



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE
Corso di Laurea: Scienze Biologiche

SCIENZE
DISVA - DIPARTIMENTO DI
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE



DIMSC
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
SPERIMENTALE E CLINICA



La topografia funzionale del corpo calloso dell'uomo studiata tramite DTI e fMRI

Functional topography of the human corpus callosum investigated by DTI and fMRI

Tesi di Laurea di:
Elisabetta Chytsik

Docente Referente:
Chiar.ma Prof. Mara Fabri

Sessione Straordinaria: febbraio 2021
Anno Accademico 2019-2020

Il corpo calloso: composizione

Principale commessura interemisferica:

struttura allungata con collocazione centrale nel cervello (Figg. 1 e 2)

Centinaia di milioni di fibre:

- fibre mielinizzate (70%)
- non mielinizzate (30%)
- cellule gliali (astrociti ed oligodendrociti)
- neuroni

5 regioni anatomiche:

- rostro [1]
 - ginocchio [2]
 - tronco (anteriore [3], medio [4] e posteriore [5])
 - istmo [6]
 - splenio [7]
- Fibre di largo diametro (3-5 μm) e sottili (<0.4 μm)
 - Differenze nell'espressione proteica

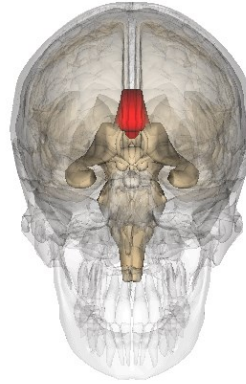


Figura 1
(da [wikimedia.org](https://www.wikimedia.org))

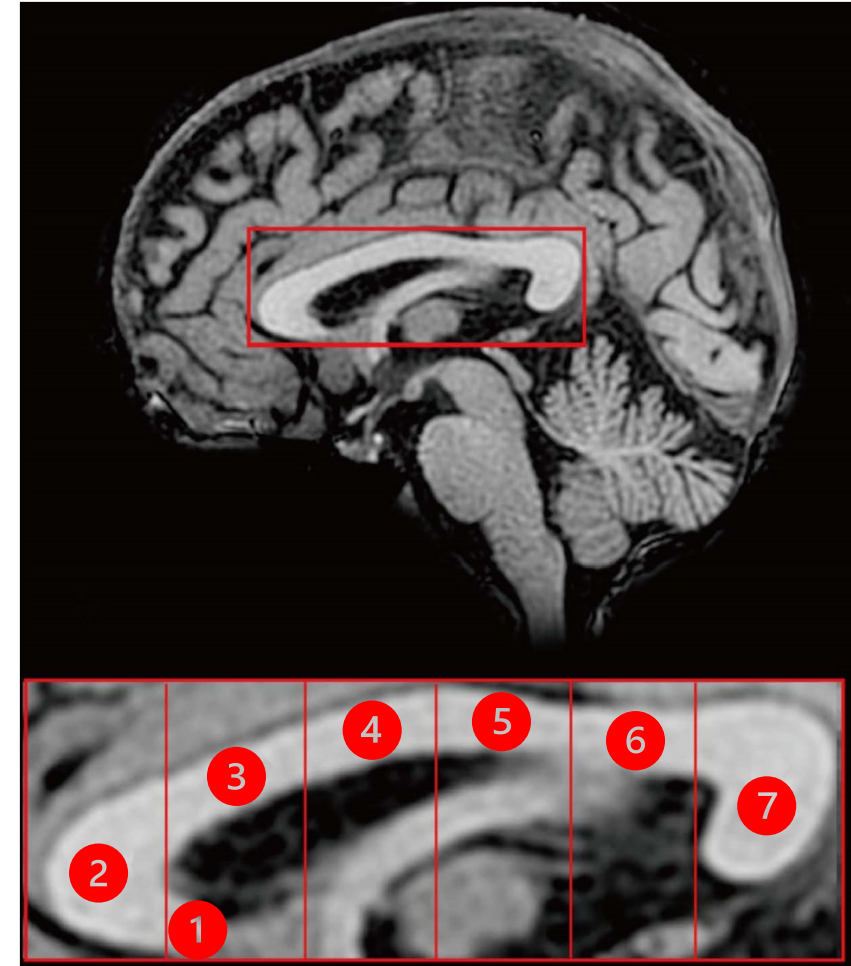


Figura 2
(Fabri et al., *World Journal of Radiology*, 2014),

Il corpo calloso: sviluppo

- Recente acquisizione dei mammiferi placentati (Fig. 3)

Fusione di due segmenti separati:

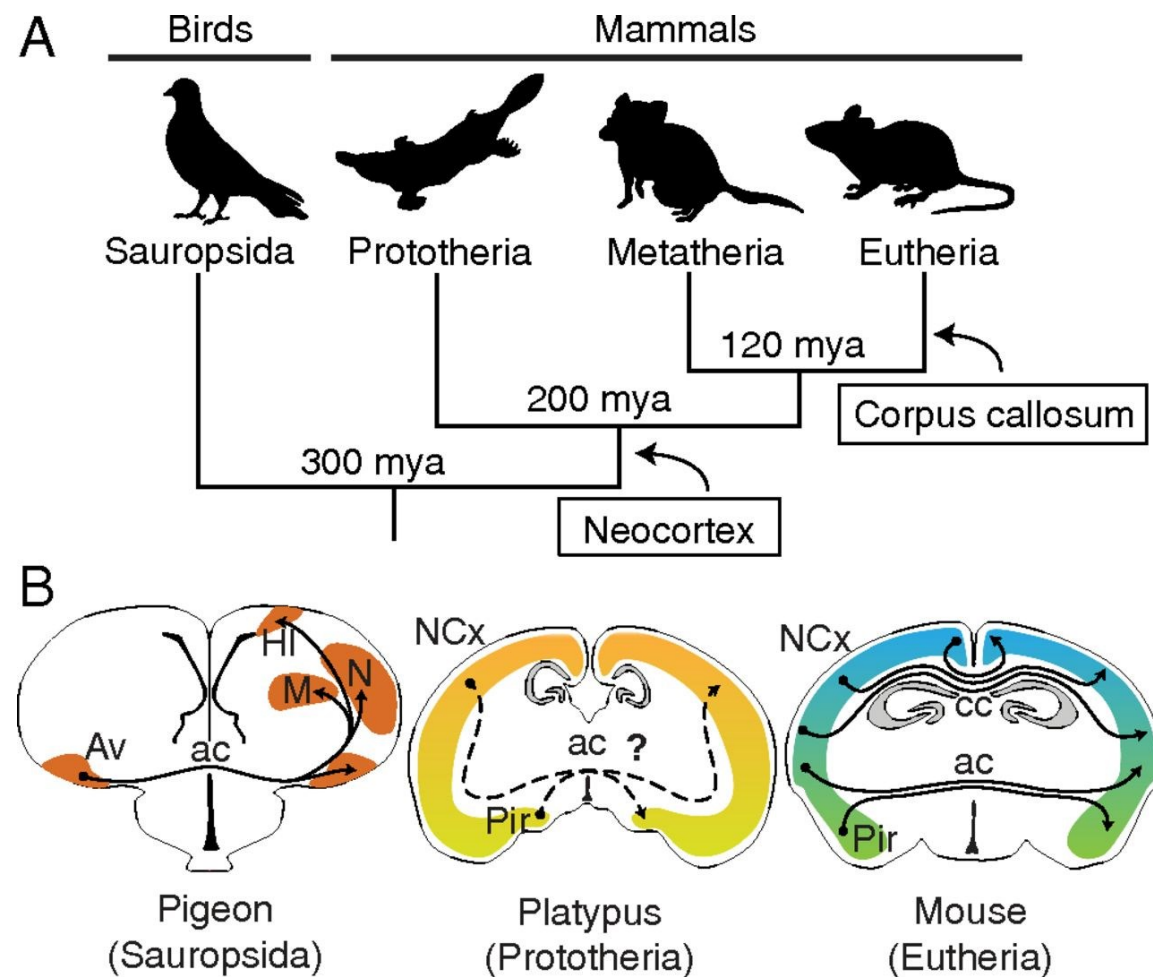
- anteriore di origine gliale
- posteriore costituito dallo splenio associato alla commessura ippocampale

Segmenti con differenti proprietà funzionali:

- sindrome da disconnessione
- mielinizzazione

Funzioni:

- scambio interemisferico di informazioni
- integrazione di input diretti agli emisferi
- facilitazione o inibizione di attività corticali
- integrità essenziale per la performance cognitiva



Risonanza magnetica funzionale (fMRI):

- approccio funzionale dell'imaging della risonanza magnetica (MRI)
 - attività cerebrale misurata rilevando modificazioni del flusso sanguigno
- L'attivazione neuronale in un'area è accompagnata da un aumento locale del flusso sanguigno

Effetto BOLD (*blood-oxygen-level dependent*):

- differente percentuale di emoglobina ossigenata e deossigenata
- forme della molecola con differenti comportamenti magnetici
- concentrazioni rilevate dall'apparecchiatura

Figura 4
(da [wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_brain_sagittal_T1-weighted_MRI))

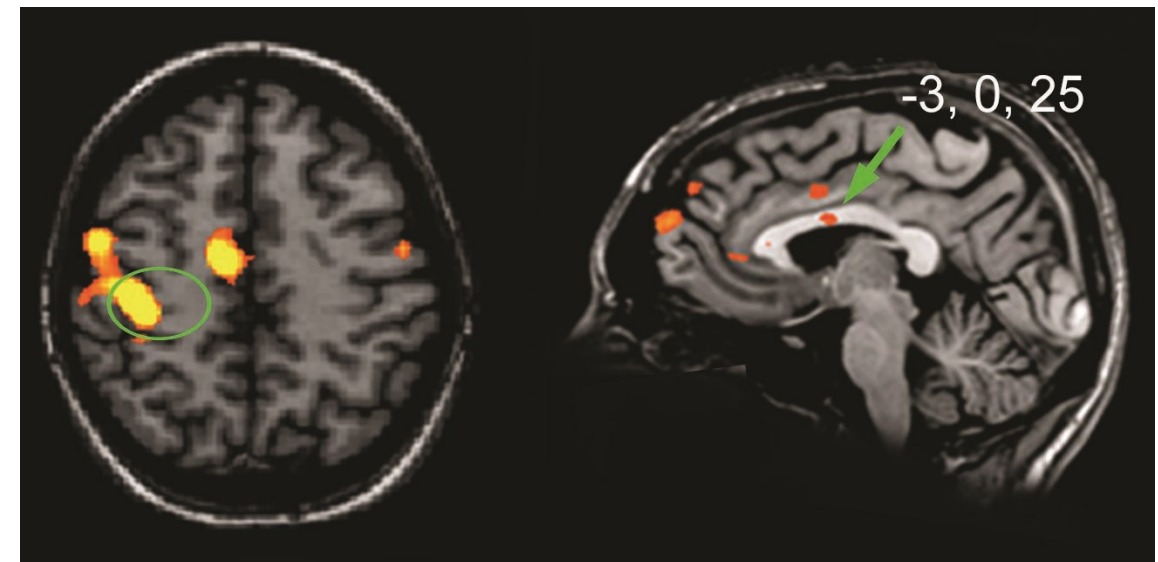
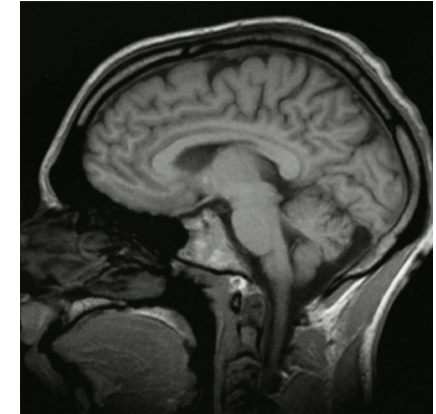


Figura 5 (Fabri and Polonara, *Neural Plasticity*, 2013)

Ipotesi precedenti:

- attività metabolica associata alle sinapsi
- possibile solo nella sostanza grigia
- Segnale osservato nell'istmo e nello splenio durante l'esecuzione di compiti basati sulla "crossed condition"

Ipotesi sui meccanismi nella sostanza bianca:

- dilatazione dei vasi sanguigni da parte degli astrociti
- aumento del potassio extracellulare
- aumento del calcio citoplasmatico
- calore prodotto dall'aumentato metabolismo assonale
- presenza di neuroni NOS-immunopositivi
 - l'inibizione della NO-sintetasi attenua l'effetto
 - potrebbero essere coinvolti glutammato e recettori NMDA

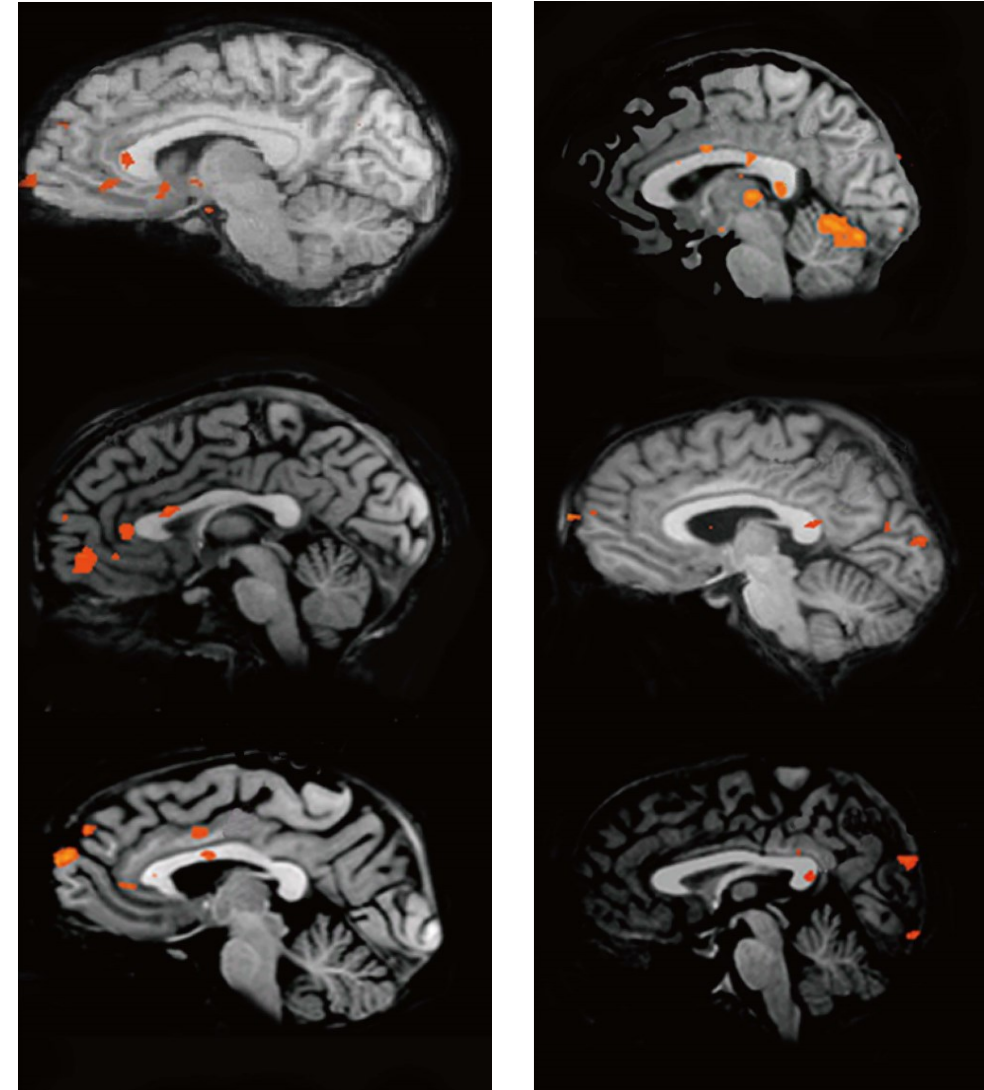


Figura 6

(Fabri et al., *World Journal of Radiology*, 2014)

Imaging con tensore di diffusione (DTI):

- metodo basato sull'imaging della risonanza magnetica (Fig. 7)
- valutazione della struttura sostanza bianca
- quantificazione in vivo della diffusione dell'acqua nei tessuti (moto Browniano)
- diffusione isotropica e anisotropica

Anisotropia frazionale:

- riduzione osservata in condizioni neuropsichiatriche e neurologiche
- aumento in relazione a sviluppo o allenamento

Trattografia del tensore di diffusione (DTT):

- applicazione del DTI
- esplorazione della distribuzione di fibre nella sostanza bianca (Fig. 9)
- utile per studiare variazioni della sostanza bianca

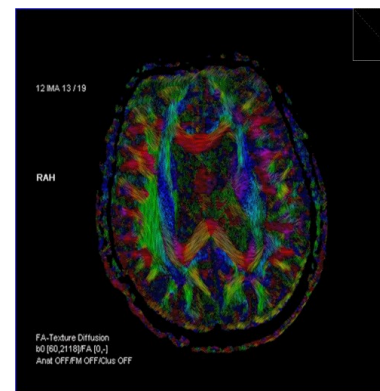


Figura 7 (da siemens.com)

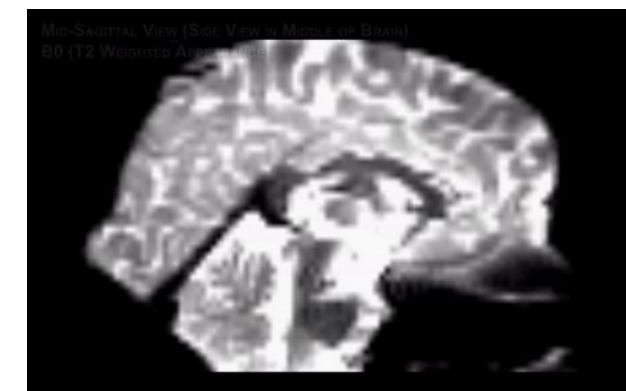


Figura 8 (da youtube.com)

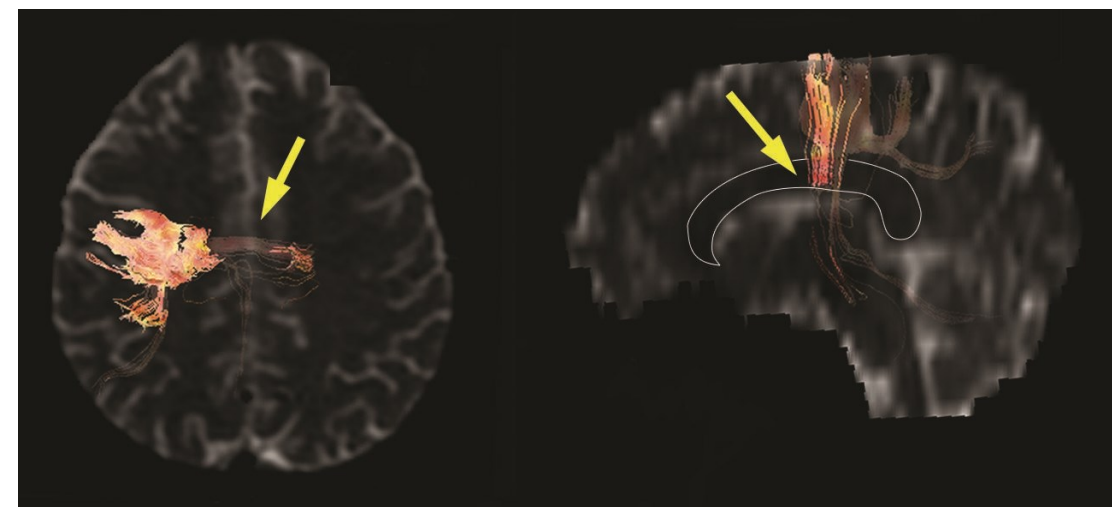


Figura 9 (Fabri and Polonara, *Neural Plasticity*, 2013)

Rilevazione dell'effetto BOLD

Studio: effetto BOLD evocato nel corpo calloso da uno stimolo sensoriale o compito motorio che attivasse aree corticali corrispondenti

Obiettivi:

- rilevazione del segnale nelle fibre del corpo calloso
- coerenza tra foci correlati agli stimoli e concetto di organizzazione topografica

Risultati:

Foci di attivazione in specifiche regioni del corpo calloso:

- stimolazione tattile nella regione centro-posteriore (Fig. 10)
- stimolazione motoria nel tronco centrale (Fig. 10A₃)
- stimolazione visiva nello splenio (Fig. 11)
- stimolazione olfattiva e gustativa nel corpo calloso anteriore (Fig. 12)
- stimolazione uditiva nell'istmo

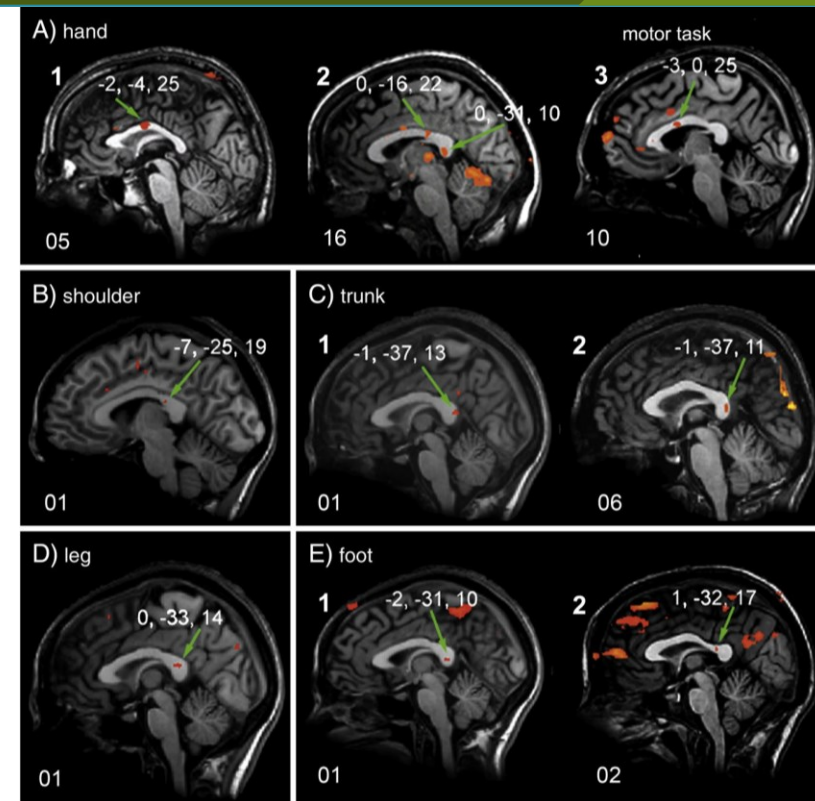


Figura 10

(Fabri et al., *Brain Research*, 2011)

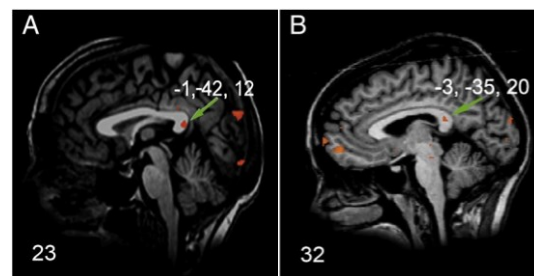


Figura 11 (Fabri et al., *Brain Research*, 2011)

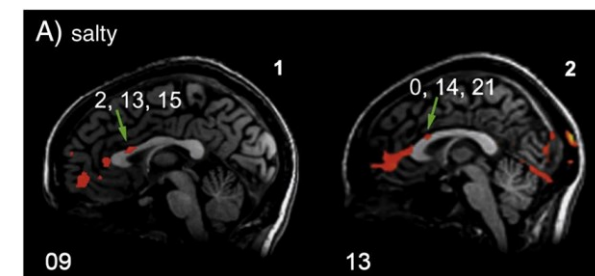


Figura 12 (Fabri et al., *Brain Research*, 2011)

Studi in pazienti con callosotomia

Studio: stimolazione periferica sensoriale applicata a pazienti con callosotomia parziale e rielaborazione dei dati con DTI

Obiettivi: rilevazione del segnale nelle porzioni di corpo calloso rimaste dopo l'intervento chirurgico

Risultati:

- foci di attivazione raramente osservati nell'area centro-anteriore
- foci osservati nello splenio originati da differenti stimoli sensoriali (Figg. 13 e 14)

Attivazione funzionale nel tronco anteriore:

- rilevata nei compiti di trasferimento interemisferico
- trasferimento di un programma premotorio
- coinvolta nell'integrazione di aree corticali utilizzate in operazioni mentali astratte
- anisotropia frazionale ridotta in pazienti autistici o psicotici

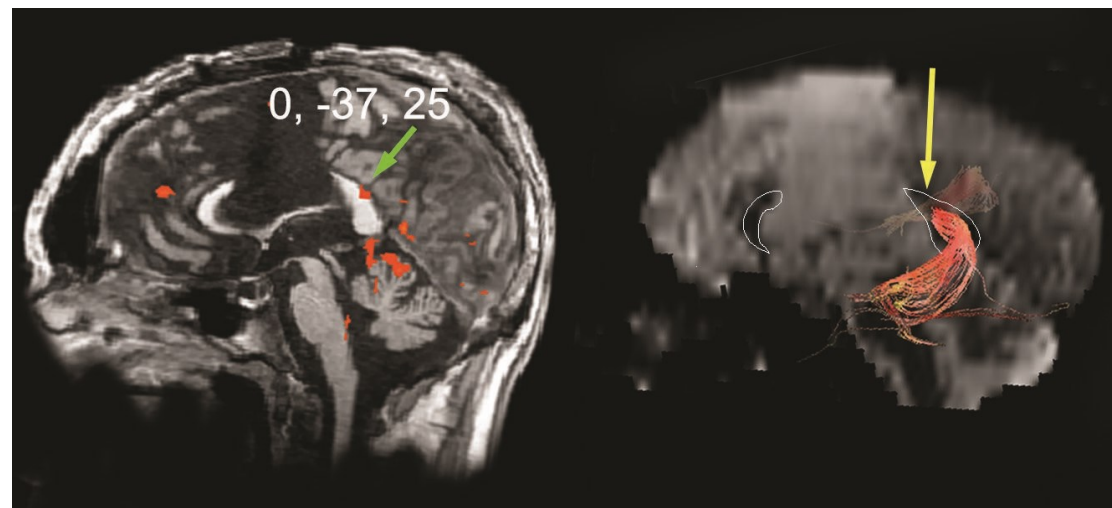


Figura 13 (Fabri and Polonara, *Neural Plasticity*, 2013)

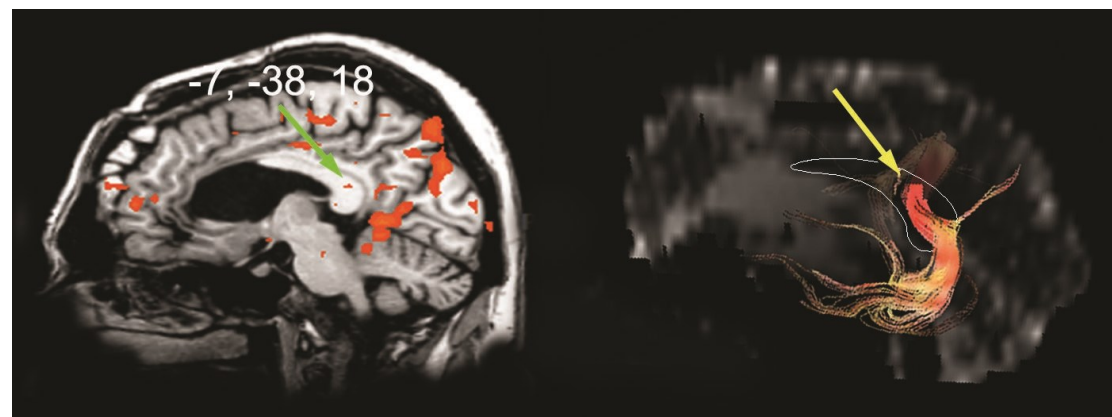


Figura 14 (Fabri and Polonara, *Neural Plasticity*, 2013)

Organizzazione topografica

Mappa topografica funzionale in accordo con gli studi precedenti:

- fibre corticali prefrontali nel corpo calloso anteriore
- fibre corticali premotorie e motorie nel tronco centrale
- fibre parietali nel tronco posteriore
- fibre temporali nell'istmo
- fibre occipitali nello splenio

Ricerche future:

- mappa di attivazione ed aree attive in fMRI
- ruoli differenti delle porzioni anteriori e posteriori

Bibliografia:

1. Fabri et al. (2014): "Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI" in *World Journal of Radiology*
2. Fabri and Polonara (2013): "Functional Topography of Human Corpus Callosum: An fMRI Mapping Study" in *Neural Plasticity*
3. Fabri et al. (2011): "Topographical organization of human corpus callosum: An fMRI mapping study" in *Brain Research*

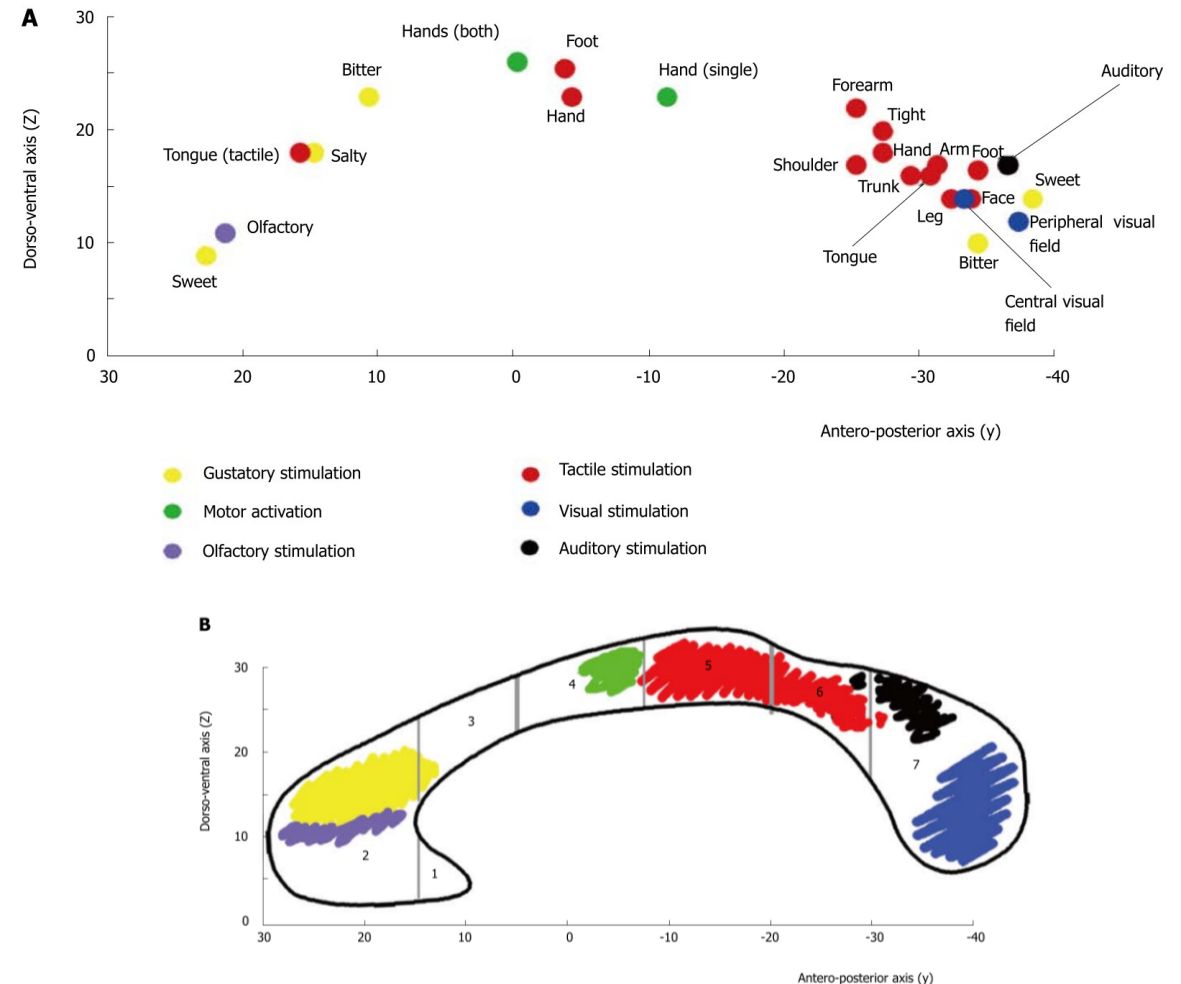


Figura 15
(Fabri et al., *World Journal of Radiology*, 2014)

Il **corpo calloso** (CC) è una struttura allungata, composta da centinaia di milioni di fibre; contiene fibre mielinizzate e non mielinizzate, cellule gliali e neuroni ed ha una collocazione centrale nel cervello. Nell'uomo è stato suddiviso in 5 regioni anatomiche, che includono: *rostro, ginocchio, tronco, istmo* e *splenio*; esse variano per composizione in fibre e nell'espressione proteica. È filogeneticamente una recente acquisizione dei mammiferi placentati e deriva dalla fusione di due segmenti separati: quello anteriore di origine gliale ed il segmento posteriore, costituito dallo splenio. I differenti segmenti sono correlati con differenti proprietà funzionali: la resezione allo splenio provoca nei pazienti la *sindrome da disconnessione*. Nello sviluppo prenatale e postnatale, il CC cresce in direzione antero-posteriore principalmente per aggiunta di fibre; la successiva maturazione è dovuta allo sviluppo della mielina, e procede in direzione postero-anteriore. Le funzioni del CC includono: scambio interemisferico di informazioni, integrazione di input diretti ad uno o entrambi gli emisferi, facilitazione o inibizione di attività corticali. La sua dimensione e integrità sono importanti per la performance cognitiva.

Il CC è stato ritenuto a lungo la “sede dell'anima”. Nel XVIII secolo due medici tedeschi descrissero fasci di assoni che attraversavano la sostanza bianca callosa, connettendo gli emisferi. Le prime ipotesi sul funzionamento del CC umano vennero dagli studi su pazienti *split-brain*, iniziati nella prima metà del 1900, seguiti da studi su animali. Sulla base di osservazioni elettrofisiologiche nel gatto, è stata ipotizzata un'**organizzazione topografica**. Studi successivi su primati, su pazienti trattati sottoposti a callosotomia, o che presentassero lesioni al CC, nonché osservazioni post mortem hanno sostenuto questa idea.

L'**imaging con tensore di diffusione** (DTI) è un metodo basato sull'imaging della risonanza magnetica (MRI) che permette di quantificare *in vivo* la diffusione dell'acqua nei tessuti (moto Browniano) e la valutazione della struttura della sostanza bianca (SB). Nella sostanza grigia (SG) la diffusione è isotropica, mentre nella SB è ostacolata dalla presenza di strutture assionali. Da ciò deriva una diffusione anisotropica preferenziale parallela ai tratti di SB. Una misura comunemente usata è l'anisotropia frazionale (AF), recentemente ritenuta indicatore di mielinizzazione o diametro assonale. Un'ulteriore applicazione del DTI riguarda l'esplorazione della distribuzione delle fibre di SB, conosciuta come **trattografia del tensore di diffusione** (DTT).

La **risonanza magnetica funzionale** (fMRI) è un approccio funzionale in cui l'attività cerebrale viene misurata rilevando modificazioni del flusso sanguigno: l'attivazione neuronale in un'area è infatti accompagnata da un aumento locale del flusso sanguigno. L'**effetto BOLD** si basa sulla variazione della percentuale di emoglobina ossigenata e deossigenata nel sangue. È stato a lungo creduto che l'effetto BOLD fosse possibile solo nella SG; tuttavia, nuovi dati suggeriscono che possa comparire anche nella SB, in particolare nel CC. L'esatto meccanismo alla base dell'effetto BOLD nella SB è ancora dibattuto. Alcune ipotesi suggeriscono la dilatazione dei vasi sanguigni da parte degli astrociti, un aumento del potassio extracellulare o del calcio citoplasmatico e la presenza di neuroni NOS-immunopositivi.

Un recente studio ha esaminato l'effetto BOLD evocato nel CC da un semplice stimolo sensoriale o compito motorio che attivasse aree corticali corrispondenti, con il fine di stabilire se il segnale potesse essere evocato nelle fibre del CC e se i foci correlati sarebbero stati coerenti con il concetto di organizzazione topografica. Lo studio ha difatti rilevato consistenti foci di attivazione in specifiche regioni del CC e ha confermato l'esistenza di un'organizzazione topografica funzionale. Combinando fMRI e DTT, è stato possibile ricostruire le traiettorie delle fibre commissurali che interconnettono le aree corticali primarie attraversando le regioni del CC in cui era stata rilevata l'attivazione da stimolazione periferica.

Per confermare la mappa funzionale, la stimolazione precedente è stata applicata anche a pazienti con callosotomia parziale, per determinare se nelle porzioni di CC rimaste dopo l'intervento chirurgico sarebbe stato osservato il segnale BOLD. Due principali osservazioni sono emerse: rari foci di attivazione nell'area centro-anteriore e foci osservati nello splenio originati da differenti stimoli sensoriali. L'attivazione funzionale nel tronco anteriore è stata rilevata nei compiti di trasferimento interemisferico e interpretata come il trasferimento di un programma motorio.

La mappa topografica funzionale è risultata in accordo con gli studi precedenti. Ulteriori dati fMRI e DTI fornirebbero nuove informazioni sulla **mappa di attivazione** e sulle aree attive del CC corrispondenti ai siti dove le sue fibre attraversano la commessura. Un altro filone di ricerca potrebbe riguardare i potenziali ruoli differenti delle porzioni anteriore e posteriore del CC.

Infine, i risultati di recenti studi suggeriscono che il CC sia coinvolto nell'integrazione di aree corticali utilizzate in operazioni mentali astratte o che richiedano agli individui di rapportare se stessi agli altri. L'ipotesi è supportata da dati microstrutturali da DTI, che mostrano in questa regione una ridotta AF in pazienti autistici o psicotici.