

Introduzione

Il lavoro di questa tesi riguarda lo studio e lo sviluppo di modelli di connettività cerebrale effettiva applicati a dati di Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI).

In particolare, oggetto di ricerca è stato lo studio di eventuali variazioni della connettività cerebrale effettiva nello stato di riposo (*resting state*) valutata in immagini funzionali di pazienti sani e ottenute prima e dopo l'esecuzione di un compito.

Negli ultimi venti anni gli studi funzionali sul cervello, indirizzati soprattutto alla rilevazione e ricostruzione dei processi cerebrali cognitivi e somatosensoriali, hanno avuto un larghissimo sviluppo grazie all'impiego di tecniche di indagine sempre più avanzate (elettroencefalografia, magnetoencefalografia e, a partire dagli anni '90, anche la tomografia ad emissione di positroni e la risonanza magnetica funzionale) e all'utilizzo di metodi di analisi statistica sempre più efficaci (modello lineare generalizzato, analisi delle componenti principali, analisi delle componenti indipendenti).

Le prime ricerche condotte in questo ambito affrontavano lo studio di quell'aspetto dell'organizzazione delle strutture cerebrali che comunemente viene indicato con il nome di *segregazione funzionale*, ponendosi l'obiettivo di riuscire ad individuare ed isolare le regioni funzionalmente specializzate nello svolgimento di determinati compiti cognitivi o attività sensoriali.

Più recentemente, soprattutto negli ultimi dieci anni, il punto di vista è cambiato e l'interesse si è focalizzato anche sullo studio della cosiddetta *integrazione funzionale*, cioè la rilevazione e la comprensione dei legami e dei meccanismi che permettono a gruppi di neuroni, anatomicamente collegati e funzionalmente dedicati ad attività cerebrali specifiche, di interagire ed integrarsi tra loro secondo determinate architetture organizzative chiamate comunemente modelli di connettività.

Su quest'ultimo aspetto esiste una classificazione ben precisa dei vari tipi di connettività, *anatomica*, *effettiva* e *funzionale*, creata in funzione delle diverse tecniche di indagine e dei diversi metodi di analisi che vengono applicati a seconda del problema che si vuole affrontare.

La prima si fonda essenzialmente su studi in vivo su primati e solo più recentemente anche sull'uomo grazie all'innovativa tecnica non invasiva denominata DTI (Diffusion Tensor Imaging) che descrive l'insieme dei collegamenti fisici che esistono tra le varie aree cerebrali.

Per quanto riguarda gli altri due tipi di connettività, essi si riferiscono a due aspetti diversi ma complementari dell'organizzazione funzionale del cervello.

La *connettività funzionale* riguarda la correlazione temporale fra due eventi neurofisiologici spazialmente distanti cioè prende in esame “cosa fa” il cervello in risposta a determinati stimoli sensoriali o processi cognitivi, invece la *connettività effettiva* tenta di spiegare l'influenza che un sistema neurale esercita, direttamente o no, su un altro, ovvero vuole spiegare “come” il cervello riesce a portare a termine la comunicazione fra tutte le regioni coinvolte in una certa risposta neurale.

E' importante evidenziare che uno studio di *connettività effettiva* non può prescindere da ipotesi fondate circa la presenza di legami anatomici tra le diverse regioni; per questo motivo tali ricerche sono classificate come “hypothesis-driven” mentre quelle di connettività funzionale sono denominate “model-free” perché caratterizzate attraverso un'analisi puramente statistica delle correlazioni presenti fra i dati.

Se, da un lato, sono numerosi gli studi funzionali che dipingono l'attività del cervello durante lo svolgimento di compiti cognitivi, sensoriali e motori, relativamente recente è invece l'indagine dello stato di riposo: il soggetto in esame non svolge alcun compito particolare e rimane nello scanner MR come in una tecnologica, e molto rumorosa, sala d'aspetto.

Negli ultimi anni infatti si è affermata tra i ricercatori l'ipotesi che a riposo il cervello sia impegnato in un'attività di fondo, definita in letteratura come *default mode of brain function*, *baseline state*, o anche *conscious resting state*.

Le aree cerebrali coinvolte in tale attività di fondo costituirebbero una rete funzionale, detta *default mode network* (DMN).

Le regioni attribuite alla DMN da studi di risonanza magnetica funzionale corrispondono significativamente alle aree cerebrali metabolicamente più attive nello stato di riposo.

Attualmente le tecniche di analisi più utilizzate per la ricerca di modelli di *connettività funzionale* sono la PCA (Principal Component Analysis) e la ICA (Independent Component Analysis); tutte e due sono tecniche di analisi multivariata basate su approcci descrittivi data-driven che lavorano direttamente o indirettamente sulla

matrice di covarianza dei dati osservati. Invece per quanto riguarda l'analisi della *connettività effettiva* essa utilizza modelli statistici completamente diversi che lavorano su regioni selezionate e fa assunzioni sulle connessioni tra queste regioni in base a modelli di *connettività anatomica*.

Questo tipo di analisi è tanto più performante tanto più sono precise le informazioni sulle aree funzionali rilevanti.

I più importanti metodi di ricerca di connettività effettiva sono il SEM (*structural equation modelling*), il DCM (*dynamic causal modelling*) e il GCM (*granger causality mapping*); il primo, fino ad oggi maggiormente impiegato degli altri, soprattutto su dati fMRI, è stato sviluppato nel campo dell'econometria mentre il secondo e il terzo sono nati appositamente per l'analisi delle serie temporali da imaging funzionale.

In questo lavoro di tesi sono state realizzate e descritte tutte le fasi di uno studio di risonanza magnetica funzionale dello stato di riposo, dall'acquisizione delle immagini alla elaborazione dei dati mediante Analisi delle Componenti Indipendenti (ICA).

L'analisi ICA dei dati funzionali relativi allo stato di riposo è stata realizzata attraverso l'implementazione dell'algoritmo fastICA, che ha consentito l'estrazione della default mode network.

Una volta estratta, l'attenzione è stata rivolta alla valutazione della connettività cerebrale effettiva proprio sulle mappe di default mode network ottenute per i diversi pazienti che hanno preso parte all'esperimento.

L'obiettivo principale è stato quello di studiare il GCM come metodo di analisi di connettività effettiva e valutarne i meccanismi e le potenzialità nell'evidenziare variazioni della stessa in condizione di riposo prima e dopo l'esecuzione di un compito.

Infatti, per chiarire il significato delle funzioni svolte dalla default mode network, potrebbe essere di interesse comprendere come l'esecuzione di un compito vada ad influenzare la connettività.

Un aspetto importantissimo di tale metodo di analisi è la sua natura esplorativa che non richiede la specificazione di un modello anatomico sul quale basarsi per l'implementazione; questo permette appunto di superare i limiti che derivano dal limitare spazialmente la ricerca di connessioni e interazioni tra le varie aree cerebrali.

Prima di applicare tale metodo ai dati sperimentali, sono stati descritti e applicati i passi necessari di pre-elaborazione dei dati al fine di ridurre ulteriormente le

componente artefattuali che possono essere legate a fenomeni come il ciclo respiratorio e cardiaco o i movimenti del soggetto.

Infine è stato descritto come ottenere statistiche relative al grado di connettività a partire dall'applicazione del metodo GCM alle componenti individuate tramite l'ICA.

I risultati ottenuti possono essere di importanza cruciale poiché negli studi di risonanza magnetica funzionale la **condizione di controllo** è spesso rappresentata dallo stato di riposo.

Una scelta scorretta dello stato di controllo può nascondere il ruolo di aree che in tale condizione sono già attive. E' pertanto evidente come la conoscenza dei meccanismi mentali caratterizzanti lo stato di riposo sia fondamentale per l'interpretazione degli studi funzionali.

Le maggiori potenzialità dell'analisi dello stato di riposo risiedono tuttavia nell'individuazione di alterazioni della connettività cerebrale associate a patologie neurologiche e psichiatriche: ciò potrebbe infatti contribuire alla caratterizzazione fisiopatologica e alla diagnosi preclinica di tali malattie.

Il lavoro è organizzato in sei capitoli. Il primo introduce i concetti fondamentali e le definizioni della connettività *funzionale* ed *effettiva* spiegando le differenze, soprattutto metodologiche, che stanno alla base di questa classificazione.

Inoltre si cerca anche di fornire un quadro generale sui problemi che occorre affrontare nell'impostazione di uno studio di connettività.

Nel secondo capitolo vengono presentate le basi neurofisiologiche e una breve panoramica dell'anatomia e della fisiologia della struttura cerebrale.

Nel terzo capitolo vengono descritti i principi fondamentali su cui si basa la Risonanza Magnetica funzionale cercando di evidenziare i problemi legati all'impiego di questa tecnica per l'individuazione delle regioni facenti parte della default mode network.

Inoltre viene presentata una panoramica completa dei vari metodi di analisi della connettività, sia funzionale che effettiva, fornendo un quadro completo dei metodi statistici più utilizzati in questo tipo di ricerche (PCA, ICA per la funzionale e SEM, DCM e GCM per l'effettiva). Per ogni tecnica di analisi vengono studiate le basi teoriche e i principi applicativi del metodo.

Il capitolo quattro introduce la default mode network: sono riferite le prove a favore dell'esistenza e dell'origine neurale della rete e ne è descritta la modulazione durante lo svolgimento di compiti cognitivi complessi.

Il capitolo cinque è dedicato interamente alla descrizione e allo studio del metodo di analisi Granger Causality Mapping. Dopo una breve introduzione riguardo le origini di questa modellizzazione vengono presentate le equazioni descrittive del modello e infine è descritto il toolbox di Matlab, noto come 'toolbox di analisi di connettività causale', utilizzato per lo studio della connettività cerebrale effettiva.

Il capitolo sei è quello più consistente e tratta l'acquisizione e l'elaborazione dei dati. Si parte dalla descrizione dell'esperimento seguita dalla una parte in cui viene descritto l'algoritmo ICA e la sua applicazione all'analisi di immagini fMRI per l'estrazione della default mode network.

Si passa quindi allo studio vero e proprio della connettività cerebrale effettiva, valutata attraverso l'utilizzo del toolbox di analisi della connettività causale sui dati sperimentali e infine all'interpretazione dei risultati ottenuti.