



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
BIOINGEGNERIA**

**IMPATTO DI PARCELLIZZAZIONE E BANDA DI FREQUENZA SULLA
QUANTIFICAZIONE DI METRICHE DI GRAFO NELL'IMAGING
FUNZIONALE**

Relatore: Prof.ssa Alessandra Bertoldo

Correlatore: Ing. Erica Silvestri

Laureando: Alessandro Panciera

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 15/12/2022

Indice

| | |
|---|-----------|
| 1 Introduzione | 1 |
| 2 Basi teoriche..... | 4 |
| 2.1 Principi di risonanza magnetica funzionale..... | 4 |
| 2.2 Connettività funzionale da dati resting state fMRI | 6 |
| 2.3 Network cerebrali | 7 |
| 2.4 Teoria dei grafi e metriche di grafo..... | 9 |
| 2.5 Influenza delle frequenze nella connettività funzionale..... | 12 |
| 3 Materiali e metodi..... | 15 |
| 3.1 Dataset..... | 17 |
| 3.2 Processing..... | 18 |
| 3.2.1 Definizione delle regioni di interesse: gli atlanti | 18 |
| 3.2.2 Estrazione dell'andamento temporale del segnale BOLD | 20 |
| 3.3 Regolarizzazione del volume di analisi..... | 21 |
| 3.3.1 Processing delle regioni | 22 |
| 3.3.2 Valutazione dei soggetti..... | 23 |
| 3.4 Filtraggio | 25 |
| 3.5 Connettività funzionale | 28 |
| 3.5.1 Calcolo delle matrici di connettività funzionale di gruppo..... | 29 |
| 3.5.2 Sparsificazione delle connettività funzionali di gruppo..... | 30 |
| 3.6 Node degree e nodi hub..... | 31 |
| 3.7 Caratterizzazione delle differenze attraverso atlanti e le frequenze..... | 32 |
| 4 Risultati..... | 36 |
| 4.1 Regolarizzazione del volume di analisi..... | 36 |
| 4.2 Connettività funzionale di gruppo..... | 38 |
| 4.2.1 Differenze connettività funzionali di gruppo attraverso le bande..... | 47 |
| 4.3 Similarità matrici di connettività sparsificate..... | 57 |
| 4.4 Node degree..... | 58 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4.4.1 | Correlazione tra vettori node degree | 60 |
| 4.5 | Distribuzione spaziale nodi hub | 61 |
| 4.5.1 | Statistiche distribuzione spaziale hub attraverso le frequenze..... | 64 |
| 4.5.2 | Statistiche distribuzione spaziale hub attraverso gli atlanti | 66 |
| 4.5.3 | Similarità tra hub singoli attraverso gli atlanti..... | 68 |
| 4.6 | Ruolo di specifiche regioni..... | 72 |
| 5 | Discussione..... | 79 |
| 5.1 | Discussione generale dei risultati ottenuti..... | 79 |
| 5.1.1 | Impatto della parcellizzazione | 79 |
| 5.1.2 | Impatto delle bande di frequenza | 81 |
| 5.2 | Confronto risultati ottenuti con letteratura | 83 |
| 6 | Conclusioni | 88 |
| | Appendice | 91 |
| | Bibliografia | 106 |

Capitolo 1

Introduzione

L'impiego della risonanza magnetica funzionale, *fMRI*, negli studi dell'attività neurale dovuta a task specifici nasce nei primi anni novanta e dopo circa 15 anni vengono poste le fondamenta della pratica di *fMRI* in condizioni di *resting state* (*RfMRI*) (Ogawa et al. 1990; Van Den Heuvel e Pol 2010). Questa condizione prevede uno stato di quiete motoria e mentale, in cui l'attività neurale non è focalizzata su nessun task specifico. È stato visto infatti che in questa particolare condizione è possibile rilevare l'attività di certe aree cerebrali normalmente attive in condizioni specifiche (Stam e Reijneveld 2007). Ad oggi le acquisizioni in *resting state fMRI* vengono impiegate principalmente dagli studi di connettività funzionale cerebrale, la quale è definita come la dipendenza temporale tra attività neurologiche distanti a livello spaziale (Friston et al. 1993). Tramite questi studi è stato possibile individuare delle regioni cerebrali connesse a livello funzionale in questa condizione, che cooperano come durante un task. Questo sistema di regioni interconnesse forma una *network*, ovvero una rappresentazione di un sistema reale e complesso attraverso un insieme di nodi e di collegamenti tra essi (Rubinov e Sporns 2010) L'analisi di questi *network* è alla base di un'ampia classe di studi che vuole comprendere gli effetti neurologici di alcune condizioni patologiche o psichiche, al punto tale che l'alterazione di queste reti sta diventando un *biomarker* per la diagnosi di malattie neurodegenerative come quella di *Alzheimer* (Badhwar et al. 2017; van Eimeren et al. 2009).

Strategia di frequente impiego per studiare e rappresentare le *network* cerebrali è la teoria dei grafi. Questa utilizza il concetto matematico di *grafo* nato da Eulero nel 1736 (Boccaletti et al. 2006) per rappresentare la struttura del *network* cerebrale tramite l'impiego di nodi, rappresentanti le regioni, e di archi, rappresentanti le connessioni. Quest'ultime possono essere di vari tipi; in questa tesi è analizzata la connettività funzionale. Questo tipo di analisi associa all'acquisizione di dati *RfMRI* l'identificazione di regioni di interesse (ROI), da cui verranno estratte le dinamiche per studiarne la dipendenza temporale. Da questa è possibile definire le connessioni presenti tra le ROI definite, ovvero i nodi del grafo. Una volta rappresentato il grafo è possibile ricavare delle misure, dette metriche di grafo, le quali esplicano

quantitativamente alcune caratteristiche del network. Il lavoro di questa tesi ha avuto come obiettivo investigare sulla consistenza di due metodiche molto utilizzate in questo tipo di studi.

È necessario prima di tutto dare una definizione precisa dei confini delle ROI all'interno del volume cerebrale. Esistono varie strategie per completare questa definizione. Una delle più semplici, quindi delle più frequentemente impiegate, è la parcellizzazione del volume tramite l'applicazione di atlanti neurali. Questi definiscono le regioni di interesse su uno spazio 3D e vengono comunemente scelti tra quelli disponibili in letteratura. Nonostante il largo impiego della strategia di parcellizzazione mediante l'uso di atlanti, in letteratura non è presente un *gold standard* per la scelta di essi, quindi questa ricade spesso su quelli più frequentemente utilizzati. Non è infatti mai stata posta l'attenzione sugli effetti che potrebbe avere l'applicazione di diversi atlanti sui risultati delle analisi di connettività funzionale e, in particolar modo, delle metriche di grafo. Il primo scopo di questa tesi dunque è quello di analizzare gli effetti del tipo di parcellizzazione, quindi della scelta dell'atlante da applicare, sulla caratterizzazione delle metriche di grafo per definire il ruolo dei nodi all'interno del network. Si vuole quindi testare l'ipotesi che studiare il ruolo dei nodi cerebrali da dati *RfMRI* tramite l'applicazione di atlanti diversi porti a dei risultati che variano in maniera significativa.

Il secondo scopo della tesi invece si concentra sulle frequenze analizzate per ricavare le metriche di grafo. Prima del calcolo della connettività funzionale infatti, il segnale temporale viene filtrato per mantenere solo il contributo in certe frequenze. È norma ormai consolidata rimuovere le frequenze inferiori a 0.01 Hz in quanto si ritiene che il contributo del segnale in questa porzione dello spettro sia dovuto principalmente a rumore di fondo (Fox e Raichle 2007). Per quanto riguarda le alte frequenze invece, la maggior parte degli studi si concentra su quelle inferiori a 0.1 Hz mentre altri espandono la banda di analisi fino a 0.2 Hz. Ad oggi però la ricerca si è concentrata raramente sulle possibili differenze, in termini di importanza dei nodi all'interno del grafo, che si possono riscontrare andando ad analizzare porzioni diverse dello spettro in maniera più precisa. Prendendo come riferimento la procedura applicata allo studio (Wang et al. 2022) in questa tesi sono state estratte le metriche di grafo filtrando le dinamiche in diverse bande di frequenza ed è stata poi valutata la differenza dei risultati.

L'obiettivo di questa tesi quindi è dimostrare l'importanza della scelta dell'atlante per caratterizzare le metriche di grafo, così come verificare il fatto che alcuni nodi possono mostrare un ruolo di maggiore centralità se si analizza il loro comportamento in delle bande di frequenza più strette di quelle comunemente utilizzate.

Capitolo 2

Basi teoriche

2.1 Principi di risonanza magnetica funzionale

La risonanza magnetica funzionale è una tecnica di *imaging* non invasiva, ampiamente utilizzata negli studi neurologici e nelle indagini neurofunzionali. Ha una risoluzione spaziale dell'ordine del millimetro e una risoluzione temporale dell'ordine dei secondi. Vede la sua comparsa nel campo dell'*imaging* neurale nei primi anni novanta, dagli studi di S. Ogawa e K. Thulbron, e successivamente venne impiegata nel primo studio sulla connettività da dati *fMRI* (Friston et al. 1994; Stephan e Roebroeck 2012). Questa tecnica misura la risposta emodinamica associata all'attività neurale di una specifica zona cerebrale. Quando è in corso una funzione cognitiva si ha un aumento del flusso sanguigno nella regione cerebrale associata a tale funzione, a causa del più alto consumo di ossigeno richiesto. Questa risposta emodinamica conseguente ad un'attività neuronale è nota come BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) e le variazioni del segnale generato da essa sono ciò che viene misurato dalla risonanza magnetica funzionale. Non si tratta quindi di una misura diretta, poiché non misura direttamente l'attività neurale, bensì il consumo di ossigeno che avviene durante questa, evidenziando l'attivazione di specifiche aree cerebrali (Buxton 2009).

Scendendo più nel dettaglio dell'attività neurale, questa è causata dall'azione dei neuroni, i quali trasmettono informazione tramite l'ausilio di neurotrasmettitori. Il rilascio di questi richiede una certa quantità di energia che viene prodotta attraverso dei meccanismi che utilizzano l'ossigeno. All'attività neurale quindi corrisponde un incremento del flusso ematico per rifornire di ossigeno la zona cerebrale attiva. All'interno del sangue l'ossigeno è trasportato dall'emoglobina, una molecola in grado di legare questo elemento passando alla sua forma ossigenata (ossiemo globina, *HbO*), e che lo libera nella zona necessaria passando quindi alla sua forma deossigenata (deossiemo globina, *HbR*). All'interno del flusso ematico il volume aumenta di una quantità superiore al necessario, e ne consegue che l'estrazione

dell'ossigeno decresce all'aumentare dell'attività neurale. Questo porta ad una diminuzione della velocità di conversione da *HbO* a *HbR* nella regione attiva comportando quindi uno squilibrio tra la concentrazione di queste due sostanze. L'origine del segnale BOLD associato all'attività neurale è da ricercarsi in questo squilibrio e alle diverse proprietà magnetiche di *HbR* e *HbO*, in quanto la prima è paramagnetica e la seconda dimagnetica relativamente al tessuto cerebrale. La *HbR* all'interno dei vasi contenenti sangue deossigenato modifica la suscettibilità magnetica dei vasi stessi e dei tessuti circostanti, andando così ad introdurre distorsioni nel campo magnetico applicato.

Durante un'acquisizione di risonanza magnetica funzionale l'introduzione di un tessuto biologico, avente una certa suscettibilità magnetica, all'interno del campo magnetico ne causa lo sfasamento degli spin nucleari, il quale provoca un decadimento della magnetizzazione trasversale. Questo decadimento è legato al parametro $T2^*$ che rappresenta il tempo di rilassamento trasversale, e infatti il segnale che viene misurato durante un'acquisizione *fMRI* si dice pesato $T2^*$. In conseguenza ad un'attività neurale si ha una diminuzione della concentrazione di *HbR* nelle regioni attive, quindi un aumento del tempo di rilassamento $T2^*$ e dell'intensità delle immagini pesate $T2^*$ (Matthews e Jezzard 2004; Ogawa et al. 1990). Questo fenomeno è rappresentato nella *Figura 2.1*.

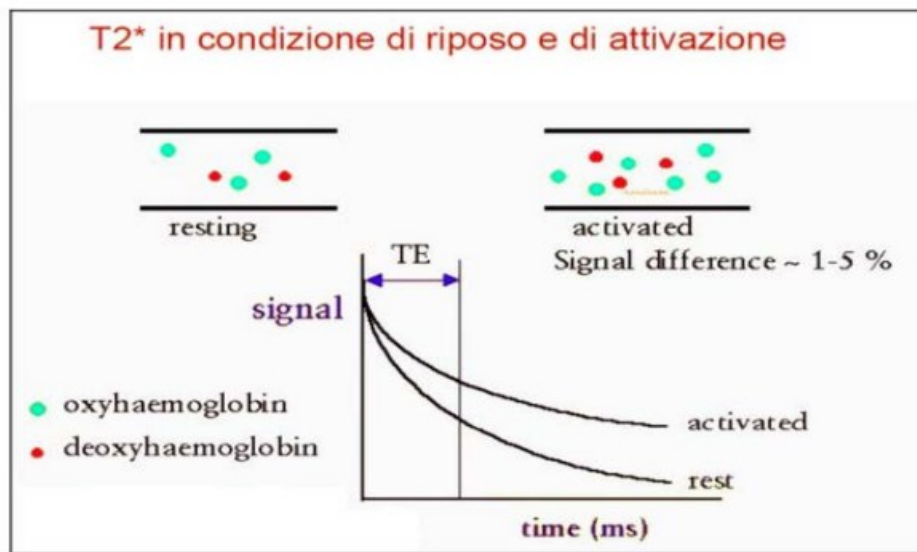


Figura 2.1: effetto della diminuzione di emoglobina deossigenata sul segnale MR pesato $T2^$ nelle regioni attive (activated) rispetto allo stato di riposo (rest) (Bertoldo 2012).*

Negli studi di (Ogawa et al. 1990) è stato dimostrato come, tramite campi magnetici $B_0 > 1.5T$ e immagini pesate $T2^*$, è possibile misurare un segnale dipendente dal livello di emoglobina deossigenata in diverse regioni cerebrali che riflette l'attività neurale: il segnale BOLD.

2.2 Connettività funzionale da dati resting state fMRI

Il cervello può essere considerato come un insieme di varie regioni, ognuna con la propria funzione, che condividono continuamente informazioni tra loro attraverso uno scambio di segnali, formando un complesso network in cui l'informazione viaggia attraverso connessioni strutturali e funzionali. Dopo l'avvento della *fMRI* utilizzata negli studi neurali, in riferimento ai ritrovamenti di (Biswal et al. 1995) in cui sono state studiate le correlazioni temporali delle componenti del segnale BOLD nelle frequenze inferiori a 0.1 Hz, diversi studi hanno confermato che molti network, noti per lavorare in certe condizioni, mostrano un'attività anche in stato di riposo, ovvero in uno stato di veglia cosciente in cui non si svolge nessuna azione particolare. Nasce così lo studio dell'attività neurale tramite *resting state fMRI* (Fox et al. 2005; Fransson 2005).

Alla base del trasferimento di informazioni da una regione all'altra vi è il concetto di connettività funzionale, la quale è definita come la dipendenza temporale tra attività neurologiche distanti a livello spaziale (Aertsen et al. 1989; Friston et al. 1993). Con la scoperta delle proprietà del network cerebrale in condizioni di *resting state*, in molti studi è stato dimostrato come sia possibile esaminare la connettività funzionale tra regioni cerebrali tramite lo studio della correlazione di serie temporali *fMRI* misurate in questo stato (Lowe et al. 2000). Negli studi di Biswal *et al.* per la prima volta è stata dimostrata l'attività del network motorio primario in uno stato di *resting state*, suggerendo la presenza di una connettività funzionale in queste regioni durante questa condizione (Biswal et al. 1995; Biswal, Kylene, e Hyde 1997). Studi successivi hanno poi evidenziato l'attività di altri noti network nelle stesse condizioni, confermando quindi che in questa condizione varie regioni cerebrali mostrano un'attività correlata a livello funzionale (Van Den Heuvel e Pol 2010).

Esistono vari metodi per il calcolo della connettività funzionale di due variabili, e una loro possibile classificazione li distingue in *model-based* o *model-free*. Un semplice metodo *model-based* è il calcolo della correlazione di Pearson, la quale misura la relazione lineare tra due variabili, mentre un metodo *model-free* è il calcolo della *mutual information*. Quest'ultimo è di più generale applicazione in quanto

non assume la dipendenza lineare tra le variabili analizzate (Bastos e Schoffelen 2016). Nella più comune metodica di calcolo della connettività funzionale in *RfMRI* viene innanzitutto estratto l'andamento del segnale nel tempo da specifiche regioni di interesse precedentemente definite sul volume cerebrale. Viene poi quantificata la connettività funzionale mediante l'applicazione della correlazione di Pearson tra ogni coppia di questi segnali. In questo modo vengono quantificate le dipendenze lineari nel dominio del tempo tra i segnali BOLD delle diverse parcelle (Friston 1994; Song et al. 2008; Stephan, Friston, e Squire 2009). In seguito a vari esperimenti di questo tipo, sono stati individuati diversi network cerebrali attivi in condizioni di *resting state* e interconnessi tra di loro in una struttura funzionale: la *resting state network (RSN)*. Tra le più importanti network individuate fino ad oggi troviamo la network motoria, visiva, le regioni parietali e frontali e *default mode network (DMN)*. Quest'ultima è di particolare rilievo in quanto evidenzia un elevato livello di attività neuronale in uno stato di riposo, suggerendo quindi un suo ruolo di default nell'attività neurale umana (Gusnard e Raichle 2001).

2.3 Network cerebrali

Partendo dalle dinamiche temporali della connettività funzionale è possibile ricavare la network cerebrale. Una network rappresenta un sistema reale e complesso attraverso un insieme di nodi e di collegamenti tra essi (Rubinov e Sporns 2010). Gli studi pionieristici di Biswal *et al.* sono stati i primi a dimostrare che le regioni cerebrali della corteccia motoria primaria non erano silenti in uno stato di riposo, ma invece presentavano un'alta correlazione temporale. Con il passare del tempo è stato dimostrato che con analisi *RfMRI*, si possono individuare delle reti fortemente connesse note come *resting-state network*. Nello specifico queste consistono in regioni integrate a livello funzionale nella condizione di *resting state* anche se separate da un punto di vista anatomico (Buckner e Vincent 2007). L'analisi con *fMRI* permette quindi di registrare contemporaneamente l'attivazione di più regioni cerebrali e di studiare le reti neurali. Si può pensare quindi di rappresentare queste connessioni funzionali con l'ausilio di particolari network dette *network cerebrali*. I nodi di queste network rappresentano le ROI, mentre i collegamenti possono rappresentare le connessioni strutturali, funzionali o effettive in base al tipo di analisi che si sta effettuando. Nel caso della connettività funzionale i collegamenti corrispondono alle correlazioni tra i segnali temporali estratti dalle ROI.

L'iter per la costruzione della network cerebrale comincia con l'acquisizione delle immagini funzionali *RfMRI*. Va poi eseguita l'analisi delle immagini basata sulle ROI. Esistono varie strategie per definire le

regioni cerebrali di interesse nell'encefalo, la più semplice, nonché una delle più comuni, è attraverso l'utilizzo di atlanti anatomici. Questo processo è definito parcellizzazione cerebrale e consiste nella suddivisione totale o parziale del volume cerebrale. La letteratura dispone vari atlanti da utilizzare poiché non esiste ancora un metodo di parcellizzazione standard. Gli atlanti neurali si dividono in due principali categorie, in base al principio utilizzato per delineare le loro regioni: atlanti anatomici e atlanti funzionali. Gli atlanti anatomici integrano la conoscenza del volume cerebrale alle mappe di probabilità per delineare manualmente le regioni di interesse, mentre gli atlanti funzionali sono creati raggruppando nelle stesse regioni i *voxel* considerati simili da opportuni criteri di omogeneità funzionale. Le regioni di un atlante anatomico quindi vengono delineate sulla base della conoscenza anatomica delle stesse mentre quelle di un atlante funzionale sono ottenute dal raggruppamento di *voxel* statisticamente simili di immagini funzionali (Schaefer et al. 2018; Tzourio-Mazoyer et al. 2002).

Data la variabilità macroscopica che sussiste tra i volumi cerebrali di soggetti diversi, è buona norma applicare la parcellizzazione per ogni soggetto acquisito (Poldrack 2007). Nell'ottica di uno studio di connettività funzionale per *RfMRI* quindi, l'analisi su ROI permette di visionare i dati di una singola regione, riducendo di molto la complessità dell'analisi. Vengono quindi estratte le serie temporali di ogni ROI (*Time Activity Curves - TAC*), dalle quali viene ricavata la correlazione temporale, solitamente tramite la correlazione di Pearson. Si ottengono così i valori di connettività funzionale per ogni ROI, rappresentati nella matrice di connettività (Bullmore e Sporns 2009; Song et al. 2008). Le intersezioni di righe e colonne di questa matrice vanno a definire i valori di connettività funzionale tra due diverse ROI, ovvero i nodi del network. Si ottiene così l'insieme di nodi e collegamenti denominato network, o grafo, che permette di esaminare la rete cerebrale. È possibile inoltre applicare una soglia alla matrice di connettività in modo da generare un grafo a diversa densità di nodi (Rubinov e Sporns 2010). La scelta della tecnica ottimale di sogliatura è tuttora argomento di discussione in letteratura. Nei lavori di (Simpson, Bowman, e Laurienti 2013) vengono consigliate le tecniche di sogliatura fissa, sogliatura di grado medio e sogliatura legata alla densità di link tra i nodi. Le prime due utilizzano soglie uniformi applicate a tutta la rete, mentre l'ultima vuole minimizzare il numero di connessioni tra i nodi per mantenere solo le componenti principali. Una delle tecniche più avanzate per l'analisi del network rappresentante la rete cerebrale è l'analisi dei grafi (Stam e Reijneveld 2007). Con questo tipo di analisi è possibile ricavare varie metriche, dette metriche di grafo, che caratterizzano il network. Nella *Figura 2.2* è mostrato un esempio di definizione di *RSN* con la relativa matrice di connettività funzionale (Contreras et al. 2017).

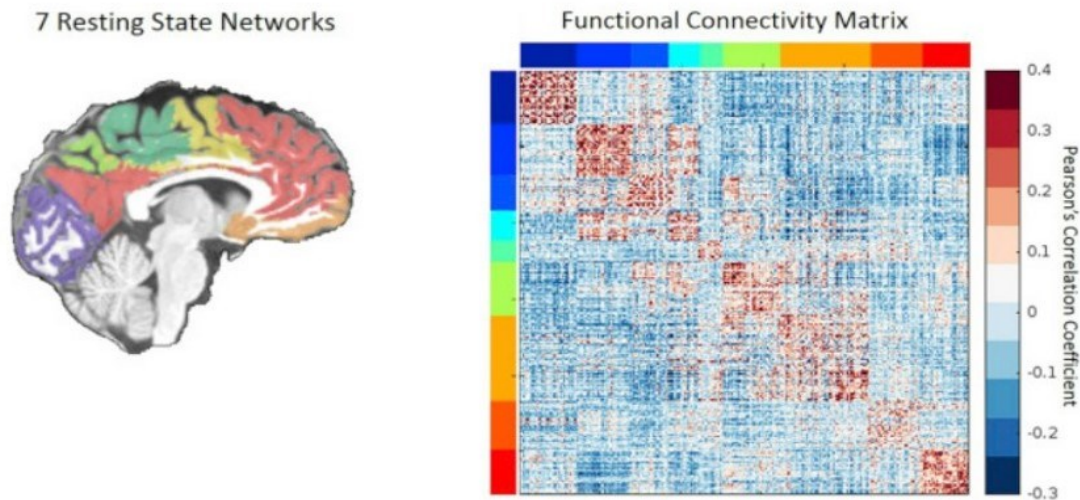


Figura 2.2: (Contreras et al. 2017) a sinistra l'organizzazione in RSNs come in (Yeo et al. 2011), a destra la relativa matrice di connettività funzionale in cui le regioni sono ordinate in diverse network (come indicato dai colori delle barre a sinistra e sopra la matrice).

2.4 Teoria dei grafi e metriche di grafo

Un grafo può essere rappresentato matematicamente da una coppia di insiemi $G = (N, L)$. L'insieme $N = \{n_1, n_2, \dots, n_N\}$ rappresenta l'insieme dei nodi, i quali rappresentano le unità fondamentali del sistema, dunque $N \neq \emptyset$. $L = \{l_1, l_2, \dots, l_K\}$ è l'insieme dei collegamenti, o archi, e rappresenta le relazioni tra gli elementi del sistema. Nel caso degli studi di connettività funzionale L rappresenta l'insieme delle correlazioni temporali tra i segnali dei nodi che compongono il network cerebrale. Ogni nodo n_i è indicato dall'indice i che rappresenta la sua posizione i -esima all'interno di N , mentre un arco l_{ij} è rappresentato dagli indici i e j che indicano i rispettivi nodi in N (Boccaletti et al. 2006).

Esistono varie tipologie di grafo distinte dal tipo di archi che collegano i nodi.

- Grafo non pesato e non orientato;
- Grafo pesato e non orientato;
- Grafo non pesato e orientato;
- Grafo pesato e orientato.

Un grafo si dice *orientato* se le connessioni tra due nodi i e j hanno una direzione preferenziale. Gli elementi di L quindi saranno tali che $l_{ij} \neq l_{ji}$. Nel caso di un grafo *non orientato* invece non vi è nessuna direzione preferenziale nel collegamento tra coppie di nodi, per cui $l_{ij} = l_{ji}$.

Un grafo si dice *non pesato* se l'elemento l_{ij} di L comunica esclusivamente la presenza o assenza di un collegamento tra i nodi i e j . Può essere definito anche grafo *binario* in quanto ogni elemento di L possiede il valore 0 o 1 in caso di assenza o presenza di un collegamento. Si definisce invece *pesato* il grafo rappresentato dall'unione dei tre insiemi $G = (N, L, W)$, con N e L insieme dei nodi e archi, e $W = \{w_1, w_2, \dots, w_K\}$ insieme dei valori associati ad ogni arco. Questi valori possono essere definiti *pesi* e rappresentano la rilevanza di un certo collegamento all'interno del grafo (Boccaletti et al. 2006).

Nell'applicazione della teoria dei grafi in uno studio di connettività funzionale ogni nodo rappresenta una determinata ROI e ogni collegamento è pesato dal valore di correlazione delle *TAC* estratte dalle ROI considerate.

Da un grafo è possibile ricavare diverse misure, dette metriche di grafo, che definiscono molte delle sue proprietà. Queste misure si possono dividere in quattro categorie principali, ognuna delle quali esplica un concetto che descrive l'efficienza della trasmissione dell'informazione in un grafo (Rubinov e Sporns 2010).

- *Misure di segregazione.*
Stabiliscono l'influenza sulla connettività del grafo da parte di alcuni nodi adiacenti ad un particolare nodo e fortemente connessi tra di loro ma lievemente connessi con altri nodi.
- *Misure di integrazione.*
Stabiliscono l'efficienza di un grafo di trasmettere l'informazione globalmente, anche tra nodi distanti tra loro.
- *Misure di centralità.*
Analizzano il ruolo di alcuni nodi all'interno della rete, classificandoli in base alla loro efficienza nella trasmissione del segnale tra diverse regioni nel network.
- *Misure di resilienza.*
Sono misure indirette che quantificano delle caratteristiche che riflettono la capacità della rete di resistere ad attacchi esterni.

Ognuna delle categorie appena descritte ha delle metriche specifiche che possono quantificarla. Una misura in grado di caratterizzare facilmente le network in esame è la *node degree* (o *degree centrality*),

la quale valuta per ogni nodo del grafo il numero di connessioni che partono da esso. Attraverso questa misura di centralità è possibile valutare l'importanza di un ogni nodo nella connessione all'interno del grafo. I nodi centrali all'interno del grafo sono tali in quanto connessi ad un gran numero di nodi, e favoriscono così la trasmissione dell'informazione. La valutazione della *node degree* è importante come valutazione della centralità in quanto costituisce un primo approccio all'identificazione degli *hub* funzionali nel connettoma. Poiché nel lavoro di questa tesi è stata utilizzata unicamente la metrica di *node degree* non si scenderà in dettaglio nell'esposizione di altre metriche.

All'interno di un grafo alcuni nodi hanno un ruolo più centrale nella struttura del connettoma ed hanno quindi una maggior importanza nella trasmissione dell'informazione. Questi nodi sono definiti *hub* e vengono identificati in virtù del gran numero di connessioni che possiedono, oppure poiché sono posti in una posizione centrale che facilita l'integrazione di più regioni nella struttura (Buckner et al. 2009). Le procedure più frequentemente impiegate per identificare i nodi *hub* all'interno del network utilizzano le misure di centralità ricavate su ogni nodo del grafo. Tra queste procedure la più semplice, nonché la più comunemente utilizzata, analizza la *node degree* di ogni nodo e classifica come *hub* quelli aventi i valori maggiori di questa metrica all'interno del grafo. Altre metriche di questo tipo utilizzate nell'identificazione di questi nodi sono la *betweenness centrality*, *closeness centrality*. La prima rappresenta per ogni nodo la frazione di tutti i cammini più corti che collegano altri due nodi che passano per esso; la seconda invece calcola l'inverso della distanza media di un nodo da ogni altro nodo del grafo (Power et al. 2013; Sporns, Honey, e Kötter 2007).

Nella *Figura 2.3* è mostrato il procedimento per ricavare il network cerebrale da matrici di connettività funzionale tratto da (Bullmore et al. 2009).

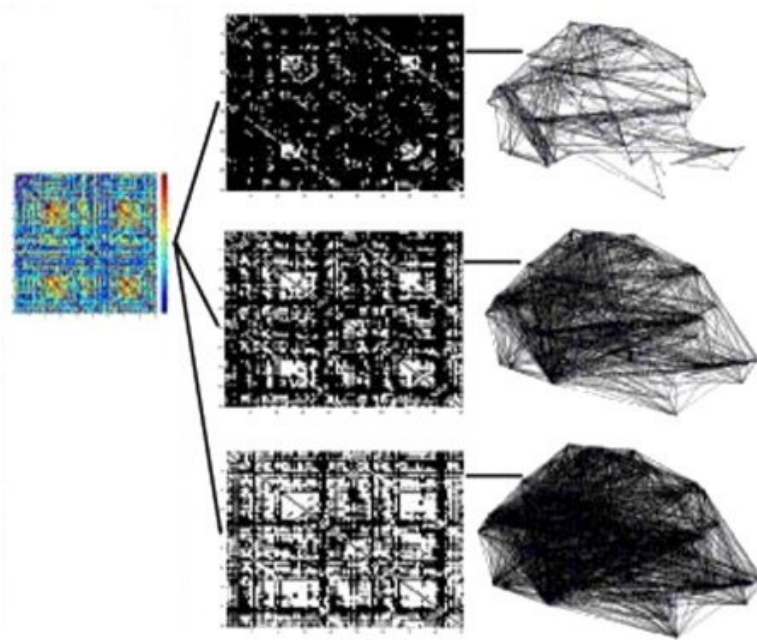


Figura 2.3: estrazione delle network da dati di neuroimaging (Bullmore et al. 2009). Vengono applicati diverse soglie alla matrice di connettività funzionale ottenendo le matrici binarizzate della seconda colonna, in cui i valori bianchi rappresentano le connessioni selezionate dalla sogliatura. Da ognuna di queste è possibile ricavare il corrispondente network, in cui ogni collegamento tra due regioni mostra che il corrispondente valore di connettività funzionale nella matrice iniziale era maggiore della soglia applicata.

2.5 Influenza delle frequenze nella connettività funzionale

Come già esposto, il segnale BOLD non è una misura diretta dell'attività neurale, ma della risposta emodinamica causata da essa. Una conseguenza di questo è che il segnale misurato ($\sim s$, la quale è anche la risoluzione temporale del lavoro di questa tesi) è più lento del segnale neurale ($\sim ms$) e non può riflettere i veloci cambiamenti di potenziale dovuti all'attivazione dei neuroni (Logothetis et al. 2001). Il segnale BOLD può quindi essere considerato come la convoluzione tra i segnali dell'attività neurale e delle funzioni emodinamiche, pertanto le sue frequenze dovute alla prima sono generalmente inferiori a 0.15/0.20 Hz (Josephs e Henson 1999). In aggiunta alla componente neurale nel segnale BOLD quindi ci sono delle componenti sistemiche dovute ad esempio al battito cardiaco e alla respirazione, che rappresentano un rumore a bassa frequenza (Tong, Hocke, e Frederick 2019).

Negli studi di connettività funzionale un comune metodo per rimuovere queste componenti è attraverso una regressione lineare e, successivamente, l'applicazione di un filtro al segnale ottenuto in ogni parcella. In letteratura la banda più comunemente analizzata è 0.01-0.10 Hz, utilizzata per la prima volta da (Biswal et al. 1995). La rimozione del segnale a frequenze minori del limite inferiore di questa banda è diventata una procedura molto consolidata, in quanto è stato dimostrato che non contengono alcuna informazione fisiologicamente rilevante, tuttavia alcuni studi considerano anche frequenze superiori a 0.10 Hz. Un'altra banda comunemente analizzata infatti è 0.01-0.20 Hz, poiché si ritiene che nelle frequenze comprese tra 0.10 e 0.20 Hz siano presenti delle componenti del segnale BOLD dovute alla condizione di *resting state* (Fox e Raichle 2007; Krishnan, González, e Bazhenov 2018; Penny et al. 2011).

La maggior parte degli studi sulla distribuzione spaziale degli *hub* funzionali con dati *RfMRI* effettua le analisi utilizzando i dati filtrati in queste frequenze. Un aspetto poco valutato nella pianificazione di questi studi è l'influenza che la banda di frequenza potrebbe avere nell'individuazione delle regioni *hub*, tuttavia un sempre maggiore accumulo di evidenze ha portato alcuni team ad effettuare delle ricerche in questo specifico ambito (Qian et al. 2015; Salvador et al. 2008). Nello studio (Wang et al. 2022) è stata valutata la dipendenza della distribuzione spaziale degli *hub* dalla frequenza analizzata, analizzando la variazione della *degree centrality* ottenuta in bande generate dividendo lo spettro (0.01-0.24 Hz) in intervalli di 0.02 Hz. I risultati hanno fatto ipotizzare la presenza di tre bande dello spettro al cui interno si ha una distribuzione spaziale simile dei nodi *hub*. Queste sono state classificate come bande a bassa, media e alta frequenza.

Capitolo 3

Materiali e metodi

In questo capitolo si vanno ad esplicitare i vari passaggi che portano ad ottenere le matrici di connettività funzionale (*FC*) e le metriche di grafo dalle immagini funzionali di ogni soggetto.

Nella *Figura 3.1* è rappresentato il workflow delle analisi svolte in questa tesi.

In breve le analisi condotte hanno coinvolto l'utilizzo di un dataset composto da soggetti sani sottoposti all'acquisizione tramite risonanza magnetica funzionale di un'immagine strutturale e una funzionale in condizioni di *resting state*. Prima di procedere con l'analisi, le immagini strutturali di tutti i soggetti vengono processate con *motion correction*, *noise regression* e l'applicazione di un filtro passa-alto alla frequenza di taglio di 0.01 Hz. Successivamente vengono sottoposte a parcellizzazione, andando così a definire le ROI all'interno del volume cerebrale (Poldrack 2007). Dalle immagini funzionali vengono estratte le *TAC* di ogni ROI, a cui verrà poi applicata la correlazione di Pearson per ottenere le matrici di connettività funzionale. Prima del calcolo delle matrici *FC* viene effettuato un filtraggio delle *TAC* in diverse bande, così da poter in seguito studiare l'influenza della frequenza sulle metriche di grafo. Per mantenere solo i collegamenti più rilevanti in termini di connettività funzionale, prima del calcolo delle metriche di grafo viene applicata la sparsificazione alle matrici *FC* tramite applicazione di una soglia. Come già affermato, esistono vari tipi di soglia da applicare alla matrice di connettività. Per semplificare la metodica di questa tesi, è stato scelto di utilizzare una soglia al percentile. Dopo la sparsificazione viene calcolata la *node degree* per ogni nodo. Vengono poi individuati i nodi *hub*, ovvero i nodi più rilevanti in quanto aventi il maggior valore di *node degree*. Dalla distribuzione spaziale dei nodi *hub* vengono infine stimate e le differenze tra le metriche di grafo ottenute con l'ausilio di diversi atlanti e in diverse bande di frequenza.

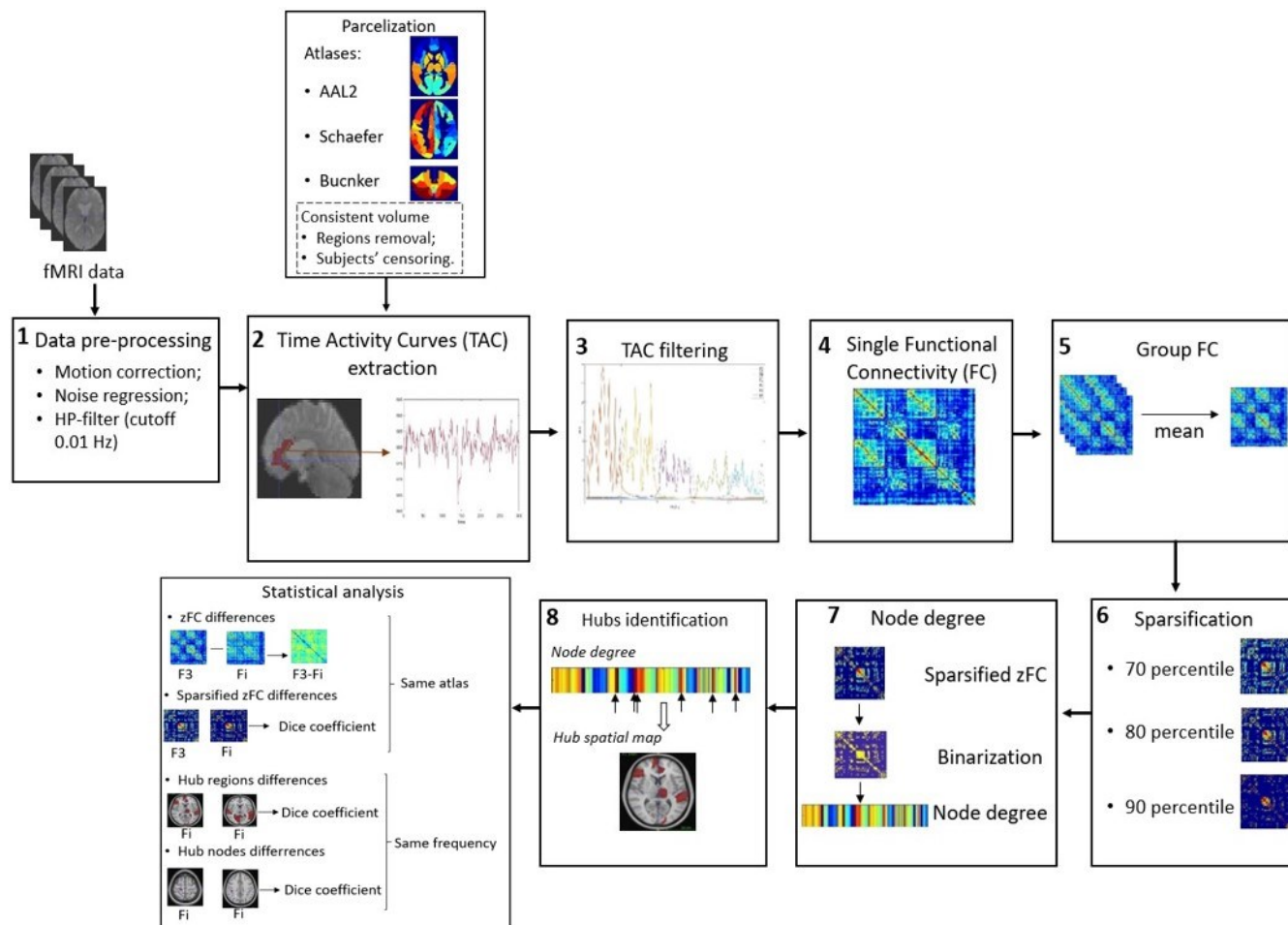


Figura 3.1: Rappresentazione del workflow per l'ottenimento delle metriche di grafo e le loro analisi. I volumi acquisiti per ogni soggetto (fMRI data) sono processati con motion correction, noise regression e filtro passa-alto (1). Dopo aver parcellizzato i volumi con i tre atlanti, vengono estratte le TAC di ogni parcella (2). Le TAC vengono poi filtrate in ognuna delle bande considerate (3) e viene calcolata la connettività funzionale per ogni soggetto (4). Vengono poi calcolate le connettività funzionali di gruppo tramite media dei singoli soggetti (5) per poi essere sparsificate al 70°, 80° e 90° percentile (6). Viene estratta la node degree (7) ed identificati gli hub (8). Infine vengono calcolate le statistiche per quantificare le differenze attraverso gli atlanti e le frequenze.

3.1 Dataset

Il dataset utilizzato è costituito da 28 soggetti sani provenienti da due studi: 11 soggetti, ripartiti in 8 uomini e 3 donne con età media 52.2 ± 10.4 anni (da ora definito *Dataset A*) (Riedl et al. 2014), e 17 soggetti, ripartiti in 6 uomini e 11 donne con età media 64.7 ± 7.9 anni (da ora definito *Dataset B*) (Aiello et al. 2015). Ogni soggetto è stato sottoposto ad un'acquisizione *RfMRI*. Le immagini sono acquisite utilizzando uno scanner di risonanza magnetica a 3T Biograph mMR (Siemens Healthcare Erlangen, Germania), equipaggiato con *head-neck coil* standard. Durante l'acquisizione ai soggetti era richiesto di rimanere stesi con gli occhi aperti e senza svolgere alcun tipo di attività.

Dataset A. È stata acquisita un'immagine strutturale *magnetization prepared rapid acquisition gradient echo* (MPRAGE) T1w, con TR=2300 ms, TE=2.98 ms, FA=9° e *voxel size* isotropico a 1 mm. Il dataset *RfMRI* comprende 300 volumi acquisiti con *gradient-echo echo planar imaging* (GE-EPI) T2*, con TR=2000 ms, TE=30 ms, *voxel-size* 3x3x3.6 mm e *inter slice gap* 0.6 mm (tempo totale di scannerizzazione 10 min e 8 s).

Dataset B. È stata acquisita un'immagine strutturale T1w MPRAGE simile a quella del *Dataset A*. Il dataset *RfMRI* comprende 240 volumi GE-EPI con TR=1920 ms, TE=32 ms e *voxel size* 4x4x4 mm (tempo totale di scannerizzazione 7 min e 4 s).

Il dataset in toto è stato sottoposto poi a degli step di *preprocessing* preliminari a quelli svolti in questa tesi, come descritto in (Palombit et al. 2022). Nello stesso studio inoltre è stata fatta l'unione dei due dataset in uno solo, in quanto non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa tra questi, nonostante le differenze del protocollo di acquisizione.

Per quanto riguarda l'immagine strutturale è stata fatta una correzione della disomogeneità del campo magnetico (Tustison et al. 2010), seguita dalla segmentazione in materia grigia (*GM*), materia bianca (*WM*) e liquido cerebro-spinale (*CSF*) mediante l'*Advanced Normalization Tool* (ANTs) (Avants et al. 2011).

I volumi funzionali sono stati processati con *slice-timing* e allineati al volume mediano utilizzando la libreria *FSL* (Jenkinson et al. 2012). Un volume *template* EPI è stato creato allineando i dati *fMRI* mediante l'uso di ANTs, ed è stato poi utilizzato come spazio di mappatura di riferimento per coregistrare le segmentazioni tissutali in EPI. I segnali di disturbo sono stati regressi dai *voxel* nello spazio EPI, così come i parametri di movimento, con le loro derivate prime, e i primi cinque componenti ottenuti dalla

Principal Component Analysis (PCA) dei segnali della *WM* e del *CSF* (Palombit et al. 2022). È stato poi effettuato un filtraggio passa-alto dei segnali BOLD alla frequenza di taglio di 0.01 Hz.

3.2 Processing

In questo paragrafo vengono esposte le procedure che portano all'estrazione dell'andamento temporale del segnale BOLD per ogni regione cerebrale di interesse. Un metodo facilmente implementabile per definire le ROI all'interno del volume cerebrale è la parcellizzazione mediante l'applicazione di atlanti cerebrali. Ogni parcella dell'atlante sarà una ROI da cui verrà studiata la connettività funzionale (Poldrack 2007). Essendo lo studio focalizzato sull'effetto della parcellizzazione sulla valutazione delle metriche di grafo, questo passaggio prevede l'utilizzo parallelo di diversi atlanti, i quali verranno descritti dettagliatamente nella prossima sezione. Una volta effettuata la parcellizzazione si vogliono estrarre le *TAC* per tutte le regioni appartenenti ad ognuno degli atlanti.

3.2.1 Definizione delle regioni di interesse: gli atlanti

Di seguito sono esposti gli atlanti utilizzati per effettuare la segmentazione.

- *Automated Anatomical Labelling atlas 2 (AAL2)*.

L'atlante anatomico AAL è stato ottenuto in seguito alla parcellizzazione di un volume T1 fornito dal *Montreal Neurological Institute (MNI)*. L'atlante AAL2 è stato prodotto da uno studio successivo applicando una diversa parcellizzazione della corteccia orbitofrontale (Rolls, Joliot, e Tzourio-Mazoyer 2015). Questo atlante è composto da 120 regioni, di cui 82 appartenenti alla zona corticale, 12 alla zona sottocorticale e 26 al cervelletto.

- *Atlante Schaefer*.

È un atlante di tipo funzionale, disponibile in varie risoluzioni, nello specifico in questo lavoro sono stati utilizzati gli atlanti Schaefer a 7 networks e a 100 e 200 parcella (*Schaefer100/Schaefer200*) (Schaefer et al. 2018). Le network rappresentate comprendono la corteccia visiva, somatomotoria, *dorsal attention*, *ventral attention*, sistema limbico, *control* e *default mode network*. Queste sono state definite sulla base di un precedente studio (Yeo et al. 2011).

- *Atlante Buckner*.

È il primo atlante funzionale del cervelletto, basato sulla correlazione di ogni *voxel* cerebellare.

In questa tesi è stata utilizzata la versione a 7 parcelle, le quali sono le stesse mappate nell'atlante Schaefer (Buckner et al. 2011; Yeo et al. 2011).

Gli atlanti appena esposti si differenziano per il principio utilizzato per delineare le loro regioni. L'atlante AAL2 infatti è di tipo anatomico, mentre lo Schaefer e il Buckner sono di tipo funzionale. L'utilizzo di atlanti di tipologia differente è coerente con l'obiettivo di questa tesi, in quanto si vuole valutare l'effetto di una diversa parcellizzazione sulla valutazione delle metriche di grafo. Oltre a questo si vuole valutare la consistenza dell'uso frequente dell'atlante AAL2 negli studi di *neuroimaging* in *resting state* confrontando i risultati delle stesse analisi ottenuti con un diverso tipo di atlante (Rolls et al. 2020).

Poiché l'atlante Schaefer copre solo la regione corticale, al fine di ottenere una parcellizzazione dell'intero volume cerebrale è necessario integrare agli atlanti Schaefer100 e Schaefer200 le regioni sottocorticali dell'atlante AAL2 e l'atlante Buckner per la regione cerebellare. In particolare le regioni sottocorticali dell'atlante AAL2 incluse sono *caudate*, putamen, pallidum, talamo, ippocampo e amigdala. Gli atlanti utilizzati per la parcellizzazione sono quindi AAL2, Schaefer100 e Schaefer200, questi ultimi integrati come appena specificato.

Di seguito sono rappresentate alcune *slice* assiali degli atlanti utilizzati per la parcellizzazione. Ogni regione è rappresentata da un numero identificativo al quale è associato un colore.

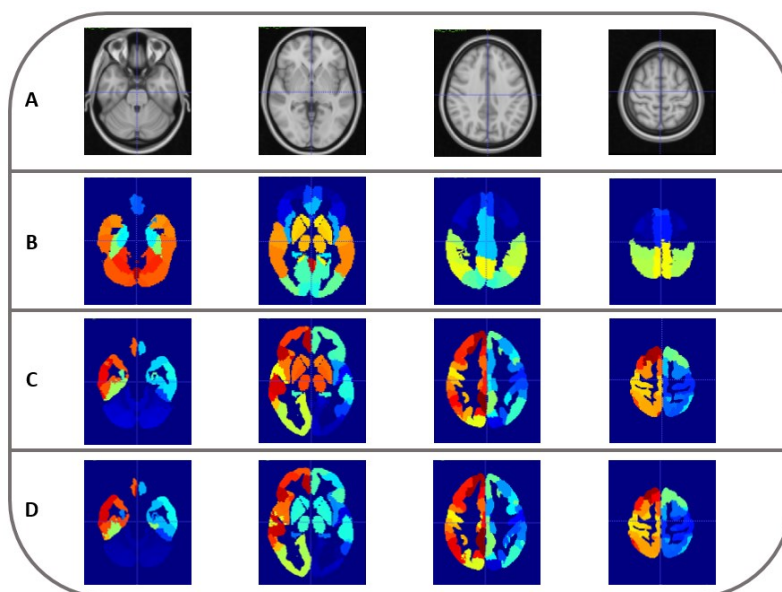


Figura 3.2: Immagine strutturale (A); Atlante AAL2 (B); atlante Schaefer100, AAL2 sottocorticale e Buckner (C); atlante Schaefer200, AAL2 sottocorticale, Buckner (D). Visione assiale dal basso verso l'alto.

3.2.2 Estrazione dell'andamento temporale del segnale BOLD

La fase iniziale del lavoro vuole estrarre l'andamento nel tempo del segnale funzionale relativo ad ognuna delle regioni degli atlanti considerati. In questo tipo di studio inoltre l'interesse è volto all'andamento delle sole zone composte da materia grigia in ogni regione in quanto si vuole studiare l'attivazione neuronale. La maggior parte degli studi in *fMRI* infatti si concentrano principalmente sulla *GM* per due ragioni principali: (1) il segnale BOLD dipende dal flusso sanguigno cerebrale, che è minore nella materia bianca rispetto alla grigia vista la maggior irrorazione di quest'ultima; (2) il segnale *fMRI* è associato ai potenziali post-sinaptici, che sono localizzati nella *GM* (Gawryluk, Mazerolle, e D'Arcy 2014). Inoltre nelle regioni di *WM* e nel *CSF* il segnale temporale non è modulato dall'attività neuronale ma è principalmente dovuto a rumore fisiologico (Behzadi et al. 2007).

Il procedimento per ottenere i *voxel* di *GM* svolge un lavoro intra-atlante, utilizzando le mappe di probabilità ottenute dalla segmentazione dell'immagine strutturale T1w per selezionare i *voxel* composti da materia grigia, da cui verranno estratte le *TAC*.

Fissato l'atlante, per ogni soggetto vengono innanzitutto create delle maschere applicando una soglia alle mappe spaziali di *WM* e *CSF* registrate sullo spazio EPI. Queste conterranno i soli *voxel* con una probabilità almeno del 95% di appartenere al tessuto considerato e verranno di seguito chiamate *maskWM* e *maskCSF*. Si procede poi ad effettuare la selezione dei *voxel* di materia grigia per ognuna delle regioni. Questa selezione verrà effettuata in maniera diversa a seconda della zona cerebrale a cui esse appartengono.

- Le regioni appartenenti alla zona corticale vengono mascherate con la sola *maskWM*;
- Le regioni appartenenti al cervelletto vengono mascherate con entrambe le maschere *maskWM* e *maskCSF*;
- Le regioni appartenenti alla zona sottocorticale vengono mascherate con la sola *maskCSF*.

Attraverso questo processo si vogliono mantenere i *voxel* contenenti prevalentemente *GM* ed eliminare quelli non consistenti con l'obiettivo di analisi. È stato scelto di omettere la rimozione dei *voxel* di materia bianca nella mascheratura della regione sottocorticale in quanto questo tessuto copre la maggior parte del volume di questa zona. È stato quindi necessario considerare anche la *WM* per avere un numero consistente di *voxel* nelle regioni appartenenti a quella zona.

Una volta selezionati i *voxel* di materia grigia della regione, si procede all'estrazione della *TAC* da quest'ultima. Per ottenere le *TAC* di ogni ROI si effettuerà la media delle *TAC* estratte dai *voxel* di tale regione.

3.3 Regolarizzazione del volume di analisi

L'applicazione parallela di tre atlanti può risultare problematica nell'ottica di un confronto dei grafi risultanti in quanto questi possono coprire in maniera diversa il volume cerebrale. Per ottenere dei risultati confrontabili è quindi necessario regolare il più possibile il volume coperto dagli atlanti utilizzati. Questa operazione permette di analizzare le stesse regioni cerebrali, mappate in maniera diversa in base all'atlante utilizzato, e rende confrontabili i risultati finali.

La regolarizzazione del volume di analisi comincia con un lavoro sulle regioni. Tramite dei criteri di confronto del volume medio attraverso i soggetti vengono scartate alcune regioni. L'obiettivo di questo processo è quello di mantenere solo le regioni con un volume tale da fornire un'adeguata conoscenza dell'anatomia sottostante, ottenendo un rapporto segnale rumore adeguato a rendere credibili le *TAC* estratte. È stato scelto di lavorare sulla dimensione dei volumi, e non sulla quantità di *voxel*, poiché le immagini possiedono una dimensione dei *voxel* differente in base allo studio da cui provengono. Dopo lo scarto delle ROI poco significative, verrà fatto un confronto tra gli atlanti ottenuti, eventualmente scartando altre regioni in modo da rendere confrontabile la mappatura del volume attraverso gli atlanti.

Il secondo passo della regolarizzazione è lo scarto di alcuni soggetti. Se si visualizzano le immagini funzionali di tutti i soggetti è evidente come alcune acquisizioni siano state eseguite con il campo di vista (*field of view - FOV*), definito come la dimensione della regione anatomica inclusa nell'acquisizione dello scanner, posizionato in maniera tale da non acquisire il cervelletto o altre porzioni corticali. Questo tipo di posizionamento può essere dovuto al fatto che gli studi che hanno acquisito questi dati erano prevalentemente corticali, quindi non è stata prestata particolare attenzione a coprire l'intero volume cerebellare, oppure ad alcune problematiche sorte durante il posizionamento del soggetto prima dell'acquisizione. Tale alterazione dell'immagine avrebbe un impatto negativo nel calcolo delle statistiche dei volumi delle ROI poiché molte regioni risulterebbero avere un volume nullo, e questo non permetterebbe di caratterizzare il ruolo del nodo associato all'interno del grafo funzionale. È quindi necessario scartare alcuni soggetti prima del calcolo delle statistiche e della connettività.

3.3.1 Processing delle regioni

La prima fase di regolarizzazione consiste nell'analisi delle regioni singole degli atlanti tramite delle statistiche ottenute utilizzando, come precedentemente esposto, le dimensioni in mm^3 dei volumi delle regioni. Questi sono stati ricavati per ogni singolo soggetto parallelamente all'estrazione delle *TAC* utilizzando il numero di *voxel* rimasti dopo il processing delle regioni e la loro dimensione.

$$\text{Region_volume} = (\text{number of voxels}) \cdot \text{voxel_volume}$$

Si ottiene così il volume in mm^3 delle parcelle ottenute con ogni atlante per ogni soggetto.

Successivamente vengono calcolate le statistiche basandosi su questi volumi. Le statistiche utilizzate comprendono la media e la deviazione standard attraverso i soggetti, da cui viene poi calcolato il coefficiente di variazione. Questo è ottenuto mediante il rapporto della media dei valori del volume di una regione attraverso i soggetti, e la loro deviazione standard.

Una volta ottenute le statistiche può avere inizio lo scarto delle regioni per regolare la copertura del volume. Questo processo inizia con due step di analisi. Il primo step scarta le regioni con un coefficiente di variazione superiore a 0.5. In questo modo si omettono le parcelle con una grandezza che varia per più del 50% tra i soggetti. Il secondo step invece scarta le regioni con un volume medio inferiore a 500 mm^3 . Si assume infatti che il numero di *voxel* nelle regioni eccessivamente piccole sia insufficiente ad avere un andamento medio delle *TAC* accettabile da un punto di vista statistico a causa della maggior influenza degli *outliers*. Va sottolineato che queste analisi sono state effettuate inizialmente solo sui volumi parcellizzati con atlante AAL2, dato il suo frequente impiego in questo tipo di studi. Si è voluto quindi testare la consistenza di questo tipo di analisi in un contesto facilmente confrontabile con la letteratura.

Partendo dai risultati ottenuti dallo scarto delle regioni dell'atlante AAL2, si è passati ad analizzare le parcelle dei due atlanti Schaefer100 e Schaefer200. Questi sono stati sottoposti allo stesso processo di scarto di regioni con l'aggiunta di un ulteriore step per fare in modo di avere la stessa copertura attraverso i tre atlanti. È stato fatto un confronto tra l'atlante AAL2 e Schaefer100/Schaefer200 in termini di sovrapposizione delle regioni. Queste sono state confrontate calcolando il *dice coefficient* tra ogni ROI in AAL2 e ogni ROI in Schaefer100 e Schaefer200. Il *dice coefficient* è un indice utilizzato per confrontare la similarità di due insiemi campionari. In questo caso permette di comprendere quanto due regioni mappate all'interno dello stesso volume siano sovrapposte. Dati due insiemi *A* e *B*, il *dice coefficient* è definito dalla formula:

$$dice(A, B) = \frac{2(A \cap B)}{|A| + |B|}$$

con $|A|$ e $|B|$ numerosità degli insiemi A e B , e $A \cap B$ intersezione tra A e B . Può avere valori compresi tra 0 e 1, con 0 in caso di nessuna sovrapposizione e 1 in caso di totale sovrapposizione. Con questa procedura si vogliono quindi rimuovere le regioni degli atlanti Schaefer100 e Schaefer200 aventi un'alta sovrapposizione con delle regioni scartate dell'atlante AAL2.

3.3.2 Valutazione dei soggetti

Una volta scartate le regioni poco rappresentate nei soggetti in tutti gli atlanti si passa ad un'analisi inter soggetto delle immagini acquisite. Come esposto precedentemente, alcuni soggetti presentano delle immagini distorte, in cui alcune regioni non sono state acquisite. L'assenza di *voxel* appartenenti a tali regioni nei soggetti causerà un risultato di 0 mm³ per il volume risultante. È necessario quindi non considerare questi soggetti nelle successive analisi in quanto l'assenza di queste regioni altererebbe sia i risultati statistici sui volumi utilizzati per lo scarto delle regioni, sia la valutazione della connettività funzionale.

Si procede quindi a scartare i soggetti il cui *FOV* delle immagini funzionali non comprende alcune regioni significative, tramite un'analisi quantitativa basata sulla dimensione dei volumi delle parcelle dell'atlante AAL2 registrato sull'immagine EPI di ogni soggetto. Inizialmente vengono scartati tutti i soggetti aventi almeno una regione con volume nullo. Sono state utilizzate solo le parcelle dell'atlante AAL2 in quanto questo atlante possiede una parcellizzazione del cervelletto molto più fitta rispetto all'atlante Buckner (integrato nell'atlante Schaefer). È quindi più probabile trovare una parcella cerebellare a volume nullo nell'atlante AAL2 rispetto allo Schaefer.

Dopo aver scartato questi soggetti vengono ricalcolate le statistiche dei volumi delle regioni utilizzando il dataset ridotto, e dai risultati ottenuti vengono scartate le regioni seguendo gli step precedentemente descritti. Osservando alcuni dei soggetti scartati si vede come le regioni a volume nullo che ne hanno causato la rimozione dal dataset, rientrano in toto nell'insieme delle regioni appena scartate. Recuperare questi soggetti dallo scarto e considerarli nello studio quindi non altererebbe negativamente i risultati, in quanto le regioni a volume nullo che possiedono non vengono considerate nel calcolo della connettività.

Si possono quindi recuperare dallo scarto i soggetti le cui regioni a volume nullo rientrano nell'insieme delle regioni scartate. Si ottiene così il dataset finale, composto da 23 soggetti. Con questo dataset

vengono calcolate le statistiche definitive delle regioni, le quali come previsto non alterano negativamente i risultati di scarto.

Alcune slice delle immagini funzionali dei soggetti scartati sono rappresentate nella *Figura 3.3*, in cui è possibile vedere cerchi in rosso alcune zone non acquisite. Come si può vedere, nei soggetti 39 e 40 non è stata acquisita una porzione non indifferente del cervelletto, mentre negli altri soggetti lo stesso problema si sposta in alcune zone corticali.

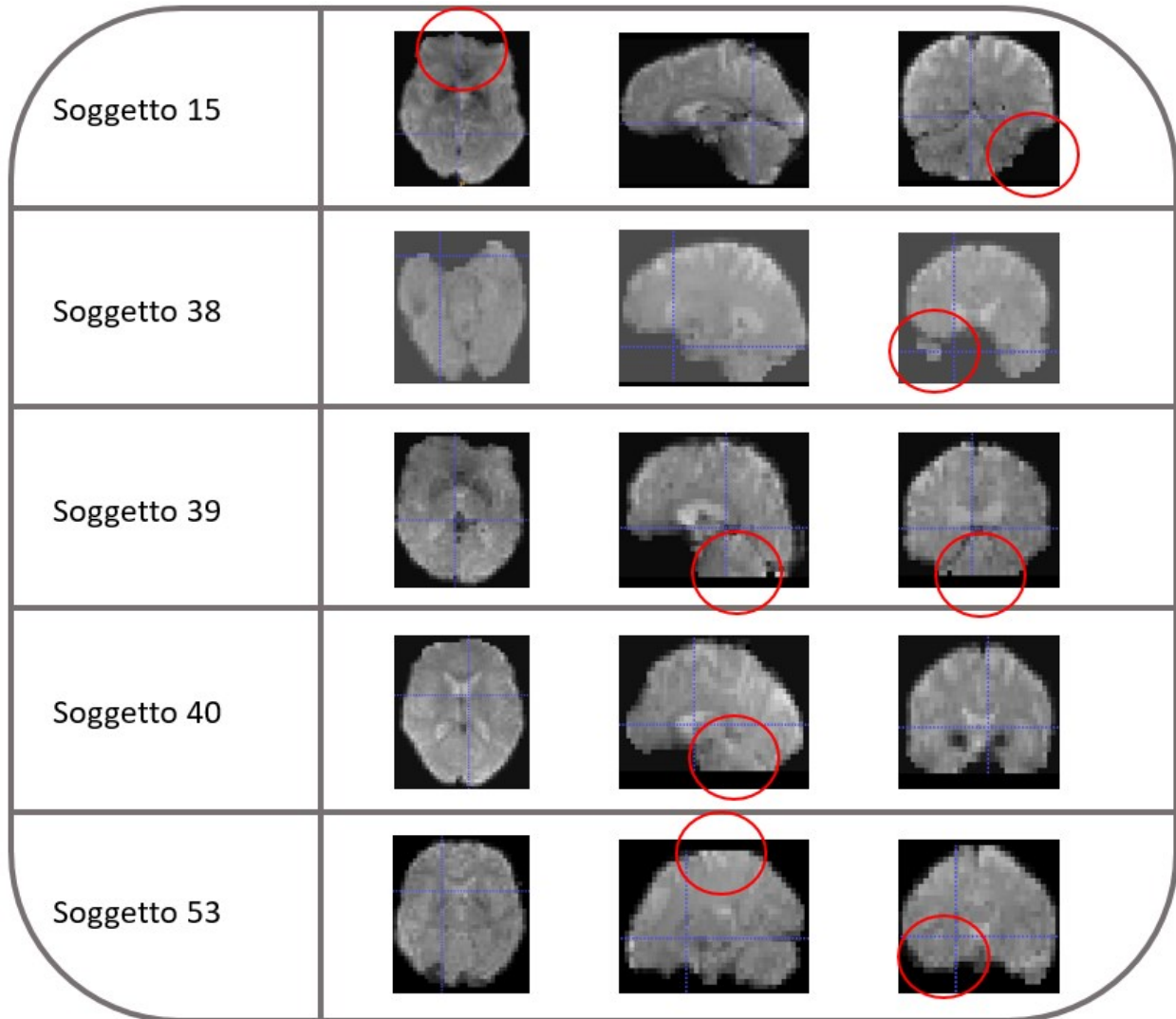


Figura 3.3: immagini funzionali dei soggetti scartati. Visione assiale, coronale e frontale. Alcune zone mal acquisite sono cerchi in rosso.

3.4 Filtraggio

Dopo l'applicazione parallela dei tre atlanti, dalle ROI di ognuno di essi è stato estratto l'andamento temporale del segnale BOLD.

Il secondo obiettivo di questa tesi è ricercare se è presente un effetto sul ricavo delle metriche di grafo dovuto alla frequenza in cui si sta osservando il segnale BOLD. Una volta completata la parcellizzazione del volume ed estratte le *TAC* di ogni soggetto, si procede all'analisi in diverse bande di frequenza. Al fine di ottenere dei risultati coerenti con quelli trovati in (Wang et al. 2022), lavoro utilizzato come riferimento per questa procedura, la tipologia di filtro utilizzata per filtrare i segnali nelle bande di interesse è la medesima.

Specifiche del filtro:

- Tipo di filtro: Chebyshev di tipo 2;
- Ripple banda passante: 95%;
- Ripple in banda oscura: 5%;
- Banda di transizione: 8%.

Le specifiche del filtro sono state scelte dopo una serie di prove di filtraggio, il cui obiettivo era mantenere il più possibile il segnale alle frequenze dello spettro al limite delle bande.

Per quanto riguarda le bande di analisi vengono scelte quelle che da qui saranno definite *canoniche* (ovvero quelle maggiormente analizzate in letteratura) assieme a delle sottobande definite dividendo l'intero spettro in intervalli regolari. È già stato esposto come le bande più comunemente utilizzate in questo tipo di studi siano 0.01-0.1 Hz e 0.01-0.2 Hz. Assieme a queste, nel gruppo delle bande canoniche viene considerata anche 0.01-0.25 Hz, scelta sia per osservare se sono presenti contributi del segnale ad alta frequenza che vengono rimossi dalle prime due bande, sia perché si vuole avere un riferimento del segnale filtrato con il solo filtro passa-alto (*HP-filter*) a 0.01 Hz. Verrà infatti presa come riferimento in alcune analisi successive.

Nella definizione delle sottobande viene riadattato quanto svolto da (Wang et al. 2022) al dataset di analisi tenendo conto della rumorosità del dato e del TR (*Repetition Time*, il tempo che intercorre tra due impulsi successivi in un'acquisizione MR, ossia il tempo di campionamento del segnale). Consultando lo studio si trova un intervallo di 0.02 Hz tra una sottobanda e l'altra, ma se si applica lo stesso intervallo ai dati utilizzati in questa tesi le bande risultano troppo strette per avere una buona conservazione del

segnale. A prova di questo vi è la *Figura 3.4* in cui è rappresentato il modulo dello spettro del segnale di un soggetto rappresentativo mediato attraverso le parcelle, ossia un segnale globale di materia grigia, dopo che è stato filtrato in delle bande aventi la stessa ampiezza di quelle del lavoro sopracitato. Si vede come, con questa ampiezza di banda, il filtro rimuova la maggior parte del segnale intaccando anche il contenuto nella banda di interesse, al punto tale da rimuovere la maggior parte del segnale alle frequenze superiori a 0.03 Hz. La scelta finale pertanto ricade su un'ampiezza di 0.05 Hz. I risultati del filtraggio con questa ampiezza sono rappresentati nelle *Figure 3.5* e *3.6*. Nella prima si vede come, a differenza del filtraggio con un'ampiezza di banda di 0.02 Hz (*Figura 3.4*), quello con ampiezza 0.05 Hz rimuove correttamente il segnale fuori dai limiti di banda e preserva invece quello al loro interno. Le linee tratteggiate rosse rappresentano i limiti in frequenza della banda considerata e si può vedere come all'interno di queste il segnale sia preservato, mentre viene eliminato al loro esterno. La seconda immagine mostra con una linea tratteggiata il segnale alla banda di riferimento (con il solo filtro passa-alto a 0.01 Hz), mentre i segnali nelle altre sottobande sono rappresentati con linee continue a colori diversi. Il fatto che questi segnali si sovrappongano a quello di riferimento, salvo per alcune componenti ai confini delle bande, conferma che questo viene filtrato in maniera corretta.

Le frequenze investigate nel lavoro di questa tesi sono riportate in dettaglio nella *Tabella 3.1*.

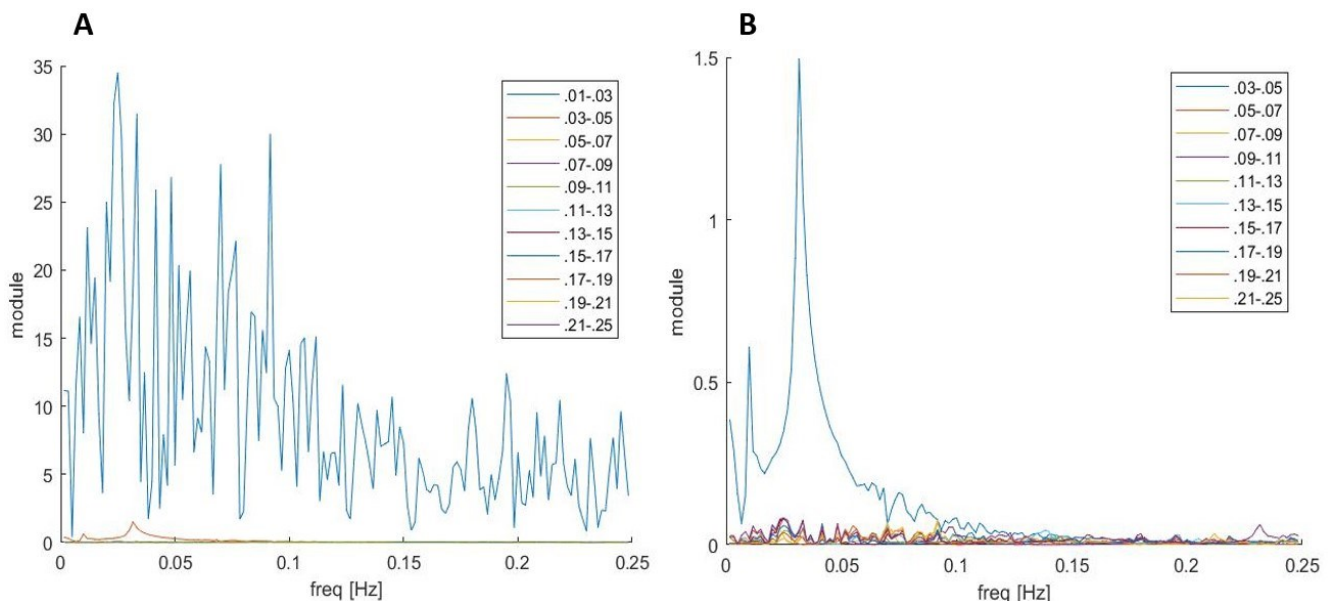


Figura 3.4: spettro del segnale medio attraverso le parcelle (Soggetto_016). L'ampiezza delle sottobande è di 0.02 Hz. Rappresentazione del segnale nell'intero spettro e in ogni sottobanda (A). Rappresentazione del segnale in ogni sottobanda (B).

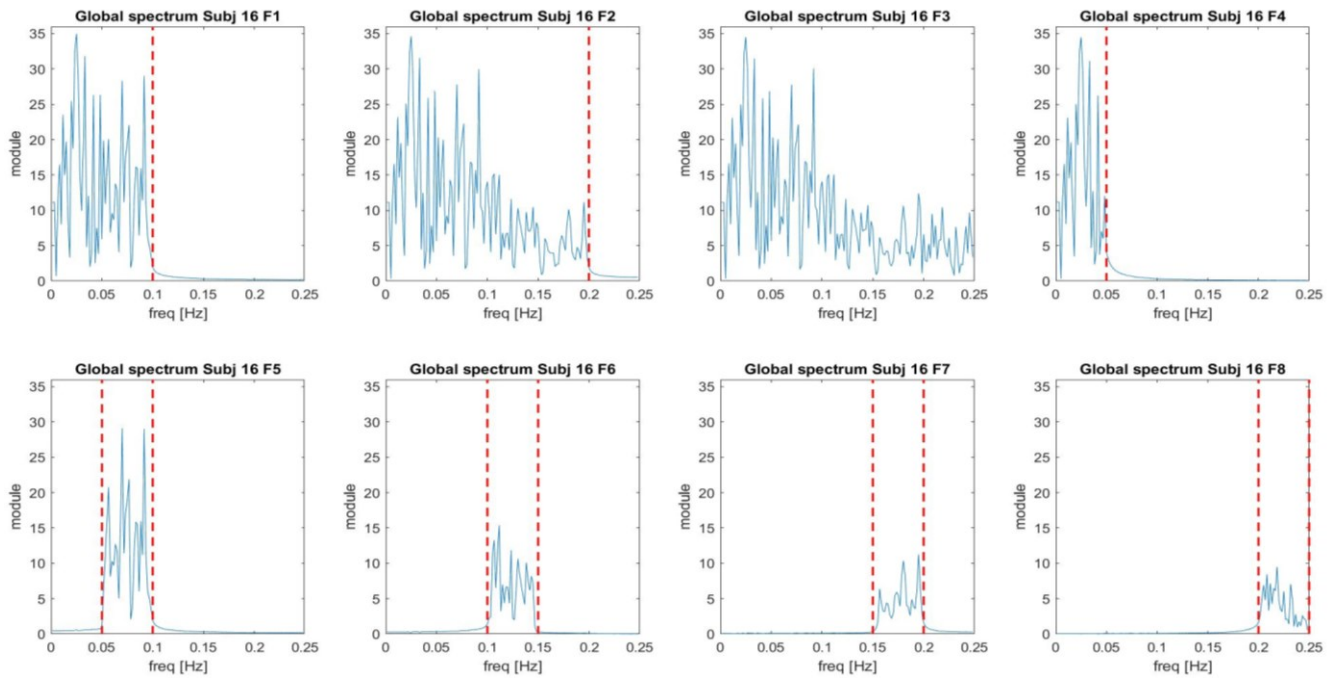


Figura 3.5: spettro del segnale medio attraverso le parcelle (Soggetto_016) filtrate in ogni banda. Le linee tratteggiate rosse rappresentano i confini in frequenza di ogni banda.

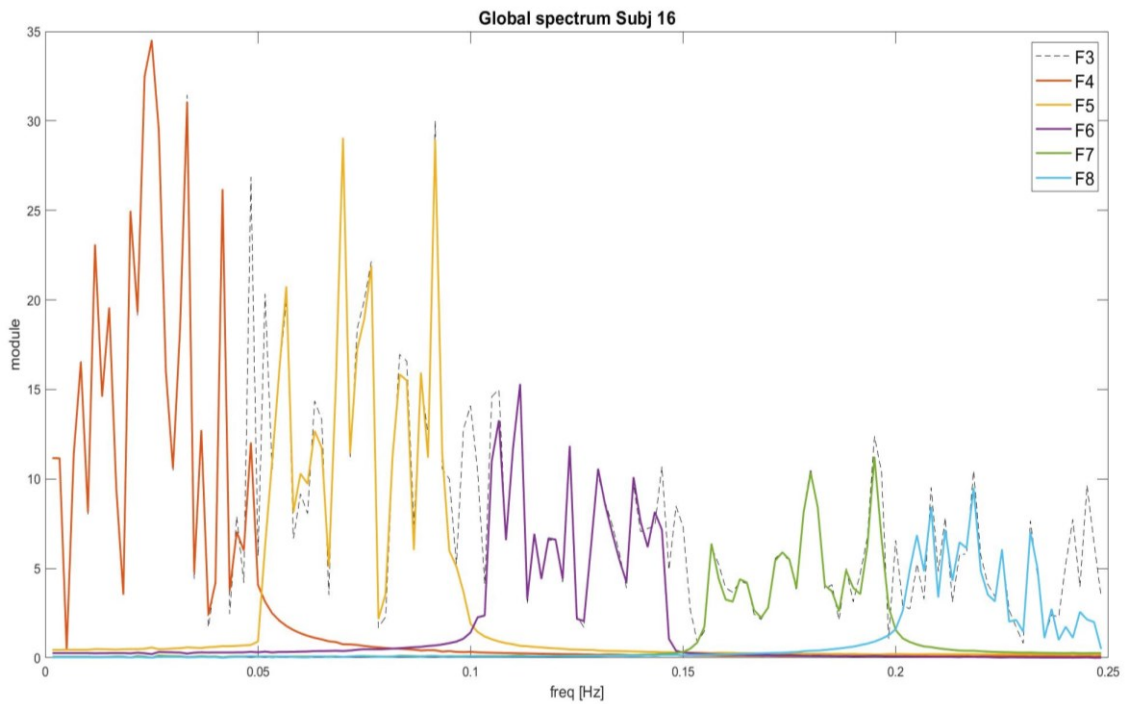


Figure 3.6: spettro del segnale medio attraverso le parcelle (Soggetto_016). Rappresentazione dell'intero spettro sovrapposto a quello filtrato in ogni banda.

| Nome Banda | Frequenze | |
|-------------------|---------------------------------|------------------------|
| F1 | 0.01-0.1 Hz | |
| F2 | 0.01-0.2 Hz | Bande canoniche |
| F3 | 0.1 Hz (solo <i>HP-filter</i>) | |
| F4 | 0.01-0.05 Hz | |
| F5 | 0.05-0.1 Hz | |
| F6 | 0.1-0.15 Hz | Sottobande |
| F7 | 0.15-0.20 Hz | |
| F8 | 0.20-0.24 Hz | |

Tabella 3.1: tabella con le bande di frequenza utilizzate nel filtraggio

Una volta filtrate le *TAC* estratte dalle parcelle di tutti gli atlanti per ogni soggetto si può passare allo studio della connettività funzionale.

3.5 Connettività funzionale

Una volta ottenute le *TAC* filtrate in ogni banda, si può procedere a ricavare la connettività funzionale tra quelle di ogni parcella. Tra i vari approcci esistenti per questa fase, è stato deciso di applicare la correlazione di Pearson ai segnali estratti dalle parcelle per il fatto che si vuole successivamente procedere all'analisi di grafo e perché è l'approccio maggiormente utilizzato in letteratura (Friston 1994; Penny et al. 2011; Song et al. 2008). La maggior parte degli studi che coinvolgono la connettività funzionale applicano alla correlazione di Pearson la trasformata z-Fisher, in modo da espandere il range dei valori di correlazione oltre ± 1.0 . Questo aspetto risulta critico nello studio dell'andamento della connettività funzionale poiché la mancata applicazione della trasformata porterebbe a delle alterazioni artificiali nelle dinamiche. Questo riguarda in particolare le alte correlazioni, le quali subirebbero delle restrizioni quando si avvicinano ai limiti del range iniziale, rendendo il confronto più complesso (Cole et al. 2016; Fox et al. 2005).

$$zFC = atanh(FC)$$

Per ogni soggetto, la matrice FC è ottenuta mediante l'applicazione della correlazione di Pearson tra le serie temporali di ogni coppia di parcelle. La procedura è svolta considerando ogni matrice contenente le TAC di ogni soggetto, per ognuno degli atlanti considerati e ad ognuna delle bande di frequenza.

3.5.1 Calcolo delle matrici di connettività funzionale di gruppo

Per semplificare il confronto tra le matrici FC e migliorare il rapporto segnale disturbo è necessario considerare le connettività funzionali rappresentanti l'intero gruppo di soggetti, di seguito chiamate connettività funzionali di gruppo. Vengono testati due metodi per il calcolo delle FC di gruppo e di questi ne verrà scelto uno.

Metodo 1. Viene calcolata la FC di ogni soggetto con correlazione di Pearson e trasformata Z di Fisher. La matrice risultante viene inserita in una matrice tridimensionale contenente le zFC di ogni soggetto. Questa viene mediata attraverso la dimensione dei soggetti, ottenendo così la matrice zFC media (Jones et al. 2010).

Metodo 2. Vengono concatenate le TAC di tutti i soggetti lungo la dimensione temporale. Viene poi applicata la correlazione di Pearson e la trasformata Z di Fisher alla matrice risultante (per semplificare la lettura le matrici zFC verranno indicate con FC) (Li et al. 2019).

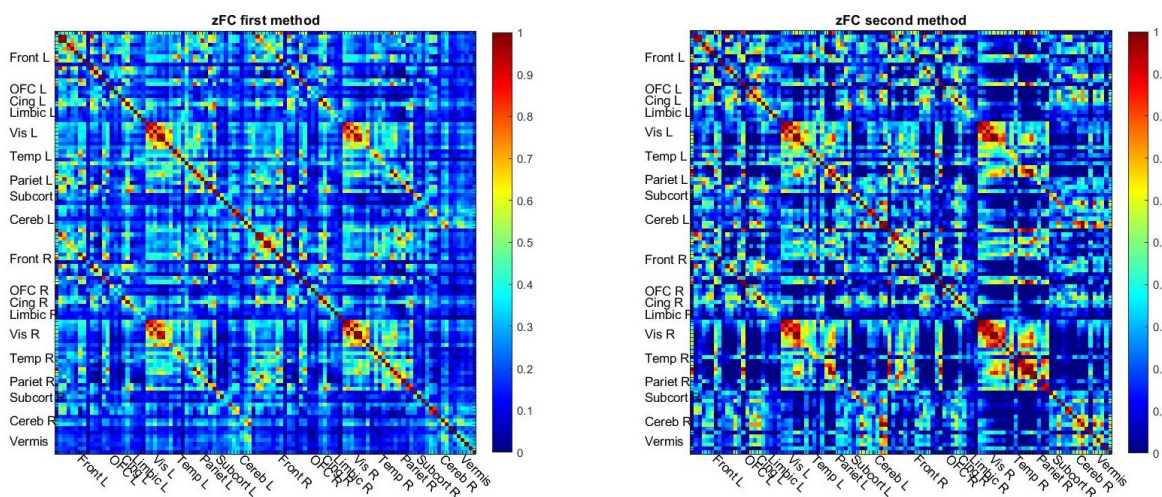


Figura 3.7: matrici FC di gruppo ottenute con: (i) Metodo 1, media delle FC dei soggetti; (ii) Metodo 2, correlazione delle TAC di ogni parcella dopo aver concatenato quelle di ogni soggetto lungo la dimensione temporale. L'atlante utilizzato è AAL2.

Per valutare quale dei due metodi dia dei risultati più adatti per uno studio sulle metriche di grafo è necessario introdurre il concetto di segregazione e integrazione. Nella network cerebrale funzionale il concetto di segregazione indica la capacità di trasmettere informazione a livello locale e si manifesta con dei nodi fortemente connessi tra loro a livello funzionale, ma in maniera più lieve con gli altri nodi del grafo. Per quanto riguarda l'integrazione questa quantifica l'efficienza del grafo di trasmettere l'informazione a livello globale, anche tra nodi distanti tra loro. Una network cerebrale è definita tale in virtù del fatto che è rappresentata da un alto grado di segregazione, formando un insieme di più moduli segregati integrati tra loro (Rubinov e Sporns 2010).

In una matrice di connettività funzionale la segregazione si manifesta con la presenza di regioni a più alta connettività rispetto alle altre, mentre l'integrazione si manifesta con la presenza di nodi distanti tra loro connessi a livello funzionale. Se si osservano le matrici in *Figura 3.7* si può notare come i nodi della regione visiva (*Vis L/R*) abbiano un'alta connettività tra loro in entrambe le matrici e risultano quindi segregati, mentre se si osservano i valori di connettività funzionale tra regioni in zone diverse del grafo si nota come questi siano generalmente maggiori nella matrice ottenuta con il *Metodo 1*. Dalla letteratura si apprende che un network dalla struttura ottimizzata è caratterizzato da un equilibrio tra segregazione ed integrazione dei nodi perciò, alla luce di quanto appena esposto, si sceglie di mantenere il *Metodo 1* per il calcolo delle matrici *FC* di gruppo nelle prossime fasi dell'analisi (Cao et al. 2016).

3.5.2 Sparsificazione delle connettività funzionali di gruppo

L'ultimo passaggio prima dell'ottenimento delle metriche di grafo è la sparsificazione delle matrici *FC* di gruppo. L'obiettivo di questa procedura è quello di omettere dall'analisi tutte le connessioni spurie e poco informative che sono state rilevate con il calcolo della connettività funzionale. Sappiamo infatti che non tutte le regioni sono relate tra loro. Nelle matrici *FC* ottenute con la correlazione delle *TAC* alcune coppie di nodi presentano infatti dei valori molto bassi, che indicano una connessione funzionale da trascurare per ottenere un grafo consistente con l'effettiva connettività funzionale. La presenza di tali connessioni spurie è stato dimostrato essere fonte di bias nel calcolo delle metriche di grafo (Bordier, Nicolini, e Bifone 2017; Van Den Heuvel e Fornito 2014).

Come metodo di sparsificazione viene scelta l'applicazione di una soglia di sparsità alle matrici di *FC*, così da eliminare i link spuri (Simpson et al. 2013). In accordo con la letteratura vengono mantenute le connessioni con una *FC* maggiore dell'ottantesimo percentile della distribuzione delle *FC*. Per completezza vengono anche analizzati i risultati ottenuti con una sparsificazione al settantesimo e

novantesimo percentile. L'applicazione di diverse soglie infatti crea dei grafi con diverse densità di connessioni, e permette di verificare la coerenza dei risultati se si considerano connessioni di diversa entità.

3.6 Node degree e nodi hub

Una volta sparsificate le matrici *FC* di gruppo di ogni atlante e in ogni banda di frequenza, si passa al calcolo delle metriche di grafo per tutte le parcelle. Visto l'obiettivo di questa tesi, è stato scelto di valutare esclusivamente la variazione della *node degree* data la sua semplicità di calcolo.

Nella *Figura 3.8* è rappresentato un esempio di grafo con il valore di *degree centrality* per ogni nodo rappresentato con un colore.

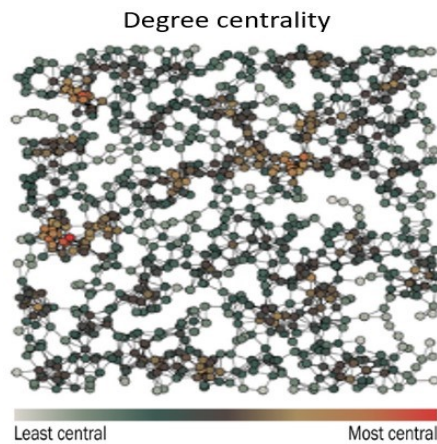


Figura 3.8: rappresentazione di un grafo in cui su ogni nodo è specificata la sua centralità in base al valore di node degree (Pholme 2022).

Visto che la *node degree* considera solo la presenza di una connessione tra due nodi, e non le loro intensità, per ottenere il valore di questa metrica è necessario binarizzare le matrici *FC* di gruppo sparsificate. In questo modo ogni entrata della matrice comunica esclusivamente se è presente o meno un collegamento tra la coppia di nodi considerata. La matrice ottenuta è detta *matrice di adiacenza*, i cui valori a_{ij} definiscono lo stato di connessione del link tra i nodi i e j . Da qui la *node degree* è ricavata mediante la formula:

$$S = \sum_{j \in N} a_{ij}$$

Una volta ottenuta la *node degree* di ogni parcella è possibile quantificare l'importanza di un certo nodo all'interno del grafo. Con questo presupposto si vuole osservare come varia il ruolo dei nodi all'interno del network, una volta definita la struttura utilizzando l'atlante, in base alla frequenza analizzata per ottenerlo. Per fare ciò si osserva quali nodi del grafo (quindi quali regioni dell'atlante) sono definibili *hub*. In un grafo un nodo viene definito *hub* in virtù del gran numero di connessioni che possiede, oppure poiché è posto in una posizione centrale che facilita l'integrazione di più regioni nella struttura. Il modo più semplice per identificare i nodi *hub* è individuare quelli con il maggior numero di collegamenti con altri nodi, ovvero la maggiore *node degree* (Buckner et al. 2009; Power et al. 2013).

Vista la diversa numerosità di parcelle attraverso gli atlanti, per identificare i nodi con più connessioni vengono individuati quelli con la *node degree* maggiore del novantesimo percentile dell'insieme dei valori di *node degree* del grafo considerato.

3.7 Caratterizzazione delle differenze attraverso atlanti e le frequenze

Per valutare come la scelta dell'atlante e le bande di frequenza analizzate vadano ad influenzare le metriche di grafo, vengono fatte delle analisi statistiche per quantificare le differenze tra i risultati ottenuti nei vari step. Vengono prima di tutto confrontate le matrici da cui sono state ricavate le metriche di grafo e poi le metriche stesse.

Differenze tra le matrici FC di gruppo.

Una volta ricavate le matrici *FC* di gruppo si vuole valutarne le differenze all'interno dello stesso atlante e attraverso le bande di frequenza. La prima operazione fatta è quella di una differenza in termini di sottrazione alla matrice *FC* ottenuta alla banda F3. Questa banda è stata presa come riferimento in quanto è quella contenente la porzione più ampia dello spettro del segnale.

Si passa poi ad un confronto quantitativo tra le *FC* di ogni banda all'interno dello stesso atlante. Considerando le matrici di connettività ottenute all'interno dello stesso atlante ma in diverse bande di frequenza, si effettua la differenza tra ogni coppia di matrici *FC* e si normalizza per una delle due matrici. Il risultato di questa operazione è una matrice contenente i valori normalizzati delle differenze tra le

matrici FC alle bande di frequenza considerate. Viene estratta poi la triangolare superiore di questa matrice e dai valori ottenuti si calcolano le statistiche rappresentative della differenza tra la coppia di matrici considerata. Per avere dei valori statistici confrontabili si sceglie di utilizzare come statistica la mediana della triangolare superiore e la *mean absolute deviation* rispetto alla mediana. La procedura appena descritta è rappresentata nel *workflow* nella *Figura 3.9*.

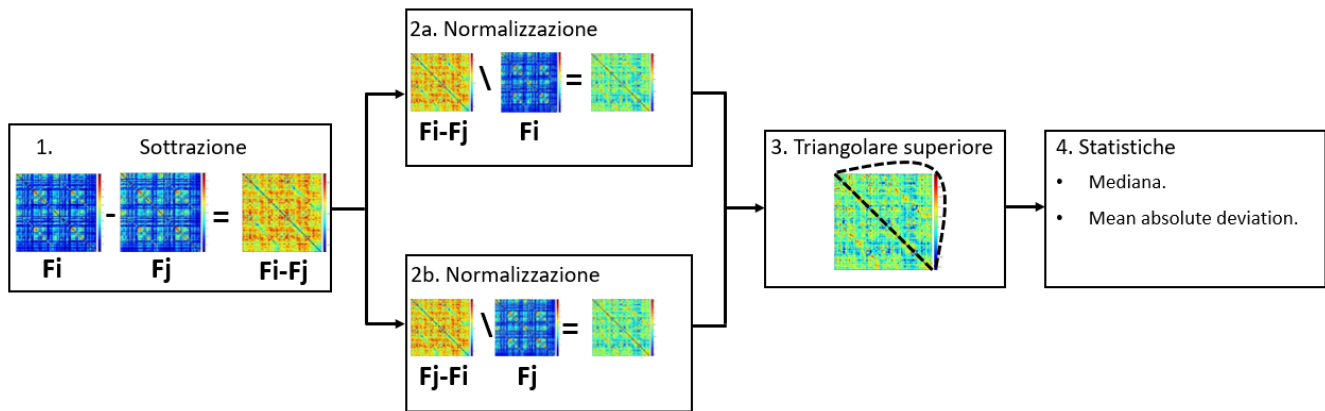


Figura 3.9: workflow ottenimento statistiche differenze normalizzate tra matrici FC di gruppo. Dopo aver sottratto le matrici FC (1) viene fatta la normalizzazione per una delle due matrici in base all'ordine di sottrazione (2); dal risultato ottenuto si estrae la triangolare superiore (3) dai quali dati viene calcolata la mediana e la mean absolute deviation (4).

Differenze tra le matrici FC di gruppo sparsificate.

Per valutare ulteriormente l'impatto delle bande di frequenza analizzate sulla connettività funzionale, si vanno a calcolare delle statistiche anche sulle matrici FC di gruppo sparsificate. Questo è fatto mediante il calcolo del *dice coefficient* tra le matrici sparsificate FC , previa binarizzazione. Come per la valutazione delle differenze tra le matrici FC semplici, l'analisi è fatta all'interno dello stesso atlante prendendo F3 come riferimento.

Correlazione tra vettori node degree.

Per studiare la relazione tra i valori di *node degree* per ogni parcella appartenente allo stesso atlante, ma ottenuti a frequenze diverse, viene misurata la loro correlazione. Viene applicata la correlazione di Spearman, la quale può essere considerata come la correlazione di Pearson tra il rango delle variabili considerate. In questo caso i valori di *node degree* possono essere considerati come il rango di ogni nodo (van der Hoorn e Litvak 2013; Myers e Sirois 2004).

Differenze delle distribuzioni delle regioni hub.

Dopo l'analisi dell'impatto delle bande di frequenza analizzate sulle matrici di connettività, si passa a quella sull'effetto delle bande di frequenza e della scelta dell'atlante sul ruolo che i nodi ricoprono all'interno del grafo. Vengono innanzitutto ricavate le mappe spaziali binarie delle regioni *hub* per ogni atlante e ad ogni frequenza. Per ogni atlante verranno create otto mappe spaziali (una per ogni banda di frequenza), e ognuna di queste sarà rappresentativa dell'insieme dei nodi *hub* ottenuti in quelle condizioni. Si va quindi a quantificare la similarità, tramite valutazione del *dice coefficient*, tra le regioni *hub* ottenute con l'applicazione dello stesso atlante ma a frequenze diverse. La stessa procedura è applicata alle mappe spaziali *hub* ottenute alla stessa frequenza, ma con atlanti diversi.

Differenze hub-by-hub.

Al fine di arricchire l'analisi effettuata sulla variazione del ruolo dei nodi al variare dell'atlante, si effettua un'analisi prendendo in considerazione le singole parcelle identificate come *hub* in ogni frequenza. Si vanno a creare le mappe spaziali dei singoli *hub* all'interno del volume cerebrale e si quantifica la similarità, in termini di *dice coefficient*, con ogni altra regione *hub* degli altri atlanti ottenuta alla stessa frequenza.

Ruolo di specifiche regioni.

Per concludere le analisi si osserva come varia il ruolo delle regioni di talamo, precuneo e cervelletto attraverso gli atlanti e le frequenze. Il motivo dietro l'analisi del talamo è che questa regione fa parte della zona sottocorticale e quindi è mappata allo stesso modo attraverso gli atlanti. Analizzare la variazione del suo comportamento informa su quanto la scelta dell'atlante influenzi il ruolo della singola parcella. Per quanto riguarda il precuneo e il cervelletto, il primo è una nota regione ad alta connettività (Joyce et al. 2010) mentre il secondo viene sempre più considerato negli studi di connettività funzionale (Kawabata et al. 2022). Molti risultati infatti mostrano come questa regione abbia una centralità all'interno del grafo allo stesso modo delle zone corticali (Habas 2021). Per analizzare come varia il comportamento di queste regioni viene analizzata la *node degree* di ogni parcella, normalizzata per il numero di regioni appartenenti all'atlante considerato.

Capitolo 4

Risultati

In questo capitolo sono riportati i risultati ottenuti dalle analisi descritte nel *Capitolo 3*. In particolare vengono mostrati gli effetti che hanno avuto l'utilizzo di diversi atlanti e la focalizzazione su diverse bande di frequenza sulla connettività funzionale e sulle metriche di grafo, con particolare attenzione sul ruolo dei nodi al variare di queste condizioni. Per valutare questi effetti si è prestata attenzione sulla variazione statistica della connettività funzionale, della *node degree* e della distribuzione spaziale dei nodi *hub*.

4.1 Regolarizzazione del volume di analisi

Dopo gli step di scarto dei soggetti con immagini incomplete esposti nel precedente capitolo, cinque di essi vengono rimossi dall'analisi, dunque il dataset finale conta 23 elementi. Con questo viene rieseguita l'analisi delle regioni tramite gli step di confronto delle statistiche dei volumi attraverso i soggetti:

- (1) coefficiente di variazione superiore a 0.5.
- (2) media dei volumi inferiore a 500 mm^3 .
- (3) *dice coefficient* di una regione dell'atlante Schaefer100 (o Schaefer200) con una regione scartata dell'atlante AAL2 superiore a 0.45 (Zou et al. 2004).

I risultati finali vedono scartare 13 regioni dall'atlante AAL2, 3 regioni dallo Schaefer100 e 10 regioni dallo Schaefer200. A operazione conclusa quindi si hanno 107 regioni per l'AAL2, 116 per lo Schaefer100 e 209 per lo Schaefer200.

Di seguito la *Tabella 4.1* mostra le regioni scartate per ogni atlante ed il relativo *step* di scarto.

| AAL2 | Nome regione | Step di scarto |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| | OFCmed_L | 1 |
| | OFCmed_R | 1 |
| | Temporal_Pole_Mid_L | 1 |
| | Temporal_Pole_Mid_R | 1 |
| | Cerebelum_7b_L | 1 |
| | Cerebelum_7b_R | 1 |
| | Cerebelum_8_L | 1 |
| | Cerebelum_8_R | 1 |
| | Cerebelum_9_L | 1 |
| | Cerebelum_9_R | 1 |
| | Cerebelum_10_L | 2 |
| | Vermis_1_2 | 1 |
| | Vermis_10 | 2 |
| Schaefer100 | Nome regione | Step di scarto |
| | RH_Limbic_TempPole_1 | 1 |
| | Network 1 | 2 |
| | Network 2 | 1 |
| Schaefer100 | Nome regione | Step di scarto |
| | LH_Limbic_TempPole_1 | 1 |
| | LH_Limbic_TempPole_2 | 1 |
| | LH_Limbic_TempPole_3 | 1 |
| | RH_Limbic_OFC_1 | 1 |
| | RH_Limbic_TempPole_1 | 1 |
| | RH_Limbic_TempPole_2 | 1 |
| | RH_Default_Temp_1 | 3 |
| | RH_Default_PFCdPFCm_3 | 2 |
| | Network1 | 1 |
| | Network3 | 2 |

Tabella 4.1: tabella contenente le regioni scartate per ogni atlante e lo step di scarto. Nello specifico, coefficiente di variazione superiore a 0.5 (1); volume medio inferiore a 500 mm³ (2); solo per atlante Schaefer, alta sovrapposizione con regione già scartata dell'atlante AAL2 (3).

Se si osservano le regioni dell'atlante AAL2 scartate si osserva come esse siano per la maggior parte appartenenti al cervelletto. Questo perché la zona cerebellare è iper-parcellizzata nell'atlante AAL2, ed è quindi comprensibile come alcune regioni di questa zona contengano un numero di *voxel* insufficiente ad estrarre una *TAC* media significativa. Tale fatto può essere esplicito dal teorema del limite centrale, il quale afferma che la media di un gran numero di variabili aleatorie indipendenti ha distribuzione spaziale approssimativamente normale, mentre da un numero eccessivamente basso di variabili ci si aspetta un andamento più irregolare a causa della maggior influenza degli *outliers* (Rosenblatt 1956). Quest'ultimo è il caso del segnale BOLD attraverso una lieve quantità di *voxel* di una regione, da cui quindi si estrarrà una media poco significativa.

4.2 Connettività funzionale di gruppo

Prima di approfondire le differenze tra le matrici *FC* di gruppo ottenute con un'analisi quantitativa, queste vengono visualizzate per ogni atlante e per ogni banda di frequenza da cui sono state ottenute. Dalla letteratura ci si aspetta un andamento modulare della connettività, con regioni fortemente connesse tra loro e altre in maniera più lieve. I network di cui si prevede l'emersione sono il visivo, il *DMN*, *attention*, *language*, uditivo e motorio, dato che hanno dimostrato un'alta riproducibilità attraverso vari lavori in *RfMRI* (Wang, Zuo, e He 2010). Questa caratteristica si rispecchia nell'aspetto delle matrici *FC* che, se organizzate in maniera tale da raggruppare le parcelle appartenenti alla stessa regione funzionale, una volta visualizzate mostrano dei moduli ad alta connettività circondati da regioni a bassa connettività. Si riporta come esempio di questa considerazione la *Figura 4.1* in cui è rappresentata la matrice di connettività funzionale ottenuta in (Perino et al. 2021), in cui è stata fatta la parcellizzazione con l'atlante Tailarach. Le network funzionali sono rappresentate dai blocchi a diversi colori esterni alla matrice. Si può notare la formazione di moduli ad alta connettività all'interno dei vari network funzionali e dei moduli a minor numero di parcelle tra network diverse, ad esempio tra *Motor/Mouth* e *Premotor* o tra *Visual* e *Prim Visual*.

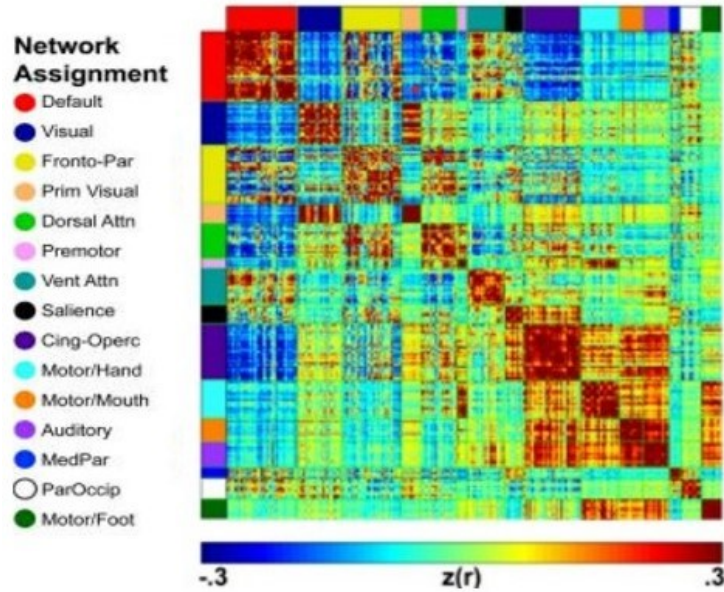
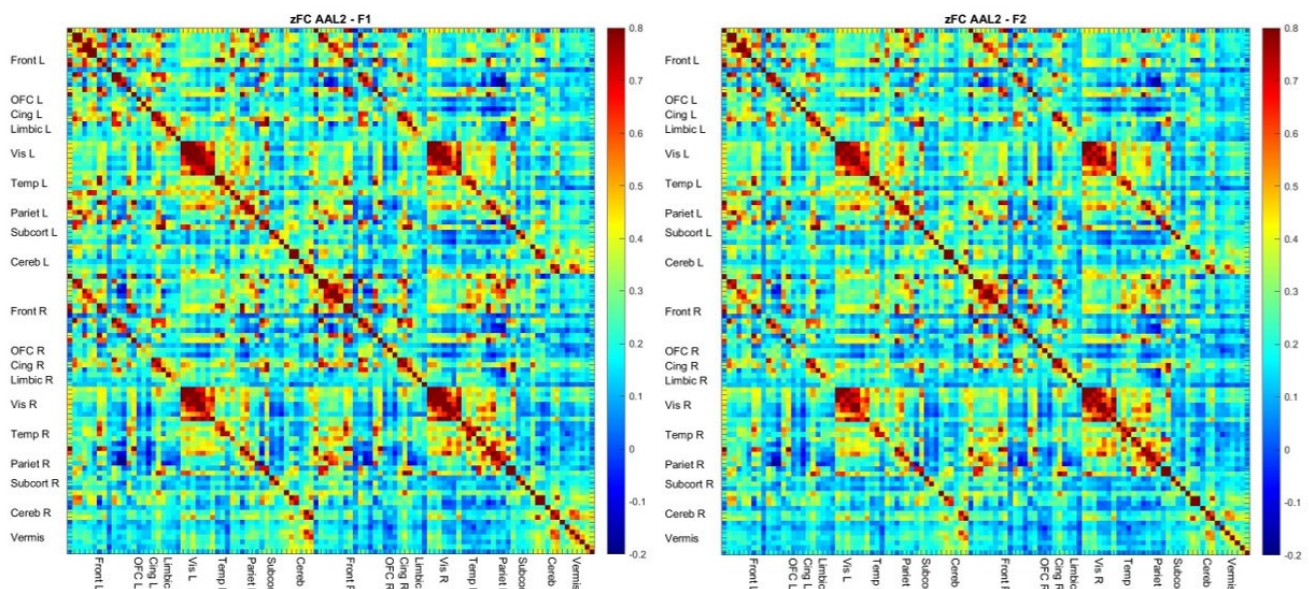
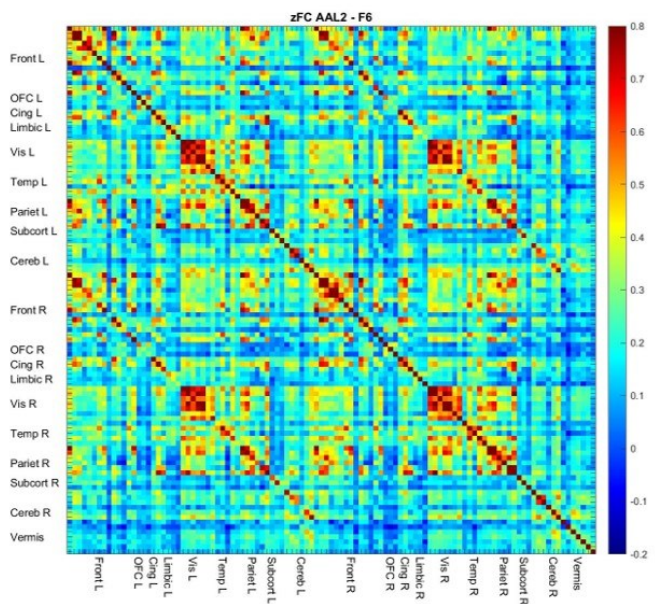
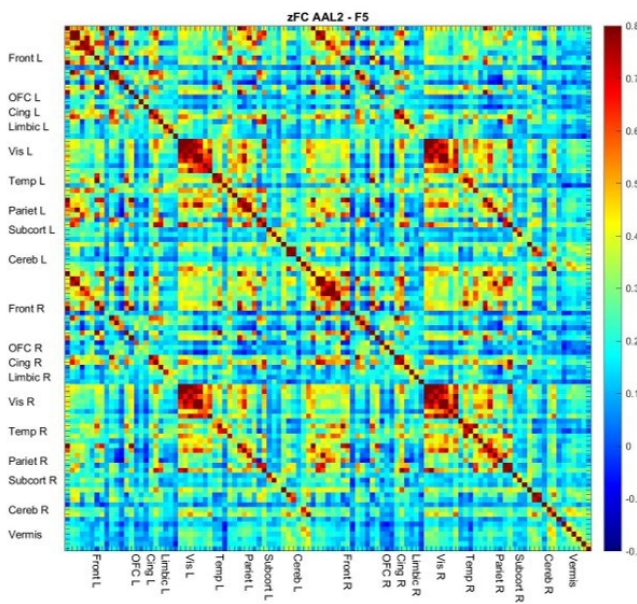
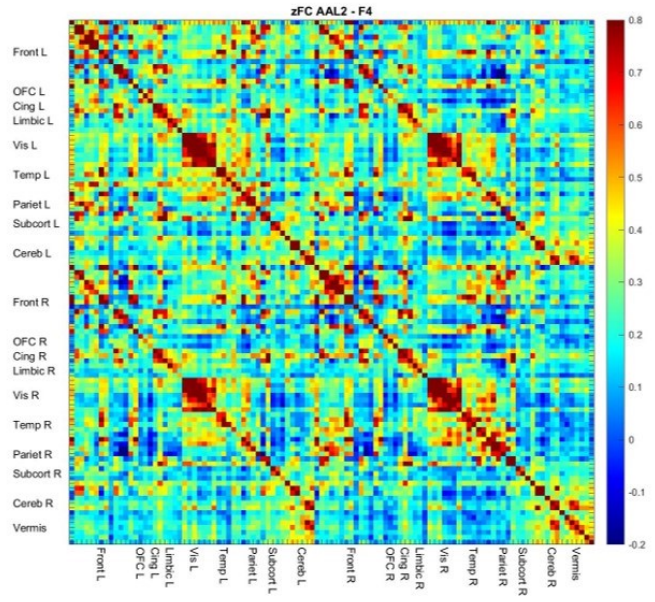
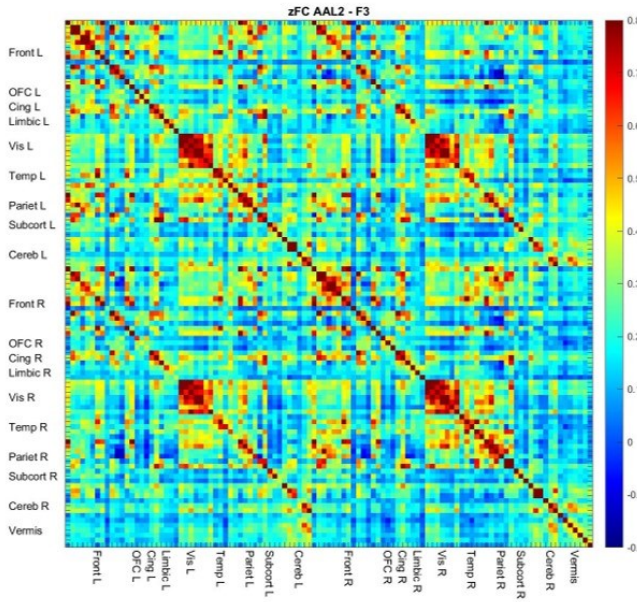


Figura 4.1: esempio di matrice FC tratto da (Perino et al. 2021). Nelle barre a sinistra e sopra la matrice sono rappresentati i network funzionali con i colori specificati nella legenda. La parcellizzazione è stata fatta con l'atlante Tailarach.

Di seguito sono rappresentate le matrici FC di gruppo, ottenute con la media attraverso i soggetti dei valori di correlazione di Pearson tra le coppie di segnali BOLD di ogni parcella appartenente ad uno specifico atlante.





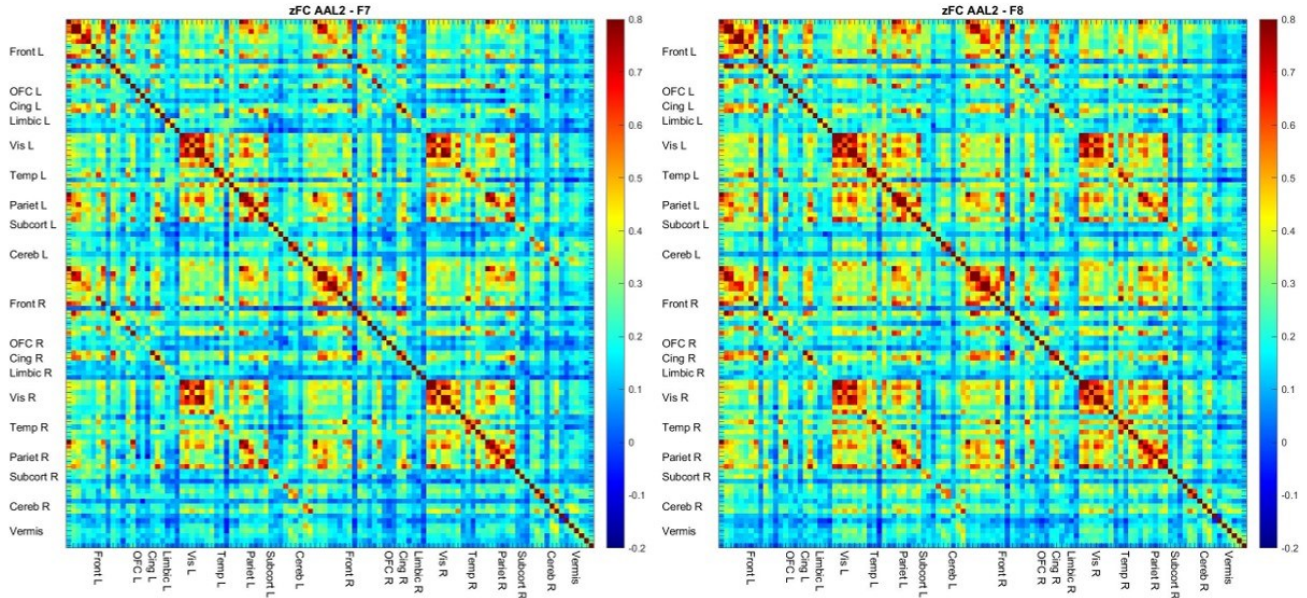


Figura 4.2: connettività funzionale ottenuta tramite applicazione della correlazione di Pearson e trasformata Z-Fisher alle serie temporali di ogni parcella. Ogni matrice è ottenuta da dati filtrati in una certa banda di frequenza. Nello specifico F1: 0.01-0.10 Hz; F2: 0.01-0.20 Hz; F3: 0.01-0.25 Hz; F4: 0.01-0.05 Hz; F5: 0.05-0.10 Hz; F6: 0.10-0.15 Hz; F7: 0.15-0.20 Hz; F8: 0.01-0.24 Hz. Parcellizzazione ottenuta con atlante AAL2.

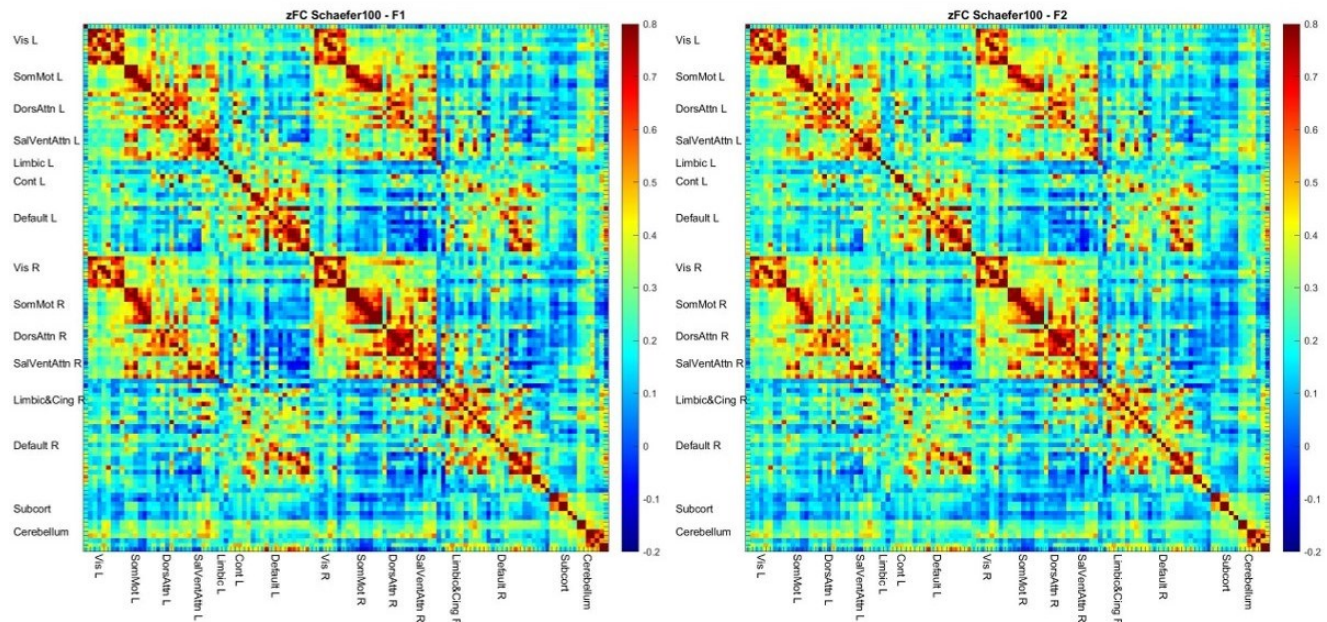
Nella Figura 4.2 sono rappresentate le matrici FC di gruppo delle TAC estratte dalla parcellizzazione dell'atlante AAL2 per ognuna delle bande di frequenza. Andando ad effettuare un'analisi qualitativa su di esse si può osservare la presenza di una variazione generale dei valori di connettività attraverso le bande. Ad esempio, se da un lato la network visiva (*Vis L/R*) risulta sempre essere la regione a più alta connettività, dall'altro si può vedere come questa risulti di intensità diversa in base alla banda che si osserva. Osservando le bande canoniche F1, F2 e F3 (0.01-0.1/0.2/0.25 Hz) si vede come la prima presenti una connettività più alta rispetto alla seconda e alla terza nella zona visiva. Andando ad investigare questo fatto nelle altre bande si osserva come la connettività più alta appaia nella banda F4 per poi diminuire gradualmente nelle bande successive. Si può quindi assumere che la maggior connettività della zona visiva ritrovata in F1 rispetto a F2 e F3 sia dovuta principalmente al fatto che in questa regione non vengano considerate delle fluttuazioni del segnale BOLD presenti nelle frequenze maggiori di 0.1 Hz, limite superiore di questa banda nel filtraggio. Possono essere quindi presenti delle componenti del segnale che presentano un'alta connettività funzionale al di sotto di questo limite, che vengono mascherate se si considera una banda di frequenza più ampia.

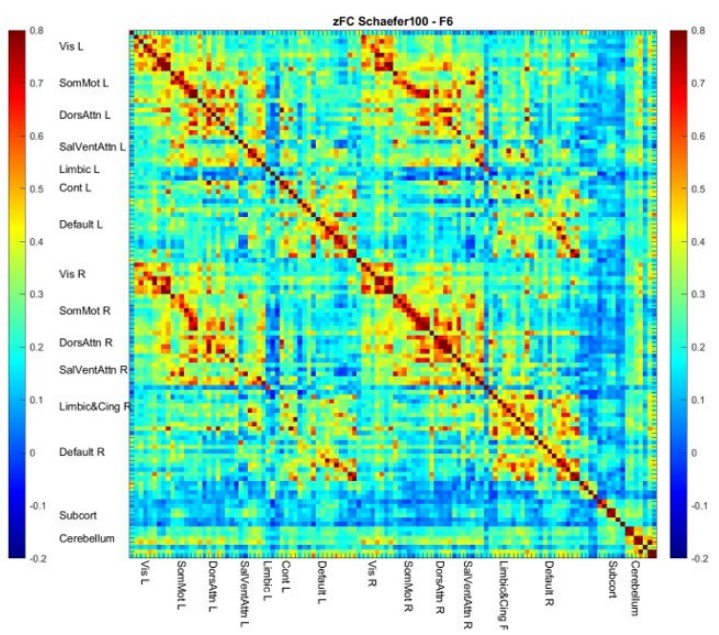
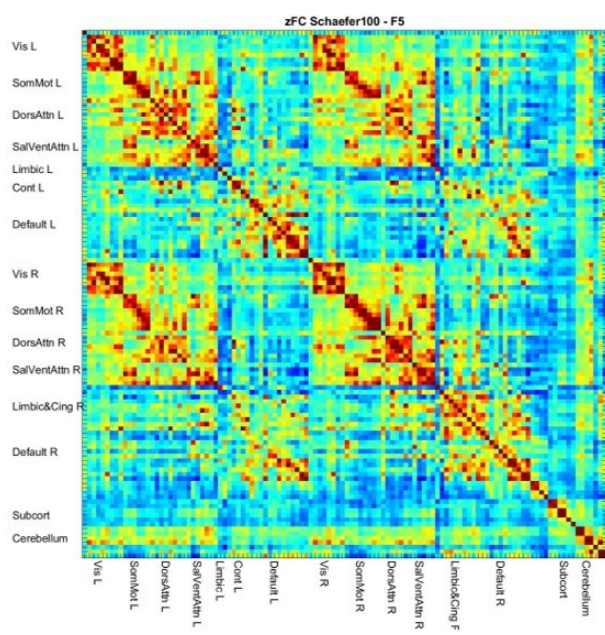
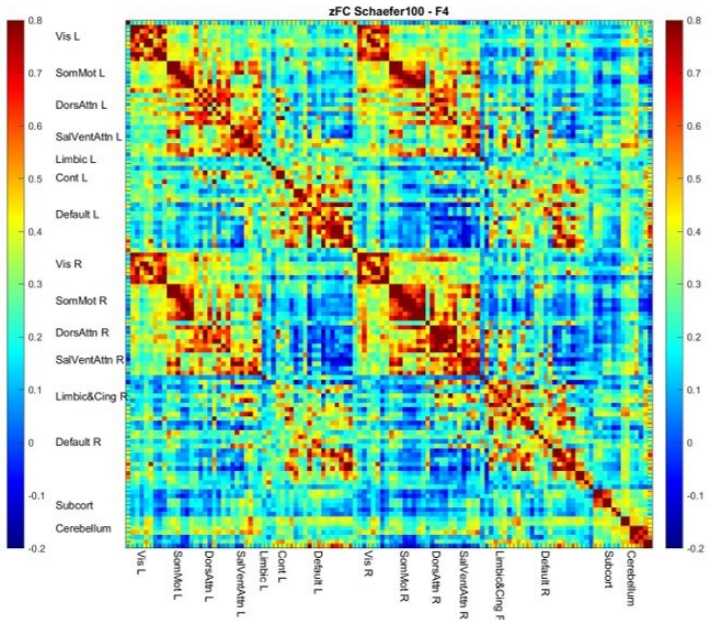
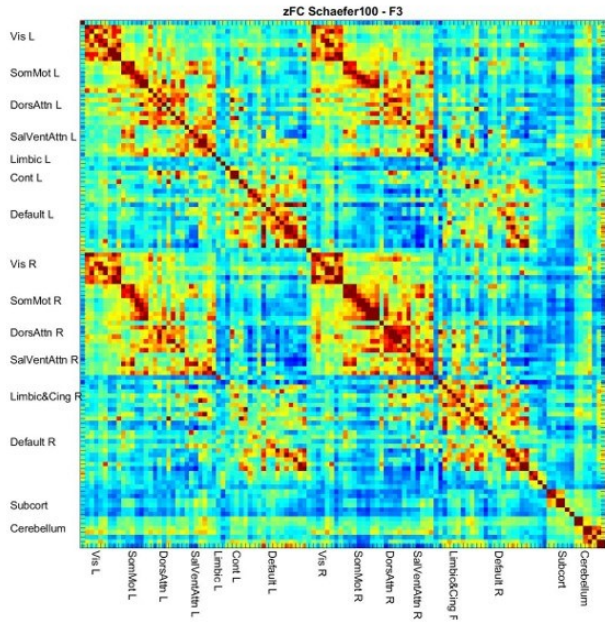
Si nota infine che la matrice *FC* alla banda F8 ha un aspetto molto rumoroso e una ridotta manifestazione della modularità ritrovata nelle altre bande. Questa è stata quantificata tramite calcolo di *louvain modularity*, una metrica risultato di un metodo di individuazione di comunità all'interno di network complessi, nato dai lavori di (Blondel et al. 2008). Il valore restituito si trova nell'intervallo $[-1/2,1]$ e deriva dal paragone della densità dei link all'interno dei moduli con quella dei link tra i moduli. Per ottenerla è stata applicata la funzione Matlab *community_louvain* del *Brain Connectivity Toolbox*.

I risultati di questo calcolo sono rappresentati nella *Tabella 4.2*, in cui si può vedere come la matrice che presenti la più alta modularità tra quelle ottenute nelle sottobande sia quella ottenuta in F4, seguita poi dalla banda canonica F1. La bassa modularità ritrovata in F8 invece può essere dovuta al basso contenuto in frequenza di questa banda, dato che va ad analizzare la porzione finale dello spettro in cui è noto non essere presente nessun contributo del segnale dovuto all'attività neurale.

| Louvain Modularity - AAL2 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 |
|---------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 0.1579 | 0.1481 | 0.1420 | 0.1638 | 0.1414 | 0.1269 | 0.1080 | 0.0964 |

Tabella 4.2: Louvain modularity di ogni matrice FC ottenuta dall'atlante AAL2 in ogni banda di frequenza.





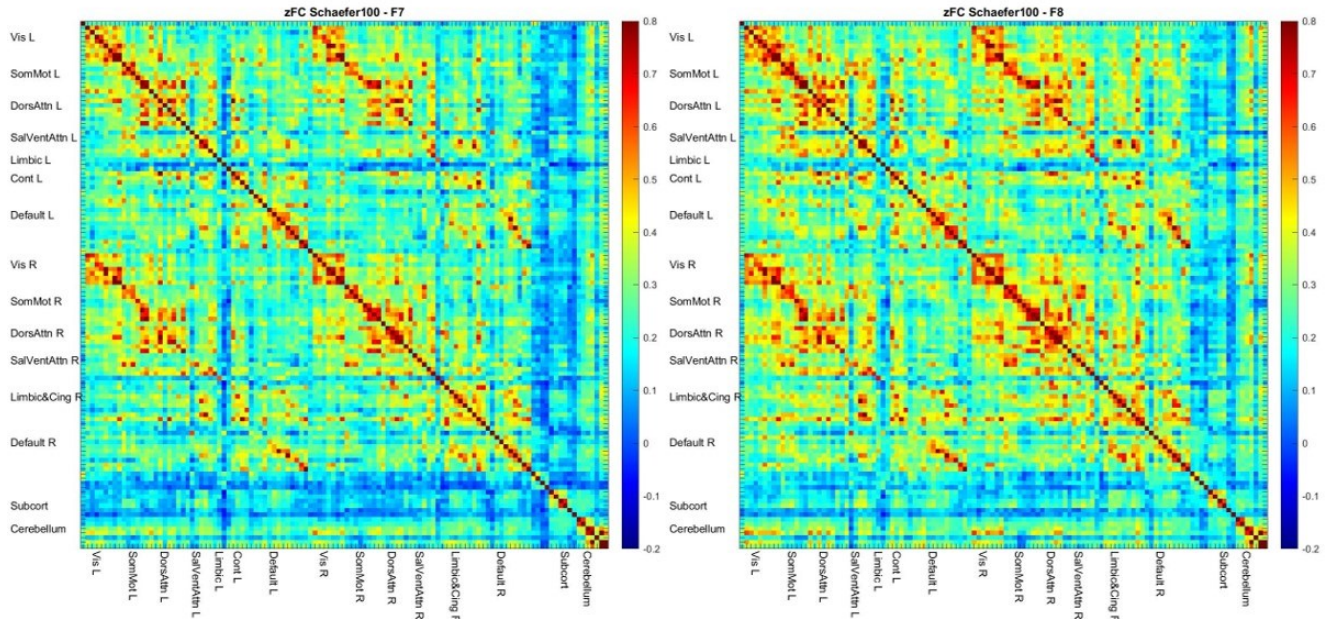
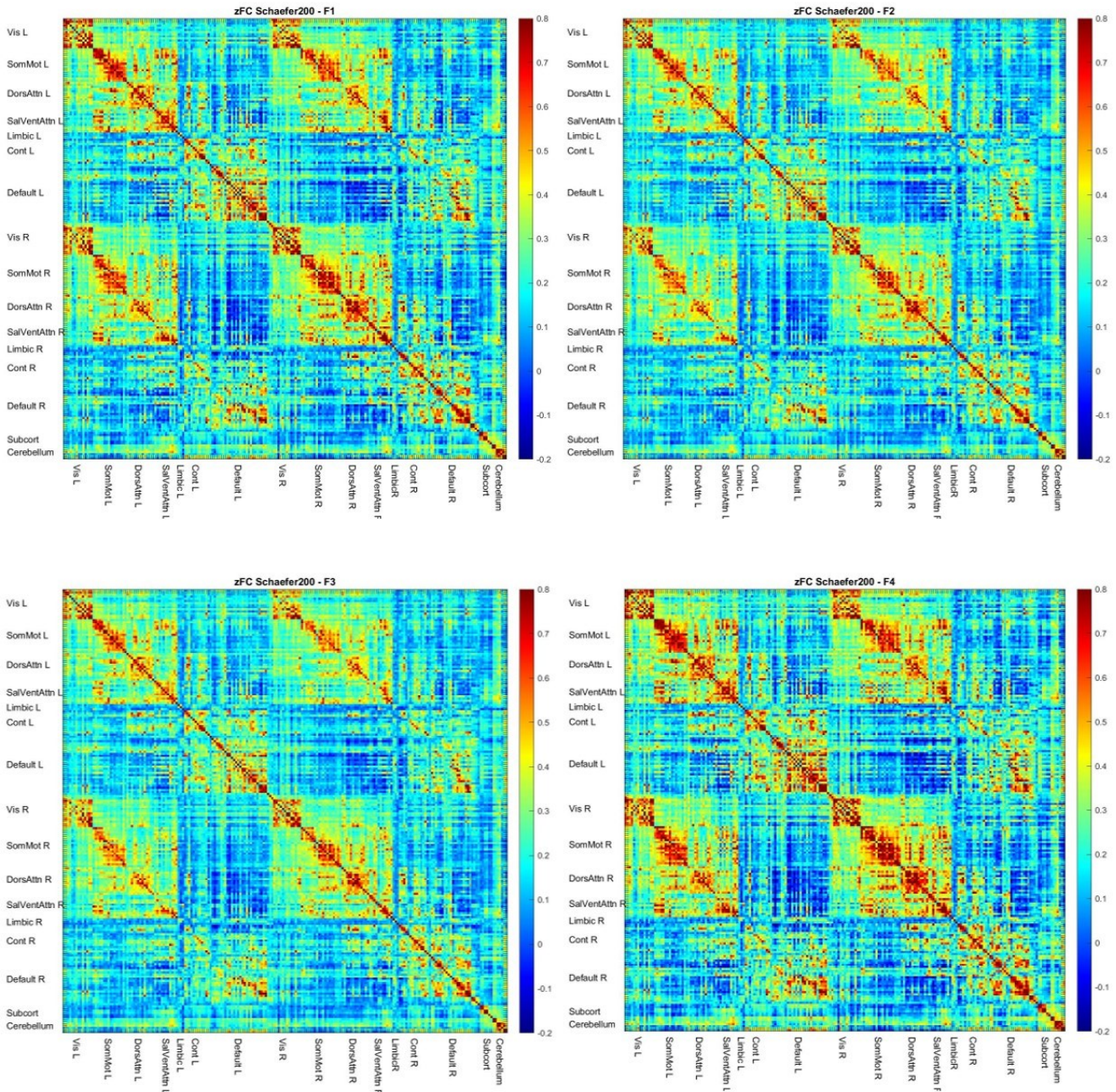


Figura 4.3: connettività funzionale ottenuta tramite applicazione della correlazione di Pearson e trasformata Z-Fisher alle serie temporali di ogni parcella. Ogni matrice è ottenuta da dati filtrati in una certa banda di frequenza. Nello specifico F1: 0.01-0.10 Hz; F2: 0.01-0.20 Hz; F3: 0.01-0.25 Hz; F4: 0.01-0.05 Hz; F5: 0.05-0.10 Hz; F6: 0.10-0.15 Hz; F7: 0.15-0.20 Hz; F8: 0.01-0.24 Hz. Parcellizzazione ottenuta con atlante Schaefer 100.

Nella Figura 4.3 sono rappresentate le matrici *FC* per l'atlante Schaefer 100. Come nel caso dell'atlante AAL2 la regione visiva (*Vis L/R*) sembra essere una delle regioni a più alta connettività, con l'aggiunta però di altre zone ad alta connettività nella network motoria (*SomMot*) e *dorsal attention network* (*DorsAttn*). Va sottolineato che queste regioni ad alta connettività interna sono spesso trovate anche negli studi *RfMRI* presenti in letteratura, come dimostra la Figura 4.1 (*Visual; Motor; DorsalAttn*) rappresentante la matrice di connettività funzionale ottenuta in (Perino et al. 2021). Come in AAL2 la banda in cui la connettività delle zone formanti dei moduli in Schaefer100 sembra maggiore è F4, mentre le altre hanno una graduale diminuzione. Questo andamento si riflette anche sui valori di modularità quantificati attraverso le bande mediante *louvain modularity*. Questi sono rappresentati nella Tabella 4.3 in cui si può vedere come la modularità massima si ritrovi in F4 e quella minima in F8, in linea con quanto ritrovato con l'atlante AAL2. Possono essere fatte quindi le stesse ipotesi sulla differenza di connettività dovuta alla banda che sono state effettuate nella rappresentazione dei risultati dell'atlante AAL2.

| Louvain Modularity - Schaefer100 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 |
|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 0.1713 | 0.1618 | 0.1541 | 0.1811 | 0.1475 | 0.1243 | 0.1016 | 0.0940 |

Tabella 4.3: Louvain modularity di ogni matrice FC ottenuta dall'atlante Schaefer100 in ogni banda di frequenza.



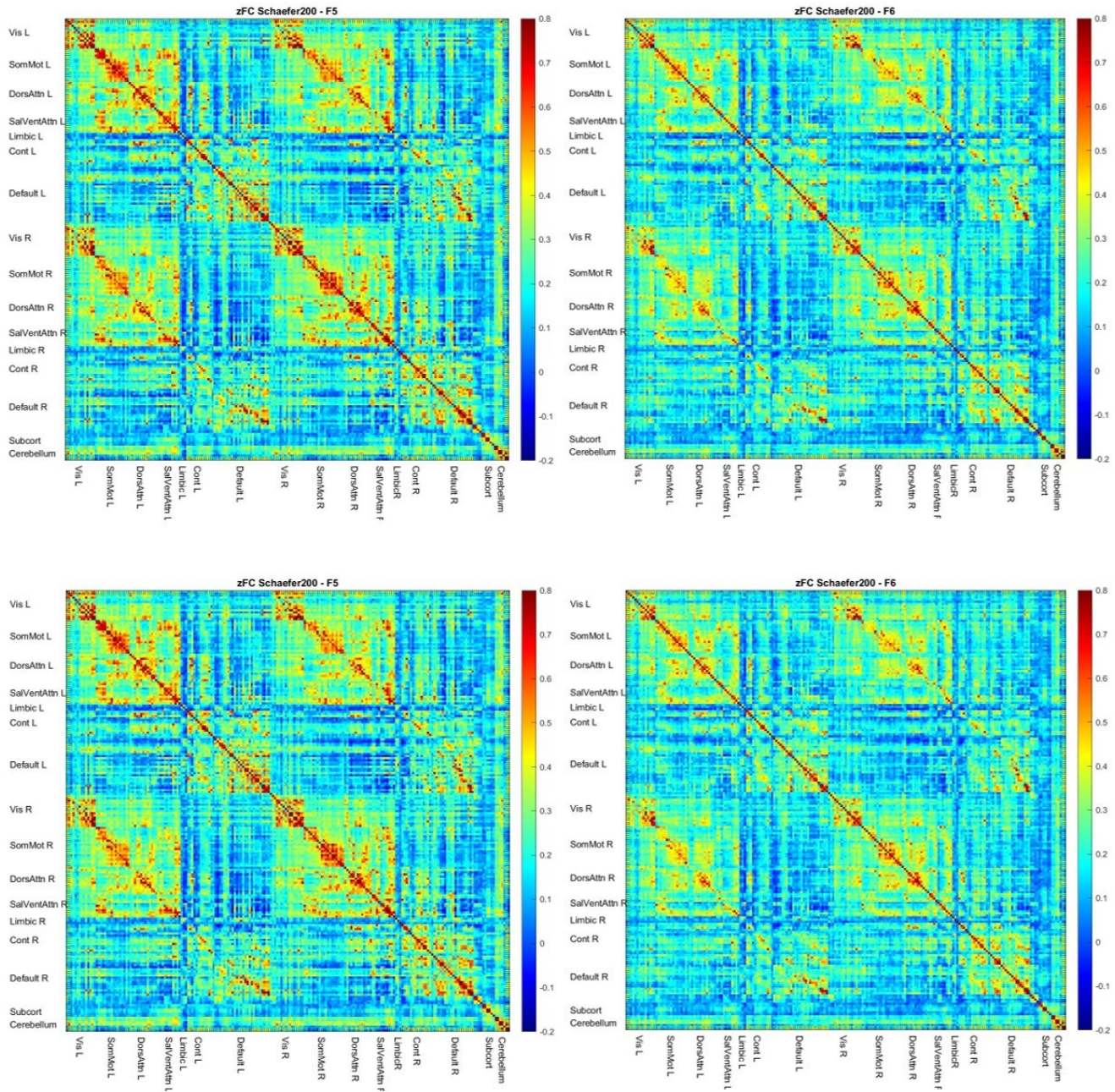


Figura 4.4: connettività funzionale ottenuta tramite applicazione della correlazione di Pearson e trasformata Z-Fisher alle serie temporali di ogni parcella. Ogni matrice è ottenuta da dati filtrati in una certa banda di frequenza. Nello specifico F1: 0.01-0.10 Hz; F2: 0.01-0.20 Hz; F3: 0.01-0.25 Hz; F4: 0.01-0.05 Hz; F5: 0.05-0.10 Hz; F6: 0.10-0.15 Hz; F7: 0.15-0.20 Hz; F8: 0.01-0.24 Hz. Parcellizzazione ottenuta con atlante Schaefer200.

Nella *Figura 4.4* sono rappresentate le matrici *FC* di gruppo per l'atlante Schaefer 200. I risultati sono coerenti con quanto osservato con lo stesso atlante a minor numero di parcelle e si possono quindi fare le stesse considerazioni. Lo stesso si può dire per i valori di *louvain modularity* attraverso le bande esposti nella *Tabella 4.7*.

| Louvain Modularity - Schaefer200 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 |
|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 0.1709 | 0.1637 | 0.1588 | 0.1891 | 0.1459 | 0.1233 | 0.1041 | 0.0965 |

Tabella 4.4: Louvain modularity di ogni matrice FC ottenuta dall'atlante Schaefer200 in ogni banda di frequenza.

Osservando le immagini si nota come sembri esserci una differenza nella connettività ottenuta analizzando bande diverse. Una considerazione da fare è che dalle matrici ottenute alle alte frequenze nella banda F8 sembra che nessuna regione sia più attiva delle altre in termini di connettività funzionale. L'aspetto delle matrici infatti è molto rumoroso e sprovvisto di moduli ad alta connettività. Questo è confermato dai valori di *louvain modularity* ritrovati in questa banda ed esposti nelle *Tabelle 4.2, 4.3 e 4.4*, in cui in ognuno degli atlanti si ritrovano i valori minori attraverso le bande. Questo potrebbe essere dovuto alle caratteristiche del segnale estratto in queste frequenze, a cui la letteratura assegna cause non neurologiche.

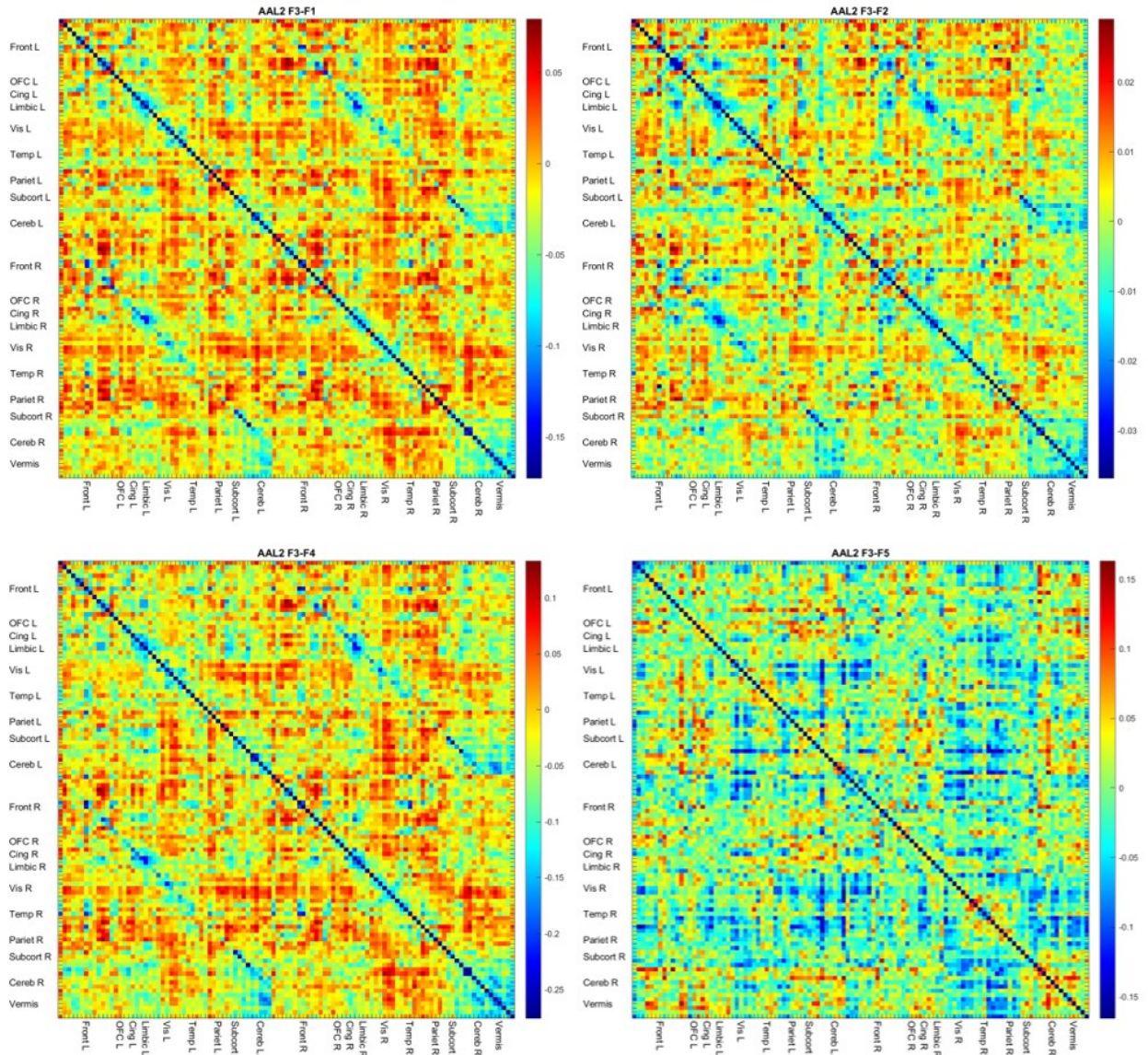
4.2.1 Differenze connettività funzionali di gruppo attraverso le bande

Per effettuare un'iniziale valutazione sugli effetti che la frequenza analizzata ha sulla connettività funzionale, e di conseguenza sulle metriche di grafo, vengono analizzate le differenze tra le matrici *FC* di gruppo ottenute sul volume parcellizzato con lo stesso atlante, ma in diverse bande di frequenza.

Innanzitutto viene fatta una valutazione sulle immagini delle matrici differenza tra la *FC* alla banda di riferimento F3 e quelle in tutte le altre bande. Queste matrici vengono visualizzate per permettere una valutazione qualitativa.

Viene poi fatta una valutazione delle differenze tra ogni coppia di matrici *FC* di gruppo ottenuta alle bande di frequenza considerate. Le matrici differenza ottenute vengono normalizzate per i valori di una delle matrici utilizzate nel calcolo. Poiché simmetriche, da queste matrici vengono estratti la mediana e la *mean absolute deviation* della triangolare superiore.

Di seguito sono rappresentate, per ogni atlante, le matrici differenza tra la FC di gruppo alla banda F3 e quella in ogni altra banda. La scala utilizzata nella visualizzazione di ogni matrice differenza è diversa per una questione di chiarezza dell'immagine, dati i diversi ordini di grandezza delle differenze ottenute.



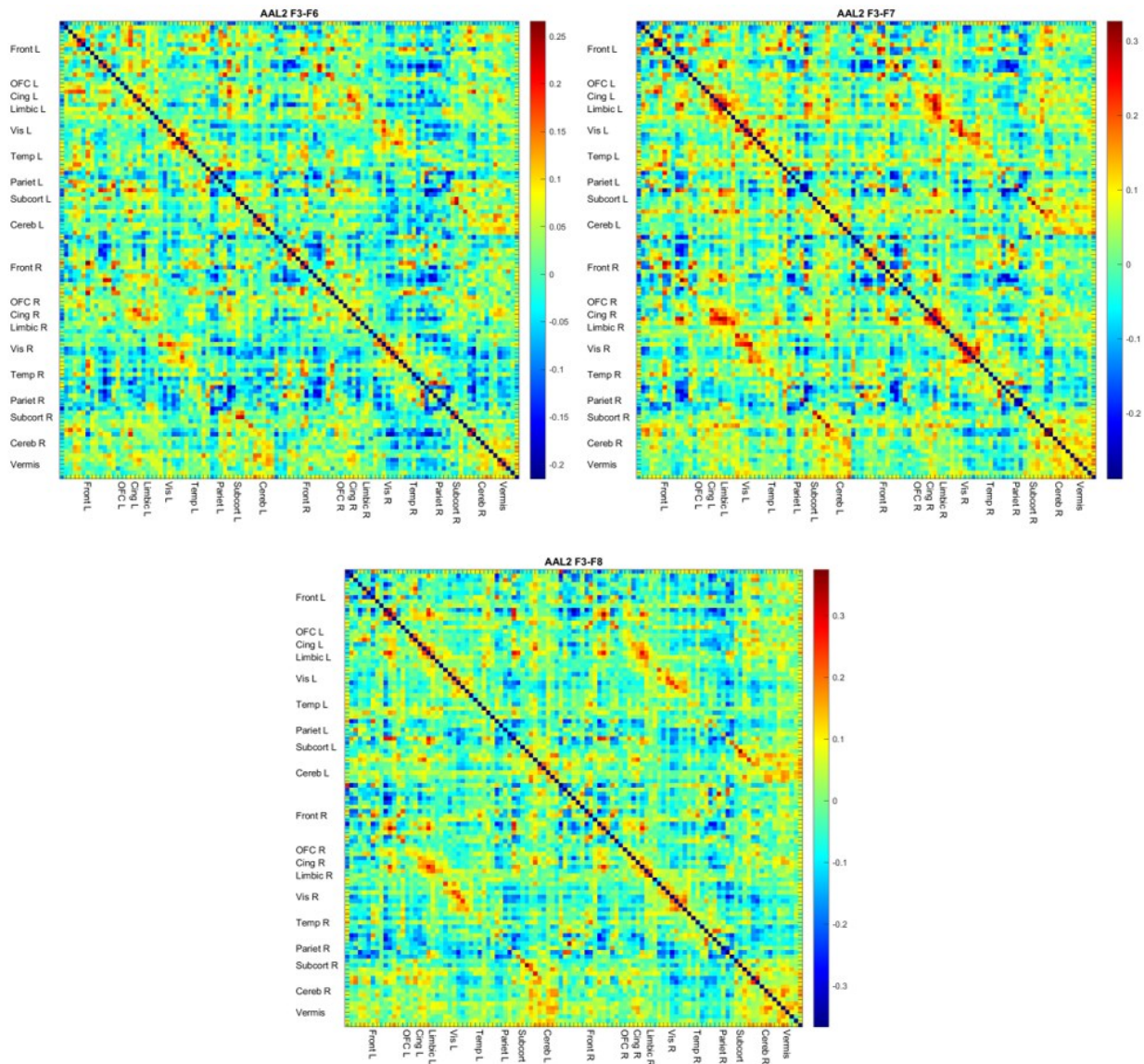


Figura 4.5: matrici differenza tra FC alla banda F3 (0.01-0.25 Hz) e FC alle altre bande. Atlante AAL2. Bande di frequenza - F1: 0.01-0.10 Hz; F2: 0.01-0.20 Hz; F4: 0.01-0.05 Hz; F5: 0.05-0.10 Hz; F6: 0.10-0.15 Hz; F7: 0.15-0.20 Hz; F8: 0.01-0.24 Hz.

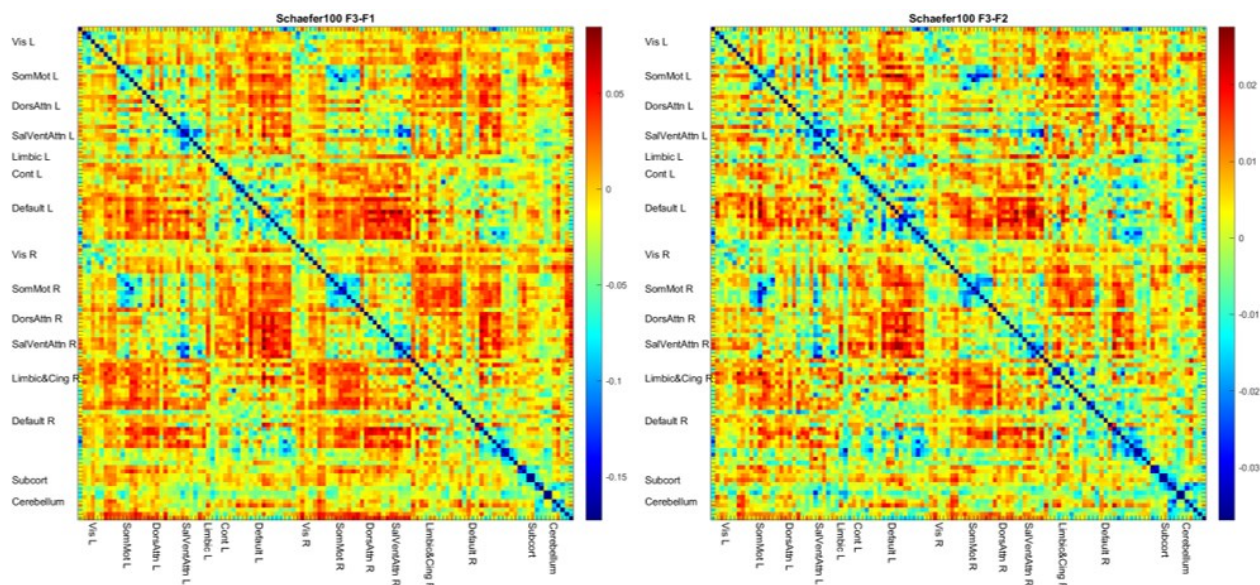
Nella Figura 4.5 sono rappresentate le matrici differenza tra le FC di gruppo alla banda F3 e quelle a tutte le altre bande, considerando l'atlante AAL2. Si osserva come le matrici che presentano differenza maggiore con quella ottenuta considerando l'intero spettro sono quelle alle bande F7 (0.15-0.20 Hz) e F8 (0.20-0.25 Hz), mentre quelle con differenza minore sono alle bande F1 (0.01-0.1 Hz) e F2 (0.01-0.20 Hz). Il risultato è congruente per il fatto che queste bande hanno una lieve differenza in termini di

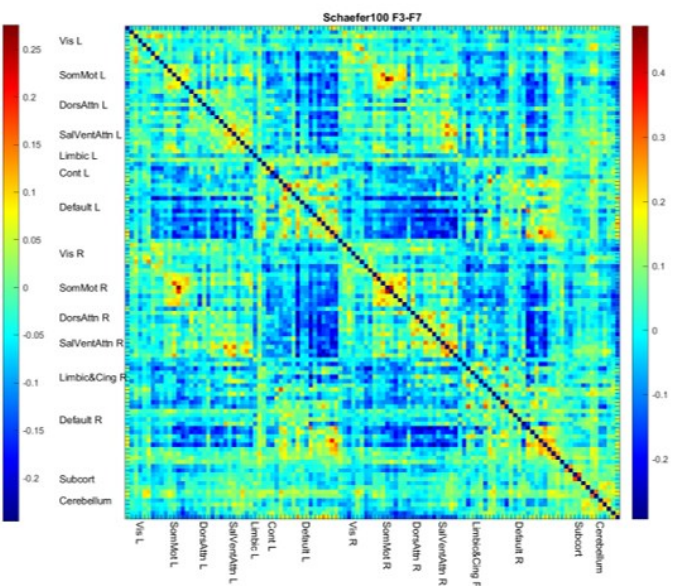
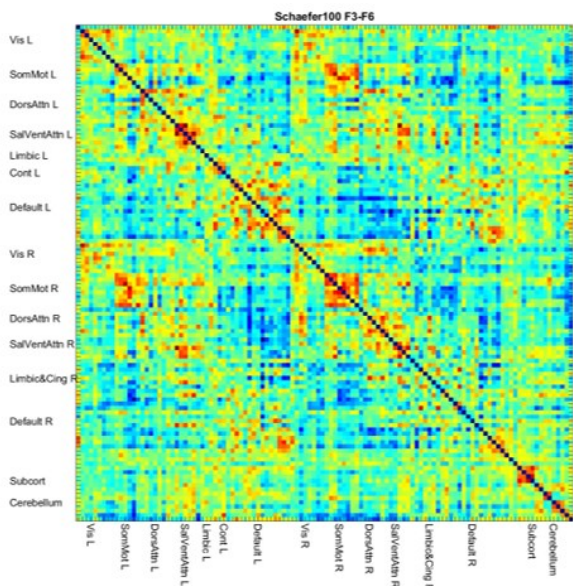
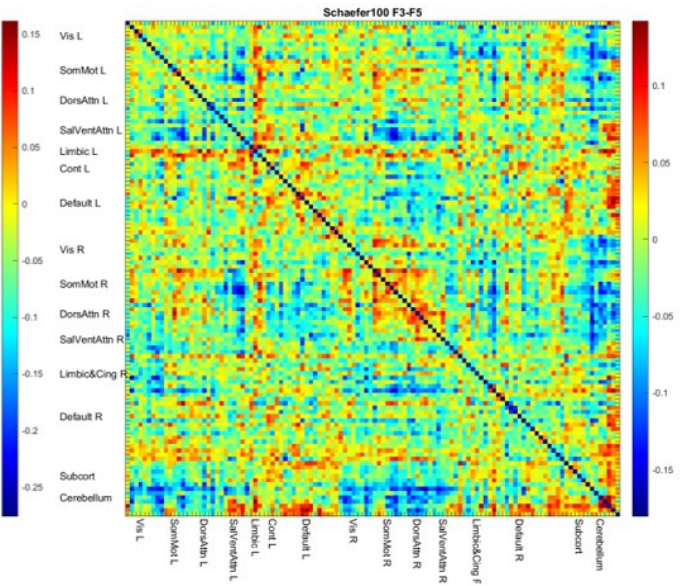
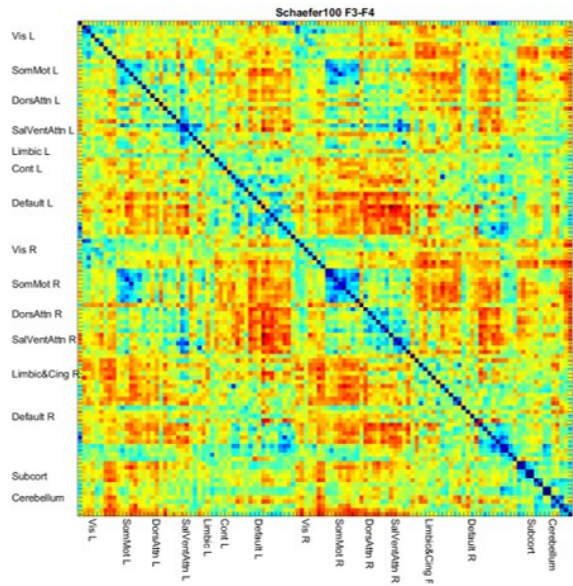
frequenze considerate, soprattutto F2 differisce solo perché non copre gli ultimi 0.05 Hz dello spettro. Come precedentemente dimostrato quest'ultima porzione ha un alto contenuto di rumore.

Da una prima visione dell'aspetto delle matrici delle differenze si può notare come tutte presentino una struttura definita. Questa è una manifestazione nell'immagine di quanto esposto prima della visualizzazione delle matrici FC di gruppo, in cui viene dimostrato che queste presentano una struttura modulare. Nella *Tabella 4.5* sono esposti i valori della *louvain modularity* quantificata sulle matrici rappresentate in *Figura 4.8*. Si può notare come ci sia un drastico aumento andando a considerare le differenze con le matrici dalla frequenza F5 in poi. Questo risultato potrebbe essere sinonimo di una diversa intensità di connettività funzionale dei moduli nella matrice, o di una maggior rumorosità della matrice FC sottratta.

| Louvain Modularity - AAL2 | F3-F1 | F3-F2 | F3-F4 | F3-F5 | F3-F6 | F3-F7 | F3-F8 |
|---------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 0.0751 | 0.0861 | 0.0726 | 0.2015 | 0.2306 | 0.2622 | 0.2450 |

Tabella 4.5: Louvain modularity della differenza della matrice FC ottenuta alla banda F3 con quella ottenute in ogni altra banda. Atlante AAL2.





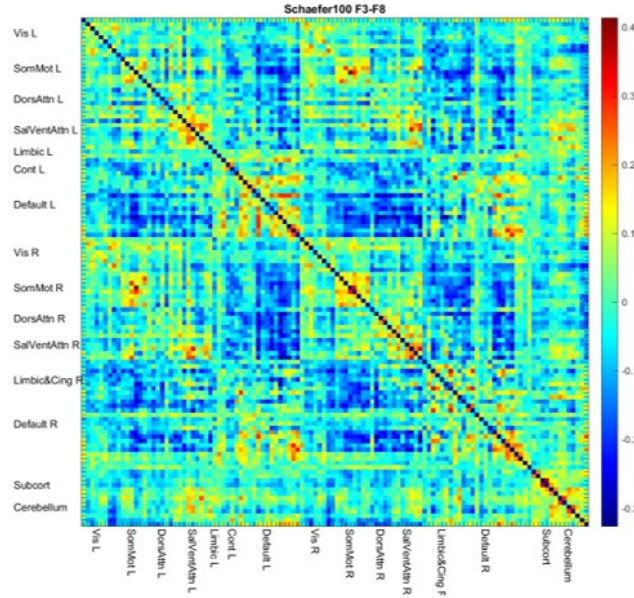
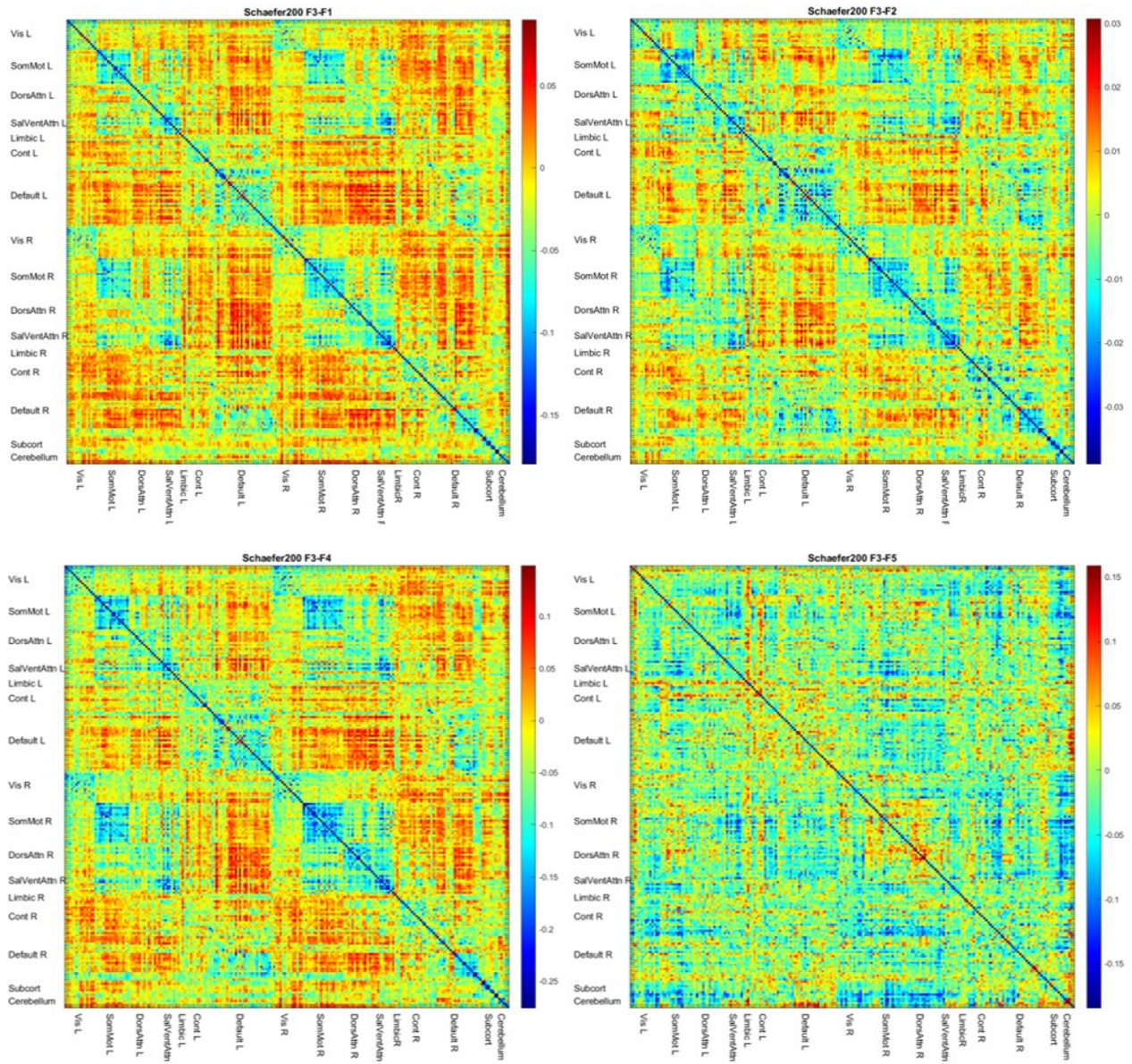


Figura 4.6: matrici differenza tra zFC alla banda F3 e zFC alle altre bande. Atlante Schaefer100. Bande di frequenza - F1: 0.01-0.10 Hz; F2: 0.01-0.20 Hz; F4: 0.01-0.05 Hz; F5: 0.05-0.10 Hz; F6: 0.10-0.15 Hz; F7: 0.15-0.20 Hz; F8: 0.01-0.24 Hz.

Nella Figura 4.6 sono rappresentate le matrici differenza tra le FC di gruppo alla banda F3 e quelle a tutte le altre bande, considerando l'atlante Schaefer100. Come nel caso dell'atlante AAL2 le matrici che presentano una differenza minore sono quelle ottenute in F1 e F2. Ancor più del caso precedente, le matrici differenza presentano una struttura modulare, con regioni aventi diversa connettività tra una banda e l'altra. Questo è confermato dal calcolo della *louvain modularity*, i cui risultati sono esposti nella Tabella 4.6 e mostrano come in ogni frequenza si abbia una modularità maggiore della frequenza corrispondente nell'atlante AAL2 (Tabella 4.5). Se si osservano le matrici FC di gruppo si nota che nelle bande canoniche F1 e F2 e nelle bande a bassa frequenza F4 e F5, sia presente un modulo ad alta connettività nella regione motoria dell'emisfero destro (*SomMot R*). Osservando le matrici differenza questa modularità è confermata da una differenza negativa nella stessa regione. Se si osservano invece le frequenze più alte, F6, F7 e F8, si nota che questa regione presenta delle differenze positive, quindi in queste bande la connettività della regione è minore rispetto alla banda F3. Questa differenza di connettività può rappresentare il fatto che la regione motoria presenti una connettività maggiore nelle basse frequenze e che vada a diminuire man mano che si avanza lungo lo spettro. La differenza negativa tra la FC di gruppo alla banda F3 e quelle alle bande F1 e F2 quindi può essere dovuta al fatto che la prima considera il segnale nelle frequenze più alte.

| Louvain Modularity - Schaefer100 | F3-F1 | F3-F2 | F3-F4 | F3-F5 | F3-F6 | F3-F7 | F3-F8 |
|-------------------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | 0.0817 | 0.1059 | 0.0783 | 0.2371 | 0.2495 | 0.3021 |

Tabella 4.6: Louvain modularity della differenza della matrice FC ottenuta alla banda F3 con quella ottenute in ogni altra banda. Atlante Schaefer100.



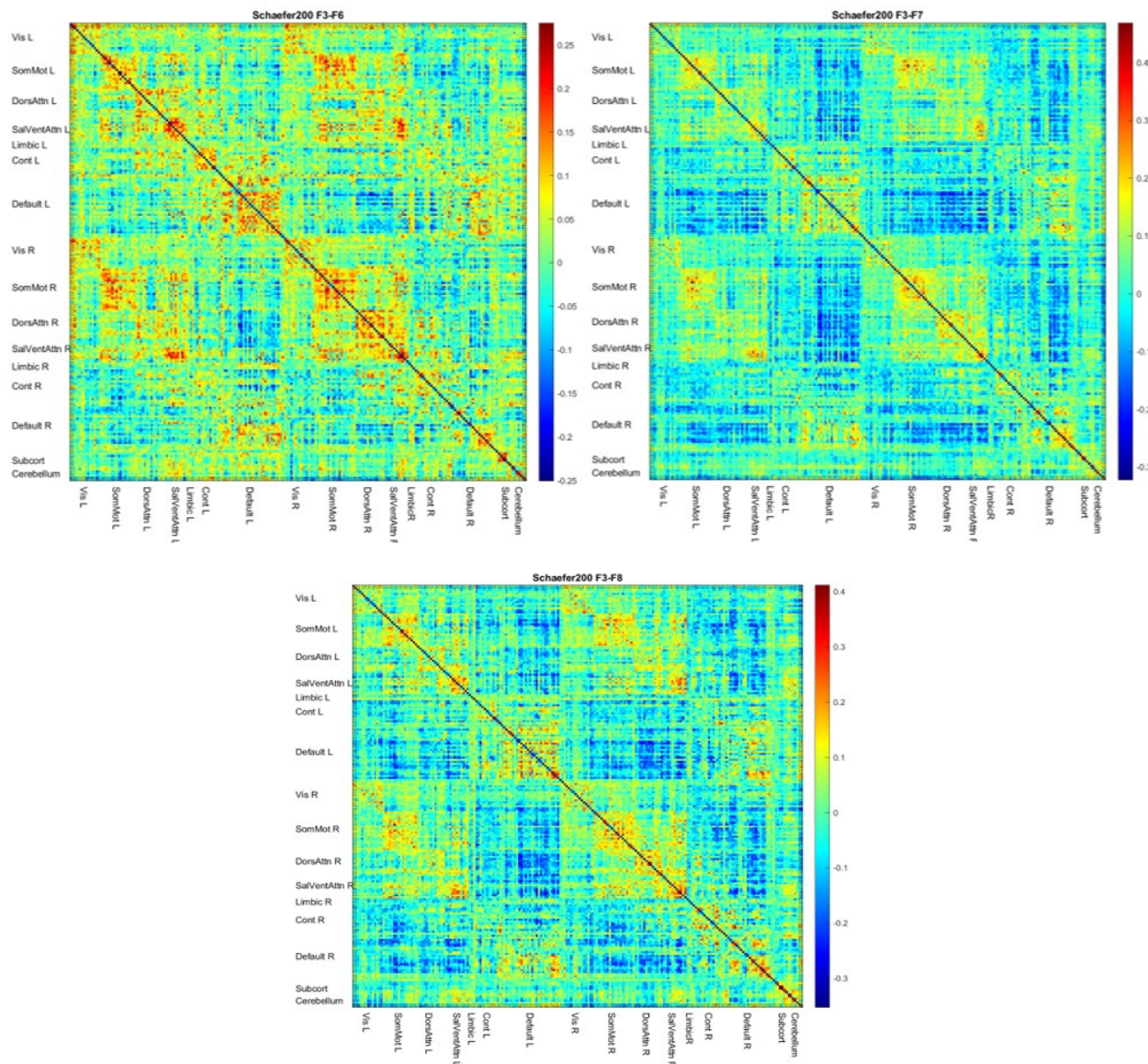


Figura 4.7: matrici differenza tra zFC alla banda F3 e zFC alle altre bande. Atlante Schaefer200. Bande di frequenza - F1: 0.01-0.10 Hz; F2: 0.01-0.20 Hz; F4: 0.01-0.05 Hz; F5: 0.05-0.10 Hz; F6: 0.10-0.15 Hz; F7: 0.15-0.20 Hz; F8: 0.01-0.24 Hz.

Nella Figura 4.7 sono rappresentate le matrici differenza tra le FC di gruppo alla banda F3 e quelle a tutte le altre bande, considerando l'atlante Schaefer200. Come osservato dopo l'esposizione delle matrici FC di gruppo, i risultati delle differenze risultano coerenti con quanto trovato attraverso lo stesso atlante a minor numero di parcelle, e quindi le considerazioni che si possono fare sono le stesse. Lo stesso si può dire della valutazione della modularità in ogni banda, esposta nella Tabella 4.7.

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Louvain Modularity - Schaefer200 | F3-F1 | F3-F2 | F3-F4 | F3-F5 | F3-F6 | F3-F7 | F3-F8 |
| | 0.0619 | 0.1060 | 0.0545 | 0.2273 | 0.2407 | 0.2859 | 0.2804 |

Tabella 4.7: Louvain modularity della differenza della matrice FC ottenuta alla banda F3 con quella ottenute in ogni altra banda. Atlante Schaefer200.

Nella Tabella 4.8 sono rappresentate le quantificazioni delle differenze percentuali tra ogni coppia di matrici FC. Ogni differenza è riportata mediante la mediana \pm *mean absolute deviation*, della triangolare superiore, e rappresentata nella forma (mediana \pm *mean absolute deviation*) %.

| AAL2 [%] | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 |
|--------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| F1 | \ | 5.4 \pm 5.7 | 4.9 \pm 7.7 | -4.7 \pm 6.9 | 5.8 \pm 17.2 | 13 \pm 22 | 16 \pm 26 | 5.0 \pm 30.8 |
| F2 | -5.5 \pm 6.5 | \ | -0.5 \pm 2.7 | -11.1 \pm 12.5 | -0.03 \pm 14.8 | 7.0 \pm 19 | 10 \pm 24 | -1.8 \pm 28.0 |
| F3 | -4.8 \pm 8.5 | 0.5 \pm 2.7 | \ | -10.2 \pm 14.7 | -0.2 \pm 14.4 | 7.3 \pm 18 | 10 \pm 22 | -1.4 \pm 26.1 |
| F4 | 4.8 \pm 6.3 | 10.4 \pm 9.9 | 9.7 \pm 12.0 | \ | 11.3 \pm 20.6 | 18 \pm 24 | 21 \pm 28 | 10.6 \pm 32.1 |
| F5 | -4.3 \pm 19.0 | 1.4 \pm 14.3 | 1.1 \pm 14.4 | -8.6 \pm 25.7 | \ | 7.9 \pm 16 | 11 \pm 22 | 0.55 \pm 23.8 |
| F6 | -11.0 \pm 28.1 | -5.6 \pm 21.2 | -6.3 \pm 19.5 | -17.0 \pm 34.7 | -6.2 \pm 19.0 | \ | 2.5 \pm 18 | -8.3 \pm 22.2 |
| F7 | -12.9 \pm 36.4 | -8.1 \pm 28.9 | -8.9 \pm 27.2 | -19.4 \pm 41.5 | -8.8 \pm 25.5 | -1.1 \pm 19 | \ | -10.4 \pm 18.0 |
| F8 | -1.2 \pm 32.1 | 4.2 \pm 27.0 | 3.3 \pm 25.1 | -5.8 \pm 39.4 | 2.5 \pm 25.2 | 8.9 \pm 19 | 10 \pm 15 | \ |
| Schf_100 [%] | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 |
| F1 | \ | 3.9 \pm 5.3 | 3.0 \pm 7.4 | -4.1 \pm 6.2 | 1.0 \pm 16.4 | 7.5 \pm 22.0 | 9.8 \pm 26.9 | -3.4 \pm 32.5 |
| F2 | -3.8 \pm 5.8 | \ | -0.9 \pm 2.7 | -7.6 \pm 11.0 | -3.5 \pm 14.1 | 3.1 \pm 19.1 | 5.4 \pm 24.0 | -8.9 \pm 29.7 |
| F3 | -2.6 \pm 7.9 | 1.0 \pm 2.7 | \ | -6.3 \pm 13.1 | -2.9 \pm 13.2 | 3.8 \pm 16.8 | 5.8 \pm 22.1 | -8.3 \pm 27.1 |
| F4 | 4.2 \pm 5.6 | 7.9 \pm 9.4 | 7.2 \pm 10.7 | \ | 5.9 \pm 20.0 | 12.1 \pm 24.4 | 15 \pm 29.2 | 2.8 \pm 34.3 |
| F5 | 0.4 \pm 17.4 | 4.2 \pm 12.3 | 3.4 \pm 12.0 | -3.4 \pm 23.2 | \ | 7.4 \pm 16.3 | 9.3 \pm 20.7 | -4.5 \pm 26.2 |
| F6 | -5.5 \pm 26.0 | -1.7 \pm 20.1 | -2.8 \pm 18.2 | -8.8 \pm 32.2 | -7.0 \pm 17.7 | \ | 1.8 \pm 15.3 | -11.7 \pm 20.1 |
| F7 | -6.5 \pm 34.1 | -3.0 \pm 28.0 | -4.3 \pm 26.2 | -9.8 \pm 39.1 | -8.5 \pm 25.8 | -1.1 \pm 15.5 | \ | -13.3 \pm 15.8 |
| F8 | 6.9 \pm 32.9 | 11.4 \pm 26.3 | 9.3 \pm 24.2 | 3.1 \pm 37.3 | 5.7 \pm 24.1 | 11.2 \pm 15.6 | 12.3 \pm 12.5 | \ |
| Schf_200 [%] | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 |
| F1 | \ | 5.9 \pm 5.8 | 5.6 \pm 7.9 | -5.9 \pm 7.1 | 3.9 \pm 17.1 | 14.7 \pm 23.1 | 19.1 \pm 27.0 | 5.6 \pm 32.8 |
| F2 | -5.9 \pm 6.6 | \ | -0.4 \pm 2.9 | -13.7 \pm 12.9 | -2.9 \pm 15.8 | 8.7 \pm 20.3 | 12.2 \pm 24.6 | -1.9 \pm 32.0 |
| F3 | -5.2 \pm 9.2 | 0.4 \pm 2.9 | \ | -11.4 \pm 15.1 | -2.9 \pm 15.4 | 8.6 \pm 19.1 | 12.1 \pm 23.3 | -2.4 \pm 30.4 |
| F4 | 5.9 \pm 6.2 | 12.4 \pm 9.9 | 12.4 \pm 12.1 | \ | 11.0 \pm 20.9 | 20.5 \pm 25.2 | 24.6 \pm 28.0 | 13.4 \pm 33.9 |
| F5 | -1.6 \pm 19.4 | 4.3 \pm 15.4 | 4.1 \pm 13.8 | -6.8 \pm 26.1 | \ | 11.6 \pm 18.0 | 14.8 \pm 22.4 | 1.1 \pm 28.3 |
| F6 | -11.7 \pm 32.1 | -6.5 \pm 25.3 | -7.1 \pm 22.7 | -18.1 \pm 38.7 | -11.2 \pm 23.3 | \ | 5.6 \pm 18.3 | -10.7 \pm 25.0 |
| F7 | -15.3 \pm 41.3 | -8.8 \pm 33.6 | -9.5 \pm 30.3 | -19.6 \pm 48.1 | -13.9 \pm 31.4 | -2.4 \pm 20.1 | \ | -15.1 \pm 19.2 |

| | | | | | | | | |
|----|----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|---|
| F8 | 1.5±38.4 | 6.3±31.0 | 5.3±29.4 | -3.9±43.6 | 1.8±29.4 | 10.8±20.7 | 12.7±16.4 | \ |
|----|----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|---|

Tabella 4.8: statistiche delle differenze tra le matrici FC per ogni coppia di bande e per ogni atlante. Sia $FC(F_i)$ la matrice di connettività calcolata nella banda F_i , allora l'entrata (i,j) della tabella rappresenta le statistiche della matrice $FC(F_i)-FC(F_j)$ normalizzata per $FC(F_i)$. Le statistiche utilizzate riguardano la triangolare superiore di essa e sono rappresentate nella forma (mediana \pm mean absolute deviation) %.

Nella Tabella 4.8 sono rappresentate le statistiche delle differenze delle matrici FC di gruppo in ogni banda. Sia $FC(F_i)$ la matrice di connettività calcolata nella banda F_i , con $i=1,2,3,4,5,6,7,8$, allora il dato alla riga i e alla colonna j contiene le statistiche della matrice differenza $FC(F_i)-FC(F_j)$, normalizzata per $FC(F_i)$.

Continuando a prendere la banda F3 come riferimento, nonostante dalle Figure 4.5, 4.6 e 4.7 risulti che le bande a maggior differenza siano F7 e F8, nella Tabella 4.8 emerge che anche la matrice in F4 sia molto differente da quella di riferimento. Le differenze in questa banda risultano generalmente positive quando la matrice di connettività in F3 viene sottratta a quella in F4, quindi si può assumere che la connettività in F4 sia distribuita su valori maggiori di quelli ottenuti considerando la porzione di spettro in cui sono state rimosse solo le basse frequenze (<0.01 Hz).

Osservando le differenze generali è possibile notare che gli studi di connettività effettuati sulle sottobande danno dei risultati diversi da quelli ottenuti nelle bande più ampie. Si vede infatti come le matrici ottenute alle bande canoniche abbiano una lieve differenza tra loro. Questo vale soprattutto per quelle ottenute in F2 e F3, come era intuibile dal fatto che differiscono solo per la porzione finale dello spettro dato che F2 esclude la banda F8.

La banda F4 risulta avere delle differenze non indifferenti con tutte le bande, fatta eccezione per F1. I valori più elevati di differenza con F2 e F3 fanno ipotizzare che il contributo del segnale in F4 nel calcolo della connettività venga mascherato da quello alle frequenze maggiori di 0.1 Hz. Questo spiega anche la differenza presente tra le matrici ottenute in F1 e quelle alle altre bande canoniche.

Per quanto riguarda i risultati della banda F5 confrontati con quelli alle bande canoniche si ha un andamento irregolare attraverso gli atlanti. Se nell'atlante Schaefer100 e Schaefer200 la differenza con valore assoluto minore è nella banda F1 piuttosto che in F2 e F3, nell'atlante AAL2 l'andamento è opposto. I risultati quindi supportano l'ipotesi dell'influenza della scelta dell'atlante anche sulle matrici di connettività.

Si osserva infine che i risultati che mostrano il valore maggior delle statistiche delle differenze tra le *FC* attraverso le bande, sono quelli ottenuti con l'atlante Schaefer200, in cui si ha valore massimo di differenza percentuale mediana del 25%. Questo può essere dovuto al maggior numero di parcelle considerate nel calcolo delle differenze, che diminuisce il volume delle regioni singole rendendo quindi la *TAC* estratta relativa ad un'area più precisa. In questo contesto è quindi più facile rilevare una differenza tra la connettività estratta utilizzando il segnale BOLD in una certa frequenza piuttosto che in un'altra.

4.3 Similarità matrici di connettività sparsificate

Dopo la creazione delle matrici di connettività funzionale segue la loro sparsificazione al settantesimo, ottantesimo e novantesimo percentile, ottenendo così le matrici sparsificate. Queste vengono binarizzate in modo da poter ricavare la *node degree*.

Prima del calcolo delle metriche di grafo si effettuano delle analisi di similarità calcolando il *dice coefficient* tra le matrici appena binarizzate. In questo modo, a differenza dell'analisi precedente in cui venivano confrontate le connessioni in toto delle matrici di connettività, vengono confrontati solo i collegamenti rimasti dopo la sparsificazione, ovvero quelli aventi i valori di connettività funzionale più alti all'interno della struttura. Si prende come riferimento sempre la matrice *FC* di gruppo ottenuta alla banda F3. L'obiettivo di questa analisi è vedere come varia la distribuzione spaziale delle regioni a maggior connettività all'interno dello stesso atlante al variare delle frequenze.

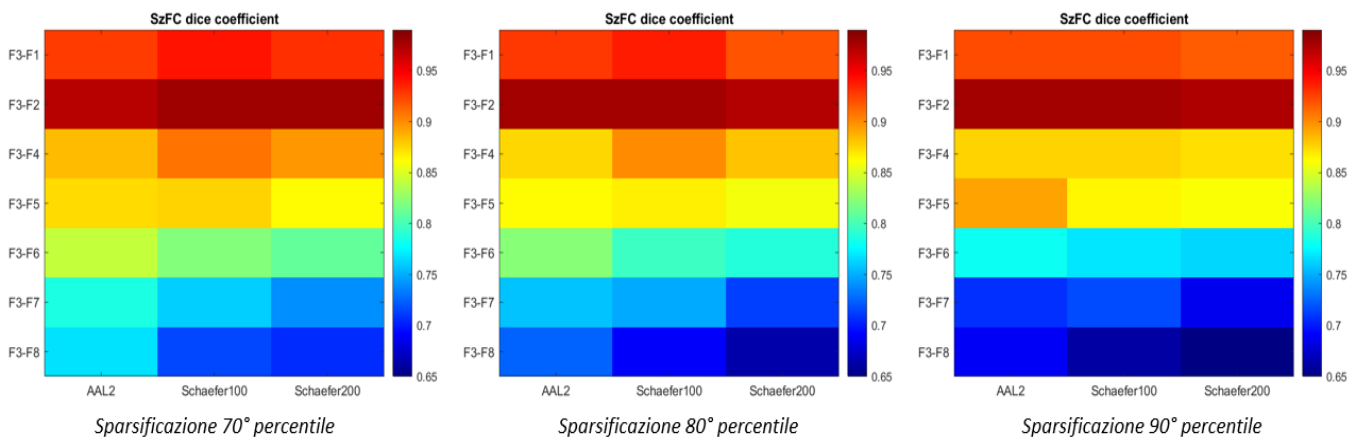


Figura 4.8: matrici contenenti i valori dice coefficient delle matrici *FC* sparsificate (*SzFC*) in ogni banda con quella nella banda F3, calcolato all'interno dello stesso atlante. I valori sono rappresentati in scala

da blu a rosso come specificato nella legenda. Bande di frequenza - F1: 0.01-0.10 Hz; F2: 0.01-0.20 Hz; F4: 0.01-0.05 Hz; F5: 0.05-0.10 Hz; F6: 0.10-0.15 Hz; F7: 0.15-0.20 Hz; F8: 0.01-0.24 Hz.

In ognuno degli atlanti le matrici FC sparsificate più simili a quella ottenuta in F3 sono quelle in F2, seguite poi da quelle ottenute in F1 (prime due righe in *Figura 4.8*). Come precedentemente affermato, questo risultato è da collegarsi al fatto che la differenza tra queste bande è lieve in termini di frequenze considerate. Questo riguarda soprattutto F2 e F3, che differiscono solo per la banda 0.20-0.25 Hz.

Le sottobande invece hanno tutte un'ampiezza di 0.05 Hz e questo è uno dei motivi per cui differiscono tutte da F3 in maniera maggiore rispetto alle altre bande canoniche. Si può quindi ipotizzare che focalizzare l'attenzione dell'analisi su delle bande più specifiche in termini di frequenza, rilevi la presenza del comportamento di alcuni nodi che viene mascherato in un'analisi globale del segnale. Va sottolineato però che i valori minori del *dice coefficient*, ritrovati nel confronto con la banda F8, superano tutti 0.65, a significare pertanto una sovrapposizione del 65% delle matrici binarizzate. Questo significa che, a prescindere dal loro valore di connettività, i nodi aventi le connessioni maggiori all'interno delle matrici di connettività funzionale ottenute alla banda di riferimento si preservano attraverso le frequenze.

In generale si riscontra una variazione del *dice coefficient* attraverso le frequenze con un pattern simile attraverso gli atlanti. Si nota inoltre come l'indice di similarità sia più alto nell'atlante Schaefer rispetto allo AAL2 fino alla banda F4, poi cominciano a predominare i valori dell'atlante AAL2.

Questa variazione nella similarità conferma l'insorgenza di connessioni funzionale tra regioni diverse se si vanno a considerare diverse bande in frequenza.

4.4 Node degree

Dopo l'ottenimento e il confronto delle matrici FC di gruppo sparsificate e binarizzate, si può passare all'identificazione delle metriche di grafo mediante il calcolo della *node degree*.

Con il calcolo della *node degree* si ottiene un vettore contenente, per ogni nodo dell'atlante considerato, il numero di nodi a cui esso è collegato. Si può quindi considerare come un vettore indicativo del ruolo che ogni nodo ha all'interno dell'atlante: maggiore è la centralità del nodo, maggiore è il valore nella corrispondente posizione all'interno del vettore.

I vettori contenenti i valori della *node degree* dei nodi di un atlante ad ogni banda di frequenza vengono allineati in una matrice e rappresentati nella *Figura 4.9*. In tale figura sono presenti i risultati ottenuti

dalle matrici FC in seguito a tutte le sparsificazioni. Le immagini sono rappresentate con una scala diversa per evidenziare le variazioni interne della metrica.

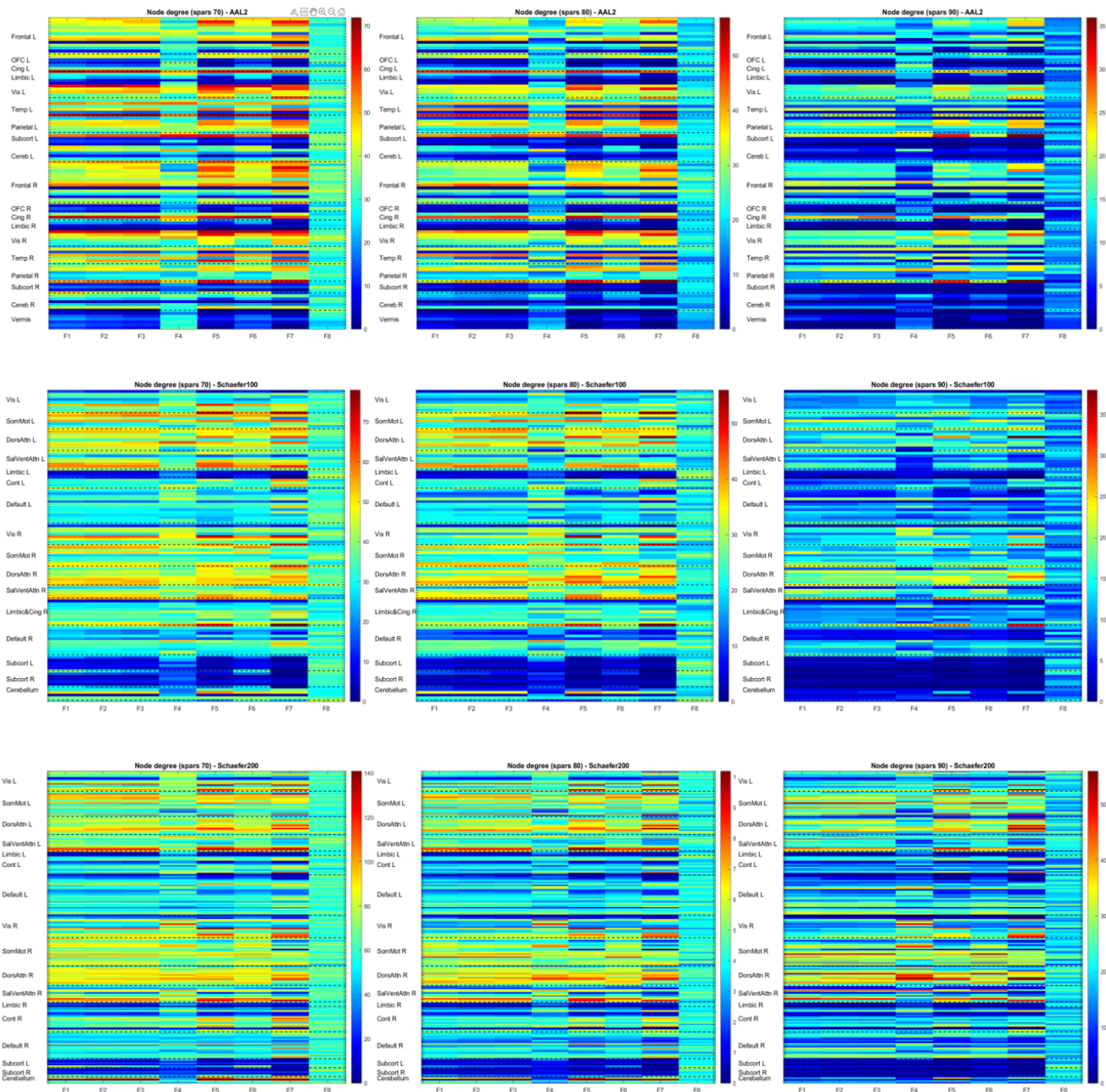


Figura 4.9: matrici con node degree. Ogni matrice rappresenta l'andamento del vettore node degree attraverso le bande in frequenza all'interno dello stesso atlante.

Dall'andamento della modularità attraverso le matrici di connettività funzionali mostrato precedentemente, ci si aspetta che questa caratteristica consegua nei vettori della *node degree* in una certa alternanza tra valori alti e bassi di questa metrica, quindi di nodi dalla diversa importanza all'interno del grafo. Le bande che presentano una maggiore alternanza di nodi di alta importanza e nodi marginali sono F5 e F7 e questo potrebbe spiegare la differenza riscontrata tra la banda F1 e le altre bande canoniche. Se infatti le bande F2 e F3 coprono rispettivamente fino a 0.20 Hz e 0.25 Hz, la banda F1 copre solo fino a 0.1 Hz, ed esclude quindi la banda F7 che copre l'intervallo 0.15-0.20 Hz. I minori valori di *node degree* presenti nella banda F1 rispetto alle altre canoniche potrebbe dunque essere dovuta all'esclusione della banda F7 che risulta essere ad alta connettività.

Il risultato della banda F8 è coerente con quanto visto nell'aspetto della matrice FC di gruppo ottenuta in questa banda e nella sua bassa modularità, poiché i vettori della *node degree* appaiono per niente strutturati e con valori molto bassi. Da questa considerazione e da quelle sulle precedenti analisi si evince infine che il reale contenuto in frequenza della banda F8 è molto scarso poiché rappresenta la rimanenza tra F3 e F2, le quali forniscono risultati simili tra loro. Per completezza questi verranno rappresentati nei prossimi passaggi, ma tutte le conclusioni che verranno tratte prenderanno in considerazione solo le bande fino alla F7.

4.4.1 Correlazione tra vettori node degree

Dopo aver ottenuto i valori della *node degree* per ogni condizione, viene valutata la similarità dei risultati ottenuti mediante il calcolo della correlazione di Spearman. Nella *Figura 4.10* sono rappresentate le matrici contenenti i risultati di questo calcolo considerando i soli valori della *node degree* ottenuti dopo la sparsificazione all'ottantesimo percentile.

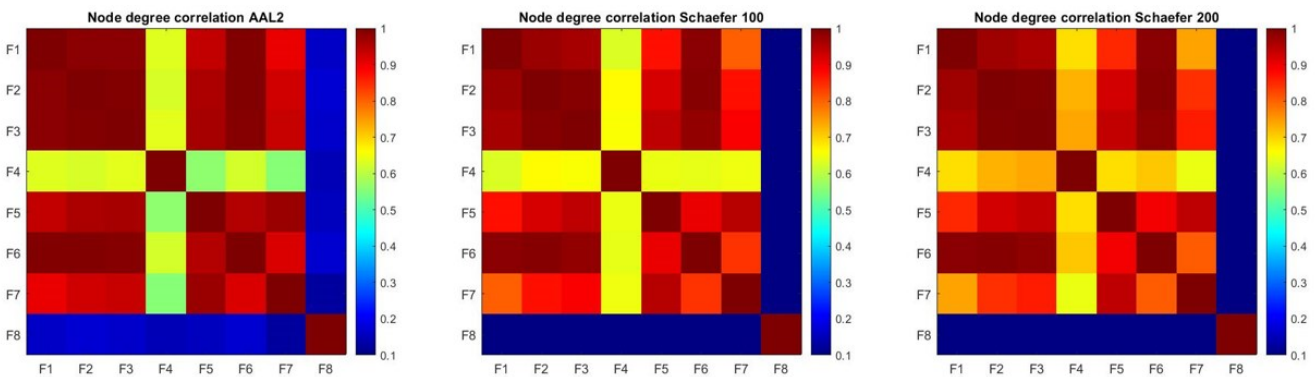


Figura 4.10: matrici con correlazione di Spearman dei vettori node degree ottenuti in ogni atlante e in ogni frequenza, alla sparsificazione all'ottantesimo percentile.

Dai risultati si vede come le bande canoniche presentano una distribuzione spaziale dei valori di *node degree* molto simili tra loro in tutti i casi rappresentati, anche se la banda F1 differisce leggermente dalle altre due. Questo è dovuto a quanto già esposto sulla porzione di spettro che queste bande ricoprono, e si manifesta anche nella minore similarità che F7 ha con F1 rispetto alle altre bande canoniche.

In generale le uniche bande che presentano una bassa correlazione delle *node degree* ottenute nelle altre bande sono F4 e F8. Questo tipo di andamento era prevedibile dai risultati della *node degree*, infatti queste bande sono quelle che danno risultati minori. Oltretutto la banda F4 genera dei valori di *node degree* tali da considerare alcune regioni come poco connesse, anche se nelle altre bande si manifesta il fatto contrario. È il caso ad esempio di alcune parcelle della corteccia orbito frontale sinistra nell'atlante AAL2 (*OFC L*), oppure della regione *SalvVentAttn L* in Schaefer100 e Schaefer200.

Tra le sottobande quella che genera una distribuzione spaziale della *node degree* avente una correlazione maggiore con quelle generate alle bande canoniche è F6. Va notato che questa similarità coinvolge anche F1, nonostante quest'ultima banda escluda F6 dal suo spettro di analisi. Sembra quindi che le informazioni sulle metriche di grafo estratte nella banda 0.10-0.15 Hz possano essere correlate con quelle individuate considerando porzioni più ampie dello spettro, anche se questa alta similarità non si riscontra con quella trovata nel confronto delle connettività funzionali.

4.5 Distribuzione spaziale nodi hub

Una volta ricavata la *node degree* si possono identificare i nodi *hub* del grafo ottenuto con ogni atlante e per tutte le bande in frequenza come i nodi aventi il valore maggiore di *node degree* al loro interno.

Dai risultati delle precedenti analisi ci si aspetta di trovare delle similarità nelle distribuzioni delle regioni *hub* all'interno del volume cerebrale ottenute alle bande canoniche, mentre dei risultati variabili andando a considerare le sottobande dello spettro.

Dai risultati consultabili in letteratura si apprende che nello stato di *resting state*, all'interno del *DMN*, le regioni comunemente individuate come *hub* nelle frequenze canoniche sono *posterior cingulate cortex* (PCC), corteccia prefrontale mediale (MPFC) e corteccia parietale inferiore (IPC) (Laird et al. 2009; Raichle et al. 2001). Altri studi invece hanno indagato sulla dipendenza della distribuzione spaziale di queste regioni in base alle frequenze analizzate, in particolare in (Ries et al. 2019) lo spettro è stato diviso in sottobande di ampiezza diversa ispirandosi ai lavori (Buzsaki e Draguhn 2004; Penttonen e Buzsáki

2003), e gli *hub* sono stati identificati sulla base della *node degree*. Se da un lato attraverso le frequenze sono sorte delle diversità nella distribuzione spaziale delle regioni *hub*, alcune hanno conservato questo ruolo in diverse bande di analisi.

Nelle *Figure 4.11 e 4.12* sono rappresentate tramite visualizzatore *ITK-SNAP* le stesse *slice* delle mappe spaziali delle regioni *hub* per ogni frequenza e per ogni atlante, ottenute dai dati sparsificati all'ottantesimo percentile.

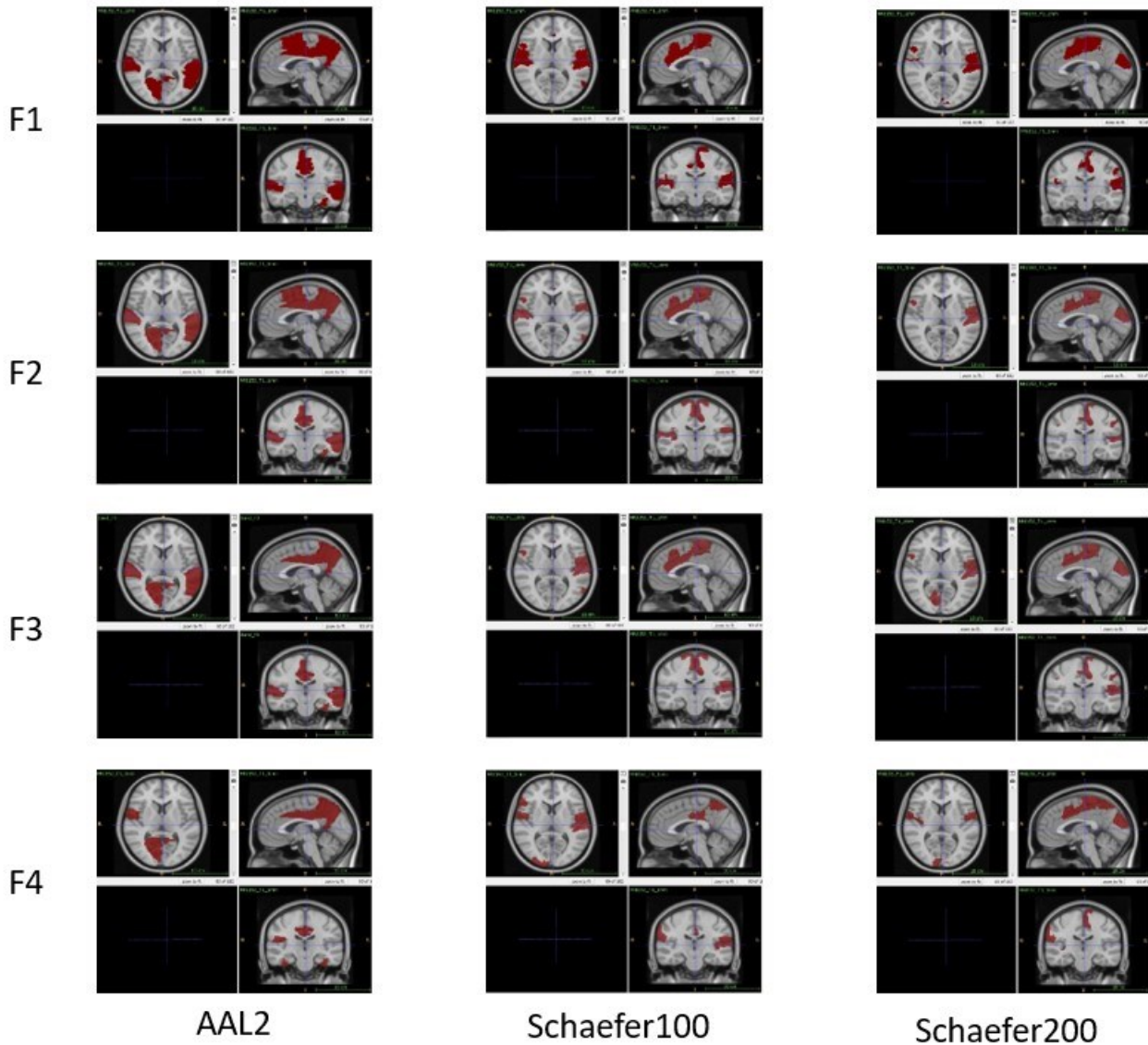


Figura 4.11: Distribuzione spaziale hub nodes. Frequenze F1, F2, F3, F4. In scala di grigio l'immagine strutturale, in rosso la posizione degli hub. Gli hub sono stati definiti sulla base della node degree estratta da matrice FC calcolata dal segnale BOLD filtrato a diverse frequenze.

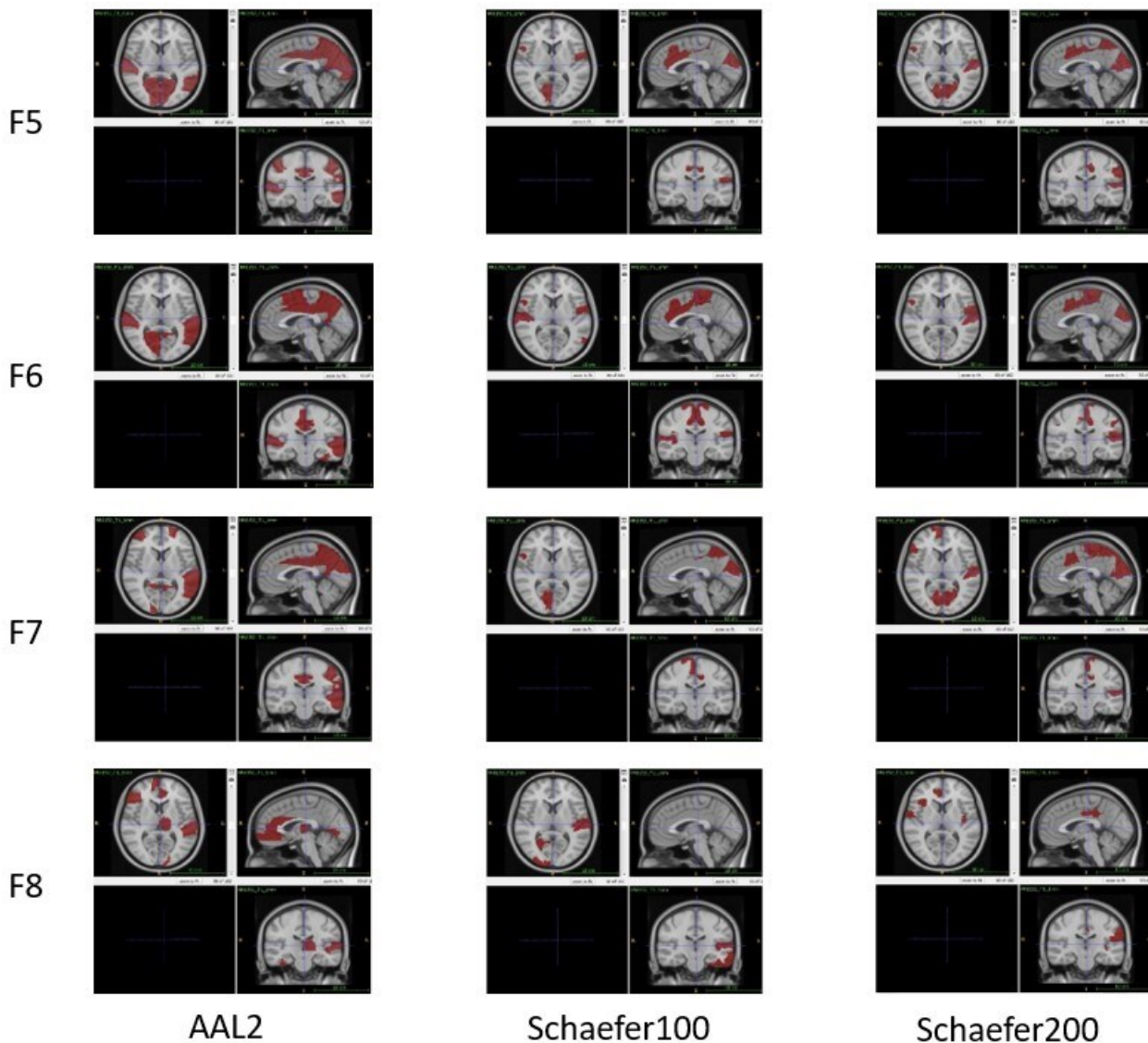


Figura 4.12 Distribuzione spaziale hub nodes. Frequenze F5, F6, F7, F8. In scala di grigio l'immagine strutturale, in rosso la posizione degli hub. Gli hub sono stati definiti sulla base della node degree estratta da matrice FC calcolata dal segnale BOLD filtrato a diverse frequenze.

Analizzando le bande canoniche F1, F2 e F3 si vede come le regioni più comunemente identificate come *hub* varino attraverso gli atlanti. In AAL2 sono la cingolata mediale (*Cingulate Mid*), la temporale superiore (*Temporale Superior*), *Supp Motor Area* e il precuneo (*precuneus*); in Schaefer100 e in Schaefer200 si ritrovano *SomMot* e *Dorsal Attention (DorsAttn)*. Va sottolineato inoltre come questo risultato si discosti da quelli più comunemente ritrovati con queste frequenze in letteratura poiché in

nessun atlante è stato identificato come *hub* la PCC, tuttavia negli atlanti AAL2 e Schaefer100 lo sono risultate alcune regioni limitrofe. Nel caso dell'atlante AAL2 è stata identificata come *hub* la corteccia cingolata mediale (*Cingulate_Mid*), mentre nel caso dell'atlante Schaefer100 è sono state identificate alcune parcelle del network *Ventral Attention* mediale (*SalVentAttn_Med*). Tutti i nodi *hub* identificati in ogni frequenza e per ogni atlante sono specificati nelle *Figure 4.16, 4.17 e 4.18*.

Passando poi alle sottobande si trova come poche regioni si conservino come *hub* sia attraverso gli atlanti che attraverso le frequenze. I risultati nei prossimi paragrafi mostreranno in maniera più precisa l'andamento delle variazioni della disposizione spaziale delle regioni *hub*.

4.5.1 Statistiche distribuzione spaziale hub attraverso le frequenze

Nota la distribuzione spaziale delle regioni *hub* attraverso gli atlanti e le frequenze, si vogliono quantificare le differenze attraverso i vari casi mediante opportuni criteri di similarità.

Innanzitutto vengono valutate le differenze tra le mappe spaziali delle regioni *hub* attraverso le frequenze all'interno dello stesso atlante. Si ottengono quindi delle matrici contenenti gli indici di similarità di ogni coppia di mappe spaziali ad una certa frequenza all'interno dello stesso atlante.

Nella *Figura 4.13* sono rappresentate le matrici risultate da questo calcolo. Ogni elemento di queste corrisponde al *dice coefficient* tra la mappa spaziale *hub* alla frequenza in riga con quella alla frequenza in colonna.

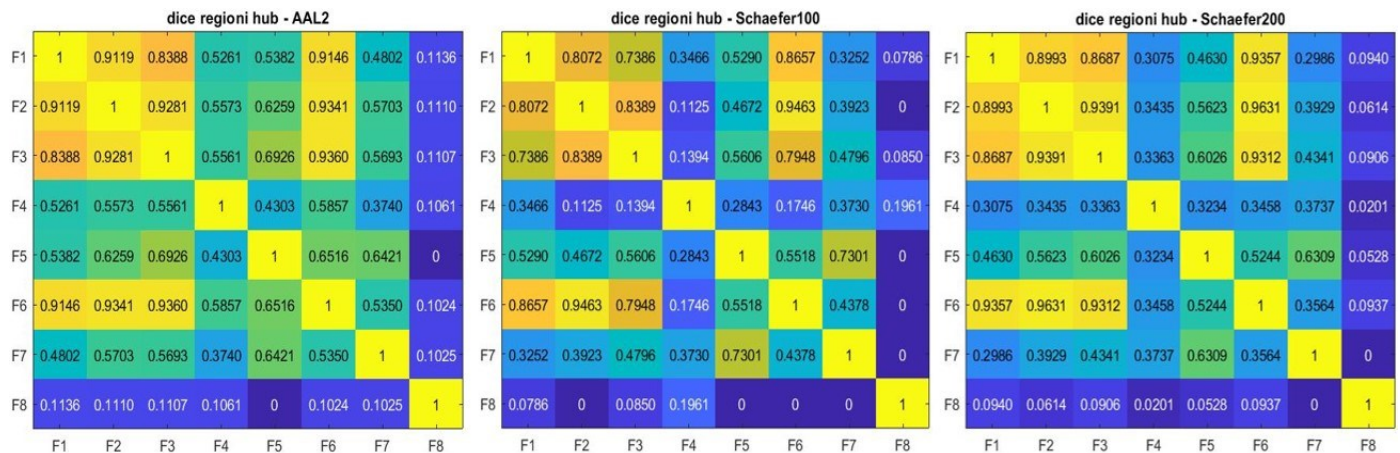


Figura 4.13: matrici contenenti dice coefficient tra coppie di mappe spaziali delle regioni hub ad ogni banda di frequenza. Ogni matrice è riferita ad un determinato atlante.

Come previsto è chiara la presenza di un'alta similarità all'interno delle bande canoniche e, in linea con quanto visto dai risultati della correlazione della *node degree*, risulta che la banda F6 dia dei risultati molto simili ad esse. Se si va invece ad analizzare le differenze tra le sottobande i risultati dell'indice di similarità hanno dei valori minori, indicando quindi una differenza nelle metriche di grafo ottenute attraverso diverse frequenze.

Tra i risultati rappresentati è opportuno porre l'attenzione in quello tra F5 e F7. Le mappe spaziali ottenute in queste bande infatti sembrano avere una distribuzione spaziale simile, anche se in intensità diversa attraverso i tre atlanti. Questo risultato era prevedibile dalle precedenti analisi, infatti se si osservano le rappresentazioni della *node degree* in *Figura 4.9* si vede come queste due bande generino dei valori della *node degree* simili tra loro, come è confermato dal calcolo della correlazione il cui risultato è rappresentato in *Figura 4.10*. Se si osserva invece il confronto tra le mappe ottenute in F5 e F7 con quella ottenuta in F3, ovvero considerando l'intero spettro, si osserva come la prima abbia un valore di similarità più alto.

Nello studio di (Wang et al. 2022), dopo l'applicazione di clustering gerarchico delle mappe spaziali di *degree centrality*, sono state identificate delle somiglianze attraverso le frequenze tali da dividere lo spettro in tre segmenti principali, ognuno dei quali porta al suo interno risultati simili nelle metriche di grafo. Questi segmenti sono basse frequenze (LF: 0.01-0.06 Hz), medie frequenze (MF: 0.06-0.16 Hz) e alte frequenze (HF: 0.16-0.24 Hz). Prima di questo è stata valutata la similarità delle mappe spaziali sopra citate calcolando la correlazione di Pearson attraverso i *voxel* in ogni coppia di bande. I risultati di questa parte dello studio sono rappresentati nella *Figura 4.14*, in cui si possono vedere sia il risultato del clustering gerarchico, sia la matrice di similarità attraverso le bande.

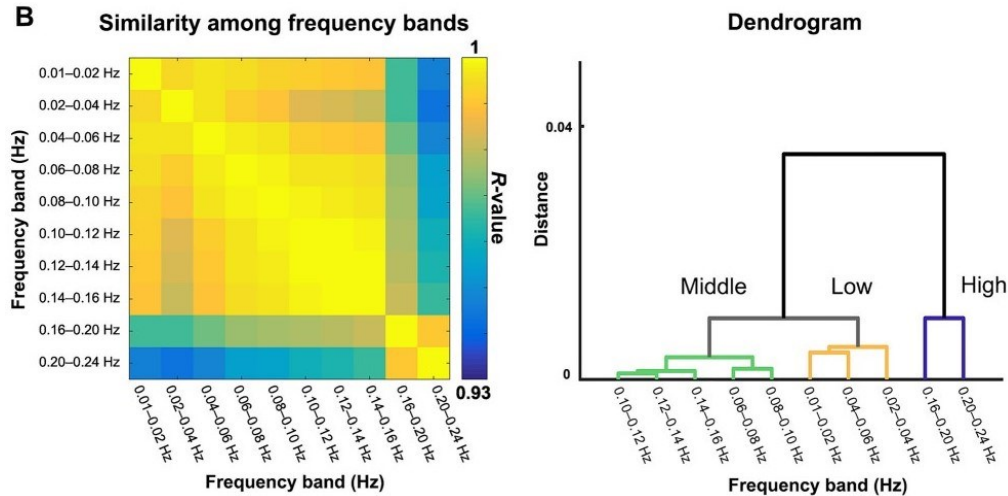


Figura 4.14: (Wang et al. 2022), similarità delle mappe spaziali di degree centrality tra le sottobande (sinistra) e il corrispondente dendrogramma (destra). Sono state ottenute tre bande di frequenza caratteristiche tramite clustering gerarchico agglomerativo: basse frequenze, medie frequenze e alte frequenze.

Osservando i risultati di questa tesi tale considerazione è in parte confermata dai valori di *dice coefficient* superiori a 0.50 per le regioni *hub* ottenute in bande considerate nella stessa categoria. Questa somiglianza tuttavia potrebbe non essere sufficientemente elevata da supporre che il comportamento dei nodi rilevato studiando il segnale BOLD in queste frequenze sia lo stesso. Inoltre, come già affermato, i risultati nelle bande F5 e F7 presentano un'alta somiglianza, nonostante siano classificate dal paper come appartenenti a due classi diverse (rispettivamente a MF e HF).

Generalmente si osserva come i risultati in termini di regioni *hub* varino attraverso le frequenze in cui è stato suddiviso lo spettro. Si nota inoltre come i risultati varino anche attraverso gli atlanti: i valori dell'indice di similarità ottenuti con l'atlante AAL2 sono generalmente superiori rispetto agli altri. Si passa quindi ad un'analisi della similarità delle regioni *hub* attraverso gli atlanti, i cui risultati sono esposti nel prossimo paragrafo.

4.5.2 Statistiche distribuzione spaziale hub attraverso gli atlanti

Dopo aver studiato la variazione della distribuzione spaziale delle regioni *hub* attraverso le frequenze si passa alla stessa analisi ma attraverso gli atlanti. Si vuole quindi investigare come variano le regioni *hub* ottenute analizzando il segnale alle stesse frequenze, ma parcellizzando diversamente il volume tramite

l'applicazione di atlanti diversi. Viene calcolata la similarità, in termini di *dice coefficient*, tra le mappe spaziali delle regioni *hub* ottenute alla stessa frequenza ma con due atlanti diversi.

Nella *Figura 4.14* sono rappresentati i risultati di questa analisi. Ogni elemento della matrice contiene l'indice di similarità tra le mappe spaziali ottenute con gli atlanti specificati nella colonna, alla banda di frequenza rappresentata nella riga.

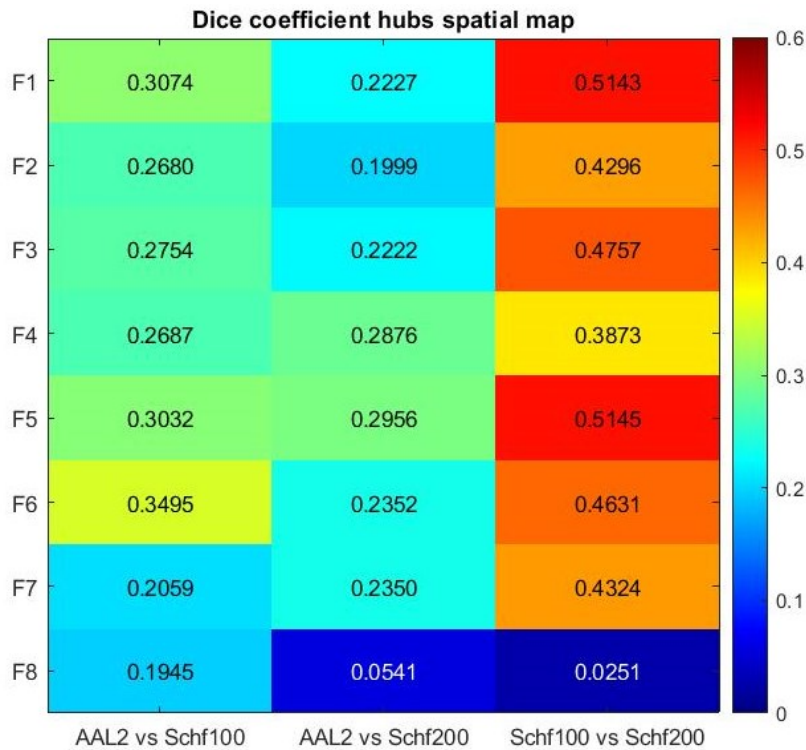


Figura 4.15: matrice dice coefficient tra le mappe spaziali delle regioni hub di coppie di atlanti fissata la frequenza.

Si osserva come la maggior similarità tra regioni *hub* si abbia per gli atlanti Schaefer100 e Schaefer200, ma con un indice massimo di poco superiore a 0.5. Le regioni ottenute con l'atlante AAL2 invece hanno bassa similarità con quelle ottenute da entrambi gli atlanti Schaefer. Il motivo dietro questa differenza è la modalità di definizione delle regioni negli atlanti stessi. L'atlante AAL2 è stato costruito in base alle caratteristiche anatomiche conosciute di ogni regione. L'atlante Schaefer invece è di tipo funzionale, quindi le regioni sono state definite tramite degli opportuni criteri di omogeneità funzionale, ovvero raggruppando tra loro i voxel aventi comportamento statisticamente simile ricavato da più immagini *RfMRI*. La diversa natura dei due atlanti può implicare la presenza di alcune differenze di forma tra le

stesse regioni mappate con atlanti diversi. Questo comporta una bassa sovrapposizione tra le regioni *hub* identificate, con conseguente abbassamento del valore di *dice coefficient*.

Generalmente si può notare che, anche tra la stessa tipologia di atlante, la scelta di questo influenzi di molto l'identificazione delle regioni *hub*.

4.5.3 Similarità tra hub singoli attraverso gli atlanti

Al fine di approfondire l'analisi fatta nel precedente paragrafo, si va ad analizzare non più la similarità tra le mappe spaziali dell'insieme delle regioni *hub*, ma tra le regioni *hub* prese singolarmente. In questo modo si vuole capire innanzitutto come varia la definizione dei nodi *hub* ottenuti con atlanti diversi, e poi verificare se alcune alcune regioni centrali all'interno del grafo siano state definite come aventi un ruolo diverso in base al tipo di atlante utilizzato nella parcellizzazione.

La procedura calcola il *dice coefficient* di ogni coppia di nodi *hub* presi in due atlanti diversi alla stessa banda di frequenza. Il risultato è rappresentato nelle *Figure 4.15, 4.16 e 4.17* in cui sono espone, per ogni banda di frequenza, le matrici contenenti gli indici di similarità tra le regioni *hub* ottenute con due atlanti diversi. Queste regioni sono inserite in ordine crescente di *node degree* dall'alto verso il basso nell'asse delle ordinate e da sinistra verso destra nell'asse delle ascisse.

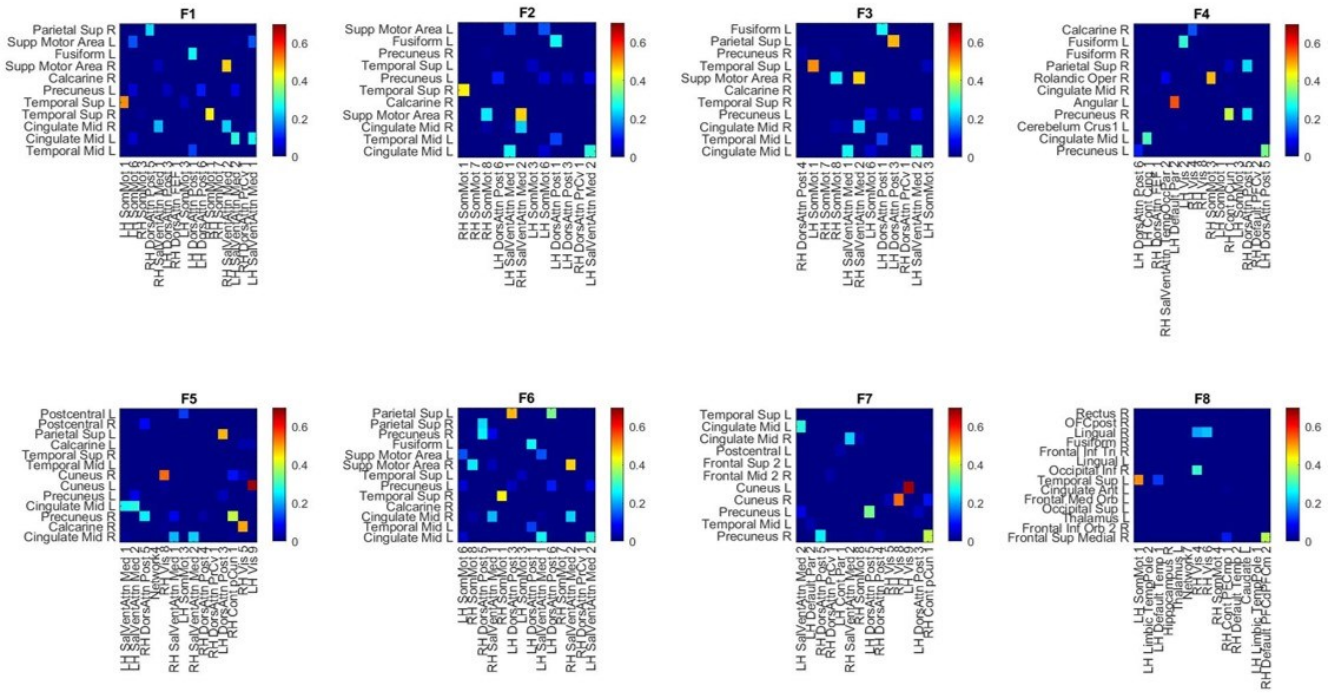


Figura 4.16: dice coefficient tra coppie di regioni hub degli atlanti AAL2 e Schaefer100. Ogni matrice contiene i nodi hub dell'atlante AAL2 in ordinata, e quelli dell'atlante Schaefer100 in ascissa. Gli hub sono inseriti in ordine crescente di node degree dall'alto verso il basso per AAL2 e da sinistra a destra per Schaefer100.

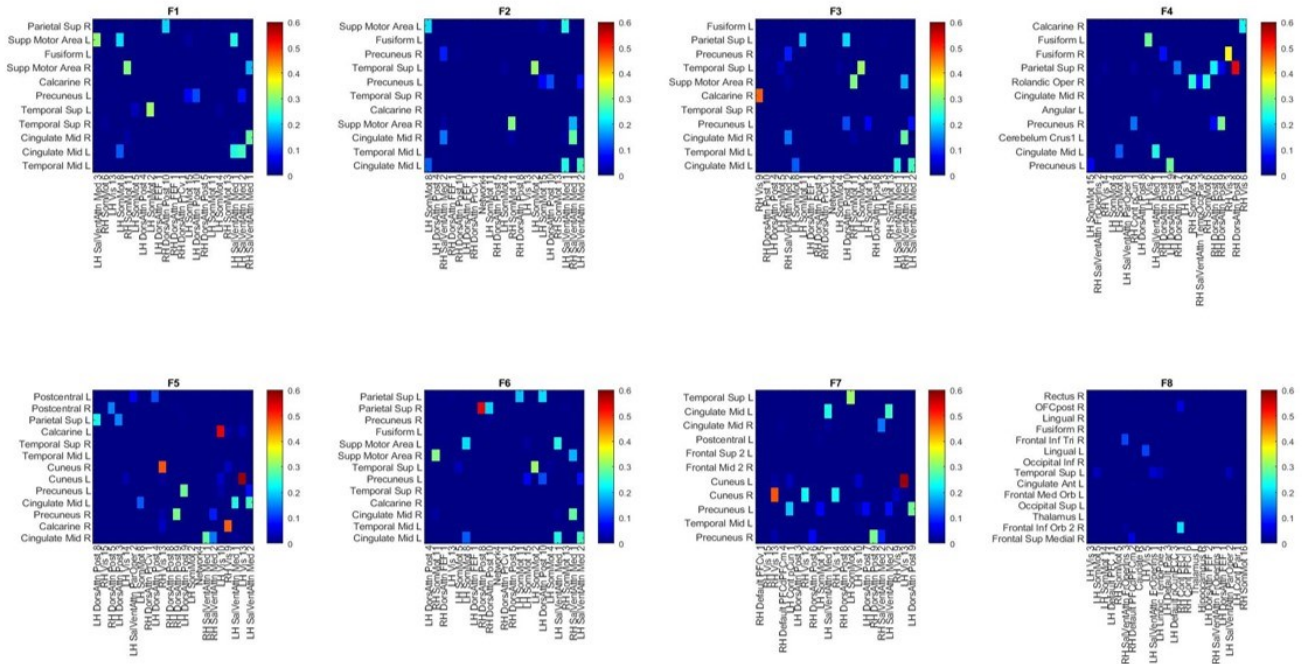


Figura 4.17: dice coefficient tra coppie di regioni hub degli atlanti AAL2 e Schaefer200. Ogni matrice contiene i nodi hub dell'atlante AAL2 in ordinata, e quelli dell'atlante Schaefer200 in ascissa. Gli hub sono inseriti in ordine crescente di node degree dall'alto verso il basso per AAL2 e da sinistra a destra per Schaefer200.

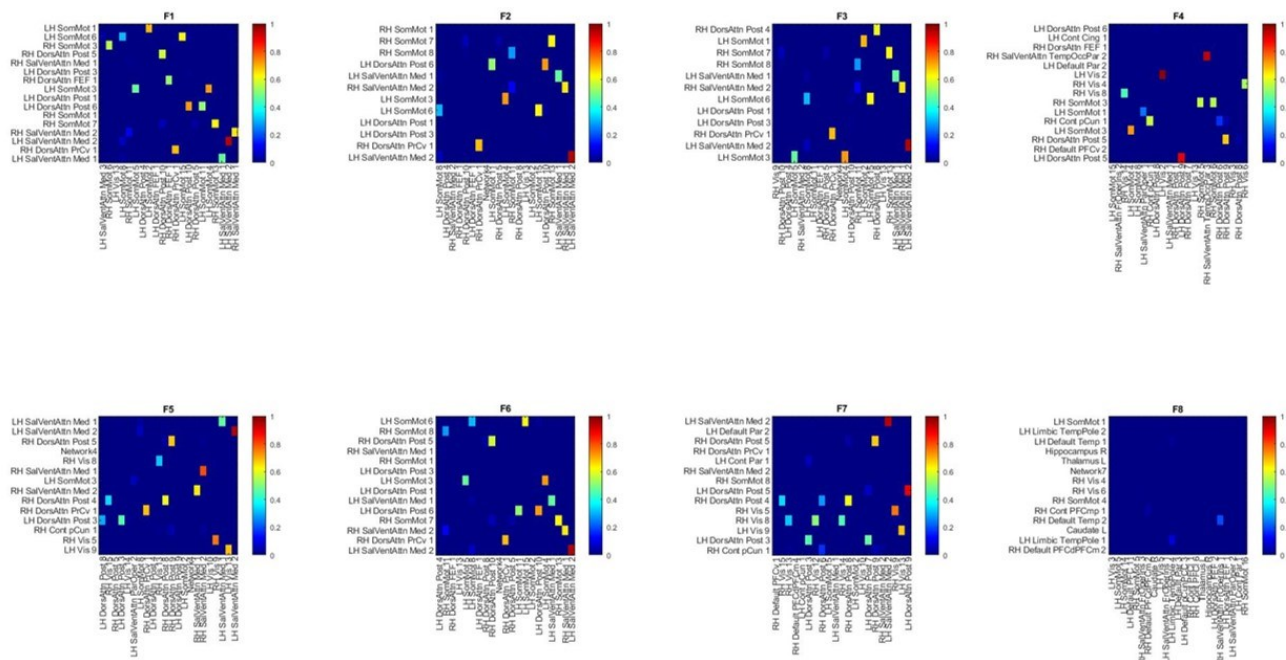


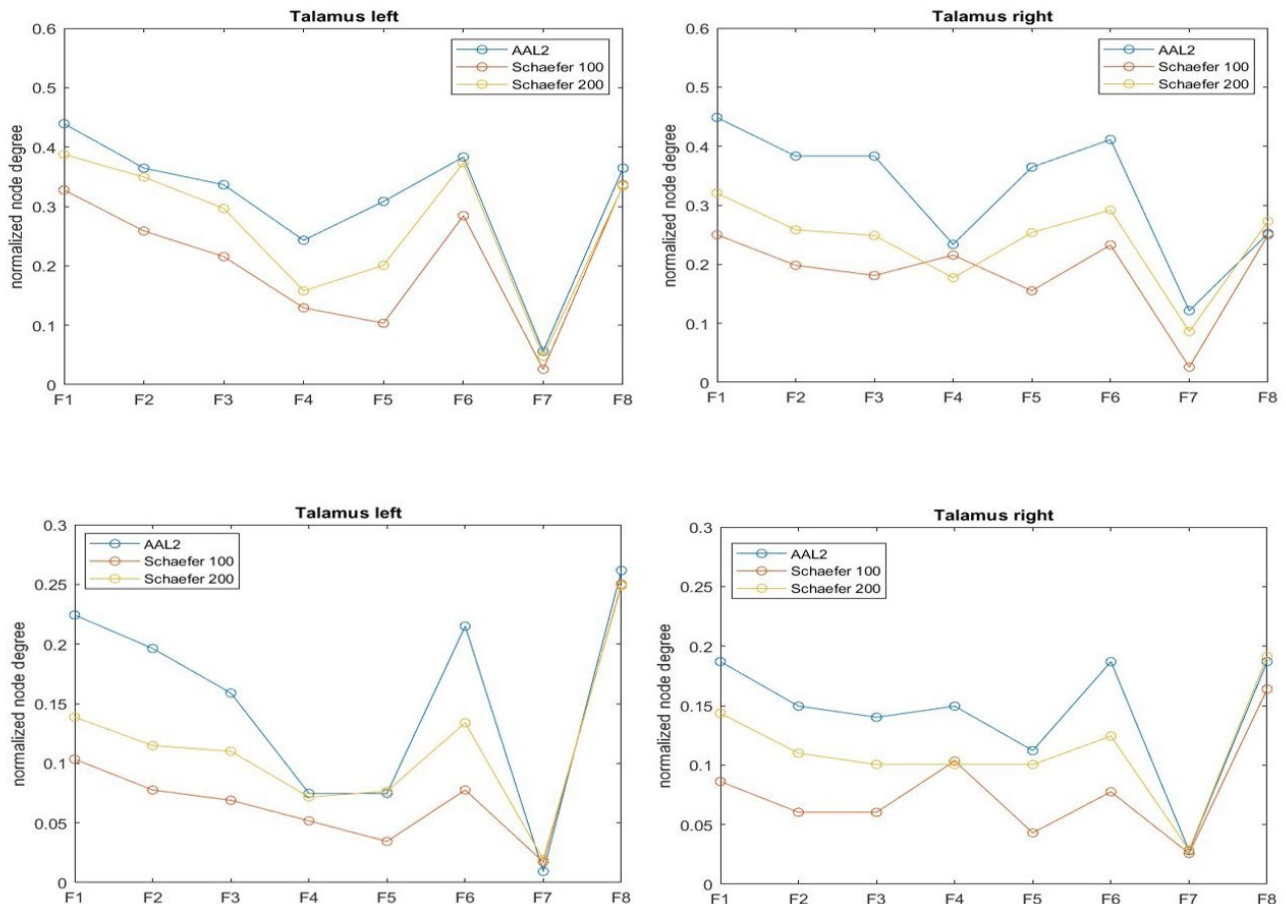
Figura 4.18: dice coefficient tra coppie di regioni hub degli atlanti Schaefer100 e Schaefer200. Ogni matrice contiene i nodi hub dell'atlante Schaefer100 in ordinata, e quelli dell'atlante Schaefer200 in ascissa. Gli hub sono inseriti in ordine crescente di node degree dall'alto verso il basso per Schaefer100 e da sinistra a destra per Schaefer200.

Andando ad analizzare i nodi singolarmente si nota come il *dice coefficient* indichi una sovrapposizione inferiore al 50% per quasi ogni coppia di nodi *hub* se si confrontano quelli ottenuti con l'atlante AAL2 e gli atlanti Schaefer100 e Schaefer200. Se si sposta l'analisi sulle regioni centrali ottenute con questi ultimi due atlanti, è indicata un'alta sovrapposizione solo per alcune regioni della network *attention* e visiva (*DorsAttn Post*, *SalVentAttn*, *Vis*), mentre la maggior parte delle regioni mostra una sovrapposizione inferiore al 70%. Se la scelta del tipo di atlante non influisse sull'identificazione dei nodi *hub*, questi sarebbero distribuiti spazialmente all'interno del volume in maniera costante attraverso gli atlanti. Da un punto di vista grafico quindi si troverebbero valori di similarità più elevati e l'andamento delle sovrapposizioni delle regioni nelle *Figure 4.16, 4.17, 4.18* avrebbe un aspetto più lineare, dato che verrebbero identificate le stesse regioni hub e con una centralità simile all'interno del grafo. È chiara invece una certa caoticità nella rappresentazione, la quale è rappresentativa del fatto che i risultati ottenuti nelle metriche di grafo utilizzando atlanti diversi variano in maniera considerevole.

4.6 Ruolo di specifiche regioni

Per effettuare una valutazione più specifica della variazione del ruolo dei nodi in base all'atlante e alle frequenze analizzate, si confronta il ruolo delle parcelle appartenenti a talamo, precuneo e cervelletto attraverso le varie condizioni. Analizzare la variazione del ruolo del talamo è utile a capire l'effettiva influenza che ha la parcellizzazione corticale nell'individuazione delle metriche di grafo, poiché questa regione è mappata allo stesso modo in tutti e tre gli atlanti. È stato scelto di analizzare anche il comportamento del precuneo in quanto è una regione frequentemente identificata come *hub* negli studi di connettività in *RfMRI* (Joyce et al. 2010), e il cervelletto poiché è una regione che in tempi recenti ha attirato l'attenzione di molti studi di connettività funzionale (Kawabata et al. 2022).

Per analizzare la variazione del comportamento dei nodi sopracitati viene utilizzata la *node degree* normalizzata per il numero di nodi dell'atlante corrispondente. In questo modo è possibile effettuare un confronto anche attraverso gli atlanti. Si ricerca inoltre per quali frequenze e per quali atlanti i nodi studiati vengono identificati come *hub*.



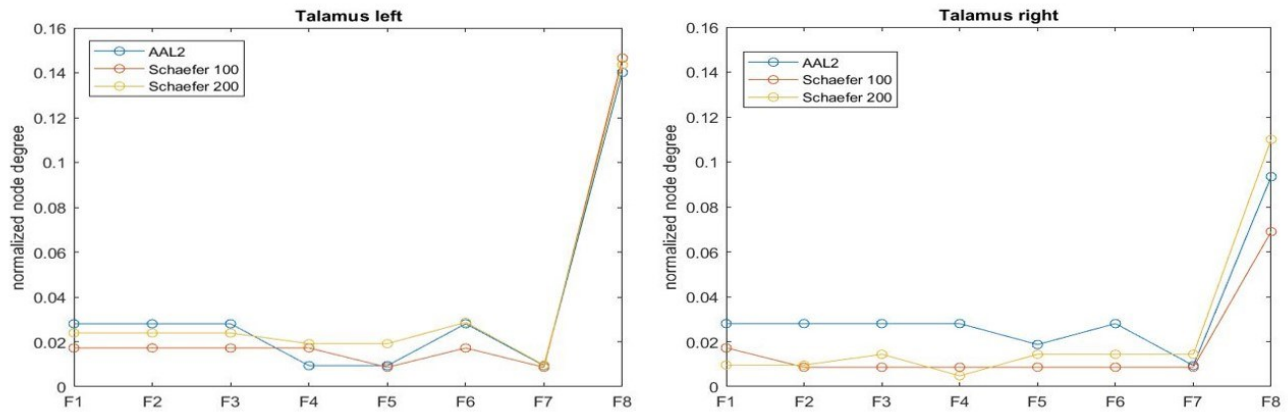


Figura 4.19: *node degree* normalizzata per il numero di nodi dell'atlante delle regioni del Talamo in ognuno degli atlanti. Sparsificazione 70° percentile (prima riga), sparsificazione 80° percentile (seconda riga), sparsificazione 90° percentile (terza riga).

Nella Figura 4.19 si vede l'andamento della *node degree* normalizzata delle parcelle del talamo. Tenendo come riferimento i risultati ottenuti dalla sparsificazione all'ottantesimo percentile della FC si vede come la *node degree* del talamo all'interno dell'atlante AAL2 è in generale maggiore rispetto a quella dei due atlanti Schaefer, confermando quindi una differenza nei risultati in base alla parcellizzazione. Generalmente l'andamento lungo le bande di frequenza delle metriche normalizzate è regolare attraverso gli atlanti, e mostra come la *node degree* normalizzata sia maggiore nell'atlante AAL2, seguito poi dallo Schaefer200 e da Schaefer100. Peculiare è l'aumento improvviso della *node degree* in tutti gli atlanti nella banda F6. Questo potrebbe essere dimostrazione del fatto che le parcelle possono risultare più attive in certe frequenze piuttosto che in altre ed è una manifestazione dell'alta correlazione delle *node degree* riscontrata in queste bande.

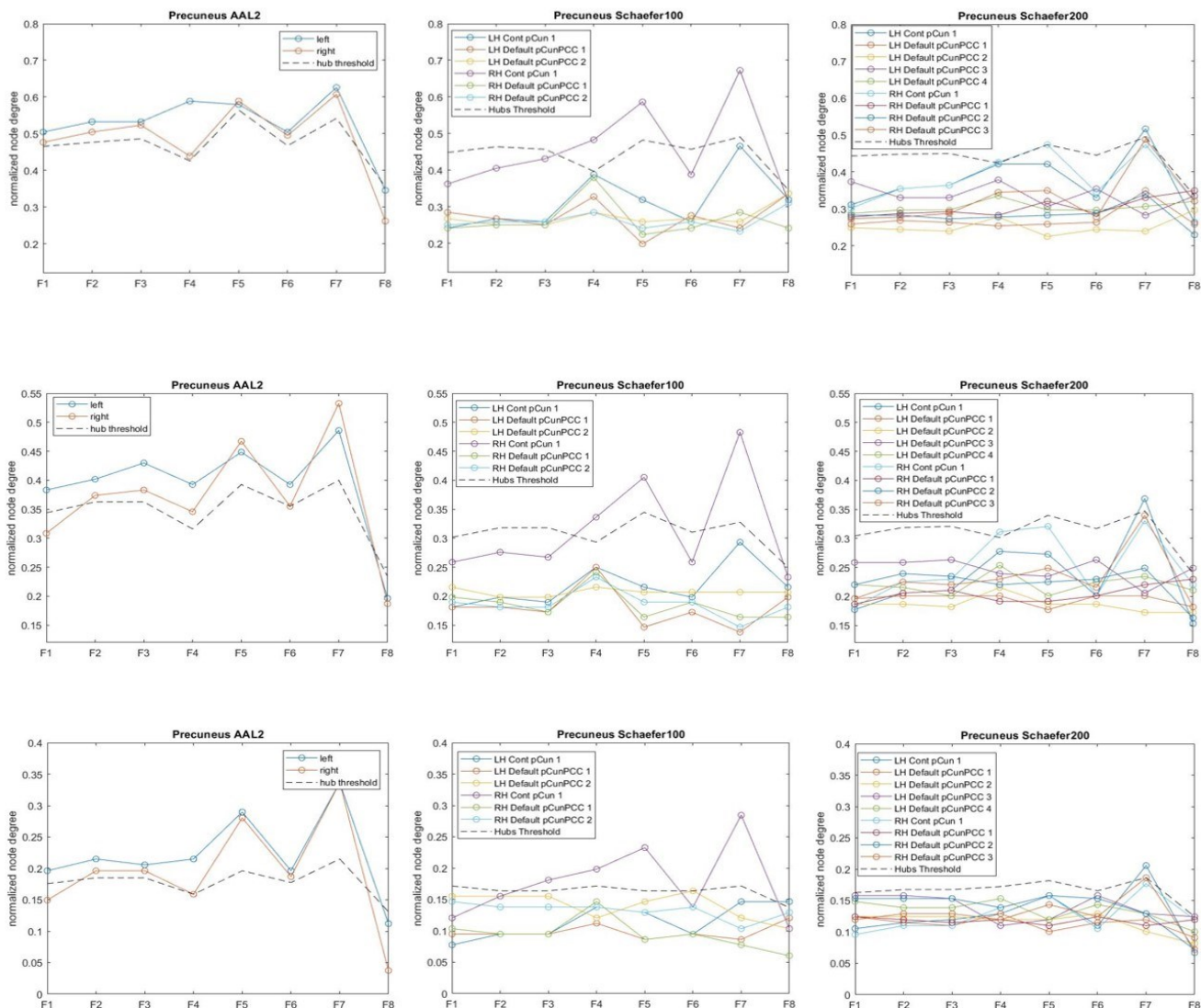


Figura 4.20: *node degree* normalizzata per il numero di nodi dell'atlante delle regioni del Precuneo in ognuno degli atlanti. Sparsificazione 70° percentile (prima riga), sparsificazione 80° percentile (seconda riga), sparsificazione 90° percentile (terza riga).

Nella Figura 4.20 è rappresentata la *node degree* normalizzata delle parcelle del precuneo. Qui è chiara l'influenza della scelta dell'atlante per la parcellizzazione sulle metriche di grafo. Tra le parcelle dello Schaefer100 solo una supera la soglia per essere considerata *hub*, ovvero la *RH_Cont_pCun_1*, mentre le altre restano al di sotto in ogni frequenza. Ancora più evidente è il risultato nell'atlante Schaefer200 in cui si hanno due parcelle diverse che sono *hub* in bande diverse. Nell'atlante AAL2 invece entrambe le parcelle sono *hub* in ogni banda di frequenza, fatta eccezione per F8 e per la parcella destra in F1. Si ha inoltre che l'andamento appena descritto è simile tra le tre sparsificazioni.

Questi risultati confermano come da una regione mappata in maniera diversa attraverso atlanti diversi conseguono diversi risultati per quanto riguarda le metriche di grafo. A parità di regione cerebrale, maggiore è il numero di parcellizzazioni, minori saranno la loro dimensione e il numero di connessioni che partono da esse. Questo risulta in un minor valore di *node degree*, che renderà meno probabile identificare quelle parcelle come *hub*.

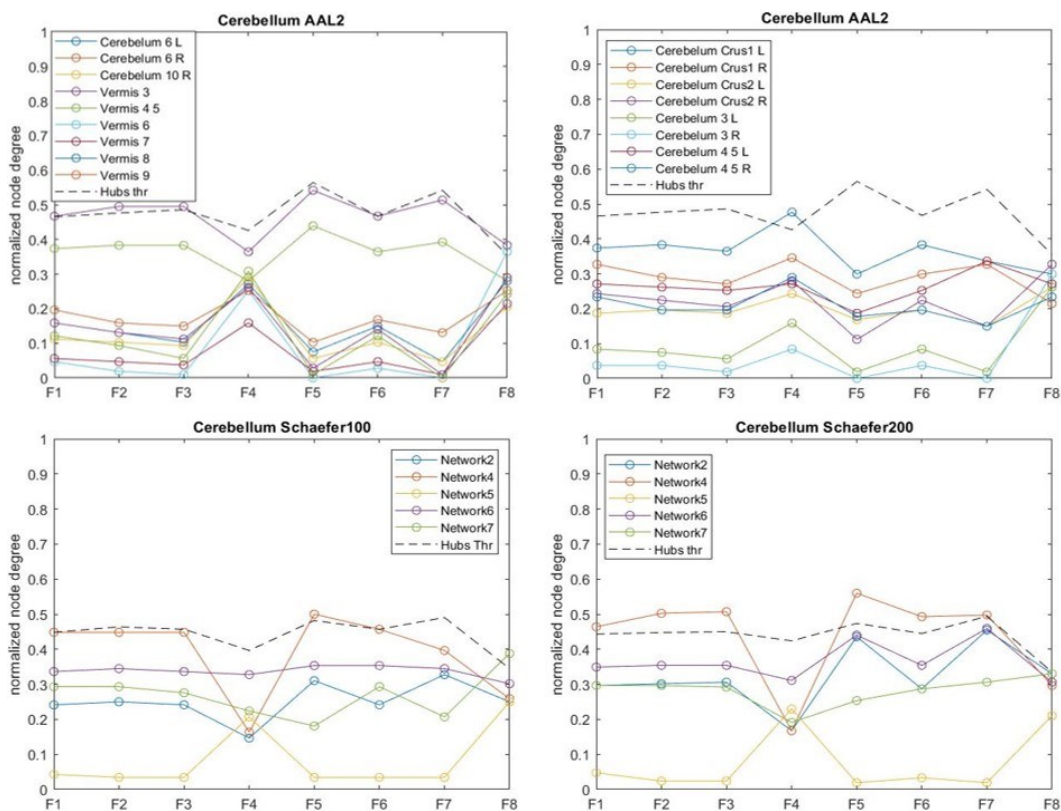


Figura 4.21: *node degree* normalizzata per il numero di nodi dell'atlante delle regioni del Cervelletto. Sparsificazione 70° percentile.

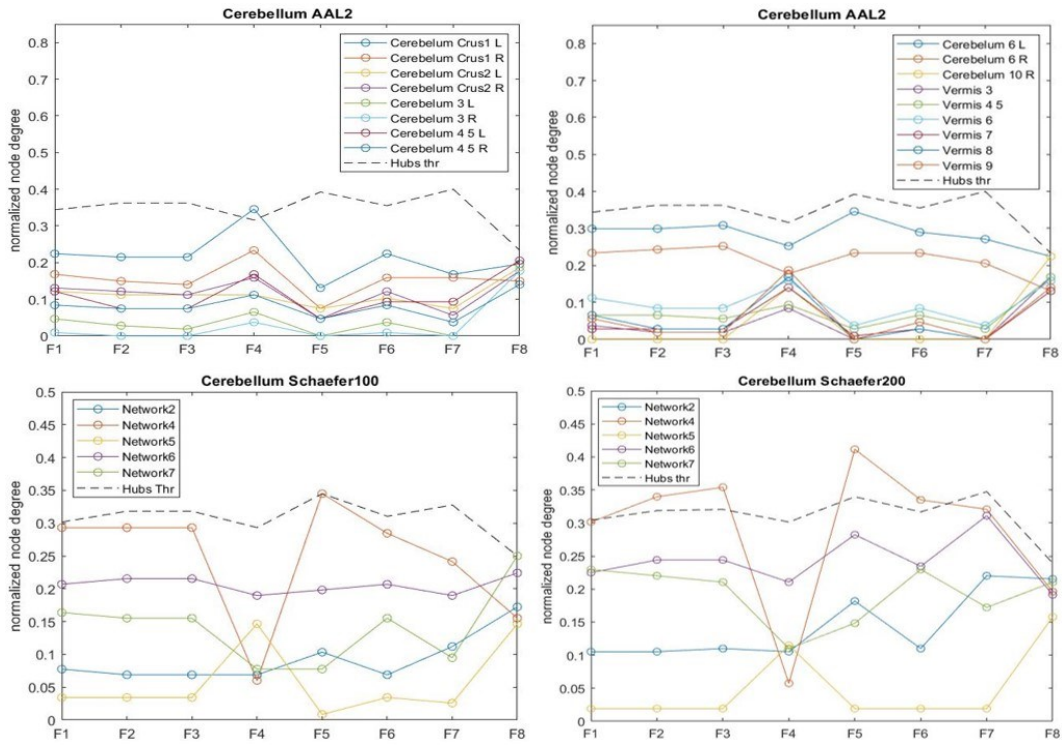


Figura 4.22: node degree normalizzata per il numero di nodi dell'atlante delle regioni del Cervelletto. Sparsificazione 80° percentile.

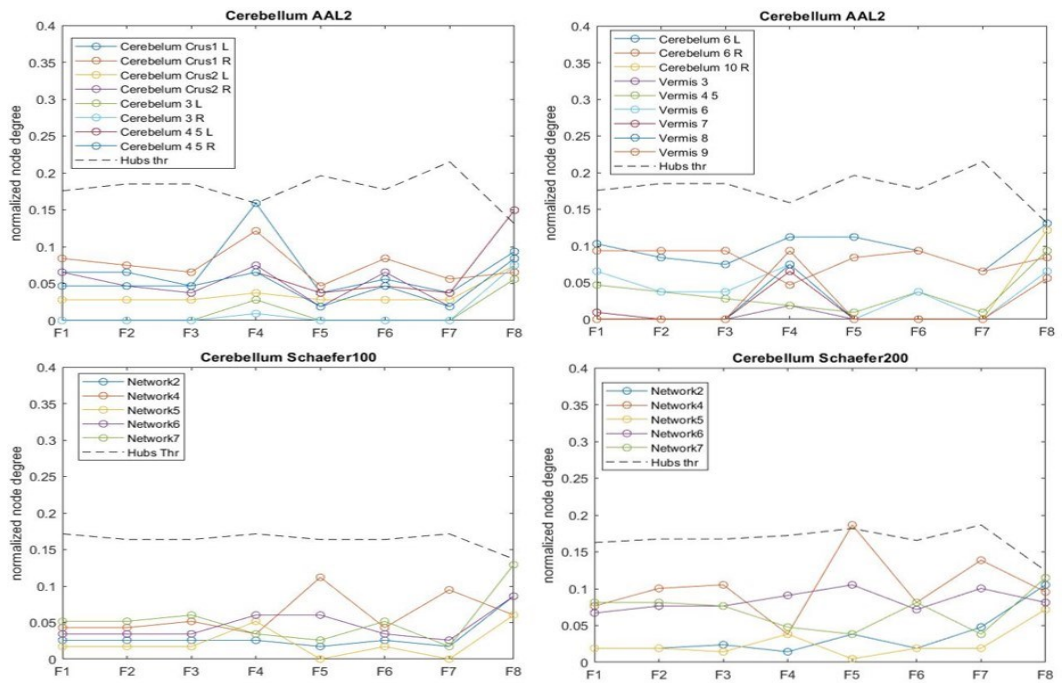


Figura 4.23: node degree normalizzata per il numero di nodi dell'atlante delle regioni del Cervelletto. Sparsificazione 90° percentile.

Nelle *Figure 4.21, 4.22 e 4.23* è rappresentato l'andamento della *node degree* normalizzata delle parcelle del cervelletto. Nonostante molti studi in *RfMRI* su questa regione mostrino come abbia un ruolo centrale all'interno del grafo (Habas 2021), i risultati ottenuti mostrano che nessuna delle parcelle del cervelletto ha un ruolo centrale in termini di *node degree*, se non per alcune parcelle che diventano *hub* nelle basse frequenze (F5 0.05-0.1 Hz). Questo avviene solamente nei risultati dell'atlante Schaefer in quanto presenta una minore parcellizzazione del cervelletto rispetto all'AAL2 (rispettivamente 7 e 26 parcelle). Come precedentemente esposto, un'elevata parcellizzazione di una regione fa sì che ogni parcella abbia un ridotto valore di *node degree*, e quindi riduce la probabilità che questa venga identificata come *hub* all'interno del grafo. Questo costituisce un'ulteriore prova del fatto che la parcellizzazione è cruciale nello studio delle metriche di grafo.

Capitolo 5

Discussione

In questo capitolo sono discussi i risultati in modo da comprendere l'impatto della scelta dell'atlante per la parcellizzazione, così come delle bande di frequenza analizzate, sul ricavo delle metriche di grafo. La discussione verrà fatta anche in merito al confronto dei risultati ottenuti da questo lavoro con quelli dello studio di riferimento (Wang et al. 2022).

5.1 Discussione generale dei risultati ottenuti

Dai risultati ottenuti nelle varie analisi effettuate è possibile valutare l'impatto sia della parcellizzazione che delle frequenze analizzate sul dataset utilizzato.

5.1.1 Impatto della parcellizzazione

In generale è chiaro come il tipo di atlante utilizzato per la parcellizzazione del volume cerebrale abbia influito sui risultati trovati in tutti i livelli di analisi. Nelle matrici *FC* di gruppo si può vedere che la regione visiva sorge come regione ad alta connettività interna in tutti gli atlanti utilizzati, tuttavia nell'atlante Schaefer100 e Schaefer200 questa caratteristica è stata assunta anche dalla network motoria. Va però sottolineato come questi moduli sono in quantità ridotta rispetto a quanto ci si aspetta dagli studi di connettività funzionale in *RfMRI* (Damoiseaux et al. 2006; Fox et al. 2005), ma questo risultato potrebbe essere dovuto al fatto che si sono considerate le matrici *FC* di gruppo. Molti studi infatti hanno dimostrato come l'insorgenza di moduli ad alta connettività vari per ogni individuo a causa dell'età o di altri fattori che possono presentarsi nel corso della vita del singolo soggetto (Betzel et al. 2014; Chan et al. 2014). In caso di un interesse sulla variabilità della connettività funzionale e della modularità

maggior rispetto a quello posto in questa tesi, potrebbe essere una procedura valida effettuare un'analisi inter-soggetto delle matrici *FC* ottenute.

Dove l'impatto della scelta dell'atlante si palesa è nell'identificazione del ruolo dei nodi in base alla loro *degree centrality*. A parità di frequenza considerata del segnale BOLD, le distribuzioni delle regioni *hub* all'interno del volume cerebrale variano di molto attraverso gli atlanti (*Figure 4.11 e 4.12*). Se si effettua infatti un'indagine sulla similarità delle mappe spaziali tramite valutazione di *dice coefficient* si vede che i valori ottenuti non mostrano un alto grado di sovrapposizione per nessuna delle coppie di atlanti possibili (*Figure 4.15*). Il valore massimo di *dice coefficient* che si ottiene è *0.5145* dalla sovrapposizione delle regioni *hub* degli atlanti Schaefer100 e Schaefer200, come previsto dal fatto che rappresentano le stesse network ma a diversa risoluzione spaziale. Il fatto che la divergenza dei risultati coinvolga anche le metriche di grafo ottenute con la stessa rappresentazione delle network, ma con un diverso numero di ROI, conferma come la parcellizzazione impatti molto sul ruolo che viene dato ad ogni nodo. Un esempio che chiarifica questa differenza è la rappresentazione attraverso gli atlanti dell'andamento della *node degree* del precuneo normalizzata per il numero di nodi del grafo (*Figure 4.20*). Valutando anche le frequenze si può vedere come nell'atlante AAL2 questa regione venga classificata come *hub* in quasi tutte le frequenze in cui si è analizzato il segnale BOLD, mentre negli atlanti Schaefer100 e Schaefer200 solo la parcella *RH_Cont_pCun_1* è classificata come *hub*, ma solo in alcune frequenze e nell'emisfero destro. I valori di *dice coefficient* tra questa regione e il precuneo destro dell'atlante AAL2 (*Precuneus_R*) mostra una sovrapposizione del 39% per l'atlante Schaefer100, e del 14% per l'atlante Schaefer200. Un'ipotesi sul motivo di questa differenza potrebbe riguardare il numero di parcella in cui la stessa regione viene divisa da due atlanti diversi. Se si osserva però l'andamento della *node degree* normalizzata delle parcella del talamo, le quali sono le stesse in ogni atlante visto che la regione sottocorticale è mappata allo stesso modo, si nota come esso sia diverso in base all'atlante che si considera. In questa regione generalmente il grafo ottenuto con l'atlante AAL2 mostra dei valori della metrica superiori agli altri due, nonostante le regioni siano mappate allo stesso modo. Il motivo dietro alla differenza delle metriche di grafo ottenute con atlanti diversi quindi è da imputarsi alla natura degli atlanti stessi e a come le regioni sono definite al loro interno, e di conseguenza alla nostra capacità di andare ad investigare la natura delle relazioni funzionali che intercorrono tra le diverse regioni che costituiscono l'atlante.

5.1.2 Impatto delle bande di frequenza

Anche per quanto riguarda l'impatto delle frequenze sui risultati, questo si manifesta in molti punti dell'analisi. Nei risultati di connettività funzionale si vede come la modularità delle matrici *FC* di gruppo abbia un'intensità diversa in relazione alla banda di frequenza in cui sono stati studiati i segnali BOLD (Tabelle 4.2, 4.3 e 4.4). In maniera coerente attraverso gli atlanti, i risultati di *louvain modularity* ottenuti nella banda F4 (0.01-0.05 Hz) mostrano una maggiore modularità rispetto a tutte le altre bande, mentre proseguendo nello spettro a frequenze progressivamente maggiori questo valore diminuisce. Dopo la banda F4, la maggiore modularità si ritrova nelle bande canoniche, in particolar modo in F1 (0.01-0.1 Hz). Alcuni studi affermano che, nello stato di *resting state*, la maggior sincronia dell'andamento temporale del segnale BOLD si trovi nelle frequenze 0.01-0.08 Hz (Biswal et al. 1995). Questo potrebbe rappresentare il motivo del fatto che i moduli ad alta connettività trovati attraverso le bande nelle matrici *FC*, abbiano una maggiore connettività funzionale sia in F4 che in F1, poiché quest'ultima esclude le alte frequenze dal suo spettro di analisi. Questa differenza nella modularità si manifesta anche nelle differenze tra le matrici *FC* di gruppo rappresentate nelle Tabelle 4.5, 4.6 e 4.7, in cui si vede come i valori di *louvain modularity* crescano in maniera considerevole quando si considerano differenze tra la banda F3 e le bande da F5 (0.05-0.10 Hz) in poi. Si ritiene infatti che nelle alte frequenze del segnale BOLD sono presenti dei contributi dovuti alla condizione di *resting state* oppure a rumore fisiologico, e questo consegue nel maggior allineamento temporale dei segnali appartenenti a regioni distanti a livello spaziale, che nelle altre bande presentano una bassa connessione funzionale (Behzadi et al. 2007; Penny et al. 2011). All'aumentare della frequenza quindi aumenta anche la connettività funzionale di nodi distanti tra loro, aumentando così l'integrazione a scapito della segregazione. Le matrici *FC* alle alte frequenze possiedono dei moduli con una connettività funzionale minore rispetto a quelli sia delle bande canoniche che delle basse frequenze, pertanto sottraendo una matrice ottenuta ad alte frequenze a quella ottenuta in F3 il risultato presenterà gli stessi moduli di quest'ultima.

I risultati ritrovati nel calcolo del *dice coefficient* tra le matrici *FC* sparsificate ottenute in F3 e quelle nelle altre bande però mostra come questo si distribuisca attraverso le frequenze in un intervallo di 0.65-1.00 a significare quindi come, nonostante le differenze nei valori di connettività funzionale, le maggiori connessioni ritrovate nella banda di riferimento si preservino attraverso le altre bande.

La progressività dell'andamento dei risultati attraverso le frequenze trovata nel confronto delle matrici *FC* di gruppo non si rispecchia però in quello delle *node degree*. Se nelle matrici *FC* di gruppo si trova la massima modularità nella banda F4 e questa va poi a diminuire proseguendo lungo lo spettro, con la

node degree i risultati hanno un andamento più irregolare, in maniera coerente attraverso le soglie di sparsificazione. Nei vettori inseriti nelle colonne delle matrici rappresentate in *Figura 4.9* la posizione dei valori di *node degree* è tale che le regioni appartenenti alla stessa network siano posizionate in maniera sequenziale, in modo da avere una rappresentazione sia del ruolo dei nodi singoli, sia delle network. Andando a visualizzare i valori ottenuti si vede come le bande che presentano i più alti valori della metrica sono le bande F5 e F7 (0.15-0.20 Hz) nei risultati ottenuti con ogni atlante. In queste bande inoltre si ritrova una maggior alternanza di nodi centrali e periferici, a significare quindi che in queste frequenze alcune regioni mostrano un ruolo più evidente all'interno del grafo rispetto ad altre bande come F4. Questo andamento risulta in tutte le sparsificazioni, a sottolineare così la sua robustezza.

Calcolando la correlazione dei vettori della *node degree* attraverso le frequenze (*Figura 4.10*) si osserva come i risultati ottenuti nelle bande canoniche siano molto simili tra loro, in particolar modo nelle bande F2 (0.01-0.20 Hz) e F3 (0.01-0.25 Hz) dato che l'unica differenza tra queste è la banda 0.20-0.25 Hz. I risultati più caratteristici di questa procedura però si hanno tra le sottobande nelle quali, a differenza delle bande canoniche, si possono osservare dei risultati peculiari per alcune frequenze. Nella banda F4 innanzitutto si trovano i valori più bassi di correlazione sia con le bande canoniche, sia con le altre sottobande. Osservando l'andamento della *node degree* ottenuto in questa banda infatti, si possono osservare dei valori generalmente minori delle altre bande. Oltretutto alcuni nodi aventi un valore elevato della metrica perdono questa caratteristica nei risultati ottenuti in questa banda. Questo risultato può essere interpretato alla luce di quanto visto anche nell'andamento della modularità delle matrici *FC* attraverso le frequenze. È possibile infatti che, se da un lato molti moduli funzionali sono identificabili nelle basse frequenze del segnale BOLD, dall'altro in queste frequenze viene escluso il contributo delle connessioni marginali attraverso nodi appartenenti a diversi moduli, diminuendo quindi l'integrazione dell'interno del grafo, il quale risulterà in una rete poco fitta.

Altro risultato da evidenziare è l'elevata similarità dei valori di *node degree* ottenuti alla banda F6 con quelli ottenuti nelle bande canoniche. Questa similarità si ripercuote attraverso gli atlanti e in tutti i risultati successivi al calcolo della *node degree*, e la mancanza di risultati simili in letteratura, complice anche lo stato poco solido della ricerca sugli effetti delle frequenze sulle metriche di grafo, la rende un candidato considerabile per ricerche future.

L'identificazione delle regioni *hub* porta a risultati la cui similarità è consistente con quella ritrovata tra i valori della *node degree*. Si ha quindi che le bande canoniche generano delle distribuzioni delle regioni *hub* simili tra loro e a quelle ottenute alla banda F6. Lo stesso risultato emerge dal confronto delle regioni

hub ricavate nelle bande F5 e F7. La conclusione generale che si può trarre da questi risultati è che, se ricavare le metriche di grafo analizzando il segnale BOLD nelle bande più comunemente analizzate in letteratura porta ad un'una distribuzione spaziale del ruolo dei nodi simile tra loro, effettuare l'analisi su una porzione più stretta dello spettro porta a dei risultati diversi in base a quali frequenze si stanno osservando. Il contributo che alcune frequenze portano alla caratterizzazione delle metriche di grafo quindi potrebbe essere mascherato da altre frequenze se si considera una banda più ampia. Da quanto visto si potrebbe ipotizzare che la banda F6 sia quella con il contributo maggiore nelle bande comunemente utilizzate, vista la similarità dei suoi risultati con quelli delle bande canoniche. Tuttavia il fatto che la distribuzione spaziale dei nodi *hub* ottenuta in questa frequenza abbia un'alta sovrapposizione con quella ottenuta in F1 (la quale esclude le frequenze nella banda F6) nega l'ipotesi che questa similarità sia dovuta alla maggiore rilevanza delle frequenze in F6 quando si quantificano le metriche di grafo nelle bande canoniche.

5.2 Confronto risultati ottenuti con letteratura

In linea con il paper di riferimento per il lavoro sulle frequenze di questa tesi (Wang et al. 2022) sono state ritrovate delle differenze nelle mappe spaziali della *degree centrality* in relazione alle frequenze analizzate. Vi sono però delle differenze nei risultati che vale la pena approfondire per avere una maggiore chiarezza sul contesto da cui è possibile partire per eventuali lavori futuri.

Uno dei risultati del lavoro di Wang *et al.* afferma che è possibile dividere il range di frequenze 0.01-0.24 Hz, ottenibile con una comune frequenza di campionamento ($F_s = 0.5$ Hz) e in questa tesi classificata come banda canonica F3, in tre bande all'interno delle quali sono presenti dei pattern simili di *degree centrality*. Queste bande sono definite a bassa frequenza (LF, 0.01-0.06 Hz), a media frequenza (MF, 0.16-0.24 Hz) e ad alta frequenza (HF, 0.16-0.24 Hz). In questo lavoro però tale divisione non sarebbe congruente con le similarità delle distribuzioni delle regioni *hub* ottenute attraverso le frequenze. Osservando la *Figura 4.13* infatti è possibile vedere dei valori di *dice* tra regioni *hub* ottenute in frequenze dal paper considerate nella stessa classe, *coefficient* non sufficientemente elevati per considerare i risultati come aventi un'alta similarità. Parallelamente vengono rilevati dei valori alti del coefficiente tra alcune distribuzioni spaziali degli *hub* ottenute frequenze considerate in classi diverse. Se si osservano i risultati alle bande F5 e F7, considerate rispettivamente in MF e HF, si nota una sovrapposizione superiore al 60%, dettata da un *dice coefficient* superiore a 0.60 in tutti gli atlanti. Osservando invece il

valore ottenuto dalle mappe alle frequenze F5 e F6 (entrambe appartenenti a MF) per gli atlanti Schaefer100 e Schaefer200, ma non per l'atlante AAL2, si ottiene un coefficiente inferiore a 0.60. Oltre a mostrare come, in questo caso, dividere lo spettro in bande dai risultati simili tra loro non sia una scelta adatta, quest'ultimo risultato mostra quanto la scelta dell'atlante influenzi la caratterizzazione delle metriche di grafo. Un'altra differenza con il lavoro di riferimento è nella locazione degli *hub* attraverso le frequenze. Se nel lavoro è stato trovato che le regioni della zona sottocorticale, in particolar modo l'amigdala, assumono un ruolo centrale nel connettoma alle alte frequenze, nei risultati presentati in questa tesi nessuna regione sottocorticale è mai stata identificata come *hub*.

Altra differenza si trova nella distribuzione spaziale delle regioni *hub* nelle basse frequenze. Nel lavoro di Wang *et al.*, in linea con quanto trovato in altri lavori, sono state identificate come *hub* molte regioni appartenenti al *Default Mode Network* (Buckner et al. 2009; Liang et al. 2013; Liao et al. 2013). Nei risultati di questa tesi invece, in queste frequenze non si trova nessuna regione appartenente a tale network, mentre si vedono come *hub* la regione temporale e parietale superiore. Va sottolineato però che non tutti i risultati differiscono da quelli ritrovati da Wang *et al.*, ad esempio è possibile vedere come la network visiva sia classificata come *hub* nelle basse e medie frequenze. Al fine di dare una spiegazione al motivo dietro le differenze tra i risultati di questa tesi e del paper di riferimento, si possono fare due ipotesi principali. La prima è che le differenze siano dovute all'ampiezza diversa utilizzata per definire le sottobande da F4 a F8; la seconda invece è da imputarsi alla diversa metodica di analisi. Nel lavoro di riferimento infatti è stata fatta un'indagine attraverso i soggetti, e i risultati hanno evidenziato che la variabilità dei pattern spaziali delle regioni *hub* era molto più elevata attraverso i soggetti piuttosto che nello stesso soggetto, indipendentemente dalla frequenza analizzata. È noto anche in letteratura che esiste una variabilità attraverso gli individui per quanto riguarda la connettività (Finn et al. 2015; Mueller et al. 2013). È possibile quindi che le differenze sorte nella distribuzione spaziale delle regioni *hub* siano dovute al fatto che sia stato svolto un lavoro sul gruppo di soggetti. Non è però noto se esistano delle regioni più centrali all'interno del connettoma in determinate frequenze piuttosto che in altre, quindi al momento non è possibile valutare la consistenza dei risultati ottenuti nei termini della specificità delle regioni. Le analisi effettuate sulle frequenze in questa tesi, così come quelle del paper di riferimento, potrebbero fungere da base per colmare queste carenze. Effettuando delle analisi inter soggetto sulla caratterizzazione delle metriche di grafo, mediante bande di ampiezza diversa, potrebbe rilevare la regolarità di alcune regioni nel risultare come centrali in certe porzioni dello spettro.

Spostando l'attenzione su un punto di vista più generale, nonostante la maggior parte degli studi sulla connettività funzionale in letteratura si concentri su delle ampie bande di frequenza del segnale BOLD (solitamente $0.01-0.10$ Hz e $0.01-0.20$ Hz), alcuni studi recenti si sono focalizzati su analizzare quali effetti possa avere sulle metriche di grafo analizzare il segnale BOLD in diverse frequenze (Qian et al. 2015; Ries et al. 2019; Thompson e Fransson 2015). Dai risultati ottenuti in questa tesi è evidente come vi sia un'organizzazione spaziale del connettoma che dipende dalla frequenza in cui si analizza il segnale BOLD. Se analizzando il segnale alle ampie bande di frequenza comunemente utilizzate, i risultati sono coerenti tra loro e in gran parte anche con la letteratura, tuttavia se si focalizza l'attenzione su porzioni più strette dello spettro sorgono delle differenze tra le connessioni del network che mettono in risalto certe regioni che altrimenti risulterebbero marginali. È chiaro quindi che vi sia un'organizzazione del connettoma che dipende dalla frequenza, la quale necessita di ulteriori approfondimenti per identificare quali regioni siano caratterizzate da un ruolo centrale nel network in frequenze specifiche. Non è da escludere inoltre che alcune regioni mostrino un comportamento caratteristico anche alle alte frequenze, che quindi non possano essere più considerate come dovute principalmente a rumore non neurale.

Per quanto riguarda il contributo della parcellizzazione alla caratterizzazione delle metriche di grafo, negli studi di *neuroimaging* non è mai stato proposto un *gold standard* per segmentare il volume cerebrale (Evans et al. 2012). Tra le varie tecniche utilizzate per definire le parcelle cerebrali quello di più semplice applicazione è l'ausilio di un atlante cerebrale. In questo tipo di studi però non viene mai posta l'attenzione sul motivo della scelta di un atlante piuttosto che un altro, o sugli effetti che questa potrebbe avere sui risultati, infatti è consuetudine usufruire di quelli maggiormente utilizzati in letteratura. Uno degli atlanti più comunemente utilizzati negli studi di connettività in *RfMRI* è l'*Automated Anatomic Labelling atlas* (AAL) e le sue versioni aggiornate (AAL2, AAL3) (Rolls et al. 2020; Yao et al. 2015). Dai risultati di questa tesi però è chiaro come la parcellizzazione mediante due diversi tipi di atlanti crei delle distribuzioni di nodi *hub* che differiscono in maniera significativa, evidenziando quindi come il ruolo di essi sia fortemente influenzato dall'atlante scelto per definirli. Questo è risultato in prima istanza per gli atlanti AAL2 e Schaefer100/Schaefer200 data la loro diversa tipologia (anatomico e funzionale), e in maniera più lieve, ma comunque significativa, per gli atlanti Schaefer100 e Schaefer200 dato che differiscono solo per il numero di parcelle. Il fatto che si ritrovi una variazione anche variando solo il numero di parcelle in cui viene diviso un network contribuisce a rendere più solida la tesi sulla dipendenza delle metriche di grafo dall'atlante scelto per la parcellizzazione. Le strategie fino ad ora

applicare per la scelta dell'atlante, in particolare il frequente utilizzo dell'atlante AAL, potrebbero quindi non essere consistenti nell'ottica di ottenere dei risultati che rappresentino al meglio la network cerebrale.

Capitolo 6

Conclusioni

Lo scopo del lavoro di tesi è stato quello di valutare se l'atlante utilizzato nella parcellizzazione e le frequenze in cui si analizza il segnale *RfMRI* influiscono sulla caratterizzazione delle metriche di grafo e sull'identificazione delle regioni cerebrali aventi un ruolo centrale all'interno della rete. La metodica impiegata ha applicato un'analisi di gruppo su dati *RfMRI* di 28 soggetti sani (da cui ne sono stati scartati 5 a causa di un'immagine funzionale poco adatta allo scopo). Sono state effettuate tre parcellizzazioni parallele del volume cerebrale con gli atlanti AAL2 e Schaefer a 100 e 200 parcelle, questi ultimi integrati con le parcelle sottocorticali dell'AAL2 e cerebellari del Buckner. Dopo aver filtrato i segnali temporali estratti da ogni regione in diverse bande di frequenza, è stata ricavata la loro connettività funzionale tramite correlazione di Pearson. È stata poi applicata la sparsificazione alle matrici ottenute con questa procedura tramite applicazione di una soglia al percentile, e le matrici risultanti sono state prima binarizzate e poi utilizzate per ricavare i valori di *degree centrality* dei nodi di ogni atlante in ogni banda di frequenza. Sono state infine effettuate delle analisi di similarità delle distribuzioni spaziali dei nodi *hub* sia attraverso gli atlanti che attraverso le frequenze. La ragione dietro il primo obiettivo è da ricercare nell'attuale strategia applicata alla scelta dell'atlante negli studi di *neuroimaging*, la quale ricade spesso su uno dei più frequentemente utilizzati, ad esempio AAL2, senza interrogarsi sui possibili effetti che potrebbe avere sui risultati. Parallelamente al contributo dell'atlante sulla caratterizzazione delle metriche di grafo, si vuole valutare l'effetto che hanno i contributi del segnale BOLD a diverse bande in frequenza, in linea con il crescente numero di ricerche che si stanno svolgendo con lo stesso obiettivo. Dai risultati ottenuti è chiaro che sia la parcellizzazione tramite due atlanti diversi, sia l'estrazione del segnale BOLD a diverse frequenze, provochi una variazione nelle connettività funzionali rilevate e, di conseguenza, nei risultati di *node degree* di ogni parcella. Queste variazioni fanno in modo che il ruolo assunto dai nodi del grafo vari in relazione sia all'atlante applicato, sia alle frequenze analizzate. In uno studio di connettività quindi la scelta dell'atlante non può essere fatta solo sulla base di quelli che sono i

più utilizzati in letteratura, poiché si ha una forte influenza sui risultati finali. Allo stesso modo, analizzare il segnale BOLD nelle tipiche bande di frequenza $0.01-0.10$ Hz o $0.01-0.20$ Hz, potrebbe nascondere il contributo di alcune regioni che emergono come centrali se si analizza una porzione più precisa dello spettro. Se però in buona parte degli studi che si sono focalizzati sulla dipendenza delle metriche di grafo dalle frequenze è stato trovato un certo pattern nell'emersione di alcune regioni in certe bande piuttosto che in altre, in alcuni risultati presentati in questa tesi l'andamento della centralità delle regioni si discosta da quelli presenti nella letteratura. Tale effetto potrebbe variare se si modificasse il livello di analisi da quello di gruppo a quello attraverso i soggetti, dato che l'andamento della connettività funzionale può differire da individuo a individuo. Essendo che non è ancora presente una solida conoscenza su quali regioni emergano maggiormente in certe frequenze piuttosto che in altre, questo tipo di analisi potrebbe rappresentare una possibile direzione per la ricerca futura in questo campo. Inoltre potrebbe essere una strategia valida investigare come varia la distribuzione spaziale dei nodi *hub* in base alle frequenze, analizzando bande di diversa ampiezza. Non è da escludere infatti che le differenze della distribuzione spaziale delle regioni *hub* tra i risultati di questa tesi e il lavoro di riferimento siano dovute al fatto che le frequenze del segnale BOLD sono state analizzate considerando sottobande aventi ampiezza diversa. Infine, effettuare questo tipo di analisi combinando acquisizioni *RfMRI* con altre tecniche di *neuroimaging*, come l'elettroencefalografia o la magnetoencefalografia, potrebbe portare una visione di più ampia sul processo che porta una regione cerebrale a emergere come centrale in una determinata frequenza.

Appendice

Atlante AAL2: regioni e label

| Nome | Label ROI | Area cerebrale | Emisfero |
|----------------------|------------------|--|-----------------|
| Precentral_L | 1 | Giro Precentrale | Sinistro |
| Precentral_R | 2 | Giro Precentrale | Destro |
| Frontal_Sup_2_L | 3 | Giro Frontale Superiore | Sinistro |
| Frontal_Sup_2_R | 4 | Giro Frontale Superiore | Destro |
| Frontal_Mid_2_L | 5 | Giro Frontale Mediale | Sinistro |
| Frontal_Mid_2_R | 6 | Giro Frontale Mediale | Destro |
| Frontal_Inf_Oper_L | 7 | Giro Frontale Inferiore, parte opercolare | Sinistro |
| Frontal_Inf_Oper_R | 8 | Giro Frontale Inferiore, parte opercolare | Destro |
| Frontal_Inf_Tri_L | 9 | Giro Frontale Inferiore, parte triangolare | Sinistro |
| Frontal_Inf_Tri_R | 10 | Giro Frontale Inferiore, parte triangolare | Destro |
| Frontal_Inf_Orb_2_L | 11 | Giro frontale superiore, orbitale mediale | Sinistro |
| Frontal_Inf_Orb_2_R | 12 | Giro frontale superiore, orbitale mediale | Destro |
| Rolandic_Oper_L | 13 | Opercolo di Rolando | Sinistro |
| Rolandic_Oper_R | 14 | Opercolo di Rolando | Destro |
| Supp_Motor_Area_L | 15 | Area Motoria Supplementare | Sinistro |
| Supp_Motor_Area_R | 16 | Area Motoria Supplementare | Destro |
| Olfactory_L | 17 | Corteccia Olfattiva | Sinistro |
| Olfactory_R | 18 | Corteccia Olfattiva | Destro |
| Frontal_Sup_Medial_L | 19 | Giro Frontale Superiore, mediale | Sinistro |
| Frontal_Sup_Medial_R | 20 | Giro Frontale Superiore, mediale | Destro |
| Frontal_Med_Orb_L | 21 | Giro Frontale Superiore, orbitale mediale | Sinistro |
| Frontal_Med_Orb_R | 22 | Giro Frontale Superiore, orbitale mediale | Destro |
| Rectus_L | 23 | Giro Retto | Sinistro |
| Rectus_R | 24 | Giro Retto | Destro |

| | | | |
|-------------------|----|---|----------|
| OFCmed_L | 25 | Giro Orbitofrontale Mediale | Sinistro |
| OFCmed_R | 26 | Giro Orbitofrontale Mediale | Destro |
| OFCant_L | 27 | Giro Orbitofrontale Anteriore | Sinistro |
| OFCant_R | 28 | Giro Orbitofrontale Anteriore | Destro |
| OFCpost_L | 29 | Giro Orbitofrontale Posteriore | Sinistro |
| OFCpost_R | 30 | Giro Orbitofrontale Posteriore | Destro |
| OFClat_L | 31 | Giro Orbitofrontale Laterale | Sinistro |
| OFClat_R | 32 | Giro Orbitofrontale Laterale | Destro |
| Insula_L | 33 | Insula | Sinistro |
| Insula_R | 34 | Insula | Destro |
| Cingulate_Ant_L | 35 | Corteccia Cingolata Anteriore & Giro Paracingolato | Sinistro |
| Cingulate_Ant_R | 36 | Corteccia Cingolata Anteriore & Giro Paracingolato | Destro |
| Cingulate_Mid_L | 37 | Corteccia Cingolata Mediale & Giro Paracingolato | Sinistro |
| Cingulate_Mid_R | 38 | Corteccia Cingolata Mediale & Giro Paracingolato | Destro |
| Cingulate_Post_L | 39 | Giro Cingolato Posteriore | Sinistro |
| Cingulate_Post_R | 40 | Giro Cingolato Posteriore | Destro |
| Hippocampus_L | 41 | Ippocampo | Sinistro |
| Hippocampus_R | 42 | Ippocampo | Destro |
| ParaHippocampal_L | 43 | Paraippocampo | Sinistro |
| ParaHippocampal_R | 44 | Paraippocampo | Destro |
| Amygdala_L | 45 | Amigdala | Sinistro |
| Amygdala_R | 46 | Amigdala | Destro |
| Calcarine_L | 47 | Scissura Calcarina | Sinistro |
| Calcarine_R | 48 | Scissura Calcarina | Destro |
| Cuneus_L | 49 | Cuneo | Sinistro |
| Cuneus_R | 50 | Cuneo | Destro |
| Lingual_L | 51 | Linguala | Sinistro |
| Lingual_R | 52 | Linguala | Destro |
| Occipital_Sup_L | 53 | Giro Occipitale Superiore | Sinistro |
| Occipital_Sup_R | 54 | Giro Occipitale Superiore | Destro |

| | | | |
|----------------------|----|---|----------|
| Occipital_Mid_L | 55 | Giro Occipitale Mediale | Sinistro |
| Occipital_Mid_R | 56 | Giro Occipitale Mediale | Destro |
| Occipital_Inf_L | 57 | Giro Occipitale Inferiore | Sinistro |
| Occipital_Inf_R | 58 | Giro Occipitale Inferiore | Destro |
| Fusiform_L | 59 | Giro Fusiforme | Sinistro |
| Fusiform_R | 60 | Giro Fusiforme | Destro |
| Postcentral_L | 61 | Giro Postcentrale | Sinistro |
| Postcentral_R | 62 | Giro Postcentrale | Destro |
| Parietal_Sup_L | 63 | Giro Parietale Superiore, esclusi giro sopramarginale e angolare | Sinistro |
| Parietal_Sup_R | 64 | Giro Parietale Superiore, esclusi giro sopramarginale e angolare | Destro |
| Parietal_Inf_L | 65 | Giro Parietale Inferiore, esclusi giro sopramarginale e angolare | Sinistro |
| Parietal_Inf_R | 66 | Giro Parietale Inferiore, esclusi giro sopramarginale e angolare | Destro |
| SupraMarginal_L | 67 | Giro Sopramarginale | Sinistro |
| SupraMarginal_R | 68 | Giro Sopramarginale | Destro |
| Angular_L | 69 | Giro Angolare | Sinistro |
| Angular_R | 70 | Giro Angolare | Destro |
| Precuneus_L | 71 | Precuneo | Sinistro |
| Precuneus_R | 72 | Precuneo | Destro |
| Paracentral_Lobule_L | 73 | Lobulo Paracentrale | Sinistro |
| Paracentral_Lobule_R | 74 | Lobulo Paracentrale | Destro |
| Caudate_L | 75 | Nucleo Caudato | Sinistro |
| Caudate_R | 76 | Nucleo Caudato | Destro |
| Putamen_L | 77 | Putamen | Sinistro |
| Putamen_R | 78 | Putamen | Destro |
| Pallidum_L | 79 | Nucleo Lenticolare, Globo Pallido | Sinistro |
| Pallidum_R | 80 | Nucleo Lenticolare, Globo Pallido | Destro |
| Thalamus_L | 81 | Talamo | Sinistro |
| Thalamus_R | 82 | Talamo | Destro |
| Heschl_L | 83 | Giro di Heschl | Sinistro |
| Heschl_R | 84 | Giro di Heschl | Destro |

| | | | |
|---------------------|-----|--|----------|
| Temporal_Sup_L | 85 | Giro Temporale Superiore | Sinistro |
| Temporal_Sup_R | 86 | Giro Temporale Superiore | Destro |
| Temporal_Pole_Sup_L | 87 | Polo Temporale: Giro Temporale Superiore | Sinistro |
| Temporal_Pole_Sup_R | 88 | Polo Temporale: Giro Temporale Superiore | Destro |
| Temporal_Mid_L | 89 | Giro temporale Mediale | Sinistro |
| Temporal_Mid_R | 90 | Giro temporale Mediale | Destro |
| Temporal_Pole_Mid_L | 91 | Polo Temporale: Giro Temporale Mediale | Sinistro |
| Temporal_Pole_Mid_R | 92 | Polo Temporale: Giro Temporale Mediale | Destro |
| Temporal_Inf_L | 93 | Giro temporale Inferiore | Sinistro |
| Temporal_Inf_R | 94 | Giro temporale Inferiore | Destro |
| Cerebelum_Crus1_L | 95 | Crus cerebri | Sinistro |
| Cerebelum_Crus1_R | 96 | Crus cerebri | Destro |
| Cerebelum_Crus2_L | 97 | Crus cerebri | Sinistro |
| Cerebelum_Crus2_R | 98 | Crus cerebri | Destro |
| Cerebelum_3_L | 99 | Cervelletto | Sinistro |
| Cerebelum_3_R | 100 | Cervelletto | Destro |
| Cerebelum_4_5_L | 101 | Cervelletto | Sinistro |
| Cerebelum_4_5_R | 102 | Cervelletto | Destro |
| Cerebelum_6_L | 103 | Cervelletto | Sinistro |
| Cerebelum_6_R | 104 | Cervelletto | Destro |
| Cerebelum_7b_L | 105 | Cervelletto | Sinistro |
| Cerebelum_7b_R | 106 | Cervelletto | Destro |
| Cerebelum_8_L | 107 | Cervelletto | Sinistro |
| Cerebelum_8_R | 108 | Cervelletto | Destro |
| Cerebelum_9_L | 109 | Cervelletto | Sinistro |
| Cerebelum_9_R | 110 | Cervelletto | Destro |
| Cerebelum_10_L | 111 | Cervelletto | Sinistro |
| Cerebelum_10_R | 112 | Cervelletto | Destro |
| Vermis_1_2 | 113 | Verme Cerebellare | |
| Vermis_3 | 114 | Verme Cerebellare | |
| Vermis_4_5 | 115 | Verme Cerebellare | |
| Vermis_6 | 116 | Verme Cerebellare | |
| Vermis_7 | 117 | Verme Cerebellare | |
| Vermis_8 | 118 | Verme Cerebellare | |

| | | |
|-----------|-----|-------------------|
| Vermis_9 | 119 | Verme Cerebellare |
| Vermis_10 | 120 | Verme Cerebellare |

*Tabella A1: atlante AAL2. A sinistra il nome con cui sono identificate le ROI, a destra le rispettive label. Le diciture *_R* e *_L* significano rispettivamente che la regione considerata appartiene all'emisfero destro e all'emisfero sinistro.*

Atlante Schaefer a 100 parcelle: regioni e label

| Nome | Label ROI | Network | Emisfero |
|--------------------|------------------|----------------------|-----------------|
| LH_Vis_1 | 1 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_2 | 2 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_3 | 3 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_4 | 4 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_5 | 5 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_6 | 6 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_7 | 7 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_8 | 8 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_9 | 9 | Visiva | Sinistro |
| LH_SomMot_1 | 10 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_2 | 11 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_3 | 12 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_4 | 13 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_5 | 14 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_6 | 15 | Motoria | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_1 | 16 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_2 | 17 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_3 | 18 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_4 | 19 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_5 | 20 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_6 | 21 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |

| | | | |
|----------------------------|----|-----------------------------|----------|
| LH_DorsAttn_PrCv_1 | 22 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_FEF_1 | 23 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_ParOper_1 | 24 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_FrOperIns_1 | 25 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_FrOperIns_2 | 26 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_PFC1_1 | 27 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_Med_1 | 28 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_Med_2 | 29 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_Med_3 | 30 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_Limbic_OFC_1 | 31 | Limbica | Sinistro |
| LH_Limbic_TempPole_1 | 32 | Limbica | Sinistro |
| LH_Limbic_TempPole_2 | 33 | Limbica | Sinistro |
| LH_Cont_Par_1 | 34 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_PFC1_1 | 35 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_pCun_1 | 36 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_Cing_1 | 37 | Controllo | Sinistro |
| LH_Default_Temp_1 | 38 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_Temp_2 | 39 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_Par_1 | 40 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_Par_2 | 41 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_1 | 42 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_2 | 43 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_3 | 44 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_4 | 45 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_5 | 46 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_6 | 47 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_7 | 48 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_pCunPCC_1 | 49 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_pCunPCC_2 | 50 | Default Mode Network | Sinistro |
| RH_Vis_1 | 51 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_2 | 52 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_3 | 53 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_4 | 54 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_5 | 55 | Visiva | Destro |

| | | | |
|-----------------------------|----|-----------------------------|--------|
| RH_Vis_6 | 56 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_7 | 57 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_8 | 58 | Visiva | Destro |
| RH_SomMot_1 | 59 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_2 | 60 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_3 | 61 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_4 | 62 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_5 | 63 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_6 | 64 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_7 | 65 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_8 | 66 | Motoria | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_1 | 67 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_2 | 68 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_3 | 69 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_4 | 70 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_5 | 71 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_PrCv_1 | 72 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_FEF_1 | 73 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_SalVentAttn_TempOccPar_1 | 74 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_TempOccPar_2 | 75 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_FrOperIns_1 | 76 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_Med_1 | 77 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_Med_2 | 78 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_Limbic_OFC_1 | 79 | Limbica | Destro |
| RH_Limbic_TempPole_1 | 80 | Limbica | Destro |
| RH_Cont_Par_1 | 81 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_Par_2 | 82 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCI_1 | 83 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCI_2 | 84 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCI_3 | 85 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCI_4 | 86 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_Cing_1 | 87 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCmp_1 | 88 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_pCun_1 | 89 | Controllo | Destro |

| | | | |
|-----------------------|-----|----------------------|--------|
| RH_Default_Par_1 | 90 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_Temp_1 | 91 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_Temp_2 | 92 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_Temp_3 | 93 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCv_1 | 94 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCv_2 | 95 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCdPFCm_1 | 96 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCdPFCm_2 | 97 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCdPFCm_3 | 98 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_pCunPCC_1 | 99 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_pCunPCC_2 | 100 | Default Mode Network | Destro |

Tabella A2: atlante Schaefer a 100 parcelle. A sinistra il nome con cui sono identificate le ROI, a destra le rispettive label. Le diciture RH_ e LH_ significano rispettivamente che la regione considerata appartiene all'emisfero destro e all'emisfero sinistro.

Atlante Schaefer a 200 parcelle: regioni e label

| Nome | Label ROI | Network | Emisfero |
|-------------|------------------|----------------|-----------------|
| LH_Vis_1 | 1 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_2 | 2 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_3 | 3 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_4 | 4 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_5 | 5 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_6 | 6 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_7 | 7 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_8 | 8 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_9 | 9 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_10 | 10 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_11 | 11 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_12 | 12 | Visiva | Sinistro |

| | | | |
|--------------------------|----|-----------------------------|----------|
| LH_Vis_13 | 13 | Visiva | Sinistro |
| LH_Vis_14 | 14 | Visiva | Sinistro |
| LH_SomMot_1 | 15 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_2 | 16 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_3 | 17 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_4 | 18 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_5 | 19 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_6 | 20 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_7 | 21 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_8 | 22 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_9 | 23 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_10 | 24 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_11 | 25 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_12 | 26 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_13 | 27 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_14 | 28 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_15 | 29 | Motoria | Sinistro |
| LH_SomMot_16 | 30 | Motoria | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_1 | 31 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_2 | 32 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_3 | 33 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_4 | 34 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_5 | 35 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_6 | 36 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_7 | 37 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_8 | 38 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_9 | 39 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_Post_10 | 40 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_FEF_1 | 41 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_FEF_2 | 42 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_DorsAttn_PrCv_1 | 43 | Attenzionale Dorsale | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_ParOper_1 | 44 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_ParOper_2 | 45 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_ParOper_3 | 46 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |

| | | | |
|----------------------------|----|-----------------------------|----------|
| LH_SalVentAttn_FrOperIns_1 | 47 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_FrOperIns_2 | 48 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_FrOperIns_3 | 49 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_FrOperIns_4 | 50 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_PFC1_1 | 51 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_Med_1 | 52 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_Med_2 | 53 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_SalVentAttn_Med_3 | 54 | Sallience Ventral Attention | Sinistro |
| LH_Limbic_OFC_1 | 55 | Limbica | Sinistro |
| LH_Limbic_OFC_2 | 56 | Limbica | Sinistro |
| LH_Limbic_TempPole_1 | 57 | Limbica | Sinistro |
| LH_Limbic_TempPole_2 | 58 | Limbica | Sinistro |
| LH_Limbic_TempPole_3 | 59 | Limbica | Sinistro |
| LH_Limbic_TempPole_4 | 60 | Limbica | Sinistro |
| LH_Cont_Par_1 | 61 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_Par_2 | 62 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_Par_3 | 63 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_Temp_1 | 64 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_OFC_1 | 65 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_PFC1_1 | 66 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_PFC1_2 | 67 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_PFC1_3 | 68 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_PFC1_4 | 69 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_PFC1_5 | 70 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_pCun_1 | 71 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_Cing_1 | 72 | Controllo | Sinistro |
| LH_Cont_Cing_2 | 73 | Controllo | Sinistro |
| LH_Default_Temp_1 | 74 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_Temp_2 | 75 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_Temp_3 | 76 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_Temp_4 | 77 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_Temp_5 | 78 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_Par_1 | 79 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_Par_2 | 80 | Default Mode Network | Sinistro |

| | | | |
|----------------------|-----|----------------------|----------|
| LH_Default_Par_3 | 81 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_Par_4 | 82 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_1 | 83 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_2 | 84 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_3 | 85 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_4 | 86 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_5 | 87 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_6 | 88 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_7 | 89 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_8 | 90 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_9 | 91 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_10 | 92 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_11 | 93 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_12 | 94 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PFC_13 | 95 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_pCunPCC_1 | 96 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_pCunPCC_2 | 97 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_pCunPCC_3 | 98 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_pCunPCC_4 | 99 | Default Mode Network | Sinistro |
| LH_Default_PHC_1 | 100 | Default Mode Network | Sinistro |
| RH_Vis_1 | 101 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_2 | 102 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_3 | 103 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_4 | 104 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_5 | 105 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_6 | 106 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_7 | 107 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_8 | 108 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_9 | 109 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_10 | 110 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_11 | 111 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_12 | 112 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_13 | 113 | Visiva | Destro |
| RH_Vis_14 | 114 | Visiva | Destro |

| | | | |
|-----------------------------|-----|-----------------------------|--------|
| RH_Vis_15 | 115 | Visiva | Destro |
| RH_SomMot_1 | 116 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_2 | 117 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_3 | 118 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_4 | 119 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_5 | 120 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_6 | 121 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_7 | 122 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_8 | 123 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_9 | 124 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_10 | 125 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_11 | 126 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_12 | 127 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_13 | 128 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_14 | 129 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_15 | 130 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_16 | 131 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_17 | 132 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_18 | 133 | Motoria | Destro |
| RH_SomMot_19 | 134 | Motoria | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_1 | 135 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_2 | 136 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_3 | 137 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_4 | 138 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_5 | 139 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_6 | 140 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_7 | 141 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_8 | 142 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_9 | 143 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_Post_10 | 144 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_FEF_1 | 145 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_FEF_2 | 146 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_DorsAttn_PrCv_1 | 147 | Attenzionale Dorsale | Destro |
| RH_SalVentAttn_TempOccPar_1 | 148 | Sallience Ventral Attention | Destro |

| | | | |
|-----------------------------|-----|-----------------------------|--------|
| RH_SalVentAttn_TempOccPar_2 | 149 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_TempOccPar_3 | 150 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_PrC_1 | 151 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_FrOperIns_1 | 152 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_FrOperIns_2 | 153 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_FrOperIns_3 | 154 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_FrOperIns_4 | 155 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_Med_1 | 156 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_Med_2 | 157 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_SalVentAttn_Med_3 | 158 | Sallience Ventral Attention | Destro |
| RH_Limbic_OFC_1 | 159 | Limbica | Destro |
| RH_Limbic_OFC_2 | 160 | Limbica | Destro |
| RH_Limbic_OFC_3 | 161 | Limbica | Destro |
| RH_Limbic_TempPole_1 | 162 | Limbica | Destro |
| RH_Limbic_TempPole_2 | 163 | Limbica | Destro |
| RH_Limbic_TempPole_3 | 164 | Limbica | Destro |
| RH_Cont_Par_1 | 165 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_Par_2 | 166 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_Par_3 | 167 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_Temp_1 | 168 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCv_1 | 169 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCI_1 | 170 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCI_2 | 171 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCI_3 | 172 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCI_4 | 173 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCI_5 | 174 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCI_6 | 175 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCI_7 | 176 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_pCun_1 | 177 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_Cing_1 | 178 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_Cing_2 | 179 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCmp_1 | 180 | Controllo | Destro |
| RH_Cont_PFCmp_2 | 181 | Controllo | Destro |
| RH_Default_Par_1 | 182 | Default Mode Network | Destro |

| | | | |
|-----------------------|-----|----------------------|--------|
| RH_Default_Par_2 | 183 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_Par_3 | 184 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_Temp_1 | 185 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_Temp_2 | 186 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_Temp_3 | 187 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_Temp_4 | 188 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_Temp_5 | 189 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCv_1 | 190 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCdPFCm_1 | 191 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCdPFCm_2 | 192 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCdPFCm_3 | 193 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCdPFCm_4 | 194 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCdPFCm_5 | 195 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCdPFCm_6 | 196 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_PFCdPFCm_7 | 197 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_pCunPCC_1 | 198 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_pCunPCC_2 | 199 | Default Mode Network | Destro |
| RH_Default_pCunPCC_3 | 200 | Default Mode Network | Destro |

Tabella A3: atlante Schaefer a 200 parcelle. A sinistra il nome con cui sono identificate le ROI, a destra le rispettive label. Le diciture RH_ e LH_ significano rispettivamente che la regione considerata appartiene all'emisfero destro e all'emisfero sinistro.

Atlante Buckner: regioni e label

| Nome | Label ROI | Network |
|-------------|------------------|-----------------------------|
| Network1 | 1 | Visiva |
| Network2 | 2 | Motoria |
| Network3 | 3 | Attenzionale Dorsale |
| Network4 | 4 | Sallience Ventral Attention |
| Network5 | 5 | Limbica |
| Network6 | 6 | Controllo |
| Network7 | 7 | Default Mode Network |

Tabella A4: atlante Buckner. A sinistra il nome con cui sono identificate le ROI, a destra le rispettive label.

Bibliografia

- Aertsen, A. M., G. L. Gerstein, M. K. Habib, e GwtcoPGK Palm. 1989. «Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of " effective connectivity"». *Journal of neurophysiology* 61(5):900–917.
- Aiello, Marco, Elena Salvatore, Arnaud Cachia, Sabina Pappatà, Carlo Cavaliere, Anna Prinster, Emanuele Nicolai, Marco Salvatore, Jean-Claude Baron, e Mario Quarantelli. 2015. «Relationship between simultaneously acquired resting-state regional cerebral glucose metabolism and functional MRI: a PET/MR hybrid scanner study». *Neuroimage* 113:111–21.
- Avants, Brian B., Nicholas J. Tustison, Gang Song, Philip A. Cook, Arno Klein, e James C. Gee. 2011. «A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration». *Neuroimage* 54(3):2033–44.
- Badhwar, AmanPreet, Angela Tam, Christian Dansereau, Pierre Orban, Felix Hoffstaedter, e Pierre Bellec. 2017. «Resting-state network dysfunction in Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis». *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 8:73–85.
- Bastos, André M., e Jan-Mathijs Schoffelen. 2016. «A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls». *Frontiers in systems neuroscience* 9:175.
- Behzadi, Yashar, Khaled Restom, Joy Liau, e Thomas T. Liu. 2007. «A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI». *Neuroimage* 37(1):90–101.
- Bertoldo, Alessandra. 2012.«Appunti del corso di neuroingegneria. Università degli Studi di Padova.»
- Betzal, Richard F., Lisa Byrge, Ye He, Joaquín Goñi, Xi-Nian Zuo, e Olaf Sporns. 2014. «Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan». *Neuroimage* 102:345–57.
- Biswal, Bharat B., Joel Van Kylen, e James S. Hyde. 1997. «Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps». *NMR in Biomedicine* 10(4-5):165–70.
- Biswal, Bharat, F. Zerrin Yetkin, Victor M. Haughton, e James S. Hyde. 1995. «Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI». *Magnetic resonance in medicine* 34(4):537–41.
- Blondel, Vincent D., Jean-Loup Guillaume, Renaud Lambiotte, e Etienne Lefebvre. 2008. «Fast unfolding of communities in large networks». *Journal of statistical mechanics: theory and experiment* 2008(10):P10008.
- Boccaletti, Stefano, Vito Latora, Yamir Moreno, Martin Chavez, e D. U. Hwang. 2006. «Complex networks: Structure and dynamics». *Physics reports* 424(4–5):175–308.

- Bordier, Cécile, Carlo Nicolini, e Angelo Bifone. 2017. «Graph analysis and modularity of brain functional connectivity networks: searching for the optimal threshold». *Frontiers in neuroscience* 11:441.
- Buckner, Randy L., Fenna M. Krienen, Angela Castellanos, Julio C. Diaz, e BT Thomas Yeo. 2011. «The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity». *Journal of neurophysiology* 106(5):2322–45.
- Buckner, Randy L., Jorge Sepulcre, Tanveer Talukdar, Fenna M. Krienen, Hesheng Liu, Trey Hedden, Jessica R. Andrews-Hanna, Reisa A. Sperling, e Keith A. Johnson. 2009. «Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease». *Journal of neuroscience* 29(6):1860–73.
- Buckner, Randy L., e Justin L. Vincent. 2007. «Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations». *Neuroimage* 37(4):1091–96.
- Bullmore, Ed, Anna Barnes, Danielle S. Bassett, Alex Fornito, Manfred Kitzbichler, David Meunier, e John Suckling. 2009. «Generic aspects of complexity in brain imaging data and other biological systems». *Neuroimage* 47(3):1125–34.
- Bullmore, Ed, e Olaf Sporns. 2009. «Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems». *Nature reviews neuroscience* 10(3):186–98.
- Buxton, Richard B. 2009. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques*. Cambridge University Press.
- Buzsaki, Gyorgy, e Andreas Draguhn. 2004. «Neuronal oscillations in cortical networks». *science* 304(5679):1926–29.
- Cao, Miao, Hao Huang, Yun Peng, Qi Dong, e Yong He. 2016. «Toward developmental connectomics of the human brain». *Frontiers in neuroanatomy* 10:25.
- Chan, Micaela Y., Denise C. Park, Neil K. Savalia, Steven E. Petersen, e Gagan S. Wig. 2014. «Decreased segregation of brain systems across the healthy adult lifespan». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111(46):E4997–5006.
- Cole, Michael W., Genevieve J. Yang, John D. Murray, Grega Repovš, e Alan Anticevic. 2016. «Functional connectivity change as shared signal dynamics». *Journal of neuroscience methods* 259:22–39.
- Contreras, Joey A., Joaquín Goñi, Shannon L. Risacher, Enrico Amico, Karmen Yoder, Mario Dzemidzic, John D. West, Brenna C. McDonald, Martin R. Farlow, e Olaf Sporns. 2017. «Cognitive complaints in older adults at risk for Alzheimer's disease are associated with altered resting-state networks». *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 6:40–49.
- Damoiseaux, Jessica S., SARB Rombouts, Frederik Barkhof, Philip Scheltens, Cornelis J. Stam, Stephen M. Smith, e Christian F. Beckmann. 2006. «Consistent resting-state networks across healthy subjects». *Proceedings of the national academy of sciences* 103(37):13848–53.
- van Eimeren, Thilo, Oury Monchi, Benedicte Ballanger, e Antonio P. Strafella. 2009. «Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study». *Archives of neurology* 66(7):877–83.

- Evans, Alan C., Andrew L. Janke, D. Louis Collins, e Sylvain Baillet. 2012. «Brain templates and atlases». *Neuroimage* 62(2):911–22.
- Finn, Emily S., Xilin Shen, Dustin Scheinost, Monica D. Rosenberg, Jessica Huang, Marvin M. Chun, Xenophon Papademetris, e R. Todd Constable. 2015. «Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity». *Nature neuroscience* 18(11):1664–71.
- Fox, Michael D., e Marcus E. Raichle. 2007. «Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging». *Nature reviews neuroscience* 8(9):700–711.
- Fox, Michael D., Abraham Z. Snyder, Justin L. Vincent, Maurizio Corbetta, David C. Van Essen, e Marcus E. Raichle. 2005. «The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102(27):9673–78.
- Fransson, Peter. 2005. «Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis». *Human brain mapping* 26(1):15–29.
- Friston, K. J., L. G. Ungerleider, P. Jezzard, e R. Turner. 1994. «Characterizing modulatory interactions between areas V1 and V2 in human cortex: A new treatment of functional MRI data». *Human Brain Mapping* 2(4):211–24.
- Friston, Karl J. 1994. «Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis». *Human brain mapping* 2(1-2):56–78.
- Friston, Karl J., Chris D. Frith, Peter F. Liddle, e Richard SJ Frackowiak. 1993. «Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets». *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 13(1):5–14.
- Gawryluk, Jodie R., Erin L. Mazerolle, e Ryan CN D’Arcy. 2014. «Does functional MRI detect activation in white matter? A review of emerging evidence, issues, and future directions». *Frontiers in neuroscience* 8:239.
- Gusnard, Debra A., e Marcus E. Raichle. 2001. «Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain». *Nature reviews neuroscience* 2(10):685–94.
- Habas, Christophe. 2021. «Functional connectivity of the cognitive cerebellum». *Frontiers in Systems Neuroscience* 15:642225.
- van der Hoorn, Pim, e Nelly Litvak. 2013. «Degree-degree correlations in directed networks with heavy-tailed degrees». *arXiv preprint arXiv:1310.6528*.
- Jenkinson, Mark, Christian F. Beckmann, Timothy EJ Behrens, Mark W. Woolrich, e Stephen M. Smith. 2012. «Fsl». *Neuroimage* 62(2):782–90.
- Jones, Tyler B., Peter A. Bandettini, Lauren Kenworthy, Laura K. Case, Shawn C. Milleville, Alex Martin, e Rasmus M. Birn. 2010. «Sources of group differences in functional connectivity: an investigation applied to autism spectrum disorder». *Neuroimage* 49(1):401–14.
- Josephs, Oliver, e Richard NA Henson. 1999. «Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization». *Philosophical transactions of the royal society of london. series b: biological sciences* 354(1387):1215–28.

- Joyce, Karen E., Paul J. Laurienti, Jonathan H. Burdette, e Satoru Hayasaka. 2010. «A new measure of centrality for brain networks». *PLoS one* 5(8):e12200.
- Kawabata, Kazuya, Epifanio Bagarinao, Hirohisa Watanabe, Satoshi Maesawa, Daisuke Mori, Kazuhiro Hara, Reiko Ohdake, Michihito Masuda, Aya Ogura, e Toshiyasu Kato. 2022. «Functional connector hubs in the cerebellum». *NeuroImage* 257:119263.
- Krishnan, Giri P., Oscar C. González, e Maxim Bazhenov. 2018. «Origin of slow spontaneous resting-state neuronal fluctuations in brain networks». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(26):6858–63.
- Laird, Angela R., Simon B. Eickhoff, Karl Li, Donald A. Robin, David C. Glahn, e Peter T. Fox. 2009. «Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling». *Journal of Neuroscience* 29(46):14496–505.
- Li, Meiling, Danhong Wang, Jianxun Ren, Georg Langs, Sophia Stoecklein, Brian P. Brennan, Jie Lu, Huafu Chen, e Hesheng Liu. 2019. «Performing group-level functional image analyses based on homologous functional regions mapped in individuals». *PLoS Biology* 17(3):e2007032.
- Liang, Xia, Qihong Zou, Yong He, e Yihong Yang. 2013. «Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110(5):1929–34.
- Liao, Xu-Hong, Ming-Rui Xia, Ting Xu, Zheng-Jia Dai, Xiao-Yan Cao, Hai-Jing Niu, Xi-Nian Zuo, Yu-Feng Zang, e Yong He. 2013. «Functional brain hubs and their test–retest reliability: a multiband resting-state functional MRI study». *Neuroimage* 83:969–82.
- Logothetis, N., J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, e A. Oeltermann. 2001. «fMRI sinyalinin temelinin nörofizyolojik incelenmesi». *Doğa* 412:150–57.
- Lowe, Mark J., Mario Dzemidzic, Joseph T. Lurito, Vincent P. Mathews, e Micheal D. Phillips. 2000. «Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections». *Neuroimage* 12(5):582–87.
- Mathews, Paul M., e Peter Jezzard. 2004. «Functional magnetic resonance imaging». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75(1):6–12.
- Mueller, Sophia, Danhong Wang, Michael D. Fox, BT Thomas Yeo, Jorge Sepulcre, Mert R. Sabuncu, Rebecca Shafee, Jie Lu, e Hesheng Liu. 2013. «Individual variability in functional connectivity architecture of the human brain». *Neuron* 77(3):586–95.
- Myers, Leann, e Maria J. Sirois. 2004. «Spearman correlation coefficients, differences between». *Encyclopedia of statistical sciences* 12.
- Ogawa, Seiji, Tso-Ming Lee, Alan R. Kay, e David W. Tank. 1990. «Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.» *proceedings of the National Academy of Sciences* 87(24):9868–72.

- Palombit, Alessandro, Erica Silvestri, Tommaso Volpi, Marco Aiello, Diego Cecchin, Alessandra Bertoldo, e Maurizio Corbetta. 2022. «Variability of regional glucose metabolism and the topology of functional networks in the human brain». agosto 15.
- Penny, William D., Karl J. Friston, John T. Ashburner, Stefan J. Kiebel, e Thomas E. Nichols. 2011. *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*. Elsevier.
- Penttonen, Markku, e György Buzsáki. 2003. «Natural logarithmic relationship between brain oscillators». *Thalamus & Related Systems* 2(2):145–52.
- Perino, Michael T., Michael J. Myers, Muriah D. Wheelock, Qiongru Yu, Jennifer C. Harper, Megan F. Manhart, Evan M. Gordon, Adam T. Eggebrecht, Daniel S. Pine, e Deanna M. Barch. 2021. «Whole-brain resting-state functional connectivity patterns associated with pediatric anxiety and involuntary attention capture». *Biological Psychiatry Global Open Science* 1(3):229–38.
- Pholme. 2022. «Six centrality measures applied to the same random geometric graph.»
- Poldrack, Russell A. 2007. «Region of interest analysis for fMRI». *Social cognitive and affective neuroscience* 2(1):67–70.
- Power, Jonathan D., Bradley L. Schlaggar, Christina N. Lessov-Schlaggar, e Steven E. Petersen. 2013. «Evidence for hubs in human functional brain networks». *Neuron* 79(4):798–813.
- Qian, Long, Yi Zhang, Li Zheng, Yuqing Shang, Jia-Hong Gao, e Yijun Liu. 2015. «Frequency dependent topological patterns of resting-state brain networks». *PloS one* 10(4):e0124681.
- Raichle, Marcus E., Ann Mary MacLeod, Abraham Z. Snyder, William J. Powers, Debra A. Gusnard, e Gordon L. Shulman. 2001. «A default mode of brain function». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98(2):676–82.
- Riedl, Valentin, Katarzyna Bienkowska, Carola Strobel, Masoud Tahmasian, Timo Grimmer, Stefan Förster, Karl J. Friston, Christian Sorg, e Alexander Drzezga. 2014. «Local activity determines functional connectivity in the resting human brain: a simultaneous FDG-PET/fMRI study». *Journal of neuroscience* 34(18):6260–66.
- Ries, Anja, Matthew Hollander, Sarah Glim, Chun Meng, Christian Sorg, e Afra Wohlschläger. 2019. «Frequency-dependent spatial distribution of functional hubs in the human brain and alterations in major depressive disorder». *Frontiers in human neuroscience* 13:146.
- Rolls, Edmund T., Chu-Chung Huang, Ching-Po Lin, Jianfeng Feng, e Marc Joliot. 2020. «Automated anatomical labelling atlas 3». *Neuroimage* 206:116189.
- Rolls, Edmund T., Marc Joliot, e Nathalie Tzourio-Mazoyer. 2015. «Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas». *Neuroimage* 122:1–5.
- Rosenblatt, Murray. 1956. «A central limit theorem and a strong mixing condition». *Proceedings of the national Academy of Sciences* 42(1):43–47.
- Rubinov, Mikail, e Olaf Sporns. 2010. «Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations». *Neuroimage* 52(3):1059–69.

- Salvador, Raymond, A. Martinez, Edith Pomarol-Clotet, J. Gomar, Fidel Vila, Salvador Sarró, Antoni Capdevila, e E. Bullmore. 2008. «A simple view of the brain through a frequency-specific functional connectivity measure». *Neuroimage* 39(1):279–89.
- Schaefer, Alexander, Ru Kong, Evan M. Gordon, Timothy O. Laumann, Xi-Nian Zuo, Avram J. Holmes, Simon B. Eickhoff, e BT Thomas Yeo. 2018. «Local-global parcellation of the human cerebral cortex from intrinsic functional connectivity MRI». *Cerebral cortex* 28(9):3095–3114.
- Simpson, Sean L., F. DuBois Bowman, e Paul J. Laurienti. 2013. «Analyzing complex functional brain networks: fusing statistics and network science to understand the brain». *Statistics surveys* 7:1.
- Song, Ming, Yuan Zhou, Jun Li, Yong Liu, Lixia Tian, Chunshui Yu, e Tianzi Jiang. 2008. «Brain spontaneous functional connectivity and intelligence». *Neuroimage* 41(3):1168–76.
- Sporns, Olaf, Christopher J. Honey, e Rolf Kötter. 2007. «Identification and classification of hubs in brain networks». *PloS one* 2(10):e1049.
- Stam, Cornelis J., e Jaap C. Reijneveld. 2007. «Graph theoretical analysis of complex networks in the brain». *Nonlinear biomedical physics* 1(1):1–19.
- Stephan, K. E., K. J. Friston, e L. R. Squire. 2009. «Functional connectivity».
- Stephan, Klaas Enno, e Alard Roebroeck. 2012. «A short history of causal modeling of fMRI data». *Neuroimage* 62(2):856–63.
- Thompson, William Hedley, e Peter Fransson. 2015. «The frequency dimension of fMRI dynamic connectivity: Network connectivity, functional hubs and integration in the resting brain». *Neuroimage* 121:227–42.
- Tong, Yunjie, Lia M. Hocke, e Blaise B. Frederick. 2019. «Low frequency systemic hemodynamic “noise” in resting state BOLD fMRI: characteristics, causes, implications, mitigation strategies, and applications». *Frontiers in neuroscience* 13:787.
- Tustison, Nicholas J., Brian B. Avants, Philip A. Cook, Yuanjie Zheng, Alexander Egan, Paul A. Yushkevich, e James C. Gee. 2010. «N4ITK: improved N3 bias correction». *IEEE transactions on medical imaging* 29(6):1310–20.
- Tzourio-Mazoyer, Nathalie, Brigitte Landeau, Dimitri Papathanassiou, Fabrice Crivello, Octave Etard, Nicolas Delcroix, Bernard Mazoyer, e Marc Joliot. 2002. «Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain». *Neuroimage* 15(1):273–89.
- Van Den Heuvel, Martijn P., e Alex Fornito. 2014. «Brain networks in schizophrenia». *Neuropsychology review* 24(1):32–48.
- Van Den Heuvel, Martijn P., e Hilleke E. Hulshoff Pol. 2010. «Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity». *European neuropsychopharmacology* 20(8):519–34.
- Wang, Jinhui, Xinian Zuo, e Yong He. 2010. «Graph-based network analysis of resting-state functional MRI». *Frontiers in systems neuroscience* 16.

- Wang, Lei, Xiaodan Chen, Yuehua Xu, Miao Cao, Xuhong Liao, e Yong He. 2022. «Frequency-Resolved Connectome Hubs and Their Test-Retest Reliability in the Resting Human Brain». *Neuroscience Bulletin* 38(5):519–32.
- Yao, Zhijun, Bin Hu, Yuanwei Xie, Philip Moore, e Jiaxiang Zheng. 2015. «A review of structural and functional brain networks: small world and atlas». *Brain informatics* 2(1):45–52.
- Yeo, BT Thomas, Fenna M. Krienen, Jorge Sepulcre, Mert R. Sabuncu, Danial Lashkari, Marisa Hollinshead, Joshua L. Roffman, Jordan W. Smoller, Lilla Zöllei, e Jonathan R. Polimeni. 2011. «The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity». *Journal of neurophysiology*.
- Zou, Kelly H., Simon K. Warfield, Aditya Bharatha, Clare MC Tempany, Michael R. Kaus, Steven J. Haker, William M. Wells III, Ferenc A. Jolesz, e Ron Kikinis. 2004. «Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index1: scientific reports». *Academic radiology* 11(2):178–89.