma non sono delle cellule epiteliali. Le cellule ependimali producono il liquido cefalorachidiano e, nella loro porzione apicale, sono dotate di ciglia che facilitano la circolazione del liquido;
- cellule della microglia, che originano dai globuli bianchi del sangue e sono ad attività fagocitaria. Perlustrano il SNC e si concentrano in aree danneggiate a causa di infezioni, traumi o lesioni;
- astrociti, così chiamate perché sono a forma di stella, sono le cellule gliali più numerose nel sistema nervoso centrale. Ricoprono l'intera superficie encefalica e la maggior parte delle zone non sinaptiche dei neuroni del SNC, e hanno diverse funzioni: sostengono il tessuto nervoso; formano una barriera tra il sangue e il tessuto encefalico e impediscono il passaggio delle sostanze nocive; controllano l'attività neuronale e inviano segnali di dilatazione e restringimento ai vasi sanguigni, cambiando il flusso di sangue al bisogno; producono i fattori di crescita neurale che stimolano la crescita dei neuroni e la formazione delle sinapsi;
- cellule di Schwann, che rivestono le fibre nervose del sistema nervoso periferico e aiutano nella rigenerazione delle fibre danneggiate. Producono una guaina mielinica simile a quella prodotta dagli oligodendrociti;
- cellule satelliti, che circondano i corpi cellulari dei neuroni nel SNP e li isolano elettricamente.

Gli oligodendrociti, le cellule ependimali, gli astrociti e i neuroni del sistema nervoso centrale derivano nell'ectoderma del tubo neurale, mentre le cellule di Schwann derivano dell'ectoderma delle cresce neurali. Tutte queste cellule possono essere raggruppate sotto un'unica categoria, quella delle cellule della macroglia.

## 1.2 Fisiologia del cervello

### 1.2.1 Generazione e trasmissione degli impulsi elettrici

Grazie ai neuroni, le informazioni vengono trasmesse attraverso il sistema nervoso tramite impulsi elettrici, generati nel corpo cellulare mediante dei meccanismi di depolarizzazione della membrana del neurone, che viaggiano lungo l'assone e vengono ricevuti dai dendriti di altre cellule nervose. La comunicazione tra neuroni è possibile grazie a delle zone poste in corrispondenza degli assoni terminali, dette sinapsi, che sono prevalentemente di tipo chimico (Figura 19 a). In questo caso, l'arrivo degli impulsi nervosi provoca il rilascio di particolari molecole, dette neurotrasmettitori, inizialmente racchiuse in vescicole poste nei terminali assonici. Queste molecole raggiungono la membrana del neurone post-sinaptico. Le sinapsi elettriche (Figura 19 b), invece, sono formate da cellule comunicanti mediante una giunzione cellulare. La trasmissione dei segnali viene resa possibile grazie a correnti ioniche che attraversano la membrana cellulare e causano il processo di depolarizzazione.

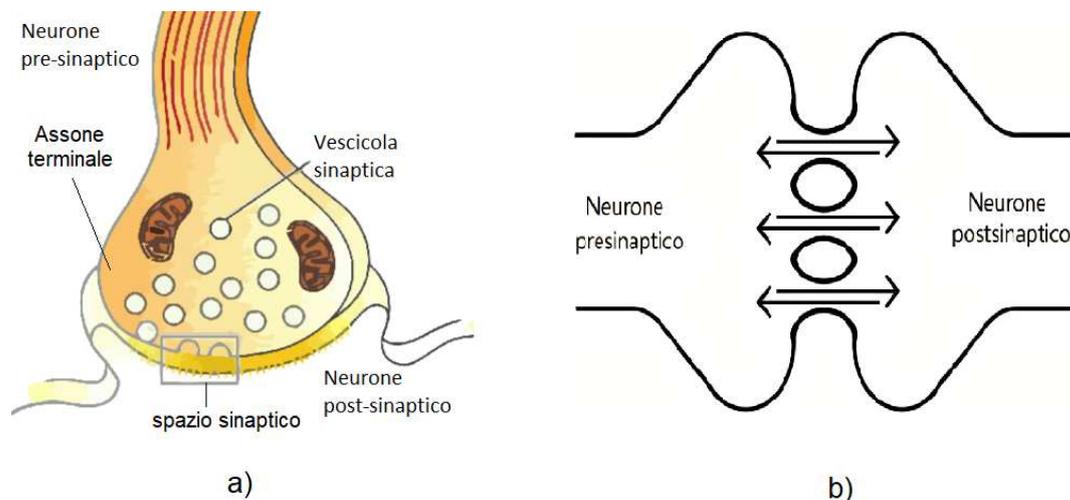


Figura 19: trasmissione sinaptica chimica (a) (modificato da: Donatellis, 2015) ed elettrica (b) (da: Ferri)

I neuroni, così come tutte le altre cellule del corpo umano, sono dotate di una membrana a doppio strato fosfolipidico che separa l'ambiente intracellulare da quello extracellulare. Tra i fosfolipidi sono interposte delle proteine che fungono da canali per il passaggio selettivo di sostanze, ad esempio acqua e ioni, il che rende la membrana semipermeabile. Il trasporto attraverso la membrana può avvenire sia per diffusione che mediante trasporto attivo.

Nel primo caso le sostanze attraversano la membrana per gradiente di concentrazione, quindi dall'ambiente a più alta concentrazione e quello a minor concentrazione, e tale processo non richiede una spesa energetica da parte della cellula. Il trasporto attivo è, invece, mediato dalle proteine di membrana che operano un trasporto contro gradiente di concentrazione, e ciò richiede energia. In entrambi i casi, nel momento in cui avviene lo spostamento di ioni attraverso la membrana si viene a creare una corrente ionica, fondamentale per l'attività elettrica della cellula. A questo scopo, è importante conoscere gli ioni coinvolti in tale processo e le loro concentrazioni nei due ambienti separati dalla membrana (Tabella 1). La diversa concentrazione ionica comporta l'instaurarsi di un potenziale di membrana a riposo, che nel neurone è di circa -70 mV in quanto l'interno della cellula è più negativo rispetto all'esterno (Neurone, Treccani). Tale potenziale

*Tabella 1: ioni e loro concentrazioni a cavallo della membrana*

IONE	CONCENTRAZIONE INTRACELLULARE	CONCENTRAZIONE EXTRACELLULARE
Na <sup>+</sup>	5-15 mM	145 mM
K <sup>+</sup>	140-150 mM	4-5 mM
Cl <sup>-</sup>	5-15 mM	110-120 mM
Ca <sup>2+</sup>	10 <sup>-7</sup> -10 <sup>-4</sup> mM	1-2 mM

dipende prevalentemente dal sodio, presente in maggior quantità all'esterno della cellula, e dal potassio, più concentrato all'interno. Quando il neurone viene raggiunto da uno stimolo, si verifica l'apertura di parte dei canali del sodio presenti nella membrana e quindi l'entrata del sodio all'interno della cellula. Ciò provoca un aumento di cariche positive nell'ambiente intracellulare e perciò un aumento del potenziale di membrana. Se questo raggiunge il valore soglia di -55 mV si origina un potenziale d'azione, che porta all'apertura completa dei canali del sodio e si ha la fase di depolarizzazione (Figura 20) (Potenziale d'azione, Britannica). Il potenziale d'azione provoca un'inversione del potenziale di membrana, il cui valore cresce a mano a mano che il sodio entra nella cellula fino a raggiungere un valore massimo che si attesta intorno ai 20/30 mV (Neurone, Treccani). A questo punto i canali del sodio si inattivano e si aprono quelli del potassio, che esce dalla cellula causando una rapida diminuzione del potenziale di membrana, e tale fase è detta di ripolarizzazione. Infine, c'è una fase di iperpolarizzazione dovuta al fatto che l'interno della cellula assume una carica più negativa rispetto all'origine. Una volta che il neurone ha generato un

potenziale d'azione si viene a trovare in uno stato di refrattarietà, che può essere assoluta se nessuno stimolo è in grado di dare origine ad un secondo potenziale d'azione, o relativa se solo uno stimolo sufficientemente elevato ne può innescare uno. Il potenziale d'azione, quando viene generato, si propaga lungo la fibra nervosa e viene trasmesso agli altri neuroni.

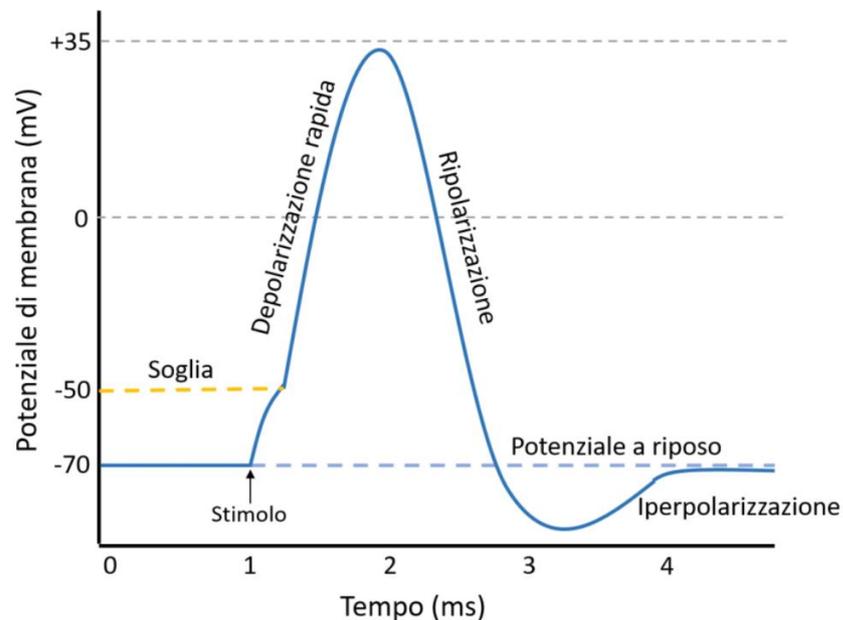


Figura 20: andamento del potenziale d'azione nel neurone in risposta ad uno stimolo (da: Pellegrino, 2020)

### 1.2.2 Funzioni del cervello

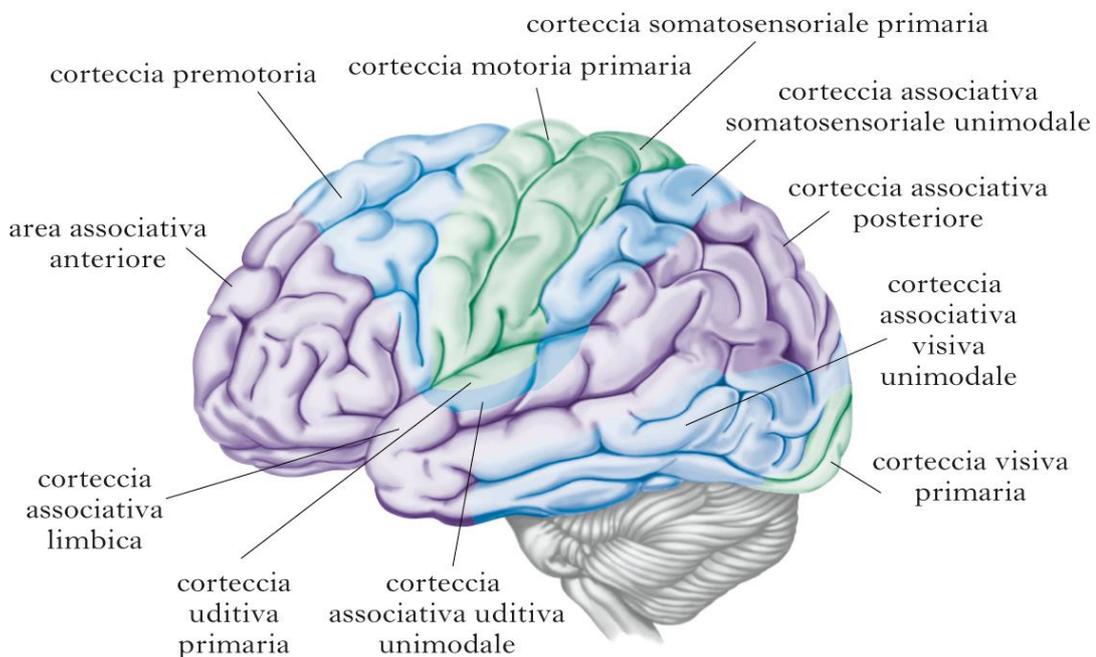
Il cervello è di fondamentale importanza nella gestione di tutti i processi che avvengono all'interno dell'organismo umano. Lo svolgimento di questi processi è possibile grazie alla presenza della corteccia cerebrale, che è la struttura nella quale avviene il controllo delle capacità cognitive, dei movimenti volontari e delle funzioni sensoriali. La corteccia cerebrale può essere divisa in un certo numero di regioni, classificabili sia dal punto di vista funzionale che citoarchitettonico, ovvero in termini di composizione ed organizzazione dei neuroni.

Dal punto di vista funzionale, la corteccia si può suddividere in tre regioni (Figura 21):

- corteccia sensoriale, che raccoglie tutte le zone della corteccia con un ruolo nelle funzioni sensoriali, composta da area somatosensoriale primaria e secondaria, corteccia visiva

primaria e secondaria, corteccia uditiva primaria e secondaria, corteccia gustativa primaria e secondaria e corteccia olfattiva;

- corteccia motoria, che include le zone della corteccia necessarie al movimento volontario, composta da corteccia motoria primaria, corteccia premotoria, corteccia parietale posteriore e corteccia prefrontale dorso-laterale;
- corteccia associativa, che comprende tutte le aree della corteccia che integrano le informazioni provenienti dalla corteccia sensoriale, composta da corteccia prefrontale, area di Broca e l'area di Wernicke, lobulo parietale inferiore e componenti corticali del sistema limbico.



*Figura 21: organizzazione funzionale della corteccia cerebrale (da: Treccani, 2010)*

Dal punto di vista citoarchitettonico, la mappa corticale di maggior uso è quella messa a punto da Korbinian Brodmann nel 1909, con lo scopo di fornire un'organizzazione della corteccia. La mappa include 52 aree diverse, e tutte quelle che condividono caratteristiche simili o che sono riconducibili ad una stessa funzione vengono unite in gruppi (Aree di Brodmann, Warbleton Council).

La scissura interemisferica divide i due emisferi, sulla superficie dei quali è presente la corteccia, e ognuno di essi ha un ruolo di primaria importanza nei meccanismi e nelle funzioni mentali-cognitive. I due emisferi sono equivalenti per alcuni aspetti e complementari per altri. Esiste una caratteristica funzionale degli emisferi, detta organizzazione controlaterale, secondo la quale l'emisfero destro

controlla generalmente le funzioni motorie e sensoriali della parte sinistra del corpo, mentre l'emisfero sinistro controlla le funzioni motorie e sensoriali della parte destra del corpo. Un altro aspetto importante, che verrà approfondito in seguito, è la lateralizzazione emisferica, una proprietà per cui i centri di controllo di diverse funzioni cognitive risiedono o nell'emisfero destro o nel sinistro.

Ogni emisfero è suddiviso in quattro lobi, in cui si trovano varie aree funzionali:

- lobo frontale, sede della corteccia motoria primaria, della corteccia premotoria e dell'area motoria supplementare, dell'area di Broca e della corteccia prefrontale;
- lobo temporale, sede del lobo temporale mediale, dell'area di Wernicke e della corteccia uditiva primaria e secondaria;
- lobo parietale, sede dell'area corticale somatosensoriale e della corteccia parietale posteriore;
- lobo occipitale, sede della corteccia visiva primaria e secondaria.

Il lobo frontale è deputato al controllo dei movimenti volontari, alla produzione del linguaggio parlato e scritto, alla capacità di comprendere e reagire ai sentimenti altrui, alla gestione dell'attenzione e alla capacità di classificare gli oggetti.

Il lobo temporale è sede della percezione, riconoscimento e interpretazione dei suoni, dell'interpretazione degli stimoli visivi, del riconoscimento degli oggetti e della comprensione del linguaggio parlato e del linguaggio scritto.

Il lobo parietale controlla il senso del tatto, l'orientamento spaziale e l'interpretazione del linguaggio.

Il lobo occipitale è deputato all'interpretazione degli stimoli visivi, quindi è sede della percezione visiva, del riconoscimento dei colori e delle forme degli oggetti, della comprensione del linguaggio scritto, della lettura e del riconoscimento degli oggetti in movimento.

### **1.2.3 Lateralizzazione emisferica**

Il concetto di lateralizzazione emisferica è da ricollegarsi a quello di dominanza emisferica (Habib, 2011), ovvero della specializzazione di un emisfero rispetto all'altro nel controllo delle funzioni cognitive, motorie e sensoriali. L'esistenza della lateralizzazione emisferica è stata supposta in relazione agli studi clinici effettuati su pazienti con lesioni a livello di uno solo dei due emisferi come,

ad esempio, nel caso di lesione nell'emisfero sinistro, che comporta un disturbo del linguaggio (Ponsillo, 2020). Allo stesso tempo, però, le prove di tale specializzazione possono essere nascoste dalle connessioni tra gli emisferi, quindi gli studi effettuati sui pazienti split brain, nei quali le informazioni non vengono scambiate tra i due emisferi cerebrali, ha reso possibile valutare le caratteristiche proprie dei due emisferi (Hecaen & Berlucchi, 1977). Inoltre, contrariamente a quanto si credesse, i due emisferi non sono perfettamente simmetrici, sia da un punto di vista strutturale che funzionale. Strutturalmente, ad esempio, il piano temporale ed occipitale sono più estesi nell'emisfero sinistro, così come il piano frontale lo è nell'emisfero destro (Lacquaniti, 2003). In base all'aspetto funzionale, invece, si può riassumere che l'emisfero sinistro è deputato alle funzioni linguistiche e del pensiero analitico, mentre il destro è sede delle funzioni averbali di tipo visuo-spaziali. Le differenze esistenti tra i due emisferi, però, non riguardano la prevalenza di uno dei due sull'altro nelle funzioni di carattere generale, come le attività elementari di senso e di moto. In seguito ad alcuni studi, si è arrivati alla conclusione che gli emisferi prevalgono a turno a seconda della funzione cognitiva considerata (Ponsillo, 2020). I due emisferi vedono l'informazione in modo diverso a seconda delle situazioni, cosicché è possibile arrivare alla stessa conclusione facendo uso di un emisfero piuttosto che dell'altro, quindi con meccanismi diversi (Sperry et al., 1972). La predisposizione nell'uso preferenziale di un emisfero rispetto all'altro dipende dall'esperienza e dal vissuto del singolo individuo.

## 2. Corpo calloso

Prima di procedere con la trattazione della condizione di split brain è necessario comprendere l'importante ruolo del corpo calloso nella comunicazione interemisferica. Il corpo calloso (Figura 22) è la commessura interemisferica più grande e più importante. È a forma di C ed è posto al di sotto della corteccia cerebrale tra le facce mediali dei due emisferi cerebrali.



Figura 22: posizione del corpo calloso in un'illustrazione (modificato da: Pond, 2019)

### 2.1 Anatomia e fisiologia del corpo calloso

Il corpo calloso è formato da sostanza bianca, più precisamente da fasci di fibre mieliniche e amieliniche tese trasversalmente, e può essere distinto in quattro settori: rostro, ginocchio, tronco e splenio (Figura 23). Il corpo calloso è la struttura neurale che permette la comunicazione tra i due

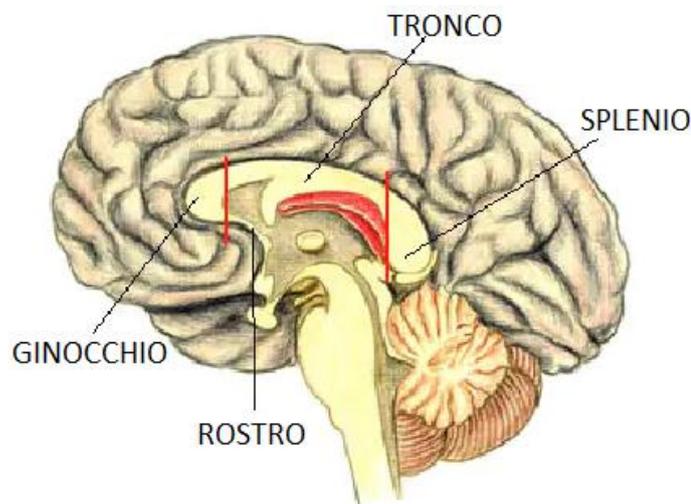


Figura 23: anatomia del corpo calloso (modificato da: Griguolo, 2019)

emisferi, quindi lo scambio di informazioni sensoriali, motorie e cognitive tra i lobi cerebrali. Ne consegue che un'importante funzione del corpo calloso sia quella di rendere disponibile un'informazione posta nella corteccia di un emisfero anche nell'area corticale opposta.

Il ginocchio è l'estremità anteriore del tronco, mentre lo splenio è l'estremità posteriore. Le fibre che costituiscono il corpo calloso sono poste in maniera precisa: quelle del ginocchio connettono le cortecce prefrontali; quelle della porzione anteriore del tronco del corpo calloso uniscono le cortecce premotorie; quelle della porzione intermedia connettono le cortecce motorie primarie e le cortecce sensitive primarie e secondarie; quelle della porzione posteriore connettono le cortecce parietali posteriori; quelle dello splenio connettono le cortecce temporali e occipitali (Saladin, 2017).

L'importanza di questo organo è lampante nel momento in cui subisce una lesione, che può avvenire sia a causa di tumori, processi degenerativi e traumi cranici che a causa di callosotomia, ovvero un'operazione chirurgica di resezione del corpo calloso. Nel momento in cui il corpo calloso risulta danneggiato si verificano sintomi specifici, nonché l'insorgenza delle cosiddette sindromi da disconnessione interemisferica (SDI), che sono alla base della condizione del cervello diviso. Il corretto funzionamento del cervello, come si può capire, avviene non solo in presenza di due emisferi perfettamente integri, ma soprattutto quando questi sono adeguatamente connessi.

## **2.2 Sindrome da disconnessione interemisferica**

Nel precedente paragrafo si è introdotto il caso della sindrome da disconnessione interemisferica o sindrome di Sperry, una patologia della sostanza bianca dovuta alle lesioni a carico del corpo calloso. La disconnessione tra gli emisferi comporta delle alterazioni o deficit di vario tipo, il che porta a diversi tipi di sindrome: visiva, uditiva, somestesica, motoria e olfattiva (Berlucchi & Aglioti, 1990).

Nel caso della SDI visiva, nei pazienti sono stati riscontrati:

- emianomia del campo visivo sinistro, ossia incapacità di denominare gli stimoli presentati nell'emicampo visivo sinistro, causata dalla disconnessione tra le aree visive dell'emisfero destro e le aree linguistiche dell'emisfero sinistro;
- emialessia del campo visivo sinistro, ossia incapacità di leggere ad alta voce parole presentate nel campo visivo sinistro, dovuta alla disconnessione tra le aree visive dell'emisfero destro e quelle linguistiche del sinistro;

- equivalenza visuo-percettiva tra gli emisferi, che si ha nel caso in cui viene presentato uno stimolo chimerico, ossia un'immagine in cui ci sono due mezze facce di persone diverse, presentate in modo che risultino unite nel campo visivo del paziente. Quest'ultimo denomina l'emivolto nell'emicampo destro, ma non quello nel sinistro, così come riconosce l'emivolto presentatogli nell'emicampo sinistro e non nel destro.

Nel caso della SDI uditiva, i pazienti split brain sono stati sottoposti ad una prova di ascolto che consisteva nel presentare due stimoli acustici diversi, uno per l'orecchio destro e uno per il sinistro. Si è visto che i pazienti avevano difficoltà nel ripetere gli stimoli verbali presentati all'orecchio sinistro. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che l'emisfero sinistro, specializzato nel linguaggio, recepisce gli stimoli provenienti dall'orecchio destro, ma non quelli provenienti dall'orecchio sinistro a causa dell'assenza di collegamento tra gli emisferi, che così non possono scambiarsi le informazioni.

Nella SDI somestesica i pazienti posso presentare:

- anomia stereognosica, ossia incapacità di denominare oggetti toccati con la mano sinistra, mentre permane la capacità di riconoscimento degli oggetti;
- incapacità di individuare con una mano l'oggetto proposto all'altra mano;
- incapacità di denominare gli stimoli tattili applicati alla parte destra del corpo perché viene interrotta la comunicazione tra le rappresentazioni tattili di destra e le aree del linguaggio nell'emisfero sinistro.

Nel caso della SDI motoria, disturbi comuni sono:

- disprassia ideomotoria di sinistra, ossia difficoltà nel compiere movimenti volontari con gli arti di sinistra in risposta ad un comando verbale o scritto;
- deficit di coordinazione manuale bilaterale per i movimenti insoliti, ma non per quelli ben consolidati (dalla tesi di Rella I. A., 2018).

Alcuni studi hanno messo in luce la disposizione delle fibre all'interno del corpo calloso. Queste sembrano seguire una distribuzione non casuale, cosicché ogni regione partecipa al trasferimento di informazioni di tipo diverso (Bertelloni, 2022). Ciò implica che si avranno sintomi specifici a seconda del punto in cui viene sezionato il corpo calloso. A questo proposito, è stato riscontrato che le sindromi da disconnessione sono più lievi nella callosotomia parziale rispetto a quella totale, in

particolar modo nei casi in cui la parte posteriore del corpo calloso era stata lasciata integra (Sperry et al., 1971).

È stato visto che la callosotomia non causa sempre i deficit e le alterazioni sopra citate, ma sembra che si attivino dei canali di comunicazione sottocorticali affinché le informazioni possano essere scambiate tra gli emisferi. Chiaramente, queste informazioni, non percorrendo le fibre del corpo calloso, impiegano generalmente più tempo per essere processate (Bertelloni, 2022). I neuroscienziati cognitivi sono stati in grado di esaminare i meccanismi di interazione tra gli emisferi grazie ai soggetti split brain, nei quali sono stati scoperti meccanismi compensatori che permettono un continuo flusso di informazioni, sebbene esse siano grossolane e di basso livello (Funnell et al., 2000). Questi meccanismi sono proprio le suddette vie sottocorticali. Ci sono prove, infatti, che alcuni soggetti split brain siano in grado di nominare o descrivere verbalmente stimoli presentati solo all'emisfero destro (Sperry & Myers, 1985).

### **2.2.1 Patologie correlate**

Diversi studi hanno dimostrato che la sindrome da disconnessione interemisferica possa essere correlata ad una serie di patologie. Una di queste è la malattia di Marchiafava Bignami, un raro disturbo del sistema nervoso centrale che affligge soggetti in uno stato di grave alcolismo e di malnutrizione (Fernandes et al., 2017), in particolare in carenza di vitamina B1. Queste cause, unite allo stress ossidativo, portano al danneggiamento del corpo calloso e alla rottura della barriera ematoencefalica, il che causa la demielinizzazione delle fibre nervose e, infine, alla necrosi. La malattia presenta una serie di caratteristiche cliniche, come la SDI, che include aprassia, emialessia e demenza, disturbi motori, stato mentale alterato e convulsioni (Tian et al., 2021).

Altra patologia da menzionare è il morbo di Alzheimer, che è una sindrome neurodegenerativa e la causa più comune di demenza. Questo processo degenerativo causa la distruzione delle cellule cerebrali e ciò porta ad un deficit delle funzioni cognitive. Grazie a degli studi di imaging cerebrale è stato visto che i pazienti affetti da Alzheimer presentano la SDI (Wang et al., 2015). Inoltre, si è osservato che questa condizione porta ad un deficit nell'integrazione interemisferica delle informazioni, dovuta probabilmente ad una disfunzione del corpo calloso. A questi pazienti sono stati sottoposti dei test da eseguire, usando entrambi o uno solo degli emisferi. Il risultato è che i

pazienti hanno completato con successo i test che hanno richiesto un'elaborazione intraemisferica, mentre non è stato lo stesso quando era richiesta la comunicazione interemisferica (Lakmache et al., 1998).

Altre analisi di neuroimaging hanno permesso di studiare la disconnessione della materia bianca nei soggetti affetti da lesione acuta del corpo calloso. È stato scoperto che la SDI può presentare come sintomo quello della sindrome della mano anarchica o aliena, che si manifesta come l'incapacità di controllare il movimento della mano, la quale si muove in modo del tutto autonomo, e che può impedire il movimento della mano non alterata (Pacella et al., 2021).

### **2.3 Resezione callosale**

Molto di quello che si conosce circa la comunicazione interemisferica proviene dagli studi effettuati, nel secolo scorso, sia sugli animali che sui pazienti con resezione callosale, condizione nota oggi con l'espressione inglese "split brain". Come visto precedentemente, la disconnessione interemisferica può essere indotta mediante callosotomia, cioè con la separazione chirurgica del corpo calloso. Questo tipo di intervento venne eseguito come trattamento palliativo per quelle forme di epilessia non trattabili con i farmaci (Van Wagenen, 1940). L'epilessia è una condizione che si manifesta tramite convulsioni, dovute ad una scarica elettrica anomala a livello della corteccia cerebrale. L'intervento mira, quindi, a ridurre la propagazione dell'impulso all'intera corteccia per mezzo del corpo calloso, isolando la zona interessata dalle convulsioni. Si è potuti arrivare a questa conclusione grazie a ricerche compiute negli anni '20, utilizzando irritanti chimici o fisici in grado di scatenare crisi epilettiche (Canali, 1992). Questi studi hanno messo in luce il ruolo delle commessure telencefaliche nella diffusione delle scariche da un emisfero all'altro.

La resezione callosale è stata proposta inizialmente come trattamento chirurgico dell'epilessia e ne è stata riscontrata l'efficacia nel prevenire la propagazione delle convulsioni, nonché lo sviluppo di crisi generalizzate o la perdita di coscienza (Van Wagenen & Herren, 1940). In seguito, quest'operazione è stata utilizzata anche per porre rimedio agli spasmi epilettici, cioè crisi epilettiche caratterizzate da brevi contrazioni che interessano i muscoli assiali, quindi vicini all'asse del corpo. Gli spasmi epilettici si presentano soprattutto nei bambini fino a un anno di età, ma anche in ragazzi fino a 14 anni affetti da epilessia. Non si conoscono i meccanismi alla base di tale fenomeno, ma si suppone che sia la corteccia che le strutture sottocorticali (sostanza bianca

sottocorticale, tronco cerebrale, talamo e gangli della base) possano avere un ruolo nell'insorgenza degli spasmi (Chugani, 2002; Avanzini et al., 2002).

La condizione di cervello diviso nell'uomo è stata osservata a partire dagli anni '40 del secolo scorso, ma ancora prima, negli anni '20, alcuni studiosi italiani effettuarono tali studi sugli animali mettendo in luce l'effetto della disconnessione interemisferica. Furono applicati degli stimoli in una zona della corteccia cerebrale in grado di generare convulsioni epilettiche e venne osservato che l'attività elettrica tendeva a propagarsi alla zona omologa dell'altro emisfero, a meno che non fosse stata eseguita un'operazione di callosotomia. In questo modo si capì che, nel cervello degli animali, le commessure telencefaliche, prima fra tutte il corpo calloso, erano le vie principali di propagazione degli stimoli epilettici (Canali, 1992).

Nel 1940, il neurochirurgo William Van Wagenen utilizzò la resezione chirurgica del corpo calloso come forma di terapia su 26 pazienti in cui l'epilessia non era trattabile farmacologicamente, ma tale pratica venne sospesa perché non portò ad una riduzione delle convulsioni nei pazienti epilettici. Questi pazienti vennero esaminati dal neurologo Akelaitis, le cui osservazioni furono riportate in una serie di articoli nei quali si concluse che tali soggetti non presentavano sintomi specifici, così come non erano osservabili alterazioni del pensiero e del comportamento (Akelaitis, 1944). Queste informazioni vennero riprese negli anni '50 da Roger Sperry e, in seguito, da Michael Gazzaniga e gli studi da loro effettuati gettarono le basi della ricerca moderna sugli split brain.

## **2.4 Ruolo nella ricerca dei neurobiologi Sperry e Gazzaniga**

Il neurobiologo Roger Sperry, insieme al suo studente Ronald Myers, effettuò i primi esperimenti su ratti, gatti e scimmie con split brain utilizzando tecniche che permisero di valutare il funzionamento di ognuno dei due emisferi separatamente (Myers & Sperry, 1958). Gli animali con il corpo calloso sezionato erano indistinguibili da quelli con il corpo calloso integro, ma mediante test specifici fu chiaro che i due emisferi fossero indipendenti e ognuno di essi non avesse percezione di ciò che stesse avvenendo nell'altro (Sperry, 1961). Questo fece concludere che il taglio delle commessure non permetteva all'informazione di essere trasmessa tra gli emisferi, ma questa osservazione si contrapponeva a quella in cui, nei pazienti umani, tale effetto non era stato segnalato. L'incoerenza tra i due risultati spinse Michael Gazzaniga, uno studente laureato di Sperry, a prendere in mano tali

studi per verificare l'effetto reale della disconnessione dei due emisferi. Uno dei primi soggetti analizzati fu W.J., un ex paracadutista, che fu sottoposto all'esperimento sia prima che dopo l'operazione di callosotomia. La prova consisteva nel premere un pulsante con la mano destra ogni volta che vedeva un'immagine. Le sue risposte furono del tutto diverse nelle due prove e si osservò che, dopo l'intervento, il paziente premeva il pulsante quando le immagini venivano presentate all'emicampo destro, quindi all'emisfero sinistro, ma non premeva il pulsante quando le stesse venivano presentate all'emicampo sinistro. L'emisfero destro, perciò, non era in grado di trasferire l'informazione al sinistro, dove si trova la corteccia motoria che controlla il movimento della mano destra. Quindi, era come se i due emisferi lavorassero separatamente (Gazzaniga, 1982). Tali risultati confermavano i dati ottenuti dagli esperimenti effettuati sugli animali e rappresentarono una svolta rivoluzionaria. Probabilmente, allora, le ipotesi di Akelaitis erano sbagliate perché i metodi non erano abbastanza sofisticati e/o i pazienti non avevano il corpo calloso completamente sezionato. Ciò portò a proseguire gli studi nei decenni successivi con tecniche e strumentazioni sempre più all'avanguardia, trovando i potenziali pazienti nei centri per l'epilessia, noti con le iniziali dei loro nomi: A.A., R.Y., L.B., N.G.. Il problema principale è che i pazienti epilettici presentano problemi cognitivi e di sviluppo non trascurabili, quindi sono in pochi ad essere adatti dal punto di vista neurologico (Wolman, 2012). Gli studi effettuati in questo campo valsero il Premio Nobel a Sperry nel 1981 e, dopo la sua morte, la guida del gruppo di studio venne assunta da Gazzaniga.

Sono state fatte ulteriori scoperte in merito all'organizzazione neurale del linguaggio analizzando il paziente V.J., una donna mancina. Il corpo calloso era stato tagliato per via chirurgica perché la paziente soffriva di convulsioni epilettiche, ma sebbene in seguito all'intervento la frequenza degli attacchi fosse stata ridotta, V.J. aveva sviluppato un effetto collaterale: poteva leggere le parole ad alta voce, ma aveva perso la capacità di scrivere a piacimento (Baynes, Eliassen, Lutsep & Gazzaniga, 1998). Gli studiosi hanno, perciò, tentato di comprendere cos'era accaduto testando quali compiti poteva eseguire ciascun emisfero. Quando le parole venivano presentate all'emicampo destro, V.J. era in grado di leggerle ad alta voce, ma non era in grado di scriverle, concludendo che l'emisfero sinistro controlla la parola e la lettura, ma non la scrittura. Al contrario, quando V.J. vedeva le parole presentate all'emicampo sinistro era in grado di scriverle, ma non di leggerle ad alta voce, arrivando a concludere che l'emisfero destro fosse la sede della scrittura, ma non della lettura e della parola. Precedentemente, si credeva che il linguaggio scritto e quello parlato risiedessero in un solo emisfero, ma queste osservazioni permisero di affermare che tali funzioni sono controllate da entrambi gli emisferi, che quindi si completano. Si sono scoperti, infatti, meccanismi di

comunicazione alternativi tra gli emisferi nei pazienti split brain, le cosiddette vie sottocorticali (Lambert, 1991). È stato chiesto ai pazienti di effettuare dei compiti in cui era necessario l'uso di entrambe le mani, e sono stati completati con successo in quei casi in cui il movimento era ben impresso, come quello di mimare la legatura di una lenza per un pescatore esperto. Questo è possibile perché la memoria di questi gesti risiede a livello sottocorticale (Franz, 2000).

Infine, così come gli studi dei pazienti con callosotomia completa hanno permesso di accertare le differenze con i soggetti nei quali il corpo calloso era integro, allo stesso modo i casi di callosotomia parziale hanno rivelato le funzionalità e la topografia del corpo calloso (Gordon et al., 1971; Gazzaniga & Freedman, 1973; Risse et al., 1989). Si è visto, infatti, che la regione posteriore del corpo calloso serve per trasferire informazioni sensoriali basilari, mentre la regione anteriore serve per trasferire informazioni cognitive superiori (Risse et al., 1989).

Gli studi effettuati in merito al cervello diviso hanno permesso di fare numerose scoperte riguardo alla comunicazione interemisferica e di confermare ed integrare le informazioni ottenute mediante altri metodi di indagine (Gazzaniga, 2005). Sono, inoltre, alla base dell'interpretazione dei risultati ottenuti attraverso le moderne tecniche di imaging cerebrale, una tra tutte la risonanza magnetica funzionale (fMRI), il cui principio di funzionamento sarà trattato in seguito.

### **3. Tecniche di visualizzazione dell'attività cerebrale: la risonanza magnetica funzionale**

Fin da quando si è iniziato a studiare il funzionamento del cervello, l'attività cognitiva è sempre stata dedotta mediante prove mirate senza, però, avere l'effettiva certezza di tali conclusioni. La causa di ciò è dovuta all'assenza di metodi di indagine che non fossero invasivi (Roskies, 2007). A differenza dei tempi passati, al giorno d'oggi si è in possesso di numerose tecniche di analisi non invasive che permettono di avere maggiori informazioni sull'anatomia e sulla funzionalità cerebrale in vivo. Il processo di osservazione cerebrale può essere svolto mediante tecniche di visualizzazione:

- strutturale, o neuroimaging morfologico, usata per studiare il cervello dal punto di vista anatomico;
- funzionale, o neuroimaging funzionale, che viene usata per studiare l'attività cerebrale in risposta a determinati stimoli e nello svolgimento di compiti cognitivi e/o motori.

Siccome le immagini che si analizzeranno più avanti sono state ottenute mediante risonanza magnetica funzionale, si andrà a trattare nello specifico solo questa tecnica. I metodi di visualizzazione funzionale si distinguono in metodi diretti e indiretti. I metodi diretti sono:

- elettroencefalogramma (EEG), un esame non invasivo che consente di registrare l'attività elettrica del cervello mediante l'uso di elettrodi;
- potenziali evento-correlati (ERP), che sono dei potenziali evocati da stimoli esterni che vengono registrati mediante elettrodi di superficie;
- magneto-encefalografia (MEG), che consente di registrare il campo magnetico generato dall'attività elettrica neuronale.

I metodi indiretti, basati sulle variazioni del flusso ematico cerebrale indotte dall'attività neurale, sono:

- tomografia a emissione di positroni (PET), che consiste nella somministrazione endovena di traccianti radioattivi ai pazienti e nell'ottenimento di un'immagine che permette di localizzare l'attività neuronale grazie all'accumulo di tali marcatori nelle aree corticali che ricevono maggior flusso ematico in quanto più attive;
- risonanza magnetica funzionale (fMRI), che è un tipo di risonanza magnetica in grado di mappare le aree cerebrali attive sfruttando il diverso comportamento nel campo magnetico

delle due forme della molecola di emoglobina, ossigenata o non ossigenata, che può essere quindi considerata un marcatore endogeno.

La fMRI è quella che viene prevalentemente utilizzata nello studio dell'attività cerebrale dei pazienti split brain e, siccome le immagini che verranno qui utilizzate sono state ottenute per mezzo di questa tecnica, è quella che si andrà ad approfondire. La risonanza magnetica funzionale è una tecnica di imaging di recente introduzione e permette di localizzare le aree cerebrali che si attivano nel momento in cui il paziente viene sottoposto a dei compiti cognitivi o motori. La fMRI ha soppiantato la PET e le altre metodologie non solo perché non richiede la somministrazione di sostanze, quindi non è invasiva, ma anche perché ha una migliore risoluzione spaziale (Figura 24). Per comprendere il funzionamento della fMRI è necessario, innanzitutto, comprendere il meccanismo della risonanza magnetica nucleare.

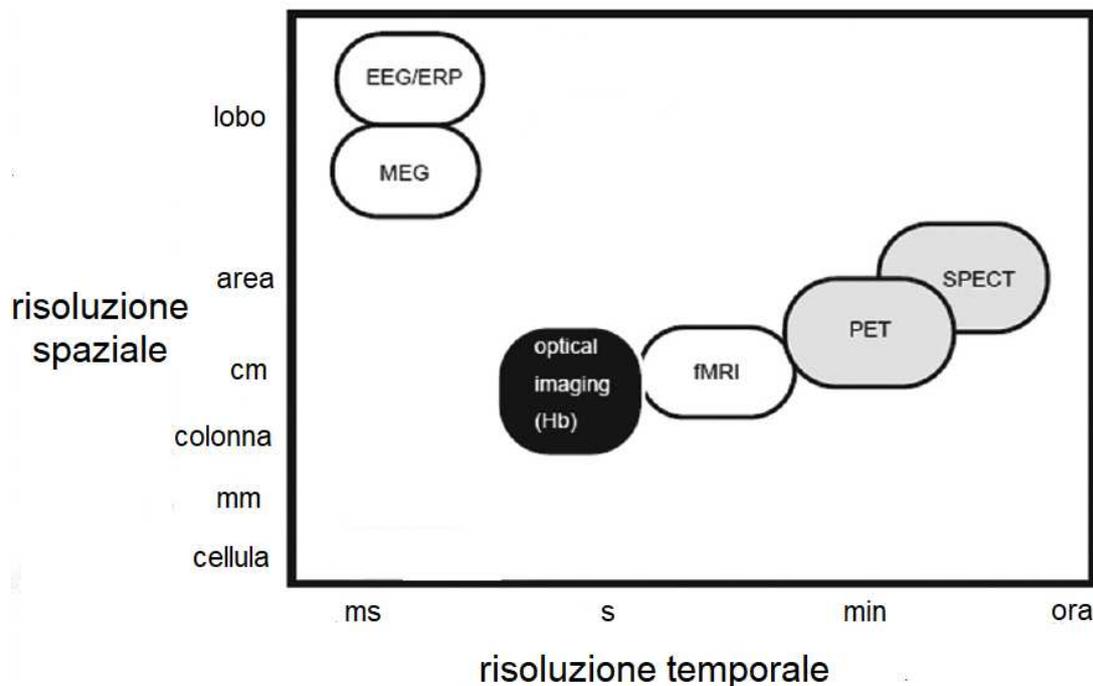


Figura 24: rappresentazione delle risoluzioni temporale e spaziale di alcuni metodi usati nelle neuroscienze; il nero del riquadro indica un'alta invasività, il bianco una bassa invasività (Kameyama et al., 2016)

### 3.1 Risonanza magnetica nucleare

La risonanza magnetica nucleare è il principio su cui si basa la generazione delle immagini nella risonanza magnetica. L'obiettivo è quello di ottenere delle immagini il più dettagliate possibile

applicando un campo magnetico statico  $B_0$ , la cui intensità è espressa in tesla, e valutando la risposta degli atomi di idrogeno H presenti nei tessuti umani. L'idrogeno, infatti, è presente in gran quantità nel corpo umano ed essendo costituito da un solo protone risulta essere eccitabile, quindi ha la capacità di assorbire energia quando immerso in un campo magnetico.

Il nucleo può ruotare attorno al proprio asse, quindi possiede uno spin intrinseco (Figura 25) che, nel caso dell'H, è (1):

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

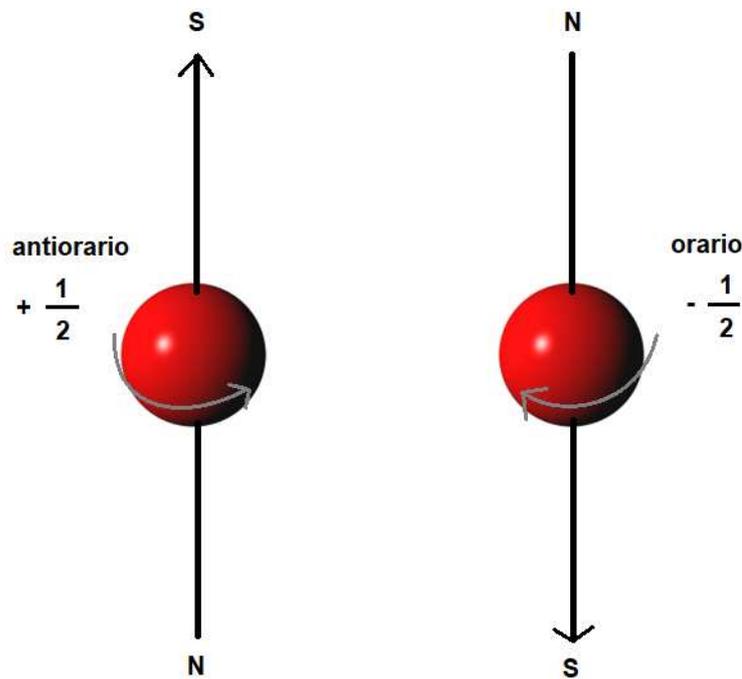


Figura 25: spin del protone

Le proprietà magnetiche del nucleo possono essere espresse dal momento di spin  $\vec{I}$  (2):

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

con h costante di Planck.

Allo stesso tempo, il protone che costituisce il nucleo è dotato di carica elettrica a cui si può associare un momento magnetico  $\vec{\mu}$ . Questo è possibile perché la carica può essere immaginata come un dipolo magnetico. Momento magnetico e momento di spin sono legati da una costante, detta rapporto giromagnetico  $\gamma$ , definita come (3):

$$\gamma = \frac{|\vec{\mu}|}{|\vec{I}|} \quad (3)$$

I tessuti umani possono essere rappresentati come una moltitudine di dipoli magnetici che, in assenza di campo magnetico esterno, sono orientati in direzioni differenti. Quando si applica un campo magnetico  $B_0$ , si può osservare che i dipoli si allineano secondo la direzione di applicazione del campo magnetico, assumendo o una direzione parallela o una direzione antiparallela (Figura 26). Ciò è dovuto al fatto che si verifica uno sdoppiamento del livello energetico della particella e si

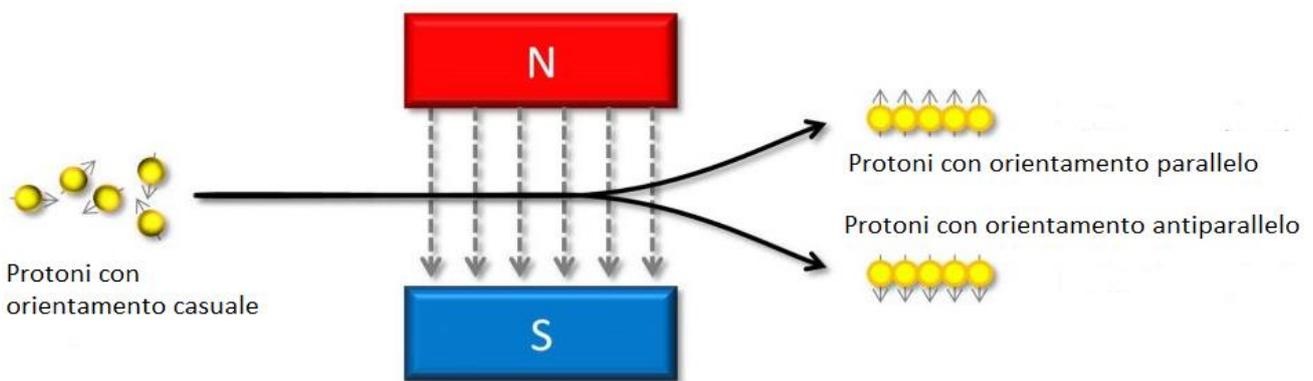


Figura 26: orientazione dei dipoli in risposta all'applicazione di un campo magnetico esterno (modificato da: Scavongelli, 2020)

avrà, rispettivamente, un livello a bassa energia e uno ad alta energia. Più il campo magnetico avrà un'intensità elevata, più protoni ricadranno nello stato energetico più basso. Infatti, un campo magnetico più intenso porta più protoni ad assumere una direzione parallela a quella di applicazione del campo magnetico, e questo stato necessita di minore energia per essere mantenuto.

Dalla somma vettoriale dei momenti magnetici dei dipoli si ottiene un vettore magnetizzazione  $\vec{M}$ . Quando i dipoli si allineano secondo la direzione di  $B_0$ , si viene a generare un momento meccanico  $\tau$  (4)

$$\vec{\tau} = \vec{\mu} \times \vec{B} \quad (4)$$

che induce un moto di precessione (Figura 27) di  $\vec{\mu}$  attorno alla direzione del campo magnetico  $B_0$ , con una frequenza precisa detta frequenza di Larmor (5), che per i nuclei di idrogeno è 42.58 MHz volte il valore del campo  $B_0$  espresso in tesla (Chappell & Jenkinson, 2017).

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (5)$$

Per far sì che si verifichi il fenomeno della risonanza magnetica, occorre fornire una radiofrequenza (RF) alla frequenza di Larmor per perturbare l'equilibrio del sistema, dove la RF, o  $B_1$ , è un secondo campo magnetico. I protoni sottoposti al campo  $B_1$  si sincronizzano, assorbono energia e il vettore

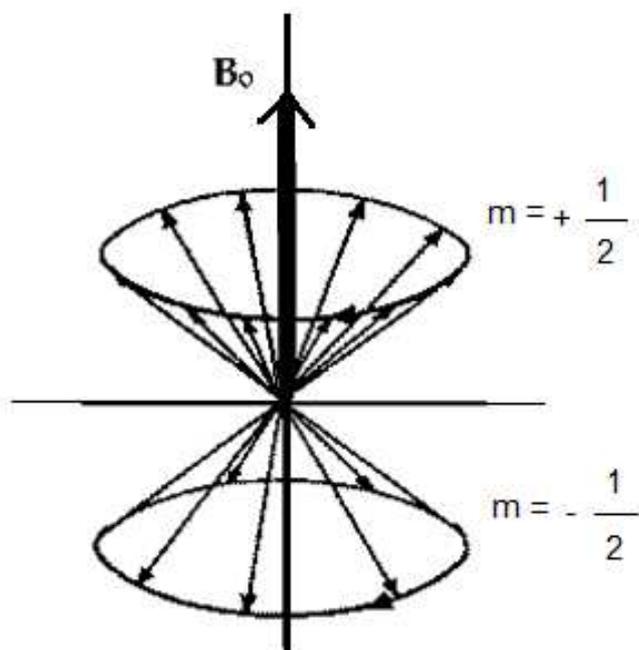


Figura 27: moto di precessione

magnetizzazione ruota di un angolo di flip sempre maggiore rispetto alla direzione di  $B_0$ , convenzionalmente diretto lungo l'asse z di un sistema a tre assi: x, y e z. L'entità della rotazione dipende dal tempo di applicazione dell'impulso.

In risposta ad un impulso a  $90^\circ$  il vettore magnetizzazione ruota di  $90^\circ$  e si posiziona sul piano xy (Figura 28 a), mentre in risposta ad un impulso a  $180^\circ$  l'angolo di flip sarà di  $180^\circ$  (Figura 28 b).

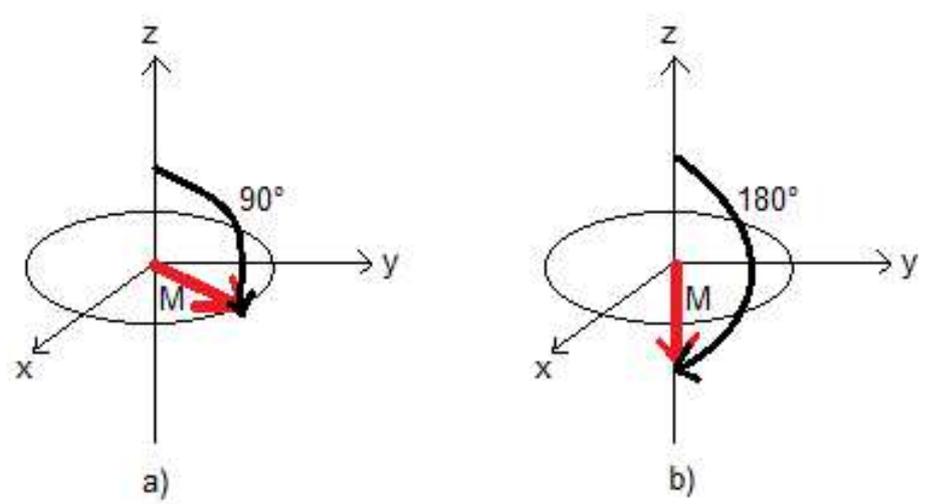


Figura 28: angoli di flip del vettore magnetizzazione in risposta agli impulsi a  $90^\circ$  (a) e  $180^\circ$  (b)

Quando si interrompe la fornitura della radiofrequenza, si verificano due fenomeni:

- rilassamento spin-reticolo/longitudinale: i protoni si trovano in uno stato di perturbazione, quindi iniziano a riemettere l'energia assorbita alla stessa frequenza della RF che li ha eccitati per riportarsi ad un livello energetico più basso. Il vettore  $\vec{M}$ , quindi, si allinea nuovamente con  $B_0$ . Il ritorno all'equilibrio della componente longitudinale  $M_z$  avviene con una legge esponenziale (Figura 29 a) con costante di tempo T1 (6);

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (6)$$

- rilassamento spin-spin/trasversale: i protoni perdono la loro sincronizzazione, quindi ruotano con fasi diverse. L'annullamento della componente trasversale  $M_{xy}$  avviene con legge esponenziale (Figura 29 b) con costante di tempo T2 (7).

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (7)$$

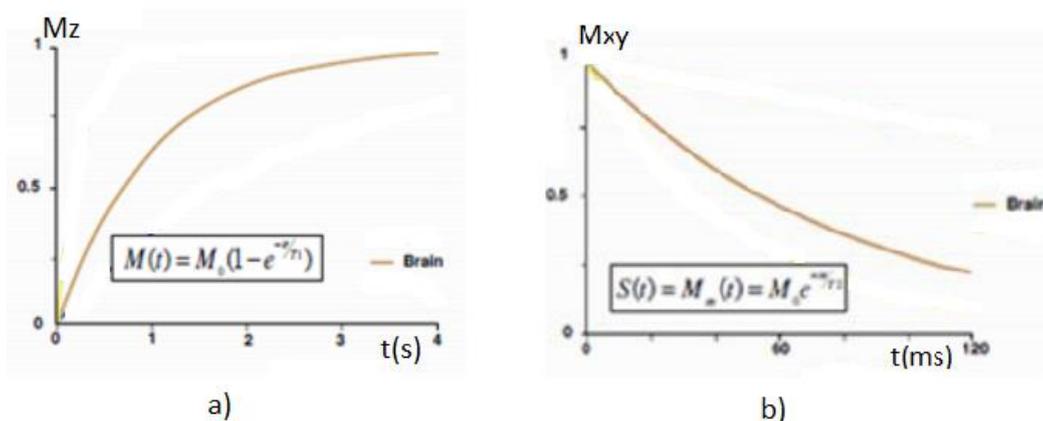


Figura 29: leggi esponenziali del rilassamento longitudinale (a) e del rilassamento trasversale (b) (modificato da: Andellini)

L'energia rilasciata dai protoni origina il segnale che viene misurato. Il rilassamento trasversale induce tale segnale in una bobina a induzione elettromagnetica e questo segnale è detto FID (Free Induction Decay).

Idealmente, in un sistema tutti i nuclei hanno la stessa frequenza di precessione, ma in un sistema reale i nuclei possono avere frequenze di Larmor che si discostano da quella ideale e questo causa una disomogeneità nel campo magnetico  $B_0$ . Ne risulta un ulteriore sfasamento trasversale dei nuclei, in aggiunta al rilassamento spin-spin, e ciò porta a introdurre una nuova costante di tempo T2\*, definita come velocità di decadimento trasversale totale. Questo si traduce in un decadimento trasversale più rapido.

### 3.2 Ottenimento dell'immagine nella risonanza magnetica nucleare

Le immagini che si ottengono dipendono da quattro parametri, i cui valori variano a seconda del tessuto esaminato: T1, T2, T2\* e  $\rho$ , nota come densità protonica. Siccome i tempi di rilassamento sono diversi da tessuto a tessuto (Tabella 2), variando il tempo di ripetizione TR degli impulsi a radiofrequenza e il tempo d'eco TE, il contrasto tra zone con T1 o T2 lunghi può cambiare. Impostando questi valori, insieme all'angolo di flip, si possono acquisire immagini con contrasti diversi: T1-pesate, T2-pesate e  $\rho$ -pesate.

Tabella 2: tempi di rilassamento dei tessuti biologici (Coriasco et al., 2014)

Tessuto biologico	T2	T1 (a 1.5 T)
Sostanza grigia	101	920
Sostanza bianca	76	780
Liquido cerebrospinale	1660	3270
Muscoli scheletrici	47	860
Cuore	57	860

La generazione delle immagini può essere spiegata in modo semplice considerando il tempo di rilassamento trasversale T2. In questa direzione il segnale si esaurisce con una velocità dipendente da T2: i tessuti con un T2 lungo producono segnali per un tempo più lungo rispetto ai tessuti con un T2 più breve. Per generare il contrasto tra diversi tessuti, quindi, si può scegliere accuratamente dopo quanto tempo dall'applicazione dell'eccitazione rilevare il segnale, e questo tempo è detto tempo d'eco TE. Il segnale rilevato con un piccolo TE risulta essere molto ampio, ma tutti i tessuti interessati avranno quasi la stessa magnetizzazione e quindi il contrasto sarà ridotto. Se il TE è più elevato si rileva un segnale meno ampio, ma si ottiene un contrasto maggiore perché i tessuti con T2 breve avranno un segnale molto più piccolo rispetto ai tessuti con T2 lungo (Figura 30).

I segnali ottenuti dalla risonanza magnetica (RM) permettono la formazione delle immagini, che generalmente vengono rappresentate in 2D, suddivise in pixels o voxel. Ogni pixel ha un'intensità che dipende dall'ampiezza dei segnali emessi dalla regione del corpo corrispondente. Per identificare la posizione di ogni pixel si utilizza una codifica detta gradiente di campo, quest'ultimo definito come un campo magnetico che viene aggiunto a  $B_0$ . Nella risonanza magnetica, questa codifica ha tre gradienti che si sviluppano lungo i tre assi cartesiani x, y e z (Figura 31).

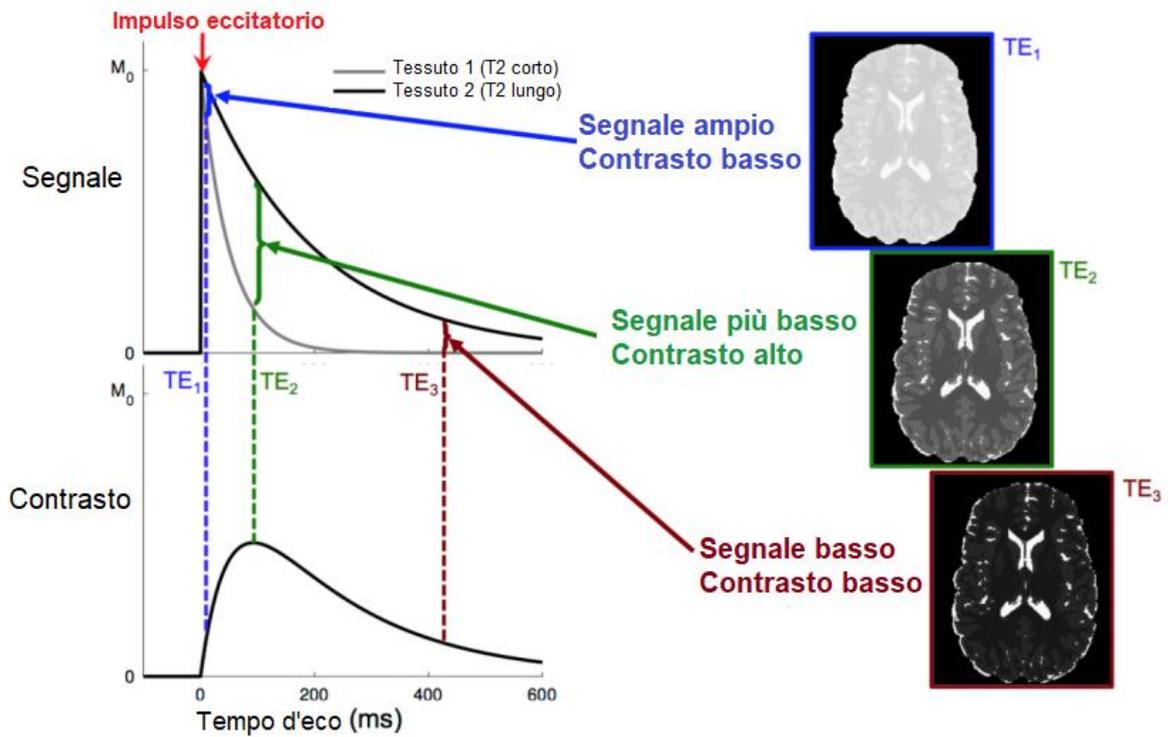


Figura 30: variazione del contrasto nelle immagini ottenute tramite risonanza magnetica in funzione del tempo d'eco TE, nelle quali il segnale proviene dalla materia grigia (T2 lungo) e dalla materia bianca (T2 breve) (modificato da: Chappell & Jenkinson, 2017)

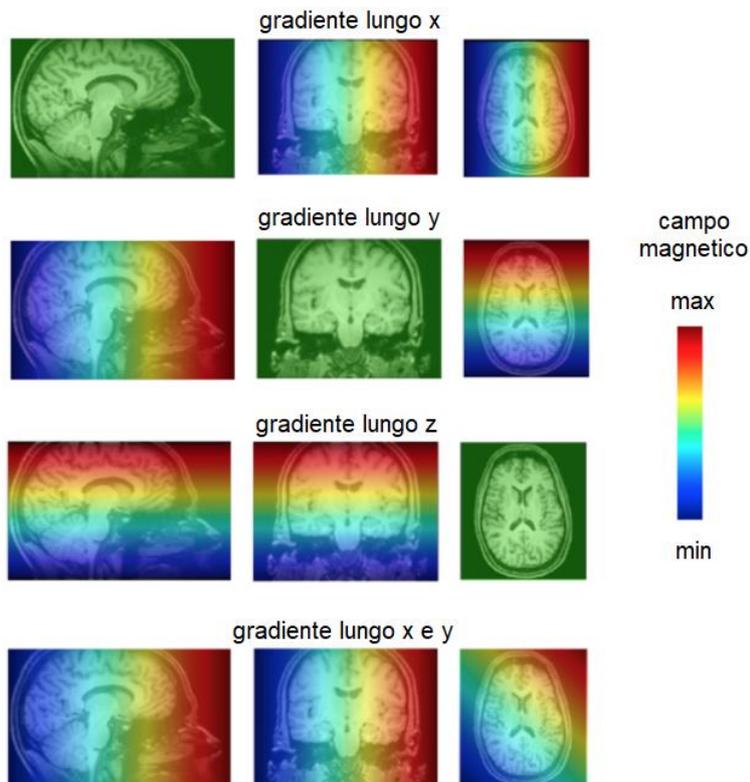


Figura 31: gradienti di campo applicati lungo i tre assi cartesiani, con la rappresentazione della variazione dell'intensità del campo magnetico nelle diverse zone del cranio (modificato da: Chappell & Jenkinson, 2017)

Le immagini si ottengono facendo variare il campo magnetico lungo le tre direzioni e allo stesso tempo fornendo l'impulso a radiofrequenza (Lauterbur, 1973). In questo modo è possibile ottenere la posizione del punto da cui proviene il segnale RM mediante tre diverse codifiche:

- eccitazione selettiva, anche detta selezione della fetta, nella quale il segnale proviene da una porzione o "fetta" del corpo esaminato. Si ottiene mediante un impulso a RF a 90°, in una stretta banda di frequenze, e un gradiente detto "Slice Selection Gradient" lungo z forniti contemporaneamente, con l'effetto di eccitare solo i protoni la cui frequenza di risonanza corrisponde a quella dell'impulso a RF;
- codifica di frequenza, che si basa sulla proprietà che la frequenza di Larmor è direttamente proporzionale all'intensità di campo magnetico. Quindi, applicando un gradiente lungo una direzione, il valore della frequenza di risonanza dei protoni dipenderà dalla loro posizione lungo l'asse su cui è stato applicato il gradiente secondo questa relazione (se si prende come esempio l'asse x)(8):

$$\omega(x) = \gamma(B_0 + xG_x) \quad (8)$$

Il gradiente di codifica di frequenza G viene attivato durante l'acquisizione del segnale e, conoscendone l'intensità, è possibile determinare la posizione della fonte del segnale lungo l'asse mediante un'analisi in frequenza. Il segnale ottenuto, infatti, è la somma di segnali a diverse frequenze provenienti da diverse zone della testa, e tali frequenze possono essere separate e poste in relazione alle porzioni della testa corrispondenti mediante la trasformata di Fourier. Mediante la codifica in frequenza è possibile distinguere tra destra e sinistra, anteriore e posteriore, alto e basso;

- codifica di fase, nella quale viene valutato il cambiamento di fase della precessione dei protoni nel momento in cui viene attivato il gradiente. Applicando un gradiente si ottiene che il moto di precessione sarà più lento in alcune zone e più veloce in altre. Avendo provocato delle differenze di fase, infatti, la magnetizzazione varia tra le diverse zone. La direzione di tale codifica è perpendicolare alla codifica di frequenza e, per formare le immagini, la codifica di fase viene accesa e spenta più volte, facendone variare l'ampiezza.

Il gradiente di selezione della fetta seleziona solo i protoni che procedono ad una specifica frequenza  $\omega_0$  mediante un impulso RF a frequenza  $\omega_0$ . In seguito, l'impulso RF e il gradiente di selezione della fetta vengono disattivati e, per un breve istante, viene attivato quello di fase cosicché le frequenze di precessione dei protoni siano diverse tra loro lungo la direzione di applicazione del gradiente. Il

gradiente di fase viene poi disattivato e i protoni tornano alla frequenza iniziale, ma sfasati a seconda della loro posizione lungo la direzione del gradiente. Infine, viene attivato un gradiente di lettura per acquisire il segnale RM. Per ottenere l'immagine, questa sequenza va ripetuta più volte, ogni volta modificando l'ampiezza del gradiente di fase.

La sequenza per l'ottenimento dell'immagine più usata nella risonanza magnetica funzionale è detta GE-EPI (Gradient Echo - Echo Planar Imaging), che permette di acquisire molto velocemente le immagini con una strumentazione adatta ad applicare i suddetti tre gradienti in rapida successione. È una tecnica diversa da altre, più lente, in cui durante la fase di lettura del segnale è presente un solo gradiente. Ci sono, però, delle problematiche legate all'uso di tale tecnica che riguardano la velocità e la lunghezza del tempo di acquisizione. Un maggior tempo di acquisizione implica che potrebbe esserci un tempo di decadimento  $T2^*$  più lungo durante l'acquisizione del segnale. Ciò porta ad ottenere immagini più sfocate e introduce un limite nella quantità di dati che possono essere acquisiti prima che il segnale sia decaduto troppo (Chappell & Jenkinson, 2017). Inoltre, l'alta velocità di scansione aggiunge artefatti al segnale acquisito che andranno poi eliminati in un secondo momento.

### **3.3 Principio di funzionamento della risonanza magnetica funzionale**

Il principio di funzionamento della fMRI si basa sulla variazione emodinamica che si verifica in risposta all'attività neuronale. Il segnale che si ottiene tramite risonanza magnetica nucleare (RMN) dipende dal livello di ossigenazione del sangue e può essere rilevato mediante una tecnica di contrasto detta BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), che si basa sul rapporto tra desossiemoglobina e ossiemoglobina (Hb/HbO<sub>2</sub>). Quando un'area cerebrale si attiva si ha un aumento dell'attività elettrica, per cui si verifica un aumento locale del fabbisogno energetico e quindi una conseguente dilatazione dei vasi sanguigni. Cresce la richiesta di ossigeno e questo viene trasportato legato all'emoglobina Hb formando l'ossiemoglobina. L'area cerebrale attiva utilizza l'ossigeno, ma i neuroni hanno una capacità di consumo limitata, per cui si crea un temporaneo eccesso di O<sub>2</sub> dovuto al maggior flusso ematico. Ne consegue un aumento relativo di HbO<sub>2</sub> e un calo di desossiemoglobina, ossia emoglobina priva di ossigeno, ed è proprio questa riduzione relativa a produrre un aumento dell'intensità del segnale di imaging a risonanza magnetica (MRI) (Figura 32).

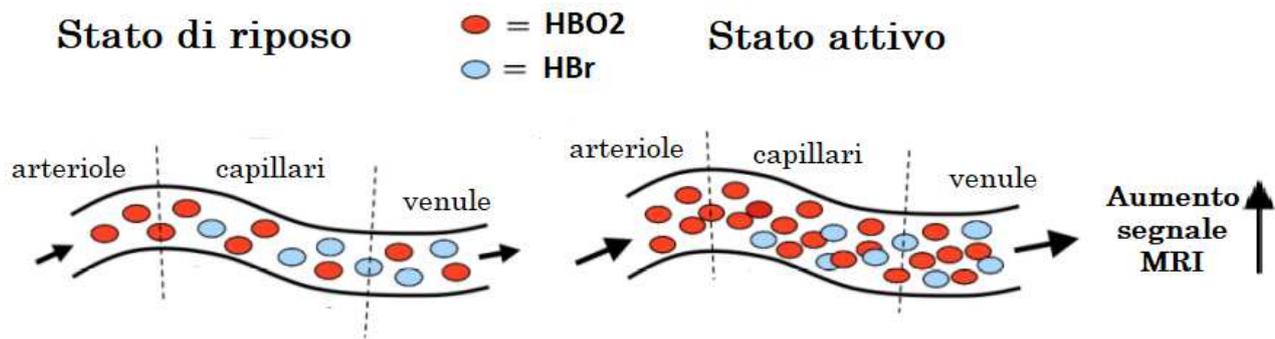


Figura 32: schema dell'origine del segnale tramite contrasto BOLD (modificato da: Chappell & Jenkinson, 2017)

La capacità di ossiemoglobina e desossiemoglobina di causare variazioni di segnale sta nella loro natura magnetica:

- l'HbO<sub>2</sub> è diamagnetica, cioè non possiede elettroni spaiati ed ha un momento magnetico nullo, quindi non viene polarizzata;
- l'Hb è paramagnetica, perciò possiede elettroni spaiati ed ha un momento magnetico diverso da zero, quindi è suscettibile ad un campo magnetico esterno.

Quando il sangue è carente di ossigeno si ha una maggior quantità di desossiemoglobina che, essendo paramagnetica, interagisce con il campo magnetico applicato provocandone la distorsione e causando nei nuclei una veloce perdita di magnetizzazione attraverso il processo di pseudo-rilassamento trasversale caratterizzato dalla costante T<sub>2</sub>\*.

Quando si verifica un aumento della concentrazione di emoglobina deossigenata si verifica una maggiore variazione del campo magnetico  $B_0$  e un processo di rilassamento dei nuclei più veloce, e questo fenomeno è proprio di zone con minor attività neuronale (Chappell & Jenkinson, 2017).

Come detto prima, la tecnica BOLD dipende dal rapporto Hb/HbO<sub>2</sub>, che è basso nelle aree attive e più elevato in quelle inattive. L'aumento di intensità del segnale non è dovuto all'aumento di ossiemoglobina, ma al fatto che questa sostituisce la desossiemoglobina nelle aree attive. Le immagini che ne risultano mostrano le zone attive come più intense. L'effetto BOLD si ricava dalle immagini pesate T<sub>2</sub>\*, che è sensibile alla presenza di ioni paramagnetici come la desossiemoglobina. In questo modo è possibile ottenere una mappa del livello di ossigenazione del sangue e quindi, per via indiretta, delle aree cerebrali attive.

## 4. Analisi di un database reale

### 4.1 Resting state

L'attività cerebrale, solitamente, viene studiata sottoponendo il paziente a degli stimoli sensoriali o cognitivi. È stato visto, però, che anche in assenza di tali stimoli il cervello è molto attivo (Fox & Raichle, 2007), per cui negli ultimi anni si è posta l'attenzione sullo studio della connettività cerebrale in stato di riposo (resting state). Grazie alla fMRI è possibile studiare le fluttuazioni spontanee a bassa frequenza del segnale BOLD, dipendente dal livello di ossigeno nel sangue, ed è stata notata una certa correlazione temporale tra zone del cervello simili dal punto di vista funzionale. Nel caso dei soggetti con corpo calloso reciso, a seguito di uno studio effettuato su un bambino di 6 anni sottoposto a callosotomia è risultato che la correlazione interemisferica è andata parzialmente persa, mentre la connettività intraemisferica è rimasta inalterata (Johnston et al., 2008). Questo risultato permette di comprendere l'organizzazione del cervello e le connessioni che si vengono a instaurare tra le varie regioni cerebrali. Gli studi sulla connettività cerebrale in assenza di stimoli ha permesso a Beckmann e ai suoi collaboratori di evidenziare 8 reti dello stato di riposo, che hanno svolto l'analisi su un gruppo di 10 soggetti. In Figura 33 è possibile distinguere le componenti in (Beckmann et al., 2005):

- a) aree corticali visive mediali, che includono le aree visive primarie con sede nel solco calcarino bilateralmente;
- b) aree corticali visive laterali, che includono il polo occipitale e regioni non primarie della corteccia visiva;
- c) sistema uditivo, che comprende le cortecce uditive primarie e secondarie;
- d) sistema sensomotorio, che include l'attivazione nei giri pre e post-centrali, dalla parte superiore della Scissura di Silvio alla parete mediale della scissura interemisferica;
- e) sistema visuo-spaziale, che mostra l'attivazione nella corteccia parietale posteriore, lungo la linea mediana nel pre-cuneo e nella corteccia cingolata posteriore e nel polo frontale;
- f) controllo esecutivo, che include la corteccia prefrontale superiore e media, il giro cingolato e paracingolato anteriore e la corteccia prefrontale ventrolaterale;
- g) e h) flusso visivo dorsale, che a differenza delle altre componenti risultano fortemente lateralizzate. (g) mostra l'attivazione nel complesso occipitale laterale destro, nella corteccia

parietale inferiore destra, nel solco intraparietale bilaterale e nel giro frontale medio e superiore destro. (h) mostra un pattern complementare a (g).

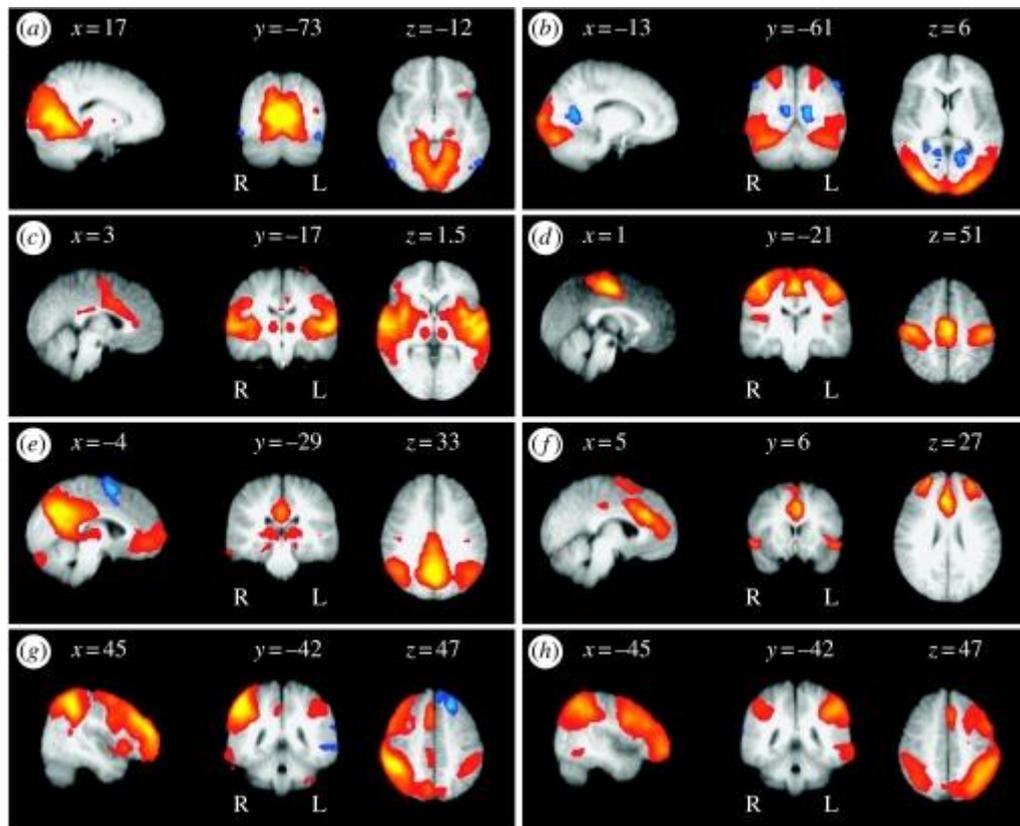
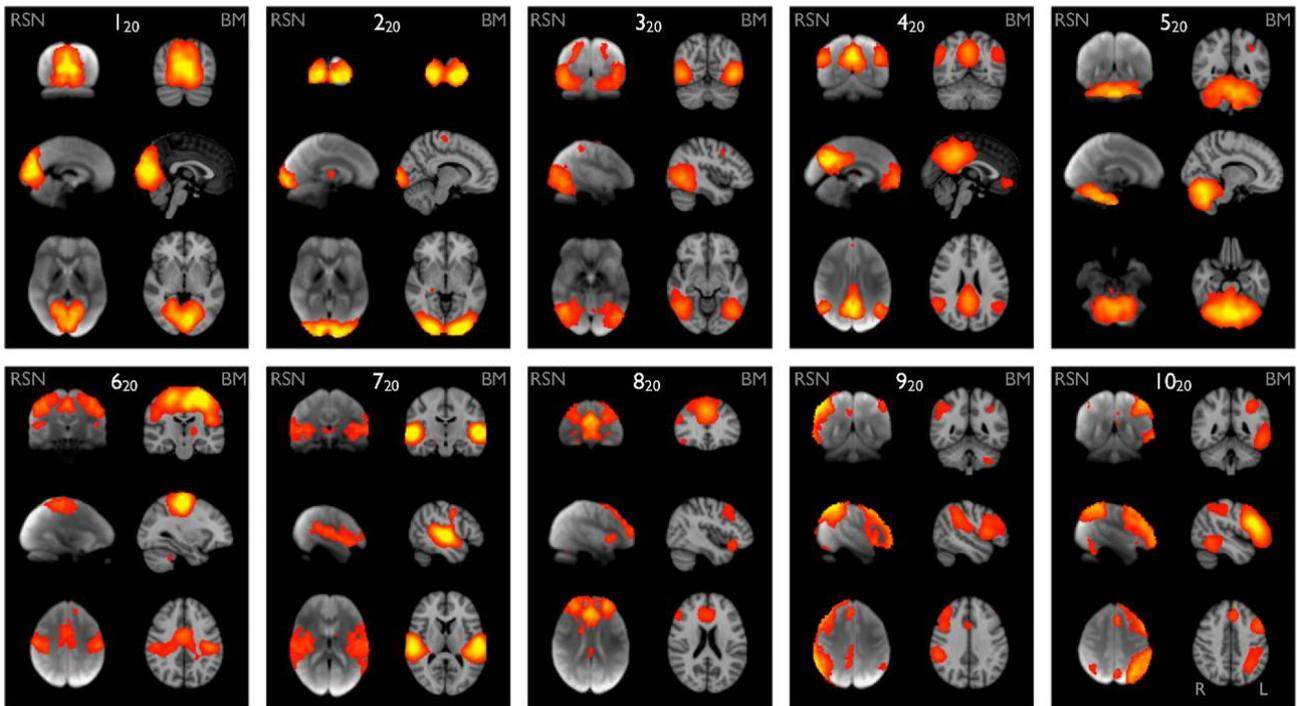


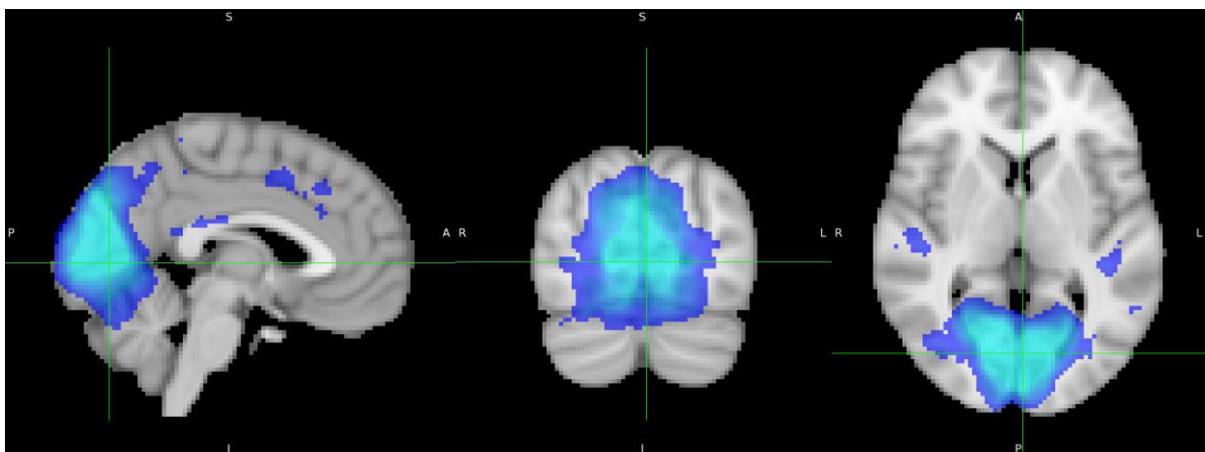
Figura 33: le 8 resting state networks ricavate da Beckmann, con l'aggiunta delle coordinate intese come distanza in mm dalla commessura anteriore (da: Beckmann et al., 2005)

In aggiunta alle 8 resting state networks ottenute da Beckmann, studi successivi eseguiti da Smith e dai suoi collaboratori hanno evidenziato 10 reti dello stato di riposo (Heine et al., 2012), riportate in Figura 34, che rappresentano una sorta di mappa di attivazione dovuta a cambiamenti di segnale tempo-correlati (Niazy et al. 2015) e si trovano costantemente nel cervello di individui adulti sani (Barkhof et al., 2014). Le prime tre mappe sono le reti visive e fanno riferimento rispettivamente all'area visiva mediale, all'area visiva occipitale e all'area visiva laterale (Figura 35, 36 e 37). La quarta (Figura 38) è la rete in modalità predefinita, che include la corteccia parietale mediale, la corteccia frontale bilaterale inferiore-laterale-parietale e ventromediale. È chiamata così perché è attiva nel momento in cui il cervello è in assenza di stimoli, mentre viene disattivata nel momento in cui il cervello svolge una qualche attività. La quinta rete (Figura 39) include il cervelletto, la sesta mappa (Figura 40) corrisponde alla rete sensorimotoria e include l'area motoria supplementare, la corteccia sensorimotoria e la corteccia somatosensoriale secondaria. La settima mappa (Figura 41) coincide

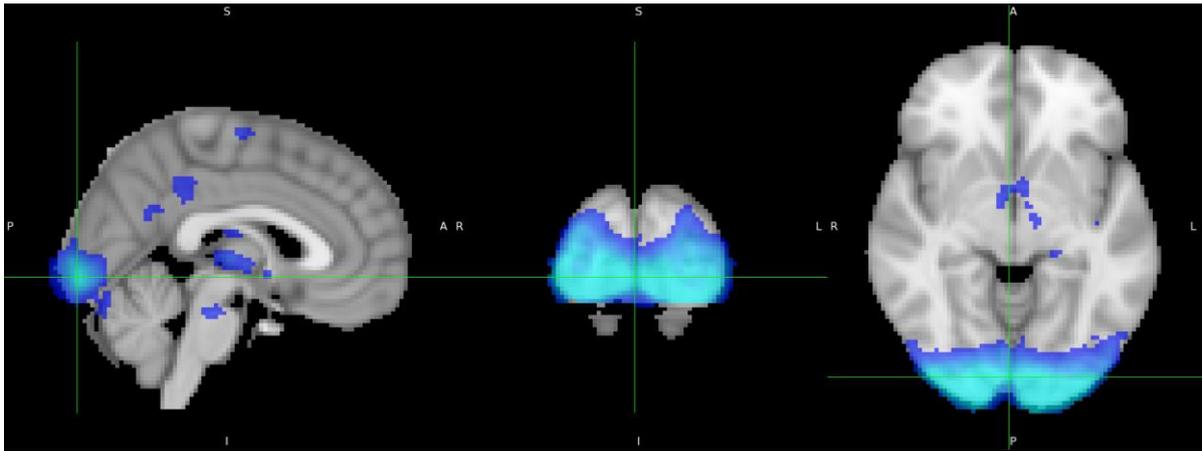
con la rete uditiva e include il giro temporale superiore, il giro di Heschl e l'insulare posteriore, mentre l'ottava mappa (Figura 42) copre diverse aree mediale-frontali, compreso il cingolato anteriore e il paracingolato, coincide con il controllo esecutivo e corrisponde ad alcuni paradigmi cognitivi, ma anche azione-inibizione, emozione e percezione-somestesia-dolore. Le mappe 9 e 10 (Figura 43 e 44) corrispondono alle reti frontoparietali, sono fortemente lateralizzate e sono l'una lo specchio dell'altra (Smith et al., 2009).



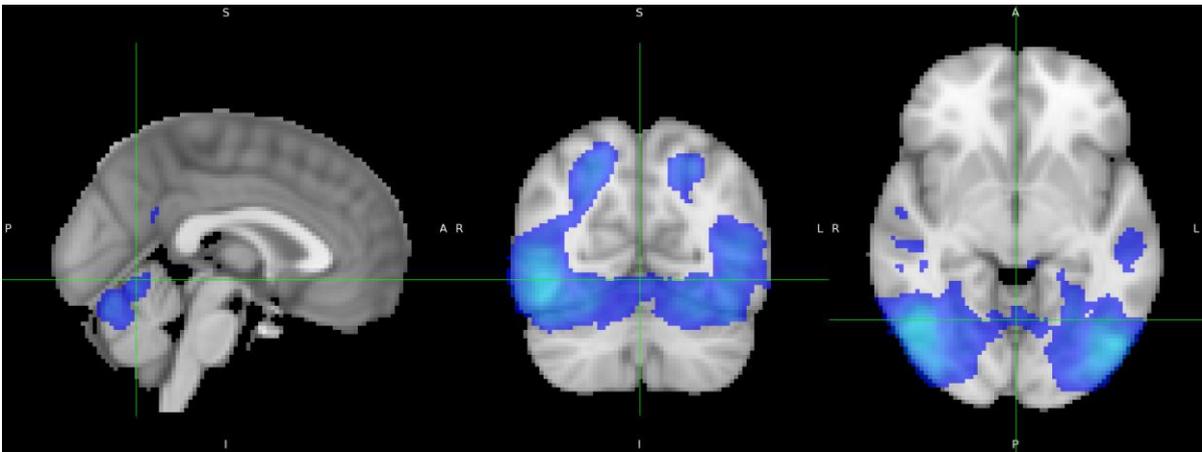
*Figura 34: le 10 resting state networks ricavate da Smith dall'analisi di 20 componenti indipendenti. La colonna sinistra di ogni immagine mostra le 3 fette ortogonali più informative, mentre la destra mostra una media di tutti i soggetti (da: Smith et al., 2009)*



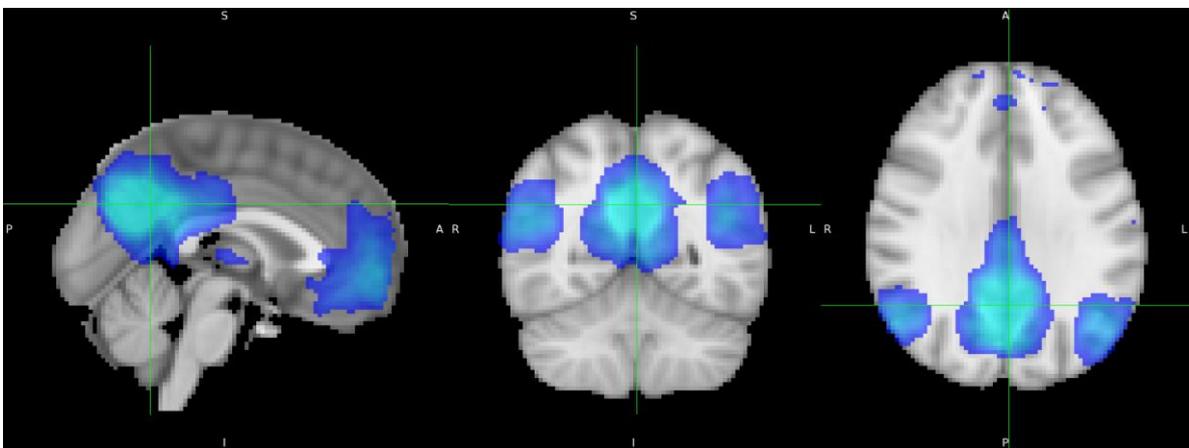
*Figura 35: resting state network visiva mediale*



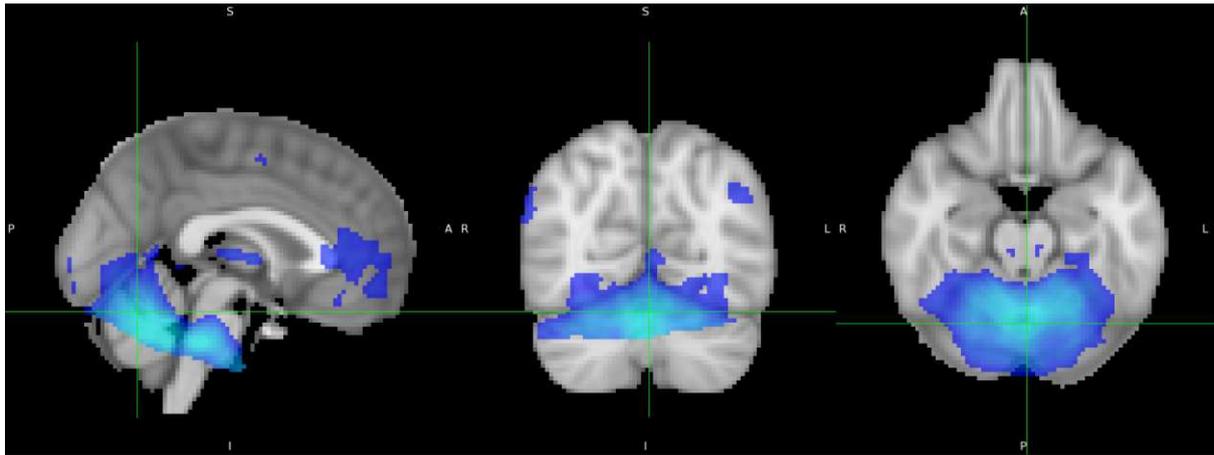
*Figura 36: resting state network visiva occipitale*



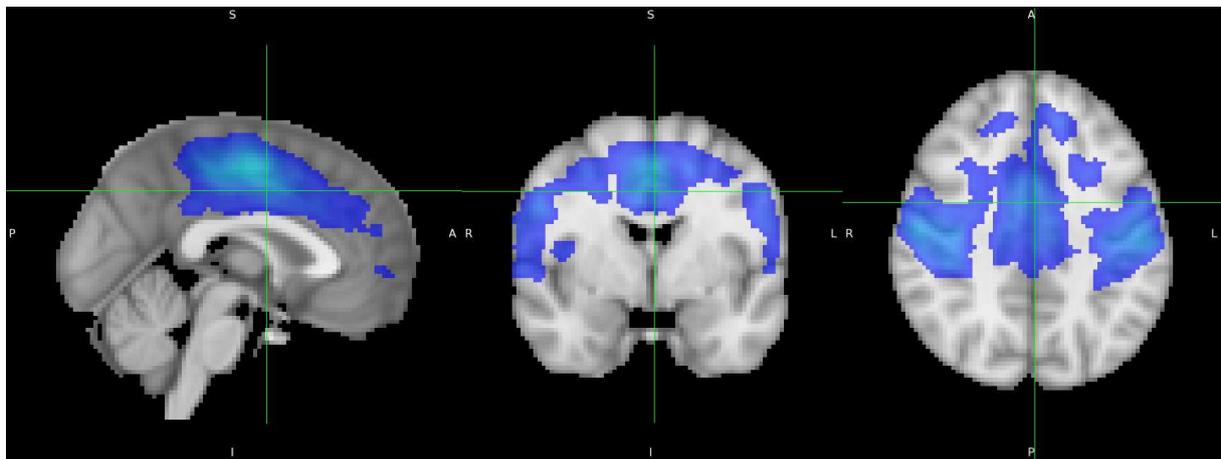
*Figura 37: resting state network visiva laterale*



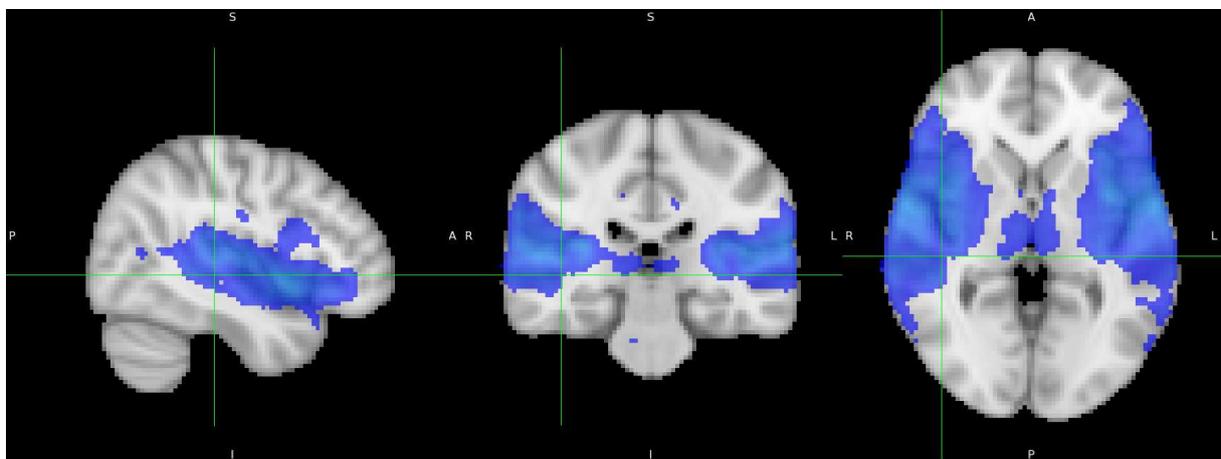
*Figura 38: resting state network in modalità predefinita*



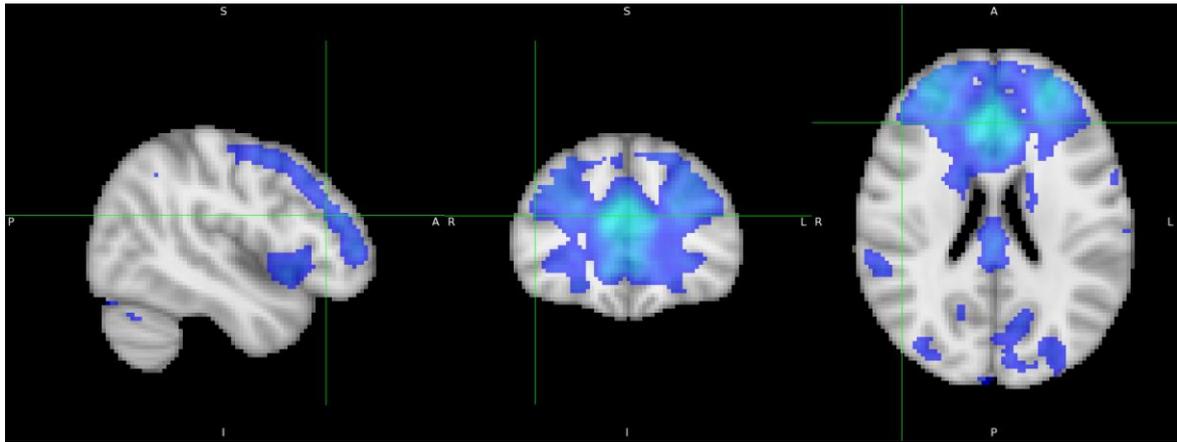
*Figura 39: resting state network corrispondente al cervelletto*



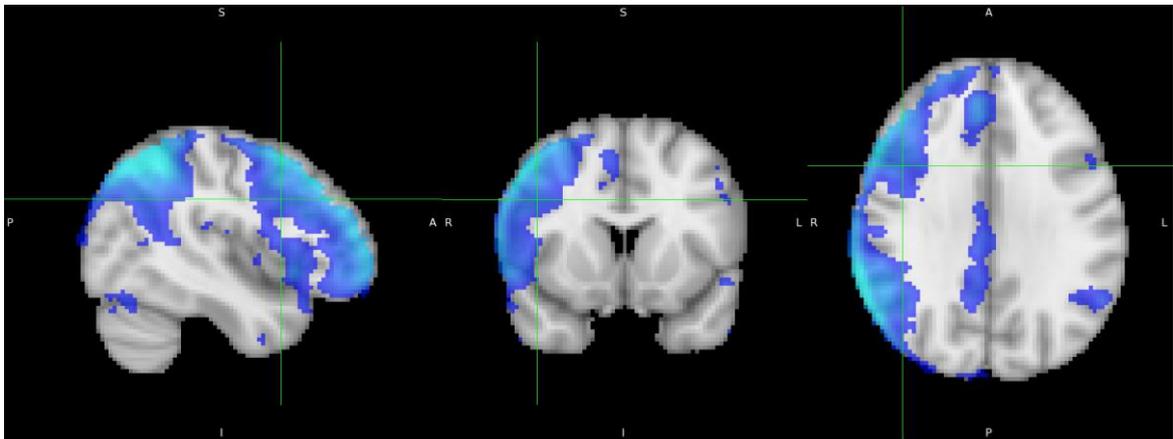
*Figura 40: resting state network sensorimotoria*



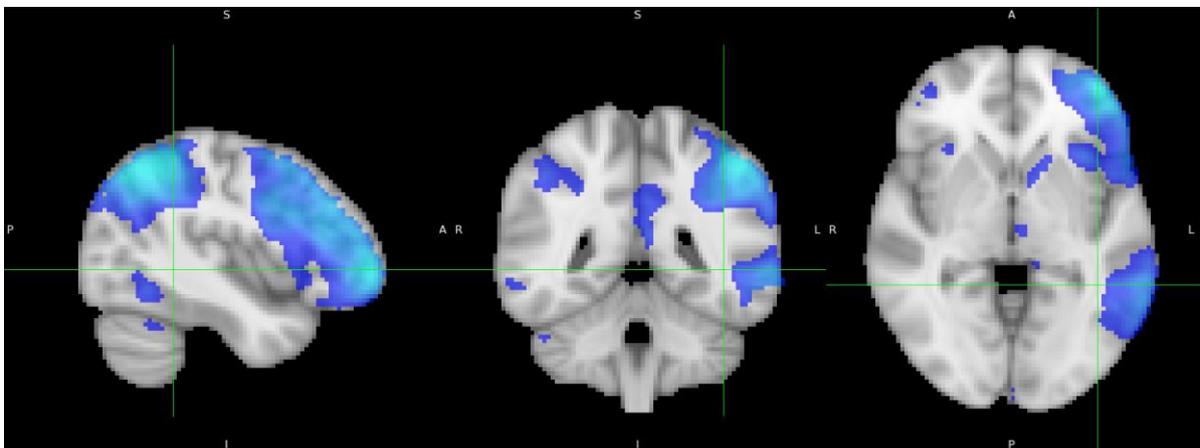
*Figura 41: resting state network uditiva*



*Figura 42: resting state network relativa al controllo esecutivo*



*Figura 43: resting state network frontoparietale destra*



*Figura 44: resting state network frontoparietale sinistra*

## **4.2 Descrizione del soggetto**

I dati utilizzati in questa tesi sono stati ottenuti da un soggetto di sesso maschile destrimane, di 60 anni, con gravi episodi di epilessia nella sua storia clinica. È stato sottoposto a due interventi di callosotomia, il primo centrale ed il secondo posteriore, circa 20 e 19 anni prima dell'acquisizione dei dati, avvenuta tra maggio 2018 e giugno 2019; la callosotomia è parziale, essendo preservata la parte anteriore del corpo calloso.

I dati e le immagini strutturali pesate T1 sono stati acquisiti con uno scanner 1.5 Signa HDxt GE Medical System MRI, mentre le immagini funzionali sono state acquisite usando una sequenza EPI a gradiente d'eco con parametri TE = 50 ms, TR = 3000 ms, angolo di flip = 90°, FOV of 192 × 192 mm, matrice di dimensione 64 × 64, numero di volumi = 300, numero di fette assiali = 35, lo spessore della fetta di 4 mm senza spazi tra le fette acquisite e la risoluzione dei voxel è 3×3×4 mm. La durata del processo di risonanza magnetica a riposo è stata di 900 s (15 minuti).

## **4.3 Analisi del soggetto in esame in FMRIB Software Library**

### **4.3.1 FMRIB Software Library**

La FMRIB (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain) Software Library (FSL) è lo strumento che è stato utilizzato nella parte pratica di questo elaborato. È un software che comprende una libreria di strumenti di analisi di dati provenienti dalle tecniche di neuroimaging, come l'imaging a risonanza magnetica funzionale e strutturale, ma anche nella risonanza magnetica a diffusione. Questo software può essere scaricato liberamente ed è supportato su diversi sistemi operativi, tra cui MacOS, Linux e Windows. Linux è il sistema operativo più indicato, ma se si dispone di un computer Windows si può installare e utilizzare FSL eseguendo una versione Linux del software tramite una macchina virtuale. Affinché il programma possa funzionare adeguatamente, ci sono alcuni requisiti di sistema che vanno rispettati e che possono essere controllati sul sito ufficiale. Sia che si scelga di installare FSL tramite Ubuntu, sia che lo si installi utilizzando VMWare, una volta avviato tramite il terminale il programma si presenta come in Figura 45, dotato di una GUI (Graphical User Interface) molto intuitiva che mostra tutti gli strumenti messi a disposizione per l'analisi delle immagini.

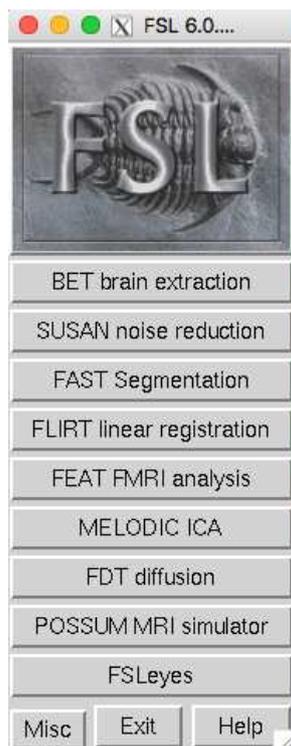


Figura 45: l'interfaccia grafica di FSL (da: FSL)

### 4.3.2 Procedura di analisi

Come visto in precedenza, FSL è un software che permette di analizzare immagini grazie ad un insieme di strumenti. Mediante la risonanza magnetica funzionale è stato possibile ottenere scansioni del cervello in stato di riposo, ossia nel caso in cui il paziente non è sottoposto a stimoli e non svolge alcun compito.

Normalmente si acquisisce un elevato numero di immagini di soggetti diversi, per cui si presenta la necessità di standardizzarle in modo che i risultati ottenuti siano confrontabili e ripetibili. Le immagini vengono, quindi, sottoposte a normalizzazione spaziale, un processo che opera una trasformazione delle acquisizioni con riferimento ad uno specifico sistema di coordinate. Nella fMRI si utilizzano due sistemi diversi:

- quello di Talairach, sviluppato nel 1967 da Jean Talairach e Gabor Szikla come una griglia standardizzata (Talairach & Szikla, 1967), che si basa sulle osservazioni del cervello di una donna di 60 anni e che utilizza le aree di Brodmann per etichettare le zone del cervello;
- quello del Montreal Neurological Institute (MNI), leggermente più ampio e ottenuto grazie alle immagini acquisite da 152 soggetti destrimani.

Le immagini ottenute mediante fMRI sono nel formato DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine), ma FSL utilizza il formato NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative). La prima cosa da fare è convertire le immagini che si vogliono impiegare per effettuare l'analisi in tale formato utilizzando un software chiamato MRicron. È necessario scaricarlo dal sito ufficiale, estrarre la cartella in formato zip, aprirla e infine lanciare l'applicazione *mricon*. Si aprirà una schermata (Figura 46) e nella barra delle opzioni si dovrà cliccare su import e poi su *Convert DICOM to Nifti*.

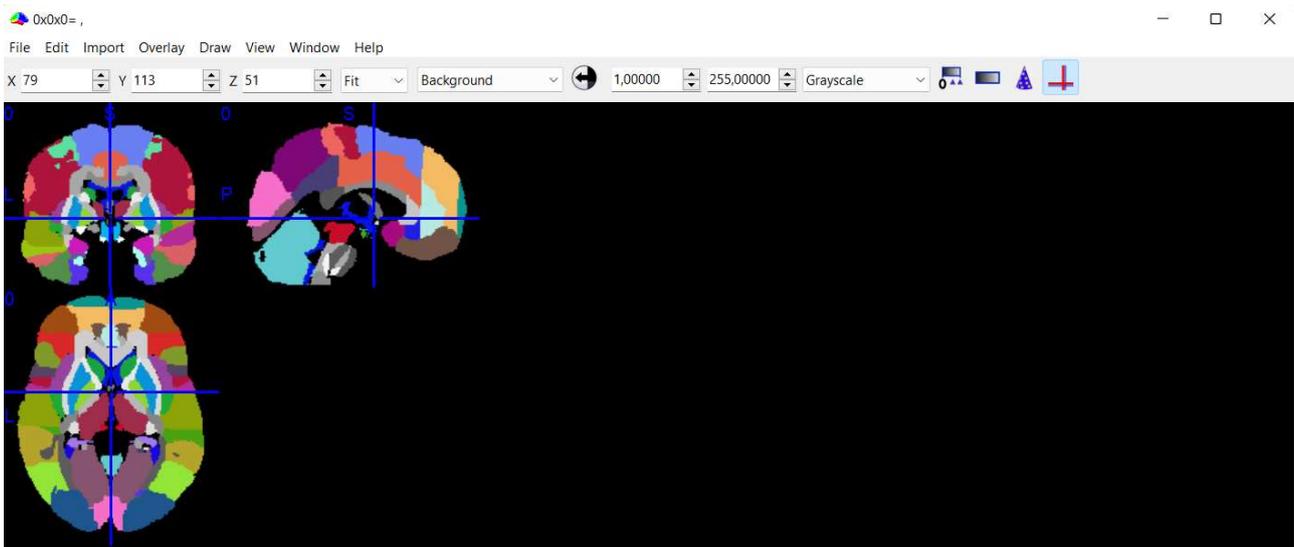


Figura 46: schermata di MRicron

## BET

Il primo passo consiste nell'utilizzo del primo strumento messo a disposizione, BET (Brain Extraction Tool), che può essere selezionato dalla GUI di FSL. BET (Figura 47) è un comando che permette di estrarre il solo cervello e di eliminare il tessuto non cerebrale dall'immagine strutturale fornita in input (Smith, 2002), producendo in output un'immagine che secondo le impostazioni predefinite avrà in automatico lo stesso nome del file in input con l'aggiunta di "\_brain". Una volta scelto il file da analizzare è necessario agire sul valore della soglia di intensità frazionaria (Fractional intensity threshold), che può avere un valore compreso tra 0 e 1 e di default è impostato a 0.5. Diminuendone il valore si andrà a includere una porzione di cervello più grande, aumentandolo tale porzione

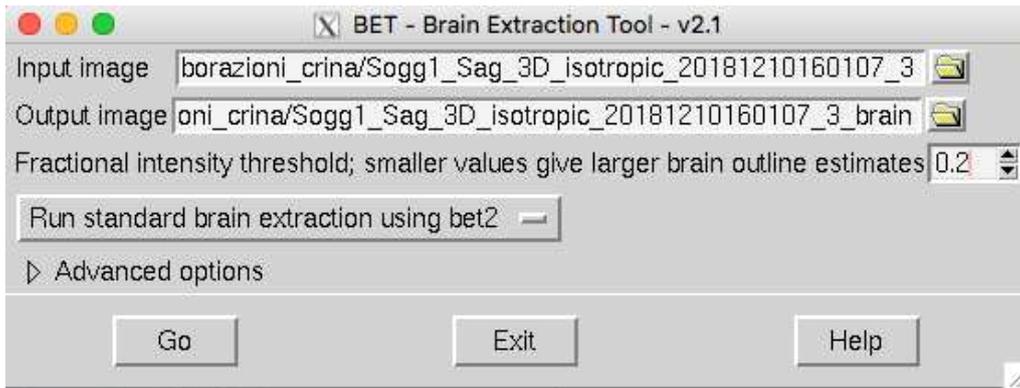


Figura 47: schermata della finestra che viene aperta una volta selezionato il comando BET (da: FSL)

sarà ridotta. La soglia più opportuna può essere scelta provando diversi valori e andando a vedere cosa si ottiene utilizzando un ulteriore strumento messo a disposizione da FSL, FSLeves, il quale è fondamentalmente un visualizzatore di immagini. L'immagine in Figura 48 mostra la differenza tra i diversi settaggi dei valori di soglia: è stato colorata in verde la porzione di cervello estratta con una soglia di 0.4, in rosso quella estratta con la soglia di 0.2 e in blu quella estratta con una soglia di 0.05. In questo modo si ha una chiara visione di quanto detto prima. La situazione ottimale è quella in cui si riesce ad impostare un valore che permetta di prendere il volume di cervello più grande e allo stesso tempo di includere quanto meno possibile tessuto non cerebrale. In Figura 48 si possono notare delle lettere alle estremità delle righe verdi, la cui intersezione indica il centro di ogni immagine. Queste lettere permettono di comprendere l'orientazione della testa e sono: S (superiore), I (inferiore), P (posteriore), A (anteriore), R (destra) ed L (sinistra).

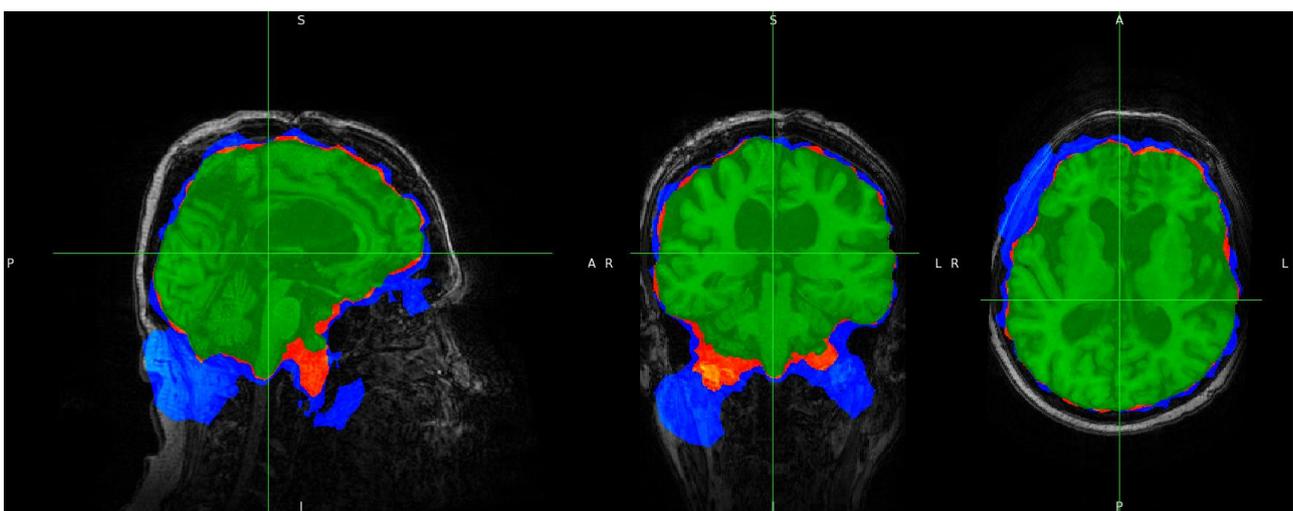


Figura 48: porzioni di cervello estratte con BET con diversi valori di soglia: in verde con 0.4, in rosso con 0.2 e in blu con 0.05 (da: FSL)

## MELODIC

Il passo successivo consiste nell'utilizzare un altro strumento, MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components), che usa l'analisi delle componenti indipendenti (in inglese Independent Component Analysis, ICA) per suddividere le immagini funzionali 4D in una serie di mappe spaziali con associato l'andamento temporale (Beckmann & Jenkinson, 2001). L'analisi delle componenti indipendenti è una tecnica che permette di suddividere un insieme di dati in diverse componenti indipendenti l'una dall'altra. È capace, inoltre, di distinguere le mappe di connettività dai segnali di natura non neurale, separando le componenti dal rumore, dagli artefatti dovuti al movimento o ad altre attività fisiologiche (battito cardiaco, respirazione) (Heine et al., 2012). Le componenti indipendenti che si ottengono sono correlate o all'attivazione di zone del cervello, o ad altri processi fisiologici oppure ad artefatti come il movimento. Nel momento in cui si seleziona il comando si apre una finestra con una serie di opzioni di processamento: Data, Pre-Stats, Registration, Stats, Post-Stats.

In Data (Figura 49), premendo su Select 4D Data, si andrà a selezionare l'immagine funzionale e poi in Output directory si andrà a scegliere la cartella in cui salvare il risultato dell'analisi. In automatico vengono riconosciuti i volumi e il TR, che controlla il tempo in secondi tra le scansioni FMRI successive. È anche possibile impostare il numero di volumi iniziali eventualmente da eliminare.

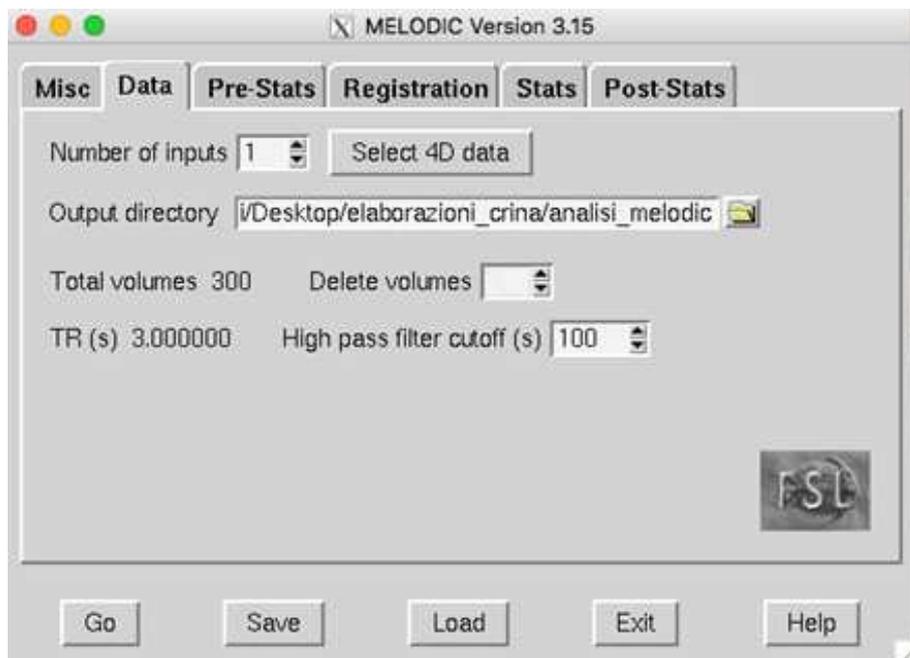


Figura 49: finestra di MELODIC dopo aver selezionato l'opzione Data (da: FSL)

In Pre-Stats (Figura 50), in corrispondenza di Motion correction si seleziona MCFLIRT, in Slice timing correction è possibile indicare in un menù a tendina la modalità con cui sono state acquisite le immagini, per esempio dal basso verso l'alto o viceversa. Infine, si seleziona la casella di BET brain extraction. All'interno di Pre-Stats si possono notare tre voci: Motion correction, Slice timing correction e Spatial smoothing.

La motion correction è quell'operazione che viene attuata per correggere il movimento della testa del paziente, in quanto potrebbe produrre un segnale più intenso rispetto al segnale BOLD e coprire

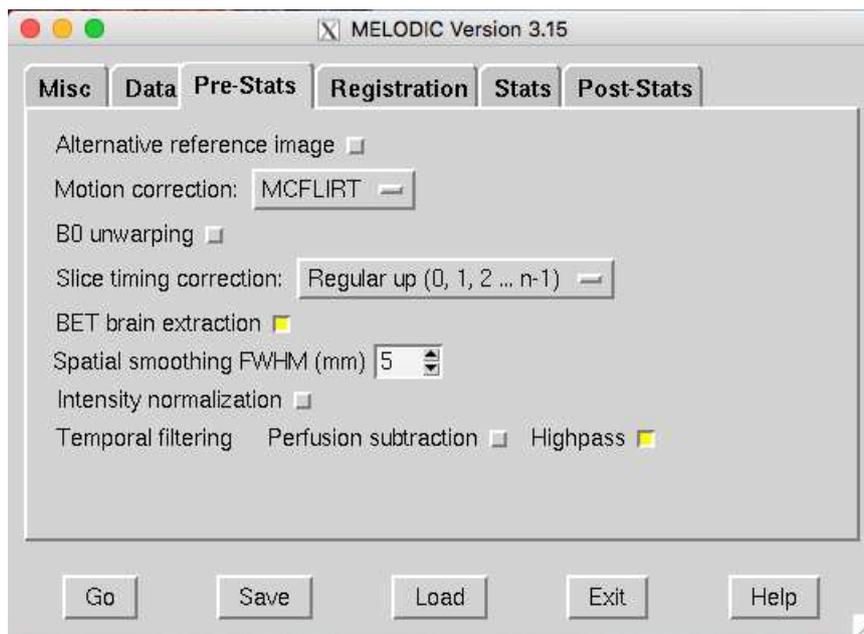


Figura 50: finestra di MELODIC dopo aver selezionato l'opzione Pre-Stats (da: FSL)

il segnale proveniente dai voxel attivi in un dato momento. Sebbene esistano dei metodi in grado di immobilizzare la testa, i movimenti involontari non si possono impedire del tutto, per cui è necessario correggerli utilizzando uno strumento di FSL chiamato FLIRT linear registration. Tale correzione viene effettuata scegliendo un volume di acquisizione come riferimento rispetto al quale verranno allineati tutti gli altri volumi. Per esprimere il moto della testa questo algoritmo utilizza 6 parametri, 3 di traslazione e 3 di rotazione, che vengono calcolati di volta in volta. Ogni volume viene, perciò, traslato e ruotato perché possa essere in linea con la posizione del volume di riferimento.

La Slice timing correction è una procedura di correzione temporale dei volumi acquisiti, dal momento che non vengono ottenuti tutti nello stesso istante di tempo. Questo scarto temporale viene corretto portando ogni fetta acquisita allo stesso istante di tempo in cui è stata acquisita la fetta di riferimento.

Lo Spatial smoothing è una tecnica di pre-processing che opera una sorta di levigatura spaziale (Chen & Calhoun, 2018) che ha l'effetto di un filtro passa-basso. Questo procedimento ha l'obiettivo di incrementare il rapporto tra segnale e rumore, il quale risulta massimo nel momento in cui la larghezza del filtro è la stessa della larghezza prevista del segnale (Bruni, 2012). Lo svantaggio principale di questa procedura è nella riduzione della risoluzione spaziale, quindi l'immagine risulta essere come sfocata.

In Registration (Figura 51) si selezionano sia Main structural image che Standard space. Nel primo caso si inserisce in input il file ottenuto in output utilizzando BET, mentre nel secondo caso il percorso viene generato in automatico e contiene l'immagine strutturale usata come riferimento. La registrazione consiste nel sovrapporre immagine funzionale e immagine strutturale, mentre l'immagine che ne risulta va sovrapposta a sua volta ad un'immagine che funge da standard. Nel nostro caso è stato utilizzato come sistema di riferimento MNI, chiamato MNI152 in FSL.

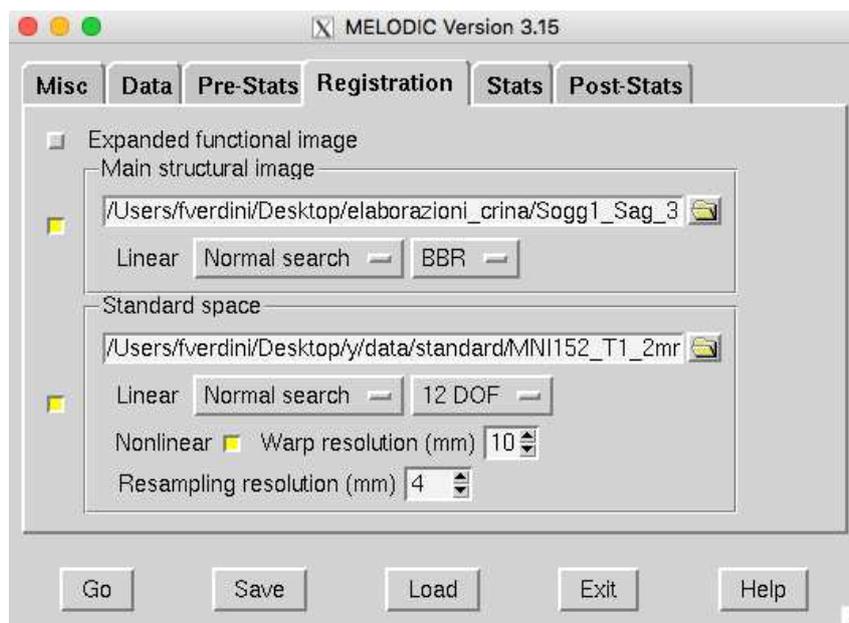


Figura 51: finestra di MELODIC dopo aver selezionato l'opzione Registration (da: FSL)

In Stats (Figura 52) le due opzioni sono già selezionate come impostazione predefinita. Premendo il pulsante "Go" si avvia la procedura e il risultato verrà posto nella cartella di output precedentemente indicata nella sezione Data. All'interno di tale cartella ci saranno diversi file con estensione .html in cui viene fatto un riepilogo di tutte le operazioni compiute ed è indispensabile per capire se il processo di coregistrazione è andato a buon fine. Questi risultati possono essere verificati anche tramite FSLeys usando il file melodic\_IC presente nella cartella "filtered\_func\_data.ica" e l'immagine delle 10 resting state networks (rsn10), che è possibile

scaricare dal sito <https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/brainmap+rsns/>. Prima di poter effettuare qualsiasi operazione bisogna registrare e allineare melodic\_IC in modo che venga posta nello stesso piano del template MNI152, ossia l'immagine strutturale che funge da standard, per renderne possibile la sovrapposizione e poter così identificare la posizione anatomica

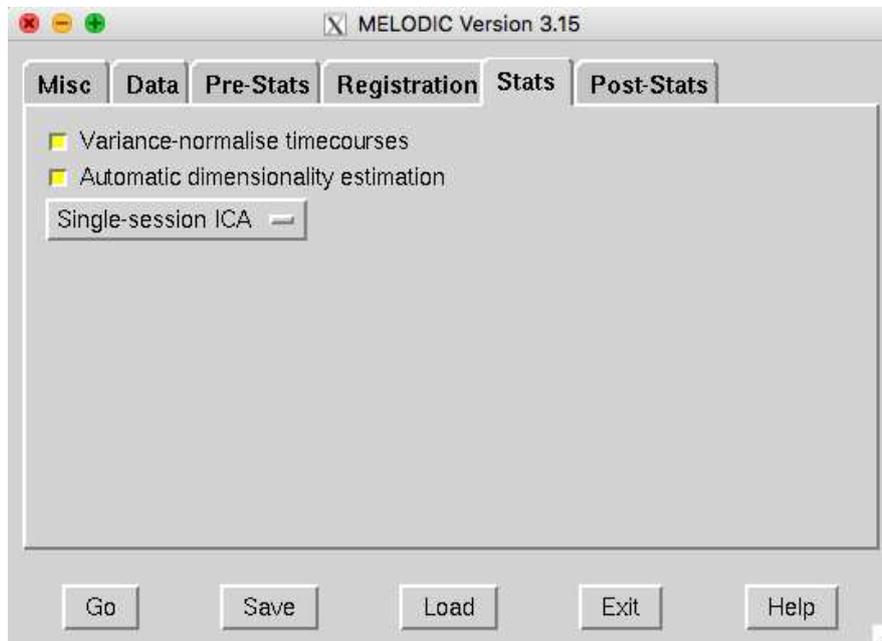


Figura 52: finestra di MELODIC dopo aver selezionato l'opzione Stats (da: FSL)

dei voxel attivi. Questo processo viene effettuato usando il comando "flirt" all'interno della shell e si otterrà melodic\_flirted. A questo punto è possibile caricare le immagini su FSLeyes: si parte con l'immagine standard, MNI152\_T1\_2mm\_brain, a cui andranno sovrapposte melodic\_flirted, ossia l'immagine registrata e allineata, e rs10, ovvero il file delle 10 resting state networks. Per entrambe le immagini va deselezionato il simbolo con la catena in modo che siano disgiunte tra loro e sia possibile scorrere le componenti, o volumi, in modo indipendente. In tale modo è possibile spaziare tra le componenti ottenute con MELODIC e confrontarle singolarmente con le 10 resting state networks per identificare quale di esse risultano essere più somiglianti.

#### 4.4 Metodi

I dati che sono stati acquisiti dal paziente sono stati posti in due cartelle distinte, una contenente le immagini funzionali e l'altra contenente le immagini strutturali e queste sono poi state elaborate utilizzando FSL. Nella parte riguardante l'uso di BET, l'estrazione del cervello dall'immagine

strutturale è stata effettuata impostando la soglia di intensità frazionaria a 0.2. Nella parte riguardante MELODIC, nell'opzione Data, è stato settato di eliminare i primi 5 volumi (Figura 53). In Pre-Stats, alla voce Slice timing correction, è stato selezionato Regular up nel menù a tendina perché le scansioni sono state acquisite dal basso verso l'alto. In Registration, infine, viene selezionata la casella Nonlinear. Al termine dell'analisi operata da MELODIC, sono state caricate in FSLeyes l'immagine strutturale standard, melodic\_flirted e rsn10 e per entrambe queste ultime immagini nella color bar viene posto 2 come minimo e 10 come massimo. Inoltre, per poterle distinguere con

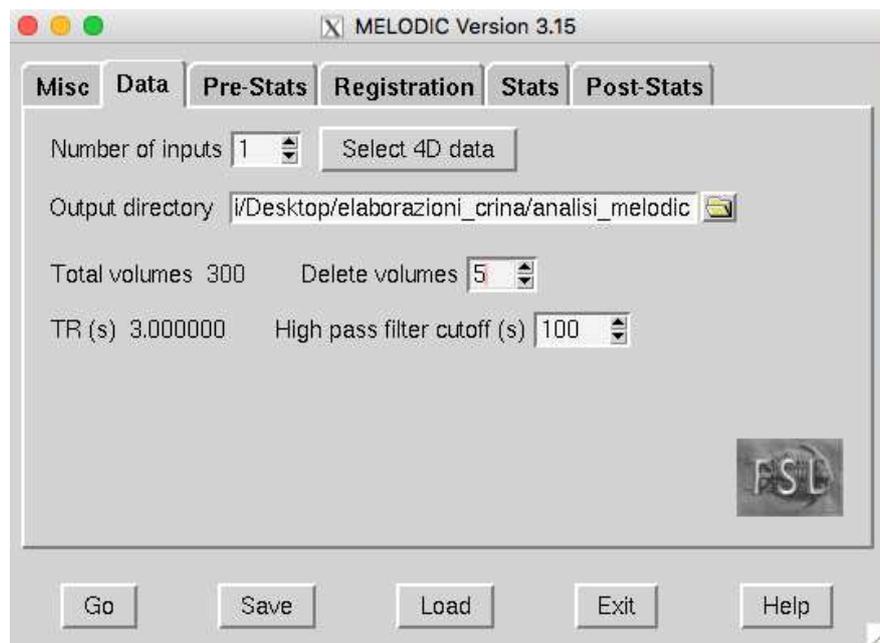


Figura 53: impostazione dei volumi iniziali da eliminare in Data

facilità, su melodic\_flirted è stato impostato il colore rosso/giallo, mentre su rsn10 è stato impostato blu/blu chiaro.

L'analisi ICA è stata ripetuta impostando di volta in volta un diverso numero di componenti, la cui quantità può essere modificata in Stats togliendo la spunta alla voce "Automatic dimensionality estimation" e digitando il numero delle componenti. Se non si toglie la spunta lo strumento sceglie un numero arbitrario di componenti, in questo caso 70. In questo lavoro di tesi sono state fatte prove di identificazione delle network impostando l'analisi MELODIC in modo da ottenere prima 70, poi 60 (Figura 54 a) e infine 50 componenti (Figura 54 b).

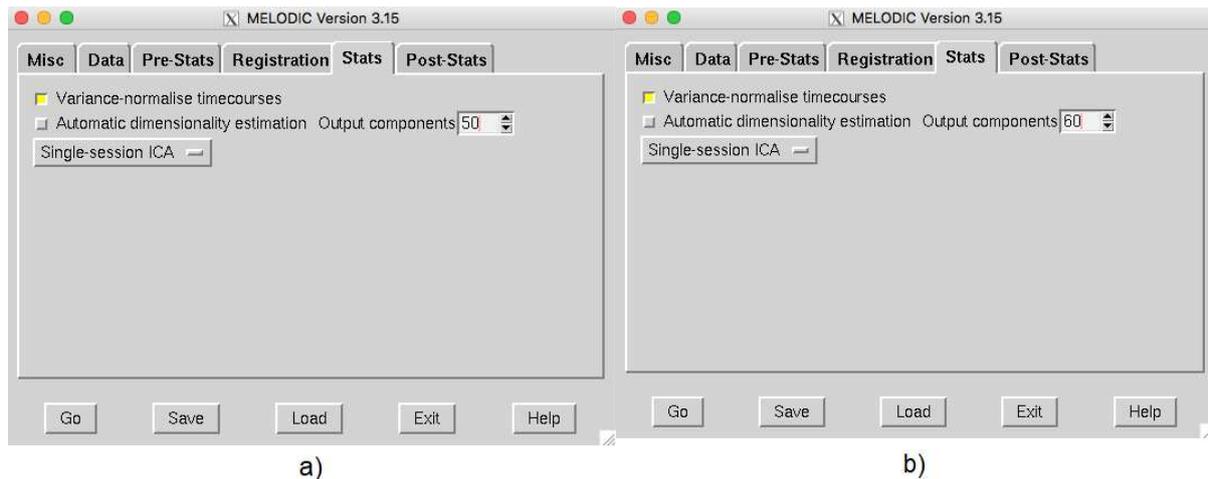


Figura 54: impostazione del numero delle componenti a 50 (a) e a 60 (b) in Stats (da: FSL)

L'identificazione delle componenti è stata effettuata visivamente, senza usare alcun programma che la svolgesse in modo automatico data la particolarità dei dati, essendo stati ottenuti dal cervello di un paziente split brain. Il programma, infatti, avrebbe potuto non riconoscere una componente perché non somigliante alle resting state network, classificandola come rumore (Griffanti et al., 2017). Tale procedura ha richiesto molto tempo e ciò è dovuto non solo alla quantità di componenti da scorrere e confrontare, ma anche alla poca esperienza e manualità iniziali. L'ispezione visiva delle componenti va eseguita per identificare quali tra loro siano corrispondenti a pattern di attivazione cerebrale (dovuti al segnale BOLD) e quali invece siano attribuibili ad interferenze di natura fisiologica o a rumori esterni, subentrati, per esempio, tramite la strumentazione di acquisizione. Se le acquisizioni presentano pochi cluster di grandi dimensioni possono essere classificate come segnale (Figura 55), se invece i cluster sono piccoli e distribuiti è probabile che la componente in esame sia rumore (Figura 56). È importante considerare anche la localizzazione dei cluster: se si trovano in corrispondenza della materia grigia il segnale potrebbe avere origine neurale, mentre se si trovano nella materia bianca e/o in prossimità di vasi sanguigni e/o liquido cerebrospinale è probabile che il segnale sia un artefatto. In più, a volte i cluster si trovano in prossimità dei bordi del cervello, o addirittura al di fuori di esso (Figura 57). Questa casistica è indice di una componente

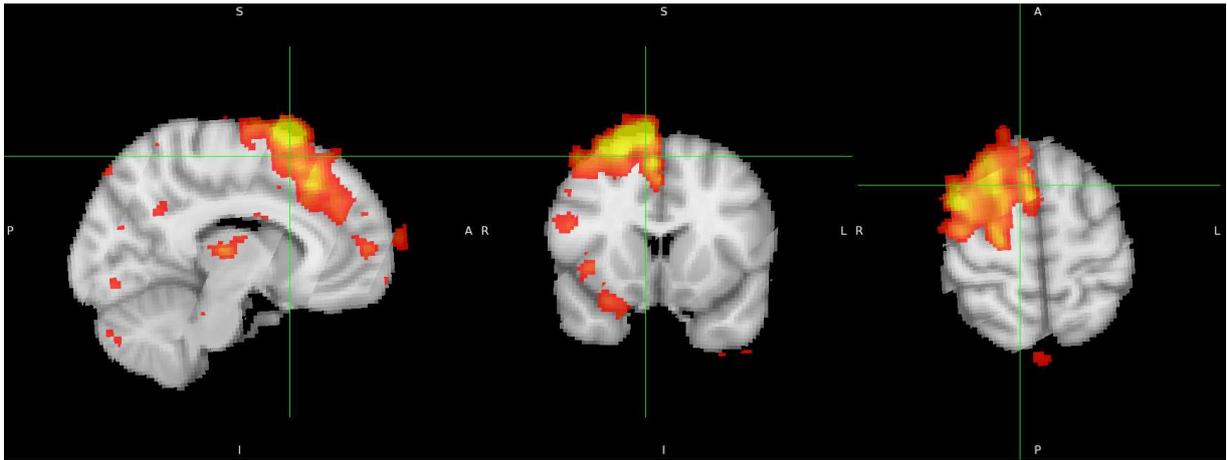


Figura 55: esempio di componente classificabile come segnale, in cui si possono notare pochi cluster localizzati (da: FSL)

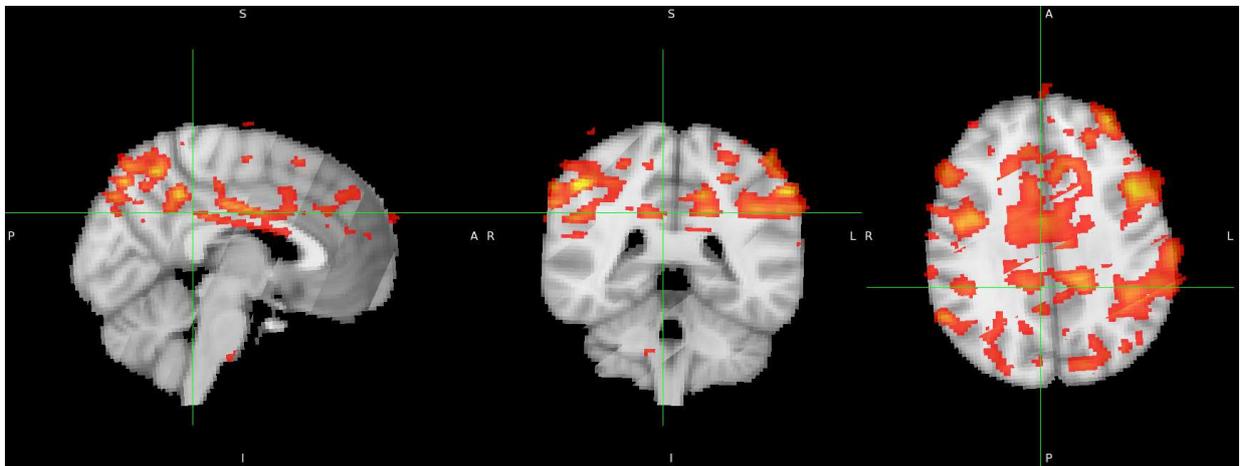


Figura 56: esempio di componente affetta da rumore, con molti cluster di piccole dimensioni diffusi in diverse zone (da: FSL)

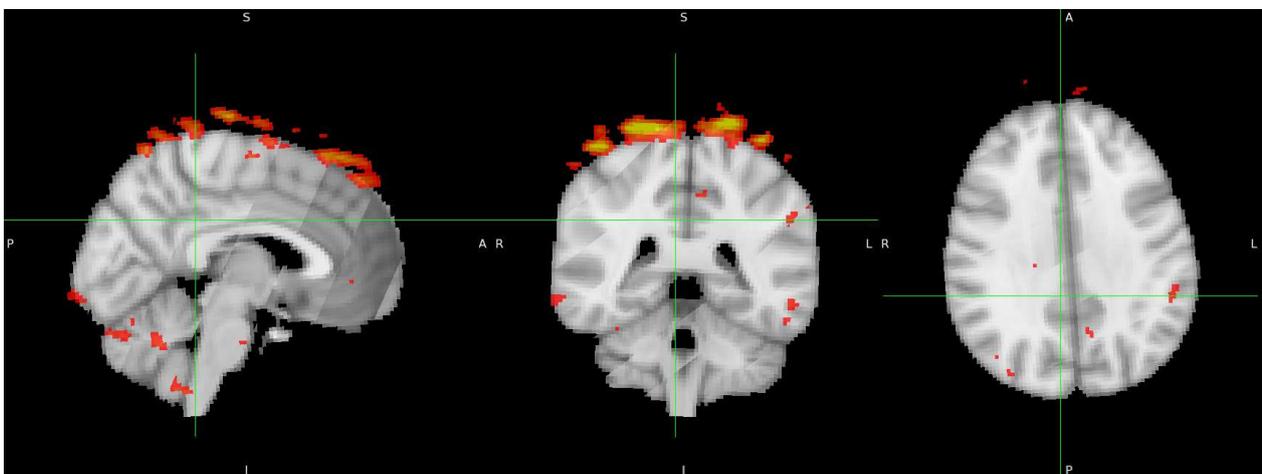


Figura 57: esempio di componente con artefatti, essendo la maggior parte dei cluster localizzati al di fuori della regione cerebrale (da: FSL)

rumorosa (Griffanti et al., 2017). Per avere certezza del fatto che le componenti sono state classificate in modo adeguato come segnale o rumore/interferenze è necessario guardare, per ognuna di esse, il *time series* (serie temporali) e il *power spectra* (spettro di potenza) nella Melodic Mode. Nel time series l'andamento del segnale dovrebbe essere abbastanza regolare e rimanere in un intervallo limitato, con oscillazioni lente e senza variazioni importanti. Infatti, eventuali picchi indicano artefatti, come il movimento della testa del paziente, e sono pertanto indice di rumore. Lo stesso vale per quei segnali che mostrano una rapida oscillazione, che sono quindi ad alta frequenza. Nel power spectra la componente correlata al segnale BOLD è un segnale con fluttuazioni a bassa frequenza: se i picchi si concentrano nelle zone del grafico a bassa frequenza, in particolare al di sotto di 0.1 Hz, si tratta di una componente classificabile come segnale utile (Griffanti et al., 2017). Seguendo queste indicazioni fornite da Griffanti e dai suoi collaboratori è possibile scorrere le componenti, compararle alle 10 resting state networks e identificare quelle che combaciano maggiormente. Questo lavoro è stato effettuato sia con 70, che con 60 e 50 componenti.

## 4.5 Risultati

In Figura 58 viene mostrata l'immagine ottenuta impostando la Fractional intensity threshold a 0.2, in ragione di tutte le considerazioni effettuate nel paragrafo precedente in quanto questo valore

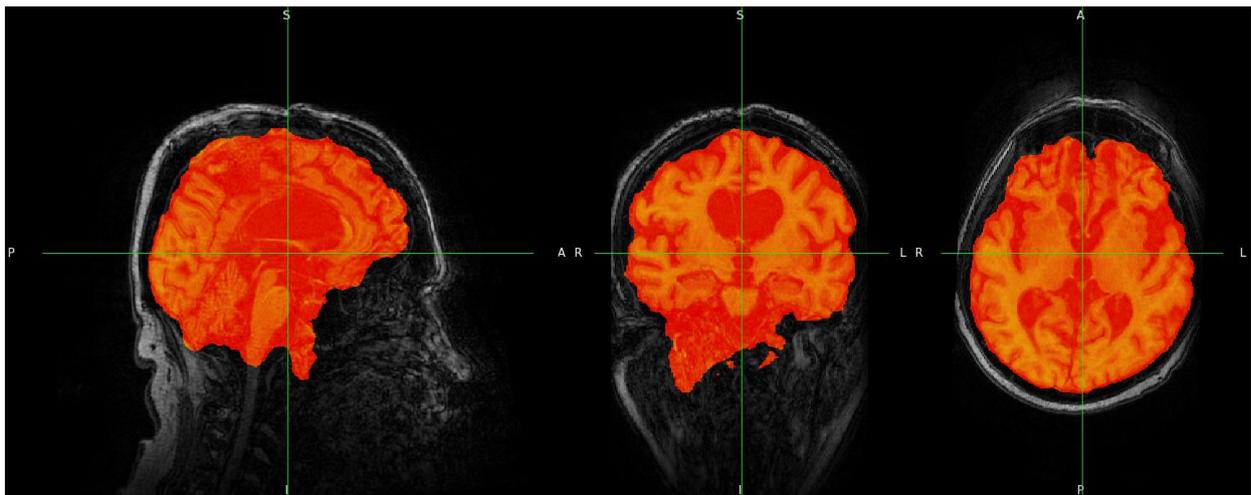


Figura 58: porzione di cervello estratta mediante BET, impostando Fractional intensity threshold a 0.2, vista sul piano sagittale (prima immagine), sul piano frontale (seconda immagine) e su quello trasverso (terza immagine) (da: FSL)

consente di estrarre la minor quantità possibile di tessuto non cerebrale. Il volume di cervello estratto è stato evidenziato in rosso/arancione.

Dopo aver visionato i file *report* ottenuti in seguito all'analisi, con estensione .html, per verificare il buon esito dell'operazione, si è visualizzato il risultato della correzione del movimento in *report\_prestats* (operata da MCFLIRT). Vengono ottenuti tre grafici: il primo (Figura 59) mostra la rotazione della testa attorno ai tre assi cartesiani x, y e z, il secondo (Figura 60) mostra il movimento di traslazione lungo i tre assi, mentre l'ultimo (Figura 61) mostra lo spostamento medio relativo e assoluto. L'analisi si considera andata a buon fine se non ci sono picchi significativi, o se questi rimangono in un intervallo di  $\pm 2/\pm 3$ .

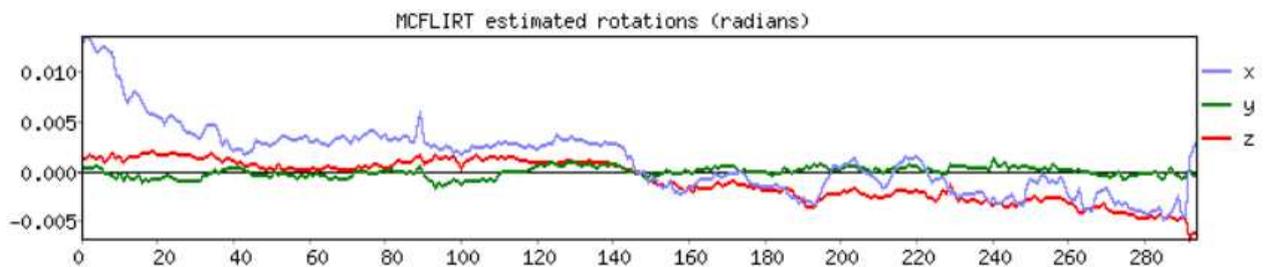


Figura 59: grafico della rotazione della testa attorno a x, y e z, preso dal *report\_prestats* risultante dall'analisi operata con MELODIC

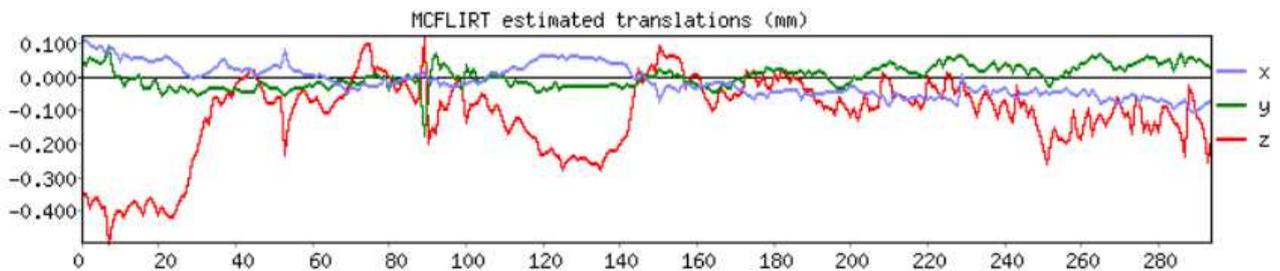


Figura 60: grafico del movimento di traslazione lungo x, y e z, preso dal *report\_prestats* risultante dall'analisi operata con MELODIC

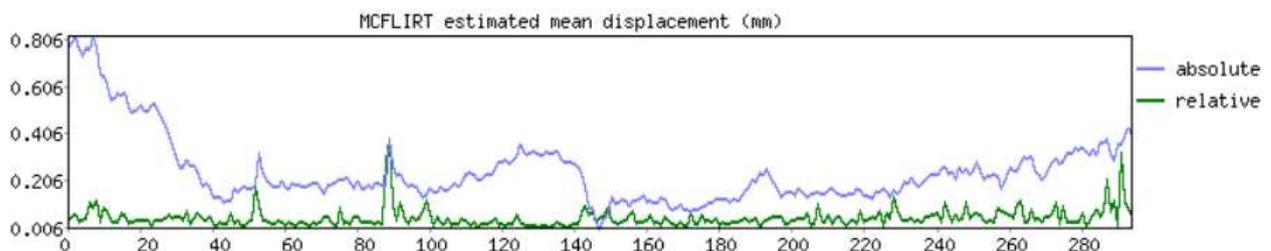
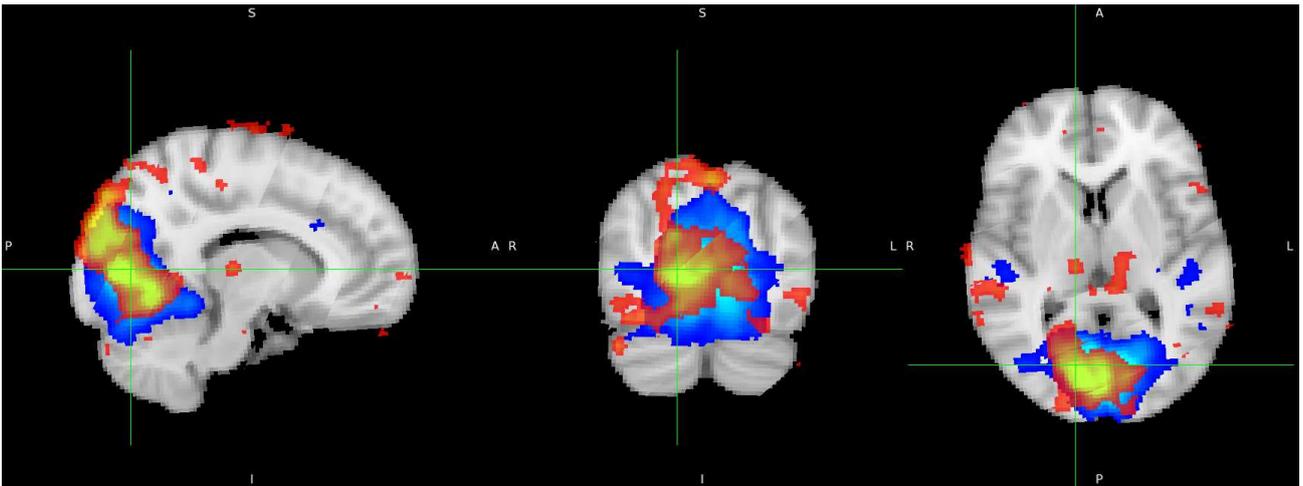
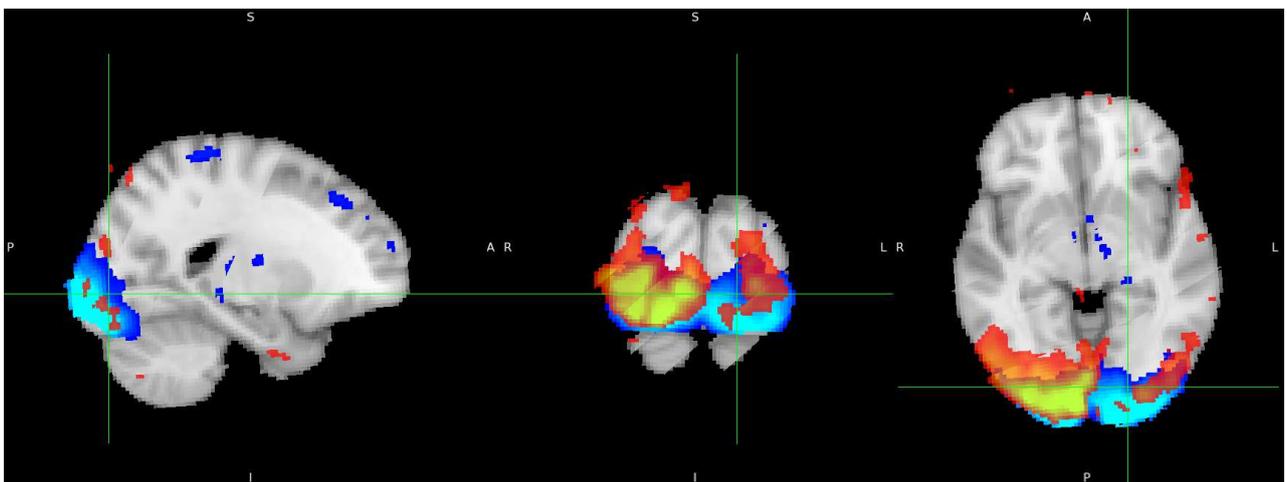


Figura 61: grafico dello spostamento medio della testa, assoluto e relativo, preso dal *report\_prestats* risultante dall'analisi operata con MELODIC

Il confronto tra reti dello stato di riposo e componenti, prima 70, poi 60 e infine 50, è stato effettuato manualmente; questa modalità ha permesso di comprendere che, ai fini della tesi, è opportuno utilizzare le 70 componenti. Il risultato è presentato nelle figure seguenti, in cui le networks ottenute dal paziente sono mostrate in giallo/rosso, sovrapposte a quelle standard, visualizzate in blu. In tutti e tre i casi l'ispezione visiva non ha permesso di identificare l'ottava resting state network, relativa al controllo esecutivo, in nessuna delle componenti ottenute.



*Figura 62: rete visiva mediale (da: FSL)*



*Figura 63: rete visiva occipitale (da: FSL)*

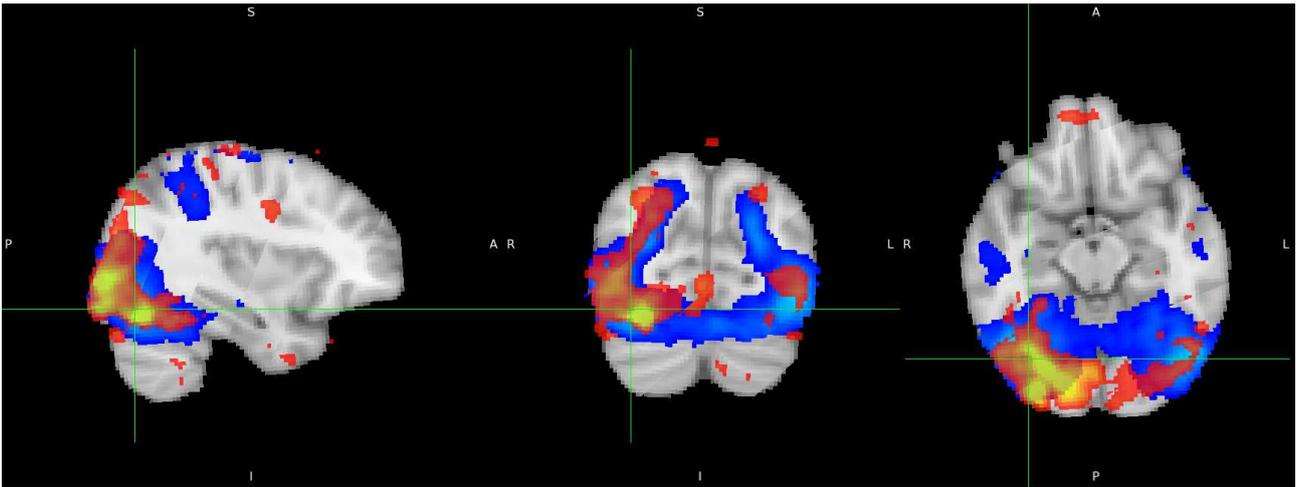


Figura 64: rete visiva laterale (da: FSL)

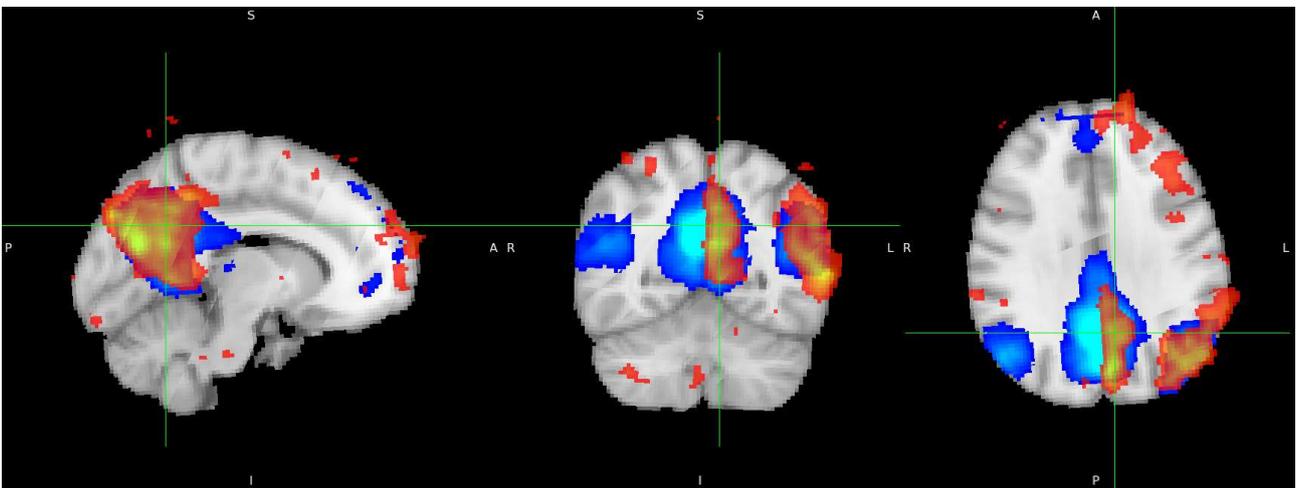


Figura 65: rete in modalità predefinita (da: FSL)

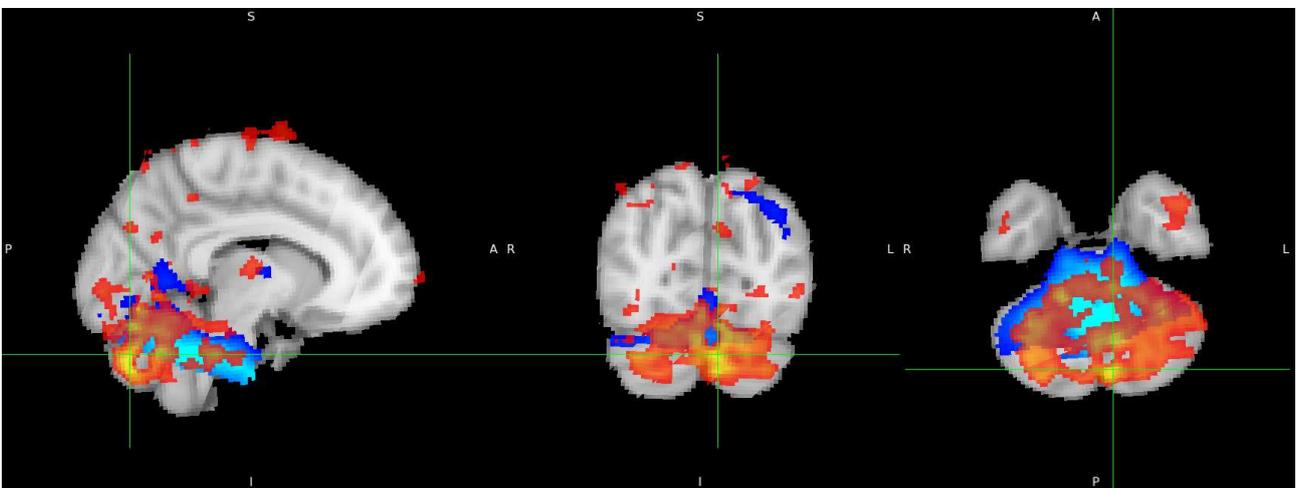
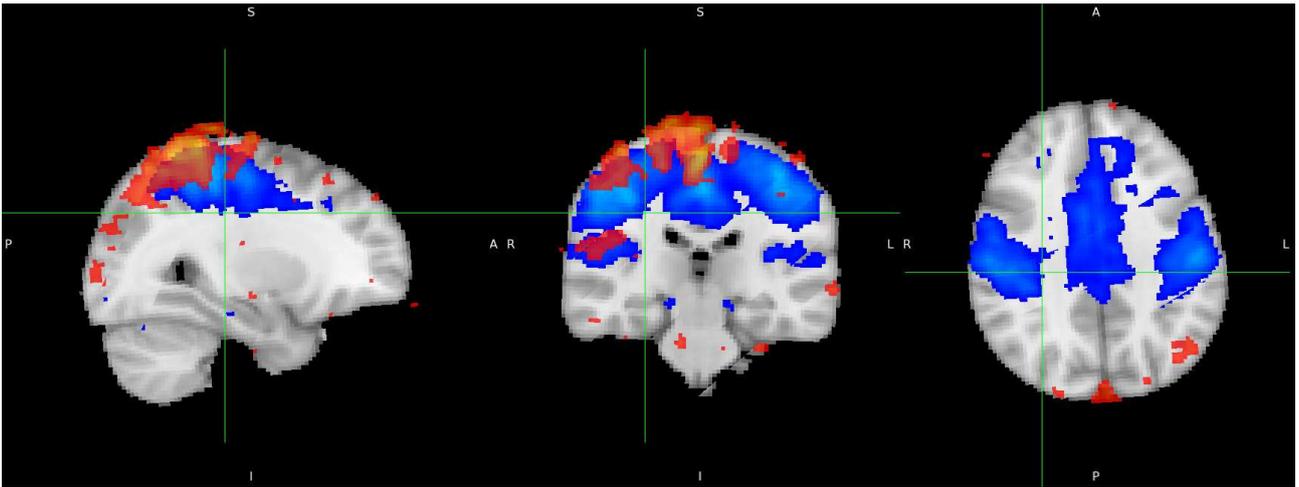
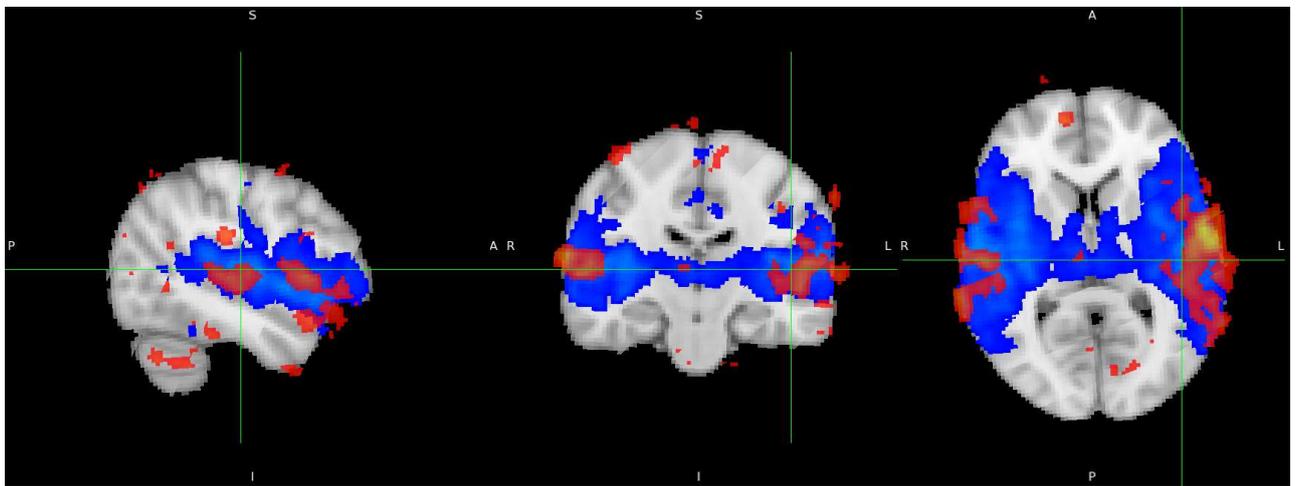


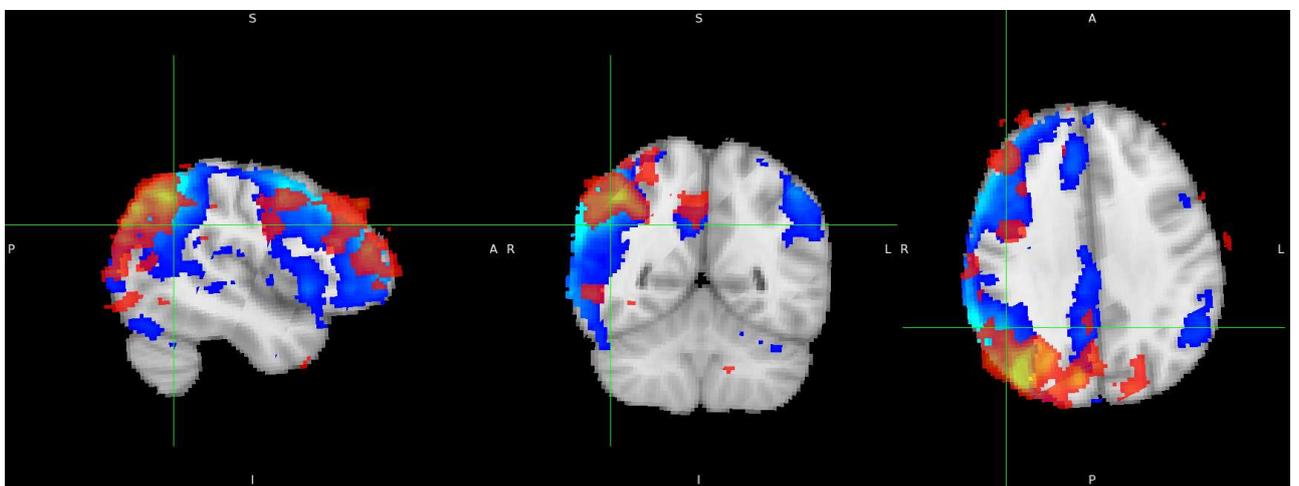
Figura 66: rete corrispondente al cervelletto (da: FSL)



*Figura 67: rete sensorimotoria (da: FSL)*



*Figura 68: rete uditiva (da: FSL)*



*Figura 69: rete frontoparietale destra (da: FSL)*

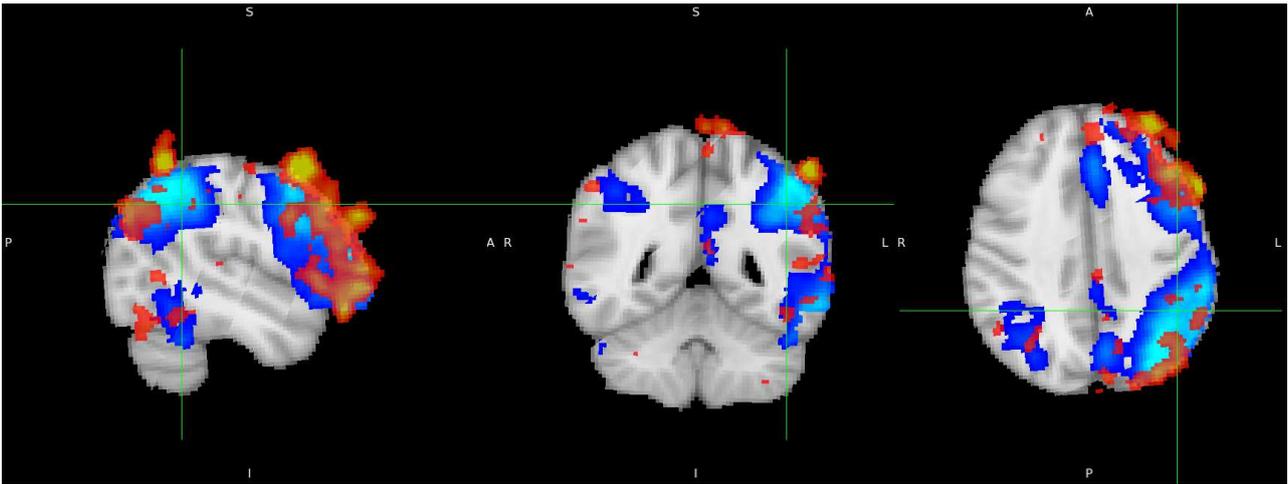


Figura 70: rete frontoparietale sinistra (da: FSL)

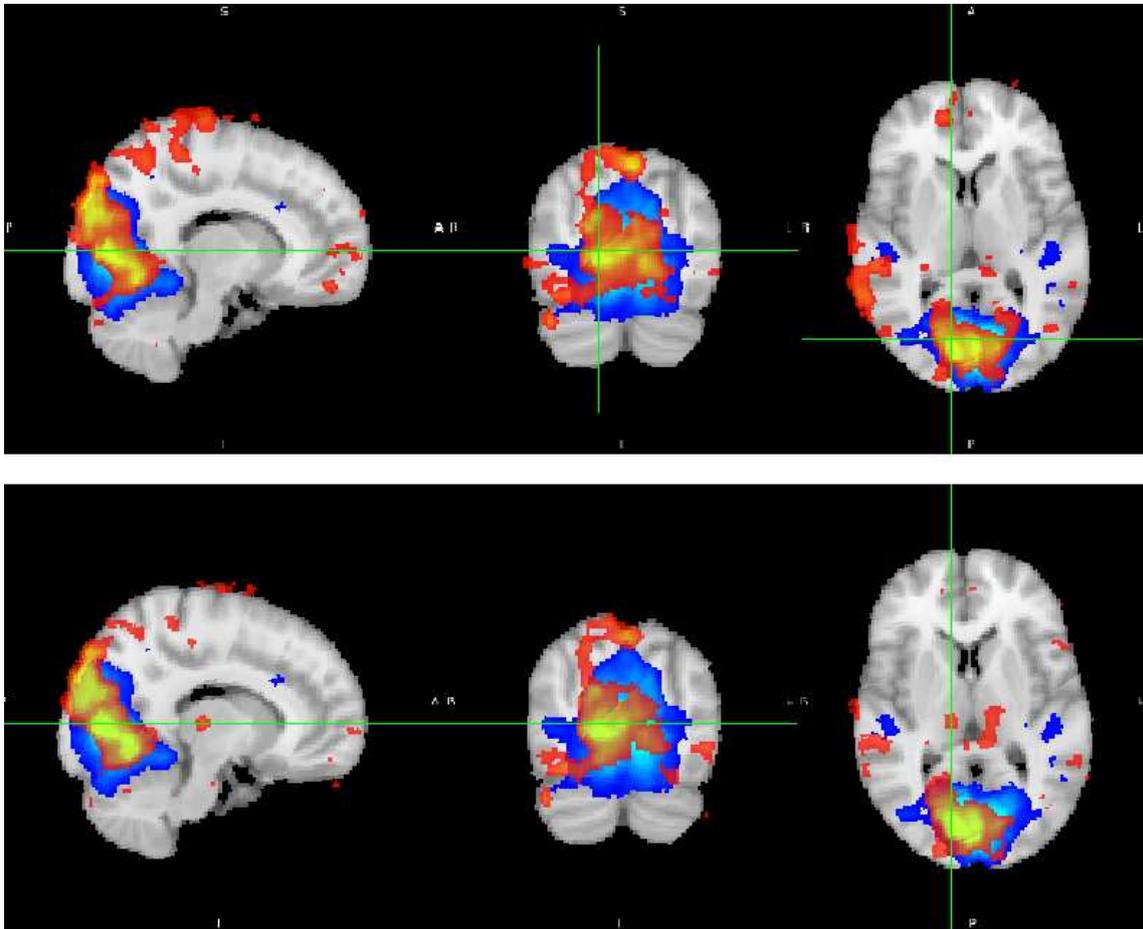
## 4.6 Discussione

Questa analisi ha permesso di comprendere come avvenga la comunicazione interemisferica in presenza di resezione callosale, studiando i dati frutto dell'acquisizione effettuata mediante risonanza magnetica funzionale in condizione di riposo. L'analisi è stata svolta con la tecnica ICA, messa a disposizione da FSL, una libreria sviluppata dai membri dell'Analysis Group dell'Oxford Center for Functional MRI of the Brain (FMRIB) proprio allo scopo di poter analizzare immagini fMRI. L'importanza dell'opportunità di poter studiare soggetti con split brain sta nella possibilità di poter esaminare la relazione esistente tra i modelli di connettività dello stato di riposo e l'organizzazione funzionale del cervello, basandosi su schemi di attivazione dovuti al segnale BOLD, ossia fluttuazioni spontanee a bassa frequenza.

In BET, l'immagine del cervello che si ottiene è il risultato di numerosi tentativi, svolti provando ad assegnare valori di soglia diversi e visionando le immagini in FSLeyes. Tramite questa procedura è stato possibile verificare che, come specificato sul sito ufficiale di FSL, assegnando valori più prossimi a 1 viene estratto più tessuto cerebrale, mentre il resto viene eliminato. Con valori di soglia più prossimi allo 0, invece, l'estrazione include non solo tessuto cerebrale, ma anche porzioni di tessuto di altro tipo. La scelta di tale valore, perciò, è il risultato di un compromesso finalizzato all'estrazione del maggior volume possibile di cervello e della minor quantità possibile di tessuto non cerebrale.

In MELODIC, nella sezione Data, i primi 5 volumi sono stati eliminati. Il motivo di questa scelta è dovuto al fatto che i primi volumi sono spesso ricchi di segnali che andrebbero a coprire il resto dell'acquisizione e perciò non vengono considerati nell'analisi.

In seguito alle analisi svolte da MELODIC si è scelto di utilizzare le 70 componenti in quanto è stato possibile notare che diminuendo il numero delle componenti ottenute si ha un aumento degli artefatti, presenti in particolar modo nella parte apicale del cervello, come dimostra il confronto in Figura 71 in cui è possibile notare dei cluster più estesi.



*Figura 71: confronto della rete visiva mediale nel caso delle 50 componenti (sopra) e nel caso delle 70 componenti (sotto) (da: FSL)*

In condizioni fisiologiche, come si è potuto vedere nelle resting state estratte da Smith e collaboratori, i pattern di attivazione sono prettamente simmetrici rispetto alla linea mediale. L'intervento di callosotomia interrompe in larga parte le connessioni tra gli emisferi (Johnston et al. 2008) e questo porterebbe a pensare che ciò sia visibile nelle immagini acquisite. In questa tesi, infatti, i dati ottenuti dal soggetto in esame hanno permesso di notare una certa lateralizzazione degli schemi di attivazione, soprattutto per quanto concerne la rete in modalità predefinita (Figura 65), che risulta presente nell'emisfero destro. La rete in modalità predefinita è fortemente bilaterale, perciò il risultato ottenuto mostra una connettività funzionale piuttosto alterata

(Piccolantonio, 2020). Le tre reti visive (Figura 62, 63 e 64), invece, sono parzialmente lateralizzate e quindi si può ipotizzare che sia stato mantenuto un trasferimento interemisferico anche con callosotomia. Le informazioni, probabilmente, vengono scambiate per mezzo di vie sottocorticali, che potrebbero rappresentare una sorta di meccanismo compensatorio utile al trasferimento di informazioni di basso livello. In un cervello sano, quindi, le commissure sono il meccanismo principale che mantiene la coordinazione interemisferica, mentre con il corpo calloso diviso questa coordinazione viene persa e potrebbe subentrare un ulteriore meccanismo, di tipo sottocorticale, che permette lo scambio di informazioni tra i due emisferi (Uddin et al., 2008).

Il limite principale di questa tesi sta nel fatto che non è stato possibile effettuare un confronto con i dati di un soggetto con il corpo calloso intatto, confronto che sarebbe stato utile perché avrebbe permesso di avere una panoramica più ampia.

Un altro limite è dovuto al fatto che l'analisi è stata svolta utilizzando FSL per analizzare immagini ottenute solo con una tecnica di imaging, la fMRI, mentre sarebbe stato utile e avrebbe dato più completezza ai risultati anche l'analisi di immagini ottenute con la tecnica DTI. DTI (Diffusion Tensor Imaging) è un tipo di risonanza magnetica che permette di ottenere immagini rilevando la diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti cerebrali ed è una tecnica utile, per esempio, per mappare la sostanza bianca (Risonanza magnetica con tensore di diffusione (DTI) o Trattografia, Humanitas Research Hospital). L'uso della risonanza magnetica funzionale per indagare le reti dello stato di riposo, così come la DTI, è un metodo non invasivo e quindi adatto all'utilizzo su soggetti di tutte le età e condizioni di salute.

## **Conclusioni**

Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare il modo in cui avvengono le connessioni interemisferiche in un soggetto in seguito a callosotomia, e si può concludere che il ruolo del corpo calloso in tal senso sia fondamentale, soprattutto per il trasferimento di informazioni di alto livello. Nel presente lavoro di tesi il soggetto ha mantenuto una leggera bilateralità nelle reti dello stato di riposo anche successivamente all'intervento di resezione callosale. Questo fatto potrebbe contribuire ad avvalorare l'ipotesi di un adattamento del cervello, che tenta di sopperire alla mancanza del corpo calloso come via principale per lo scambio di informazioni coordinando le reti dello stato di riposo attraverso vie subcorticali.

## Bibliografia e Sitografia

AA.VV., "Trattato di Anatomia Umana", Milano, Edi. Ermes, 2007, 4ª ed., vol. III

Akelaitis A. J., "A study of gnosis, praxis and language following section of the corpus callosum and anterior commissure", *Journal of Neurosurgery*, 94-102, 1944

Andellini M., Tesi, "Capitolo 1: Risonanza Magnetica Funzionale: fMRI": [http://arpg-serv.ing2.uniroma1.it/arpg-site/images/ARPG\\_MEDIA/Tesi/tesi\\_finale\\_Andellini.pdf](http://arpg-serv.ing2.uniroma1.it/arpg-site/images/ARPG_MEDIA/Tesi/tesi_finale_Andellini.pdf)

Avanzini G., Panzica F., Franceschetti S., "Brain maturational aspects relevant to pathophysiology of infantile spasms", *International Review of Neurobiology* vol. 49, Pages 353-365, 2002: [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(02\)49021-6](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(02)49021-6)

Balboni G. et al., "Anatomia Umana", Milano, Edi. Ermes, 1976, Ristampa 2000, Vol. 3

Barbato C., "Interneurone": [https://www.treccani.it/enciclopedia/interneurone\\_\(Dizionario-di-Medicina\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/interneurone_(Dizionario-di-Medicina)/)

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Barkhof F., Haller S., Rombouts S. A. R. B., "Resting-State Functional MR Imaging: A New Window to the Brain", *Radiology* 272:1 29-49, 2014: <https://doi.org/10.1148/radiol.14132388>

Baynes K., Eliassen J. C., Lutsep H. L. & Gazzaniga M., "Modular organization of cognitive systems masked by interhemispheric integration", *Science*, Pages 902-905, 1998: <https://doi.org/10.1126/science.280.5365.902>

Beckmann C., Jenkinson M., "ICA in FMRI: A Basic Introduction", FMRIB Technical Report TR01MJ2, 2001: <https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr01mj2/tr01mj2.pdf>

Beckmann C.F., DeLuca M., Devlin J.T., Smith S.M., “Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis”, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 360(1457):1001-13, 2005: <https://doi.org/10.1098%2Frstb.2005.1634>

Berardi N., “Funzioni cerebrali superiori”, *Dizionario di medicina*, 2010:  
[https://www.treccani.it/enciclopedia/funzioni-cerebrali-superiori\\_%28Dizionario-di-Medicina%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/funzioni-cerebrali-superiori_%28Dizionario-di-Medicina%29/)

Berlucchi G. & Aglioti S., “Le sindromi da disconnessione interemisferica”, *Manuale di neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi*, a cura di G. Denes, L. Pizzamiglio, Zanichelli, Bologna, 1990

Bertelloni D., “Split-brain e disconnessione del corpo calloso: quando i due emisferi cerebrali non collaborano tra loro”, 2022: <https://www.unopsicologo.it/split-brain-e-disconnessione-del-corpo-calloso-quando-i-due-emisferi-cerebrali-non-collaborano-tra-loro/>

Braschi C., “Emozioni”, *Dizionario di Medicina*, 2010:  
[https://www.treccani.it/enciclopedia/emozioni\\_\(Dizionario-di-Medicina\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/emozioni_(Dizionario-di-Medicina)/)

Bruni A., “Analisi e integrazione di dati di gait analysis e immagini di attivazione corticale in pazienti post-stroke prima e dopo trattamento riabilitativo mediante biofeedback”, 2012:  
<https://thesis.unipd.it/bitstream/20.500.12608/15829/1/Bruni607296.pdf>

Canali S., “Cervelli divisi”, 1992:  
<https://media.accademiaxl.it/pubblicazioni/neuroscienzeXL/cervelli%20divisi.pdf>

Canu N., “Neurone”: [https://www.treccani.it/enciclopedia/neurone\\_res-f6daa336-9b53-11e1-9b2f-d5ce3506d72e\\_%28Dizionario-di-Medicina%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/neurone_res-f6daa336-9b53-11e1-9b2f-d5ce3506d72e_%28Dizionario-di-Medicina%29/)

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Castellucci M., Cremona O., De Luca A., Giuliani Piccari G., Lantini M. S., Marchisio P. C., Rodella L. E., “Anatomia umana”, Monduzzi Editoriale, 2009

Chen Z., Calhoun V., “Effect of Spatial Smoothing on Task fMRI ICA and Functional Connectivity”, Frontiers in neuroscience vol. 12 15, 2018: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00015>

Chugani H. T., “Pathophysiology of infantile spasms”, Advances in experimental medicine and biology vol. 497, Pages 111-121, 2002: [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1335-3\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1335-3_13)

Coriasco M., Rampado O. & Bradac G. B., Elementi di risonanza magnetica, Springer, 2014

Donatellis G., “Sinapsi”, Blog di Giuseppe Donatellis, 2015:

<https://giuseppedonatellis.altervista.org/sinapsi/>

Eid D., “Forebrain, Midbrain and Hindbrain”, Simply Psychology, 2021:

<https://www.simplypsychology.org/forebrain-midbrain-hindbrain.html>

Fernandes L. M. P., Bezerra F. R., Monteiro M. C., Silva M. L., de Oliveira F. R., Lima R. R., Fontes-Júnior E. A. & Maia C. S. F., “Thiamine deficiency, oxidative metabolic pathways and ethanol-induced neurotoxicity: how poor nutrition contributes to the alcoholic syndrome, as Marchiafava–Bignami disease”, European journal of clinical nutrition vol. 71, Pages 580-586, 2017:

<https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.267>

Ferri V., “Il corpo umano”, Ferri 3.0: <https://sites.google.com/site/vferritrepuntozero/home/1-biologia/triennio/3-il-corpo-umano>

Fox M., Raichle M., “Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging”, Nature Reviews Neuroscience 8, 700–711, 2007:

<https://doi.org/10.1038/nrn2201>

Franz E. A., Waldie K. E., Smith M. J., “The effect of callosotomy on novel versus familiar bimanual actions: a neural dissociation between controlled and automatic processes?”, Psychological science vol. 11, Pages 82-85, 2000: <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00220>

FSLWiki: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FslInstallation/Windows>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

[https://psychology.fandom.com/wiki/FMRIB\\_Software\\_Library](https://psychology.fandom.com/wiki/FMRIB_Software_Library)

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

[http://web.mit.edu/fsl\\_v5.0.10/fsl/doc/wiki/FSL.html](http://web.mit.edu/fsl_v5.0.10/fsl/doc/wiki/FSL.html)

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

<https://docs.microsoft.com/it-it/windows/wsl/install>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/BET>

Data ultima consultazione: 15 maggio 2022

<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MELODIC>

Data ultima consultazione: 15 maggio 2022

<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MELODIC/FAQ>

Data ultima consultazione: 15 maggio 2022

Funnell M. G., Corballis P. M., Gazzaniga M., “Insights into the functional specificity of the human corpus callosum”, *Brain* vol. 123, Pages 920-926, 2000: <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.920>

Gazzaniga M. & Freedman H., Observations on visual processes after posterior callosal section, *Neurology* vol. 23, 1126-30, 1973

Gazzaniga M., “Split brain research: a personal history”, *Cornell Univ. Alumni*, 1982

Gazzaniga M., “Cerebral specialization and interhemispheric communication: Does the corpus callosum enable the human condition?”, *Brain* vol. 123, Pages 1293–1326, 2000:

<https://doi.org/10.1093/brain/123.7.1293>

Gazzaniga M., “Forty-five years of split-brain research and still going strong”, 2005:

<https://people.psych.ucsb.edu/gazzaniga/michael/PDF/Forty-five%20years%20of%20split-brain%20research%20and%20still%20going%20strong.pdf>

Glover G. H., “Overview of functional magnetic resonance imaging”, *Neurosurgery Clinics of North America* vol. 22, Pages 133-139, 2011: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.nec.2010.11.001>

Gordon H. W., Bogen J. E. & Sperry R., Absence of deconnexion syndrome in two patients with partial section of the neocommissures, *Brain: a journal of neurology* vol. 94, 327-36, 1971

Griffanti L., Douaud G., Bijsterbosch J., Evangelisti S., Alfaro-Almagro F., Glasser Matthew F., Duff Eugene P., Fitzgibbon S., Westphal R., Carone D., Beckmann Christian F., Smith Stephen M., “Hand classification of fMRI ICA noise components”, *NeuroImage* vol 154, pages 188-205, 2017: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.036>

Griguolo A., “Sistema nervoso centrale”, My personal trainer, 2019: <https://www.my-personaltrainer.it/fisiologia/tronco-encefalico.html>

Griguolo A., “Corpo calloso”, My personal trainer, 2019: <https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/corpo-calloso.html>

Habib M., “Dominanza emisferica”, *EMC – Neurologia* vol. 9, Pages 1-13, 2011: [https://doi.org/10.1016/S1634-7072\(09\)70507-0](https://doi.org/10.1016/S1634-7072(09)70507-0)

Hecaen H. & Berlucchi G., 1977: [https://www.treccani.it/enciclopedia/emisferi-cerebrali\\_%28Enciclopedia-del-Novecento%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/emisferi-cerebrali_%28Enciclopedia-del-Novecento%29/)

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Heine L., Soddu A., Gómez F., Vanhaudenhuyse A., Tshibanda L., Thonnard M., Charland-Verville V., Kirsch M., Laureys S., Demertzi A, “Resting state networks and consciousness: alterations of multiple resting state network connectivity in physiological, pharmacological, and pathological consciousness States”, *Front Psychol.* 3:295, 2012: 10.3389/fpsyg.2012.00295. PMID: 22969735; PMCID: PMC3427917.

Humagain S., “Structure and types of neuron (The nervous tissue)”, Online science notes, 2018: <https://onlinesciencenotes.com/structure-types-neuron-nervous-tissue/>

Humanitas Mater Domini, cervello: <https://www.materdomini.it/enciclopedia-medica/anatomia/cervello/>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Humanitas Research Hospital, sistema nervoso: <https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/sistema-nervoso/>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Humanitas Research Hospital, sistema nervoso centrale: <https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/sistema-nervoso/sistema-nervoso-centrale/>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Humanitas Research Hospital, epilessia: <https://www.humanitas.it/malattie/epilessia/>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Humanitas Research Hospital, alzheimer: <https://www.humanitas.it/malattie/alzheimer/>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Humanitas Research Hospital, Risonanza magnetica con tensore di diffusione (DTI) o Trattografia: <https://www.humanitas.it/visite-ed-esami/risonanza-magnetica-con-tensore-di-diffusione-dti-o-trattografia/>

Data ultima consultazione: 3 luglio 2022

Jenkinson M. & Chappell M., "Short introduction to MRI physics for neuroimaging", 2017: [https://www.fmrib.ox.ac.uk/primers/appendices/mri\\_physics.pdf](https://www.fmrib.ox.ac.uk/primers/appendices/mri_physics.pdf)

Johnston J. M., Vaishnavi S. N., Smyth M. D., Zhang D., He B. J., Zempel J. M., Shimony J. S., Snyder A. Z., Raichle M. E., "Loss of Resting Interhemispheric Functional Connectivity after Complete Section of the Corpus Callosum", Journal of Neuroscience 28 (25) 6453-6458, 2008: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0573-08.2008>

Kameyama M., Murakami K., Jinzaki M., "Comparison of [<sup>15</sup>O] H<sub>2</sub>O positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging in activation studies", World Journal of Nuclear Medicine vol. 15, Pages 3-6, 2016: <https://www.wjnm.org/article.asp?issn=1450-1147;year=2016;volume=15;issue=1;spage=3;epage=6;aualast=Kameyama>

La mente è meravigliosa, "Sistema limbico: cos'è e come funziona?":  
<https://lamenteemeravigliosa.it/sistema- limbico-cose-funziona/>

Lacquaniti F., 2003: [https://www.treccani.it/enciclopedia/la-grande-scienza-neurofisiologia\\_%28Storia-della-Scienza%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/la-grande-scienza-neurofisiologia_%28Storia-della-Scienza%29/)

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Lakmache Y., Lassonde M., Gauthier S., Frigon J., Lepore F., "Interhemispheric disconnection syndrome in Alzheimer's disease", Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America vol. 95, Pages 9042-9046, 1998: <https://doi-org.ezproxy.cad.univpm.it/10.1073/pnas.95.15.9042>

Lambert A. J., Interhemispheric interaction in the split-brain, Neuropsychologia vol. 29, 941-8, 1991

Lauterbur P., "Image formation by Induced Local Interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. 1973", Clinical orthopaedics and related research, Pages 3-6, 1989: <https://www.nature.com/articles/242190a0>

Loiacono Emilio A., "Differenza tra sostanza bianca e grigia nel cervello", Medicina online, 2018: <https://medicinaonline.co/2018/02/01/differenza-tra-sostanza-bianca-e-grigia-nel-cervello/>

Lucina U. Q, Eric M., Eran Z., Anouk S., Daniel S. M., Clare A. M. K., Zarrara S., Jonathan S. A., Xaviera C. F., Bharat B. B., Michael M. P., "Residual functional connectivity in the split-brain revealed with resting-state functional MRI", NeuroReport vol. 19, Pages 703-709, 2008: **Errore.**

**Riferimento a collegamento ipertestuale non valido.**

MRIcon: <https://www.nitrc.org/projects/mricron/>

Myers R. E., Sperry R., “Interhemispheric communication through the corpus callosum: mnemonic carry-over between the hemispheres”, A.M.A. Archives of Neurology & Psychiatry, Pages 298-303, 1958: <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1958.02340090034004>

Niazy R., Cole D., Beckmann C., Smith S., Resting-State Networks. In: Uludag, K., Ugurbil, K., Berliner, L. (eds) fMRI: From Nuclear Spins to Brain Functions. Biological Magnetic Resonance, vol 30. Springer, Boston, MA, 2015: [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7591-1\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7591-1_14)

Okanishi T., Fujimoto A., “Corpus callosotomy for controlling epileptic spasms: a proposal for surgical selection”, Brain Sciences 11, Page 1601, 2021: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fbrainsci111121601>

Pacella V., Ricciardi G. K., Bonadiman S., Verzini E., Faraoni F., Scandola M., Moro V., “The Role of White Matter Disconnection in the Symptoms Relating to the Anarchic Hand Syndrome: A Single Case Study”, Brain Sciences 11, Page 632, 2021: <https://doi-org.ezproxy.cad.univpm.it/10.3390/brainsci11050632>

Palpicelli S., “Meningite”, Virtuasalute, 2019: <https://www.virtuasalute.com/meningite>

Pellegrino G., “Potenziale di membrana e il potenziale d’azione”, Biopills, 2020: <https://www.biopills.net/potenziale-di-membrana-potenziale-azione/>

Peter Redgrave, “Basal ganglia”, 2007: <http://dx.doi.org/10.4249/scholarpedia.1825>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Philips Devin K., “Speed of the Human Brain”, Arizona State University, Ask a biologist: <https://askabiologist.asu.edu/plosable/speed-human-brain>

Piccolantonio G., “Analysis of resting-state fMRI images to study the interhemispherical functional connectivity”, Università politecnica delle Marche, A.A. 2020/2021

Pike G. B., "Quantitative functional MRI: concepts, issues and future challenges", NeuroImage vol. 62, Pages 1234-1240, 2011: <https://doi-org.ezproxy.cad.univpm.it/10.1016/j.neuroimage.2011.10.046>

Polgar T., "Fibromyalgia Patients Seen to Benefit from Current Stimulation in Limited Study", Fibromyalgia News Today, 2016: <https://fibromyalgianewstoday.com/2016/02/10/celiac-disease-and-fibromyalgia-is-there-an-association-2/>

Pond E., "Corpus Callosum Lesions Differentiate MS From Other Demyelinating Diseases", Neurology Advisor, 2019: <https://www.neurologyadvisor.com/topics/multiple-sclerosis/corpus-callosum-lesions-differentiate-ms-from-other-demyelinating-diseases/>

Ponsillo N. G., "Dominanza emisferica", 2020: <https://www.ponsillo.it/dizionario/dominanza-emisferica/>

Rella I. A., "Il cervello diviso", a.a. 2018/2019:  
<https://www.unisalento.it/documents/20152/875069/Split+Brain+-+Tesina+Ilaria+Ampolo+Rella.pdf/d51dfe0a-08fb-95a4-61cb-ca206891cd98?version=1.0&download=true>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Risse G. L., Gates J., Lund G., Maxwell R. & Rubens A., "Interhemispheric transfer in patients with incomplete section of the corpus-callosum. Anatomic verification with magnetic resonance imaging", Archives of neurology vol. 46, 437-43, 1989

Roskies A. L., 2007: [https://www.treccani.it/enciclopedia/neuroimaging-dei-processi-cognitivi\\_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/neuroimaging-dei-processi-cognitivi_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/)

Saladin K. S., Anatomia umana, Piccin, 2017

Scavongelli C., "Dentro un computer quantistico: i circuiti quantistici", Elettronica open source, 2020: <https://it.emcelettronica.com/dentro-un-computer-quantistico-i-circuiti-quantistici>

Smith S. M., "Fast robust automated brain extraction", *Human Brain Mapping*, 17(3):143-155, 2002

Smith Stephen M., Fox Peter T., Miller Karla L., Glahn David C., Fox P. Mickle, Mackay Clare E., Filippini Nicola, Watkins Kate E., Toro Roberto, Laird Angela R., Beckmann Christian F., "Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106 (31) 13040-13045, 2009: <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>

Smitha K.A., Akhil Raja K., Arun K.M., Rajesh P.G., Thomas B., Kapilamoorthy T.R., Kesavadas C., "Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks", *Neuroradiol J.*, 30(4):305-317, 2017: <https://doi.org/10.1177%2F1971400917697342>

Sperry W., "Cerebral organization and behavior", 1961: <http://people.uncw.edu/puente/sperry/sperrypapers/60s/85-1961.pdf>

Sperry W., "Split-brain approach to learning problems", 1967: <http://people.uncw.edu/puente/sperry/sperrypapers/60s/130-1967.pdf>

Sperry W., "Hemisphere disconnection and unity in conscious awareness", 1968: <http://people.uncw.edu/Puente/sperry/sperrypapers/60s/135-1968.pdf>

Sperry R., Bogen J. E., Gordon H. W., "Absence of disconnection syndrome in two patients with partial section of the neocommissures", *Brain* vol. 94, Pages 327-336, 1971: <https://doi.org/10.1093/brain/94.2.327>

Sperry R., Levy J. & Trevarthen C., "Perception of bilateral chimeric figures following hemispheric disconnection", *Brain* vol. 95, Pages 61-78, 1972: <https://doi.org/10.1093/brain/95.1.61>

Sperry R., Myers J. J., "Interhemispheric communication after section of the forebrain commissures", *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* vol. 21, Pages 249-260, 1985: [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(85\)80030-7](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(85)80030-7)

Smith Stephen M., Fox Peter T., Miller Karla L., Glahn David C., Fox P. Mickle, Mackay Clare E., Filippini N., Watkins Kate E., Toro R., Laird Angela R., Beckmann Christian F., "Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest", Journal Article, Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009: <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>

Talairach J., Szikla G., "Atlas of stereotactic concepts to the surgery of epilepsy", 1967

The Editors of Encyclopaedia, "Cerebrum", Encyclopedia Britannica, 6 febbraio 2020, <https://www.britannica.com/science/cerebrum>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

The Editors of Encyclopaedia, "Lobes of the cerebral cortex", Encyclopedia Britannica, 9 aprile 2020, <https://www.britannica.com/science/human-nervous-system/Lobes-of-the-cerebral-cortex>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

The Editors of Encyclopaedia, "Action potential", Encyclopedia Britannica, 12 dicembre 2018, <https://www.britannica.com/science/action-potential>

Data ultima consultazione: 13 marzo 2022

The human memory, "Insula", 2020: <https://human-memory.net/insula/>

The Editors of Encyclopaedia, "Nuclear magnetic resonance", Encyclopedia Britannica, 20 luglio 2018, <https://www.britannica.com/science/nuclear-magnetic-resonance>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Treccani, "Cervello": <https://www.treccani.it/enciclopedia/cervello/>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Treccani, "Meninge": [https://www.treccani.it/enciclopedia/meninge\\_%28Dizionario-di-Medicina%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/meninge_%28Dizionario-di-Medicina%29/)

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Treccani, "Motoneurone": <https://www.treccani.it/enciclopedia/motoneurone/>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Treccani, "Neuroimaging": [https://www.treccani.it/enciclopedia/neuroimaging\\_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/neuroimaging_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/)

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Tian T. Y., Ruschel M. A. P., Park S., Liang J. W., "Marchiafava Bignami Disease", StatPearl:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526007/>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Uddin L.Q., Mooshagian E., Zaidel E., Scheres A., Margulies D.S., Kelly A.M., Shehzad Z., Adelstein J.S., Castellanos F.X., Biswal B.B., Milham M.P., "Residual functional connectivity in the split-brain revealed with resting-state functional MRI", Neuroreport, 19(7):703-9, 2008:

<https://doi.org/10.1097%2FWNR.0b013e3282fb8203>

Vichianin Y., Kareesaw A., Chawalparit O. & Ohki M., "Optimizing fractional intensity threshold for FSL-Brain Extraction Tool (BET) and comparing with freeSurfer on 3D T1W MR images", Siriraj

Medical Journal, 70(5), 391-396, 2018: <https://doi.org/10.14456/smj.2018.62>

Wang Z., Wang J., Zhang H., Mchugh R., Sun X., Li K., Yang Q. X., "Interhemispheric Functional and Structural Disconnection in Alzheimer's Disease: A Combined Resting-State fMRI and DTI Study",

PloS one vol. 10, 2015: <https://doi-org.ezproxy.cad.univpm.it/10.1371/journal.pone.0126310>

Warbleton Council, "Aree di Brodmann": <https://it1.warbletoncouncil.org/areas-de-brodmann-6509>

Data ultima consultazione: 9 marzo 2022

Wolman D., "The split brain: A tale of two halves", Nature vol. 483, Pages 260-263, 2012:

<https://www.nature.com/articles/483260a>

## Ringraziamenti

Dopo un lungo periodo di studio eccomi giunta alla fine del mio percorso, che in principio faticavo persino ad immaginare. È stato ricco di sfide e difficoltà, ma anche una straordinaria opportunità che mi ha permesso di arricchire il mio bagaglio culturale e di conoscere di più me stessa. Questo piccolo spazio lo voglio dedicare a chi ha reso possibile la realizzazione di questo elaborato e anche a chi non ha mai smesso di supportarmi in questi anni.

Innanzitutto, desidero ringraziare la mia relatrice, la Prof.ssa Mara Fabri, che ha accettato di seguirmi ed è stata di fondamentale importanza nella stesura della tesi. Voglio ringraziare le mie due correlatrici: la Prof.ssa Laura Burattini, che ha saputo guidarmi nella scelta di questo interessante argomento, e la Dott.ssa Ilaria Marcantoni, che è sempre stata presente e paziente, dandomi consigli puntuali ed indispensabili. Un altro speciale ringraziamento va a Giusi Piccolantonio e alla sua infinita disponibilità, perché senza il suo aiuto sarei ancora lontana dal traguardo.

Ho il piacere di ringraziare anche chi non ho conosciuto in prima persona, ma senza i quali non avrei mai potuto svolgere questo lavoro. Queste persone sono il Prof. Gabriele Polonara, direttore di Neuroradiologia, la Dott.ssa Mojgan Ghoushi, dirigente medico di Neuroradiologia, Luigi Imperiale e Lucio Montesi, Tecnici di Neuroradiologia (acquisizione e salvataggio dati), la Dott.ssa Nicoletta Foschi, dirigente medico di Neurologia, referente per i pazienti epilettici e la Dott.ssa Simona Lattanzi, ricercatrice Clinica Neurologica, referente per i pazienti epilettici.

Gli ultimi ringraziamenti, ma non ultimi per importanza, li voglio dedicare alla mia Famiglia. Una famiglia che mi è sempre stata accanto, che mi ha sempre sostenuta anche nei momenti per me più bui e che non mi ha permesso di arrendermi anche quando pensavo di farlo. Il loro supporto è la mia forza e spero di riuscire a ripagarlo nel miglior modo possibile.